

Neurologie pro praxi

2025

3

www.solen.cz | www.neurologiepropraxi.cz | ISSN 1213-1814 | Ročník 26 | 2025

HLAVNÍ TÉMA – SKLERÓZA MULTIPLEX – IMUNODEPLÉCIA A IMUNOREKONŠTRUKČNÁ LIEČBA

Trvalá imunomodulácia a trvalá imunosupresia verzus rekonštitučná terapia sclerosis multiplex

Hodnocení účinnosti léčby roztroušené sklerózy v praxi, vývoj konceptu NEDA

IAT + AHSCT – postavení vysokodávkované imunoablativní léčby s autologní transplantací hematopoetických kmenových buněk u pacientů s roztroušenou sklerózou

Zmeny v patofyziológii roztrúsenej sklerózy sú závislé od veku:
postupy v liečbe DMT u pacientov nad 55 rokov

Dopad imunosupresívnej liečby na imunitný systém pacienta s roztrúsenou sklerózou

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Současné možnosti profylaktické léčby migrény

Amyotrofická laterální skleróza: aktuální doporučení k diagnostice a terapii

Poruchy spánku u neurologických onemocnění

Posttraumatická bolest hlavy

Z POMEZÍ NEUROLOGIE

Výživa u akutních stavů v neurologii

Úzkostné poruchy při epilepsii

Léčba relabující roztroušené sklerózy*

**PRO ŠIROKOU
POPULACI PACIENTŮ¹**

**ŽIVOT SE NETOČÍ
JEN KOLEM RS**

**Vysoká účinnost
u dosud neléčených
pacientů po první atace²**

**Časný nástup
účinku³**

**Bezpečnost a snadné
podávání⁴⁻⁶**

**Bez rizik kontinuální
imunosuprese^{4,5}**

Obrázek balení přípravku je pouze ilustrační.

* MAVENCLAD je indikován k léčbě dospělých pacientů s vysocí aktivní relabující roztroušenou sklerózou (RS), definovanou na základě klinických charakteristik nebo pomocí zobrazovacích metod⁶

¹ www.sukl.cz, Sp. zn.: SUKLS24549/2023, rozhodnutí ze dne 3. 7. 2023; ² Leist TP, Comi G, Cree BA, et al. Effect of oral cladribine on time to conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with a first demyelinating event (ORACLE MS): a phase 3 randomised trial. *Lancet Neurol.* 2014;13(3):257-267. doi:10.1016/S1474-4422(14)70005-5; ³ De Stefano N, et al. Poster presented at: ECTRIMS 2022 [P717]; ⁴ Giovannoni G, Matthews J. Cladribine Tablets for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Clinician's Review. *Neural Ther.* 2022;11:571-595 doi.org/10.1007/s40120-022-00339-7; ⁵ Giovannoni G, Leist T, Jack D, Galazka A, Nolling A. Post-Approval Safety of Cladribine Tablets in the Treatment of Patients With Multiple Sclerosis: 2023 Update. Poster presented at: 2023 Middle East North Africa Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (MENACTRIMS); 8-9 December 2023; Abu Dhabi, UAE; ⁶ MAVENCLAD EU SmPC



Zkrácená informace o přípravku MAVENCLAD® (cladribinum)

Název přípravku a složení: MAVENCLAD® 10 mg tablety. Jedna tableta obsahuje cladribinum 10 mg. **Indikace:** Přípravek MAVENCLAD® je indikován k léčbě dospělých pacientů s vysocí aktivní relabující roztroušenou sklerózou (RS), definovanou na základě klinických charakteristik nebo pomocí zobrazovacích metod. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: lymfopenie. Časté: snížení počtu neutrofilů, labiální herpes, dermatomální herpes zoster, vyrážka, alopecie. Ostatní nežádoucí účinky byly hlášeny v nižších frekvencích. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená kumulativní dávka přípravku MAVENCLAD® je 3,5 mg/kg tělesné hmotnosti v průběhu 2 let podávána jako 1 léčebný pulz v dávce 1,75 mg/kg za rok. Každý léčebný pulz zahrnuje 2 týdny léčby, jeden na začátku prvního měsíce a jeden na začátku druhého měsíce příslušného léčebného roku. Je-li to z lékařského pohledu nutné (např. než se hladina lymfocytů upraví), může se léčebný pulz v roce 2 odložit až o 6 měsíců. Každý léčebný týden zahrnuje 4 nebo 5 dnů, během kterých dostane pacient 10 mg nebo 20 mg (jednu nebo dvě tablety) v jedné denní dávce v závislosti na tělesné hmotnosti. Po dokončení 2 léčebných pulzů není nutná žádná další léčba cladribinem během 3. a 4. roku. Opakované zahájení léčby po 4. roce nebylo hodnoceno. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku, infekce virem lidské imunodeficiency, aktivní chronická infekce (tuberkulóza nebo hepatitida), zahájení léčby cladribinem u imunokompromitovaných pacientů, včetně pacientů dostávajících v současné době imunosupresivní nebo myelosupresivní léčbu, aktivní malignita, středně těžká nebo těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu <60 ml/min), těhotenství a kojení.

Těhotenství a kojení: Zkušenosti získané u člověka s jinými látkami inhibujícími syntézu DNA naznačují, že cladribin podávaný během těhotenství by mohl způsobit vrozené vady. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu. Omezené údaje z případových zpráv ukázaly, že se cladribin vylučuje do lidského mateřského mléka. Vzhledem k možným závažným nežádoucím účinkům u kojených dětí je kojení během léčby přípravkem MAVENCLAD® a 1 týden po poslední dávce kontraindikováno. **Uchovávání:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Velikost balení: Blistr z orientovaného polyamidu (OPA)/aluminia (Al)/polyvinylchloridu (PVC) – aluminia (Al), zatavený do kartonové krabičky a upevněný do dětského bezpečnostního vnějšího obalu. Velikost balení: 1, 4, 5, 6, 7 nebo 8 tablet. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. **Registrační čísla:** EU/1/17/1212/001, 002, 003, 004, 005, 006. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Europe B.V., Amsterdam, Nizozemsko. **Datum poslední revize textu:** 04/2025. Lék je vydáván pouze na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného pojištění. Před předepsáním léku si, prosím, přečtěte úplnou informaci o přípravku, kterou poskytneme na adrese společnosti Merck spol. s r.o.

MERCK spol. s r.o.

Na Hřebenech II 1718/10, 140 00 Praha 4 | telefon: +420 272 084 211
www.merck.cz | www.medimerck.cz | CZ-MAV-00233

Skleróza multiplex – imunodeplécia a imunorekonštrukčná liečba

prof. MUDr. Jarmila Szilasiová, PhD. – editorka hlavnej témy

Neurologická klinika LF UPJŠ a UNLP Košice

Vážené kolegyně a vážení kolegovia, v aktuálnom čísle časopisu sme pre Vás pripravili informácie o niektorých nových aspektoch a súčasnom pohľade na liečbu roztrúsenej sklerózy (RS). Ochorenie môže viesť napriek liečbe k závažnému trvalému neurologickému deficitu, preto je včasná a agresívna liečba kľúčovou. Liečebné postupy u RS v posledných piatich rokoch prešli dynamickými zmenami príchodom nových liekov, zlepšením hodnotenia účinnosti liečby a možných očakávaní v reálnej praxi. Naši pacienti majú dostupnú liečbu preparátmi DMT (Disease modifying therapy) od roku 2000, niektorí sú liečení imunosupresiou vyše 23 rokov, s významným dopadom na ich imunitu.

Najväčšiu časť populácie pacientov s RS tvoria pacienti s relapsujúcou-remitujúcou formou, u ktorej dominujú zápalové procesy v CNS, no súčasne už od začiatku prebieha neurodegeneratívny proces a strata axónov a neurónov. Cieľom liečby je zastaviť, alebo aspoň významne redukovať zápalové procesy už v úvode choroby a tak predísť trvalej invalidizácii pacienta. Väčšina nových terapií RS je zameraná na populáciu pacientov s relapsujúcou formou choroby. V súčasnosti disponujeme viac ako 18 liekmi DMT s odlišným mechanizmom účinku, účinnosťou na relapsy, MR aktivitu a stupeň zneschopnenia (disability) pacientov. Zasahujú na rôznej úrovni v zastavení zápalového procesu, väčšina z nich pôsobí v periférnej krvi selektívne na krvné bunky, mediátory zápalu, adhezívne molekuly endotelu, niektoré lieky prechádzajú hemato-

encefalickou bariérou do kompartmentu CNS a ovplyňujú tu B lymfocyty a gliové bunky, hlavne aktivovanú mikrogliu. Zavedenie nových imunosupresív s vysokou účinnosťou (HET, High efficacy therapy) významne mení stratégie liečby, s dôrazom na včasné použitie liekov HET – DMT s vysokou účinnosťou, ktoré majú z dlhodobého hľadiska potenciál zabrániť nárastu zneschopnenia pacienta. Vysokoúčinné terapie spochybňujú „tradičný spôsob“ udržiavacej eskalačnej liečby DMT a tiež vyvolávajú mnohé nové otázky o tom, ako hodnotiť aktivitu choroby pri danej liečbe na individuálnej úrovni. Naším cieľom nebolo podať vyčerpávajúce informácie o všetkých novinkách posledných rokov, ale zamerali sme sa hlavne na praktické aspekty liečby.

Docentka Kantorová v článku uvádza súčasné pohľady na imunomodulačnú, imunosupresívnu a imunorekonštitučnú liečbu RS, venuje sa súčasným postupom v DMT, stratégiám (eskalačná versus indukčná) v liečbe a výberu lieku, ich výhodám i nevýhodám. Profesorka Kubala Havrdová sa venuje problematike hodnotenia aktivity RS, najmä v kontexte optimálnej odpovede pacienta na liečbu DMT, popisuje akými nástrojmi sme schopní objektívne zhodnotiť zastavenie či spomalenie aktivity choroby a progresie disability, uvádza výhody i úskalí konceptu NEDA (No Evidence of Disease Activity), ktorý sa dostal do popredia v hodnotení účinnosti DMT i ako cenný prediktor pre individuálny ďalší vývoj choroby. V časti, ktorú pripravil docent Hradílek sa dočítate o „znovunájdenej“ metóde liečby RS pomocou vysokodávkovanej imu-

noablatívnej liečby s autológou transplantáciou hematopoetických kmeňových buniek (AH SCT), ktorá sa využíva na mnohých českých i slovenských RS centrách, ako jeden z vysoko účinných prístupov u pacientov nedostatočne odpovedajúcich na dostupné lieky skupiny DMT. Doktorka Hančinová vo svojom článku rozoberá úskalí liečby pacientov nad 50 rokov, tzv. kategóriu „starších“ pacientov, ktorí sú liečení takmer 20 rokov a predstavujú veľkú časť populácie pacientov v našich ambulanciách. Rozoberá s tým súvisiace otázky účinnosti preparátov DMT, bezpečnosti, liekmi indukovaných imunodeficitov, rizika infekcií, vzniku malignít, a pod. Súvisia s tým aj otázky vysadenia DMT u starších pacientov „bez aktivity“ choroby. Profesor Jeseňák z pohľadu imunológa upozorňuje vo svojom článku na dôležité aspekty imunointervenčnej liečby, ktorá markantne zlepšila prognózu pacientov, ale prináša zmeny v imunostatuse pacienta, na ktoré musíme reagovať. Jedná sa o liečbou indukovanú lymfopéniu a hypogamaglobulinémiu, s rizikom častejších bežných ale i oportúnnych infekcií, reaktívacie latentných a zhoršením chronických infekcií. Títo pacienti, a je ich nemálo, si vyžadujú osobitný prístup a preventívne opatrenia, ako je vakcinácia.

Tí z vás, ktorí liečite pacientov s RS určite nájdete podnetné zaujímavé nové informácie, ktoré zlepšia Váš pohľad na liečbu pacientov. Všetky príspevky boli starostlivo pripravené s dôrazom na využiteľnosť vo Vašej každodennej praxi. Prajem Vám príjemné čítanie.

prof. MUDr. Jarmila Szilasiová, PhD.

jarmila.szilasiova@upjs.sk

SLOVO ÚVODEM

- 179** prof. MUDr. Jarmila Szilasiová, PhD.
Skleróza multiplex – imunodeplécia a imunorekonštrukčná liečba

HLAVNÍ TÉMA – SKLERÓZA MULTIPLEX – IMUNODEPLÉCIA A IMUNOREKONŠTRUKČNÁ LIEČBA

- 185** doc. MUDr. Ema Kantorová, PhD.
Trvalá imunomodulácia a trvalá imunosupresia verus rekonštitučná terapia sclerosis multiplex
- 192** prof. MUDr. Eva Kubala Havrdová, DrSc.
Hodnocení účinnosti léčby roztroušené sklerózy v praxi, vývoj konceptu NEDA
- 197** doc. MUDr. Pavel Hradílek, Ph.D.
IAT + AHSCT – postavení vysokodávkované imunoablativní léčby s autologní transplantací hematopoetických kmenových buněk u pacientů s roztroušenou sklerózou
- 202** MUDr. Viera Hančinová
Zmeny v patofyziológii roztrúsenej sklerózy sú závislé od veku: postupy v liečbe DMT u pacientov nad 55 rokov
- 206** prof. MUDr. Mgr. Miloš Jeseňák, PhD., MBA, MHA, Dott.Ric., FAAGAI, prof. MUDr. Jarmila Szilasiová, PhD.
Dopad imunosupresívnej liečby na imunitný systém pacienta s roztrúsenou sklerózou

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- 212** MUDr. Jolana Mračková, Ph.D.
Současné možnosti profylaktické léčby migrény
- 217** doc. MUDr. Eva Vlčková, Ph.D., MUDr. Adam Betík
Amiotrofická laterální skleróza: aktuální doporučení k diagnostice a terapii
- 225** doc. MUDr. Jitka Bušková, Ph.D.
Poruchy spánku u neurologických onemocnění
- 230** doc. MUDr. Zbyšek Pavelek, Ph.D.
Posttraumatická bolest hlavy

Z POMEZÍ NEUROLOGIE

- 234** MUDr. Michal Šenkyřík
Výživa u akutních stavů v neurologii
- 240** MUDr. Dominika Jarčušková, PhD., MUDr. Aneta Bednářová, PhD.
Úzkostné poruchy pri epilepsii

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, e-mail: cz-info@sanofi.com
Určeno pro odbornou veřejnost. MAT-CZ-2500081-1.0-01/2025.

sanofi

TRENDY V NEUROFARMAKOTERAPII

- 244** MUDr. Kristýna Janotová, MUDr. Zdeněk Kunáš, doc. MUDr. Svatopluk Ostrý, Ph.D.
Mohu řídit kamion? – very late-onset Friedreichova ataxie
- 249** MUDr. Evgeni Kavrakov
Jak pacientka a neurologové dokázali zvítězit nad chronickou formou cluster headache – případ z naší praxe

SDĚLENÍ Z PRAXE

- 253** MUDr. Matyáš Sýkora, RNDr. Eva Parobková, Ph.D., prof. MUDr. Robert Rusina, Ph.D., prof. MUDr. Radoslav Matěj, Ph.D.
I neobvyčejné věci mohou být obyčejnými: případ vaskulárně-karenčního postižení napodobujícího atypickou neurodegeneraci

FIREMNÍ INFORMACE

- 258** MUDr. Jiří Havel, MSc.
Léčba hypomagnezemie jako možné příčiny některých symptomů neurologických poruch



FACEBOOK

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

@SolenMedicalEducation



INSTAGRAM

https://www.instagram.com/solen_cz/

@solen_cz



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



5.

dny praktické neurologie

18.–19. 9. 2025
ÚSTÍ NAD LABEM

AKREDITACE

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

GARANTKY ODBORNÉHO PROGRAMU

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

REGISTRAČNÍ POPLATEK

- při registraci do 31. 7. 2025: **1 200 Kč**
- od 1. 8. 2025: **1 500 Kč**
- při registraci na místě: **1 700 Kč**
- **40% sleva** pro lékaře do 35 let

POŘADATEL A KONTAKT

- společnost SOLEN, s. r. o., ve spolupráci s Neurologickým oddělením Nemocnice Teplice a s Neurologickým oddělením Nemocnice Ústí nad Labem
- Ing. Dominika Reková
770 158 643, rekova@solen.cz

Registrace a další informace na
www.neuusti.cz

SOLEN MEDICAL EDUCATION



ODBORNÝ PROGRAM

ČTVRTEK 18. 9. 2025

13.00 Slavnostní zahájení

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

Demence

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

- **Neurodegenerativní demence z pohledu kognitivní neurologie** – prof. MUDr. Robert Rusina, Ph.D.
- **Komentované kazuistiky** – koordinátorky MUDr. Štěpánka Brušáková, Ph.D., MBA, MUDr. Marta Vachová
- **Kulatý stůl – moderovaná diskuze**

Poruchy spánku

odborný garant prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc.

- **Myotonická dystrofie a spánek** – MUDr. Simona Dostálová, Ph.D.
- **Poruchy spánku a CMP** – MUDr. Kamil Slowik
- **Když Parkinsonova nemoc začne ve spánku** – prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc.

Letem světem neurologie

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

PÁTEK 19. 9. 2025

CMP

odborný garant MUDr. Ing. David Černík, Ph.D., MBA

- **Vaskulitidy CNS** – doc. MUDr. Aleš Tomek, Ph.D.
- **Míšní ischemie** – MUDr. David Černík, Ph.D., MBA
- **Timing elektivní operace po prodělané ischemické CMP** – MUDr. Jiří Neumann, FESO
- **Endovaskulární terapie u trombózy splavů** – MUDr. Filip Cihlář, Ph.D.
- **CEA po mechanické tromboektomii** – prof. MUDr. Martin Sameš, CSc.

Postižení nervů lumbosakrálního plexu

odborný garant MUDr. Štěpánka Brušáková, Ph.D., MBA

- **Diabetická amyotrofie lumbosakrálního plexu: klinický obraz a diagnostické postupy** – MUDr. Jiří Ceé
- **Postižení nervů lumbosakrálního plexu: klinika a kazuistiky** – MUDr. Štěpánka Brušáková, Ph.D., MBA
- **Tumory proximálního ischiadiku a n. femoralis: pohled neurochirurga** – MUDr. Ivan Humhej, Ph.D.

Soutěžní blok kazuistik

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

- Témata budou doplněna.

14.00 Předpokládaný závěr odborného programu

Neurologie pro praxi

Ročník 26, 2025, číslo 3

Hlavní editor

prof. MUDr. Robert Rusina, Ph.D.
Neurologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

Koordinující editor (Česká republika)

prof. MUDr. Petr Kaňovský, CSc., FEAN
Neurologická klinika LF UP a FN Olomouc

Koordinující editor (Slovenská republika)

prof. MUDr. Egon Kurča, PhD., FESO
Neurologická klinika JLF UK a UN Martin

Redakce

prof. MUDr. Blanka Adamová, Ph.D.
Neurologická klinika FN Brno

prof. MUDr. Milan Brázdil, Ph.D., FRCP
1. neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny Brno

MUDr. Radim Mazanec, Ph.D.
Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol Praha

doc. MUDr. Svatopluk Ostrý, Ph.D.
Neurologické oddělení Nemocnice České Budějovice

MUDr. Pavel Rössner, Ph.D.
1. neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny Brno

prof. MUDr. Štefan Sivák, PhD.
Neurologická klinika JLF UK a UN Martin

prof. MUDr. Matej Škorvánek, PhD.
Neurologická klinika LF UPJŠ a UNLP Košice

prof. MUDr. Stanislav Šutovský, PhD.
1. neurologická klinika LF UK a UN Bratislava

Zakladatel časopisu / zakládající předseda redakční rady

prof. MUDr. Ivan Rektor, CSc., FCMA, FEAN, FANA
1. neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny Brno

Výkonná redaktorka

Mgr. Zdeňka Bartáková
Solen Olomouc

Redakční rada

doc. MUDr. Marek Baláž, Ph.D.
1. neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny Brno

prof. MUDr. Michal Bar, Ph.D., FESO
Neurologická klinika LF OU a FN Ostrava

doc. MUDr. Hana Brožová, Ph.D.
Neurologická klinika 1. LF UK a VFN Praha

MUDr. Štěpánka Brušáková, Ph.D., MBA
Neurologické oddělení Masarykova nemocnice
Ústí nad Labem

doc. MUDr. Tomáš Dorňák, Ph.D.
Neurologická klinika LF UP a FN Olomouc

doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc., FEAN
Neurologická klinika FZS UP a Nemocnice Pardubice

prof. MUDr. Zuzana Gdovinová, CSc., FESO, FEAN
Neurologická klinika LF UPJŠ a UNLP Košice

prof. MUDr. Dana Horáková, Ph.D.
Neurologická klinika 1. LF UK a VFN Praha

prof. MUDr. Jakub Hort, Ph.D., FEAN
Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol Praha

prof. MUDr. Robert Jech, Ph.D.
Neurologická klinika 1. LF UK a VFN Praha

doc. MUDr. Ema Kantorová, PhD.
Neurologická klinika JLF UK a UN Martin

prof. MUDr. Jan Mareš, Ph.D., MBA
Neurologická klinika 3. LF UK a FTN Praha

prof. MUDr. Petr Marusič, Ph.D.
Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol Praha

doc. MUDr. Michal Minár, Ph.D.
II. neurologická klinika LF UK a VN Bratislava

MUDr. Ján Necpál, PhD.
Neurologické oddělení Nemocnice Zvolen

doc. MUDr. Hana Ošlejšková, Ph.D.
Neurologická klinika LF MU a FN Brno

MUDr. Andrea Petrovičová, Ph.D.
Neurologická klinika FN Nitra

prof. MUDr. Irena Rektorová, Ph.D., FEAN
1. neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny Brno

prof. MUDr. Jan Roth, CSc.
Neurologická klinika 1. LF UK a VFN Praha

prof. MUDr. Jarmila Szilasiová, PhD.
Neurologická klinika LF UPJŠ a UNLP Košice

doc. MUDr. Pavel Šiarnik, PhD.
1. neurologická klinika LF UK a UN Bratislava

prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc.
Neurologická klinika 1. LF UK a VFN Praha

prof. MUDr. Ivana Štětkařová, CSc., MHA, FEAN
Neurologická klinika 3. LF UK a FNKV Praha

doc. MUDr. Aleš Tomek, Ph.D., FESO
Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol Praha

MUDr. Marta Vachová
Neurologické oddělení Nemocnice Teplice

prof. MUDr. Manuela Vaněčková, Ph.D.
Radiodiagnostická klinika 1. LF UK a VFN Praha

Ing. MUDr. David Zeman, Ph.D.
Ústav laboratorní diagnostiky, Oddělení klinické
biochemie LF OU a FN Ostrava

Zahraniční členové redakční rady

Prof. Dr. Jaroslav Slawek, Ph.D.
Department of Neurology, Gdansk University,
Gdansk, Poland

Prof. Dr. Zvezdan Pirtosek, Ph.D.
Department of Neurology, University Hospital,
Ljubljana, Slovenia

Prof. Dr. Uwe Walter, Ph.D.
Department of Neurology, Medical University,
Rostock, Germany

Prof. Dr. Laszlo Vecsei
Department of Neurology, Szeged University
Medical School, Szeged, Hungary

Prof. Dr. Pille Taba
Department of Neurology, University of Tartu,
Tartu, Estonia

Prof. Dr. Carlo Colosimo
Department of Neurology, Santa Maria University
Hospital, Terni, Italy

Prof. Dr. Jorge Boczkowski
Institut Mondor de Recherche Medicale,
INSERM – U955, Hospital Henri Mondor
Université Paris – Est, Créteil, France

SOLEN MEDICAL EDUCATION

Vydavatel:

SOLEN, s.r.o., Lazecská 297/51,
779 00 Olomouc, IČ 25553933

Adresa redakce:

SOLEN, s.r.o.,
Lazecská 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 excerpcován do:
EBSCO, Bibliographia
Medica Českoslova.**

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

**Předplatné šesti čísel časopisu
včetně supplement na rok 2025.**

ČR: tištěná 1 980 Kč, elektronická 1 188 Kč.
SR: tištěná 36 €, elektronická 24 €.

**Objednávky na
www.solen.cz**

predplatne@solen.cz
nebo 585 204 335.



**Objednávky na
www.solen.sk**

predplatne@solen.sk
nebo (00421) 252 632 409.



Trvalá imunomodulácia a trvalá imunosupresia verzus rekonštitučná terapia sclerosis multiplex

doc. MUDr. Ema Kantorová, PhD.

Neurologická klinika, Univerzita Komenského v Bratislave, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzitná nemocnica Martin

Sclerosis multiplex (SM) je najčastejšie imunitne podmienené demyelinizačné a degeneratívne ochorenie centrálného nervového systému (CNS), ktoré môže viesť v krátkom čase k vývoju závažného neurologického deficitu. Rozširujúce sa portfólio liečebných prostriedkov na liečbu sclerosis multiplex odráža rozširujúce sa poznatky o patogenéze a mechanizmoch vzniku poškodenia CNS pri SM. Kladie sa dôraz na včasné začatie liečby. Môžeme liečiť stredne účinnou liečbou alebo vysoko účinnou imunoterapiou. Eskalačná stratégia je postavená na postupnom zvyšovaní intenzity liečebných prostriedkov, kým indukčná stratégia podporuje včasné začatie liečby vysokoúčinnými preparátmi. Máme k dispozícii trvalo podávané imunomodulačné a imunosupresné lieky, ale aj pulznú liečbu založenú na imunorekonštitučnom princípe. V prehľadovej práci opisujeme súčasné liečebné stratégie a porovnávame výhody a nevýhody trvalej imunomodulácie a imunosupresie s imunorekonštitučnou terapiou.

Kľúčové slová: sclerosis multiplex, liečba, eskalačná, indukčná, imunosupresia, imunorekonštitúcia.

Continuous immunomodulation and immunosuppression versus reconstitution therapy in multiple sclerosis

Multiple sclerosis (MS) is a common immune-mediated demyelinating and degenerative disease of the central nervous system (CNS), which can lead to serious disability early in its course. The expanding portfolio of therapeutic agents against MS reflects progress in our understanding of MS pathogenesis and the mechanisms of CNS injury. Early initiation of treatment is recommended. Moderate-efficacy or high-efficacy immunotherapeutics can be used. The escalation strategy involves gradually increasing the intensity of treatment, while the induction strategy supports initiating treatment with highly effective therapeutics. Both continuous immunomodulation/immunosuppression and pulsed immune reconstitution treatments are available.

In this review, we describe current treatment strategies and compare the advantages and disadvantages of continuous immunomodulation, immunosuppression, and immune reconstitution therapy.

Key words: multiple sclerosis, treatment, escalation, induction, immunosuppression, immune reconstitution.

Význam včasného začiatku liečby

Sclerosis multiplex (SM) je najčastejšie imunitne podmienené demyelinizačné a de-

generatívne ochorenie centrálného nervového systému (CNS) mladých jedincov. Napriek tomu, že sa považuje za nevyliciteľné ochorenie, v súčasnosti sa zdokonaľuje manažment

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.* 2025;26(3):185-191

<https://doi.org/10.36290/neu.2025.018>

Článek přijat redakcí: 6. 12. 2024

Článek přijat k publikaci: 5. 3. 2025

doc. MUDr. Ema Kantorová, PhD.

ema.kantorova@gmail.com

a efektívnosť liečby, čo zlepšuje perspektívy pacientov prežiť plnohodnotný život (Thompson et al., 2018).

Po stanovení diagnózy by liečba SM mala začať tak skoro, ako je to možné, aby sa zabránilo nezvratnému poškodeniu nervového tkaniva. Je dokázané, že včasné začatie liečby má oveľa väčšiu účinnosť ako metóda čakaj a pozoruj (Kappos et al., 2020; Selmaj et al., 2024). Dôvodom je aj prítomnosť subklinicky prebiehajúceho zápalového procesu, ktorý môže pretrvávajúť nezávisle od relapsov či aktivity pozorovateľnej v štandardnom MR obraze (Heckova et al., 2022). Význam včasnej liečby bol potvrdený mnohými štúdiami (Kavaliunas et al., 2017; Förster et al., 2019).

Pri výbere liečby je potrebné posudzovať aktivitu ochorenia. Vysoká aktivita ochorenia však nie je úplne presne definovaná. Prevažuje názor, že je to výskyt minimálne dvoch závažných relapsov pred stanovením diagnózy, výška a závažnosť neurologického deficitu, pričom závažnejšia je prítomnosť kmeňovej a spinálnej symptomatiky a vysoká nálož demyelinizačných zmien na MR mozgu, s postkontrastným vysycovaním ložísk (Minneboo et al., 2004; Rush et al., 2015). Zároveň je však vhodné vyhodnotiť rizikové faktory liečby u samotného pacienta, vek a prípadné komorbidity, a bezprostredné plány pacientov, vrátane reprodukčných (Lisý, 2016; Rush et al., 2015).

Indukčná a eskalačná stratégia liečby

V súčasnosti sú známe dve základné stratégie liečby: indukčná a eskalačná. Pre pacientov s vysokou aktivitou je vhodná iniciácia liečby vysokoúčinnými imunomodulačnými terapeutikami (IMT), čo predstavuje indukčnú stratégiu. Medzi vysokoefektívne IMT (high efficacy treatment – HET) sa radia: natalizumab (NAT), okrelizumab (OCR), ofatumumab (OFAT), ublituximab (UBLIT), alemtuzumab (ALEM), kladribín (KLAD), fingolimod (FIN), poniesimod (PON), siponimod (SIP) a ozanimod (OZAN) (Selmaj et al., 2024; Ingwersen et al., 2016). Niektoré štúdie však dávajú na nižšiu úroveň modulátory sfingozin-1-fosfátového (S1P) (fingolimod, siponimod, poniesimod, ozanimod) (Harding et al., 2019).

Tab. 1. Výsledky krátkodobých randomizovaných multicentrických štúdií, porovnanie HET a MET (podľa Selmaj et al., 2024)

Štúdia	HET IMT	MET Kom	ARR % zníženie	3mD % zníženie	Gd+ % zníženie	T2 % zníženie	VO % udržania	NEDA % dosiahnutia
Transforms	FIN	IFNβ i. m.	52	ns	59	30	27	63,4 v. 44,3
CARE MS I	ALEM	IFNβ s. c.	54,9	27,4*	51,5	27	42	38,6 v. 26,7
CARE MS II	ALEM	IFNβ s. c.	49,4	42*	71	57,5	23	32,2 v. 13,6
OPERA I	OCR	IFNβ s. c.	46	43	94	77	23,5	48 v. 29
OPERA II	OCR	IFNβ s. c.	47	37	95	83	23,8	48 v. 25
Optimum	PON	TER	30,5	ns (17)	56•		34	25 v. 16,5
Asclepios I	OFAT	TER	50,5	34,4 ^a	97,5	82	ns (7)	44,6 v. 17,7
Asclepios II	OFAT	TER	58,5		93,8	84,5	ns (7)	
Radiance	OZAN	IFNβ i. m.	38	ns	53	42	27	24,2 v. 17
Sunbeam	OZAN	IFNβ i. m.	48	ns	63	48	31	NA
Ultimate I	UBLIT	TER	59,4	ns	96,7	92,4	NA	44,6 v. 15
Ultimate II	UBLIT	TER	49,1	ns	96,5	90	NA	43,0 v. 11,4

HET – vysokoúčinná terapia, MET – stredne účinná terapia, IMT – imunomodulačná terapia, Kom – komparátor, ARR – ročná miera relapsov, 3mD – 3-mesačná progresia zneschopenia, Gd+ – gadolínium enhancujúce lézie, T2 – T2 hyperintenzné ložiská mozgu, VO – volumetria mozgu, NEDA – No Evidence of Disease Activity, * – 6-mesačná progresia zneschopenia, • – spojené Gd+ a nové T2 hyperintenzné lézie mozgu, ^a – spojené dáta z oboch štúdií, NA – neaplikovateľné

Pre SM pacientov s miernym priebehom ochorenia sa obvykle používa eskalačná stratégia, čo je iniciácia liečby stredne účinnou IMT (moderate efficacy treatment – MET). V prípade nedostatočného efektu sa liečba eskaluje na iný stredne účinný alebo vysokoúčinný preparát, v závislosti od aktivity a charakteristík pacientovho ochorenia. Táto stratégia vychádza z princípov bezpečnosti, kde je snaha vyhnúť sa závažným nežiadúcim účinkom niektorých vysokoúčinných IMT. Na druhej strane však treba vždy zvážiť aj riziko progresie neurologického deficitu a stratu nervového tkaniva pri začatí liečby liekom nižšej účinnosti. Za stredne účinné IMT sa považujú interferóny (IFNβ i. m., s. c.), glatiramer acetát (GA), teriflunomid (TER) a dimetylfumarát (DMF) (Ingwersen et al., 2016).

Súčasný poznatky preferujú nielen skoré začatie liečby, ale zároveň začatie liečby vysokoúčinnými IMT (Selmaj et al., 2024;

Ingwersen et al., 2016). Výsledky registračných štúdií poskytujú informácie v trvaní 12 – 24 mesiacov. V tabuľke 1 sú porovnané rozdiely medzi HET a MET imunoterapeutikami.

Trvalá imunosupresia, imunomodulácia a imunorekonštitúcia v liečbe sclerosis multiplex

V tabuľke 2 je zosumarizované rozdelenie imunologických liekov podľa časového hľadiska mechanizmu účinku.

Trvalá udržiavacia imunomodulačná a imunosupresívna liečba SM

Trvalá udržiavacia imunomodulačná a imunosupresívna liečba SM dlhodobo v pravidelných intervaloch ovplyvňuje niektorú cestu autoimunitnej deviácie imunitného systému a špecifickým spôsobom sa snaží

Tab. 2. Rozdelenie imunologických liekov podľa časového hľadiska mechanizmu účinku (podľa Lünemann et al., 2020)

Dlhodobá udržiavacia liečba sclerosis multiplex		Prechodná rekonštitučná liečba sclerosis multiplex	
Trvalá imunomodulácia	Trvalá imunosupresia	Tabletová	Infúzna
Interferóny Glatiramer acetát	Teriflunomid Dimetylfumarát Fingolimod Ponesimod Siponimod Ozanimod Natalizumab Okrelizumab Ofatumumab Ublituximab	Kladribín	Alemtuzumab Autologná transplantácia kmeňových buniek



PŘIPRAVENÍ

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 začněte 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 chronické 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 betablokátorem z důvodu aditivních účinků na snížení srdeční frekvence. U pacientů léčených stabilní dávkou betablokátoru se má před zahájením léčby ponesimodem vzít v úvahu křídová 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, imunomodulacemi 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 alaninaminotransferáz, infekce močových cest, bronchitida, chřipka, rininitida, 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 vazu (podvrtnutí), únava, pyrexie, periferní edém, nepříjemné pocity na hrudi, zvýšení hladiny aspartátaminotransferáz, hypercholesterolemie, zvýšení hladin jaterních enzymů, zvýšení hladiny C-reaktivního proteinu, zvýšení hladiny aminotransferáz, zvýšení hladiny cholesterolu v krvi. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **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:** 04.02.2025

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 výrazně 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 zavázat 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 Engliš 6/3201, 150 00 Praha 5

www.magnapharm.cz



MagnaPharm
One Team. One Solution.

redukovať jej dopad na zápalové deštruktívne procesy CNS (AlSharoqi et al., 2020; De Sèze et al., 2023). Patria k nej signálne molekuly a cytokíny (IFN β , GA, DMF); selektívne imunosupresíva (TER); modulatory sfingoín 1 receptorov (FIN, PON, SIP, OZAN); monoklonálne protilátky proti α 4 β 1-integrínom na mononukleároch v periférnej krvi, ktoré zabraňujú migrácii lymfocytov cez hematoencefalickú bariéru (NAT); ako aj monoklonálne protilátky proti CD20 receptorom (OCR, OFAT, UBLIT) (AlSharoqi et al., 2020; Selmaj et al., 2024). Podľa spôsobu podávania sú to preparáty injekčné, tabletové a infúzne.

Preparáty pôsobiace na CD20 receptor B lymfocytov (OCR a OFAT) majú nejednoznačné zadelenie. Okrelizumab má imunorekonštitučný potenciál, ale podáva sa kontinuálne každých 6 mesiacov, preto je vhodné ho považovať za trvalo imunosupresívnu liečbu. Panuje však názorová nejednotnosť (Lünemann et al., 2020; Sellner et al., 2020; Brod et al., 2022; AlSharoqi et al., 2020). Podobne je možné polemizovať aj nad zaradením natalizumabu ako imunosupresívneho lieku. Tu je však dôležité sledovať jeho vplyv na cieľový orgán, teda CNS. Sú dôkazy, že natalizumab vytvára dlhodobú supresiu CD4+ a CD8+ T lymfocytov, CD19+ B lymfocytov a CD138+ plazmatických buniek v cerebrospinálnom likvore, pričom tento efekt trvá minimálne 6 mesiacov po poslednej dávke lieku (Stüve et al., 2006; Stüve, 2008). Môžeme diskutovať aj o DMF, o ktorom sa tvrdí, že pôsobí imunomodulačne. Je však treba posudzovať jeho častý efekt na zníženie cirkulujúcich lymfocytov, ako aj opisované riziko zníženia imunosurveillance CNS (Rommer et al., 2020), ktoré ho posúvajú smerom k nešpecifickým imunosupresívam.

V príspevku sú zámerne vynechané informácie o IFN β a GA z dôvodu už tak veľkého rozsahu textu. O týchto najstarších liekoch sa v minulosti opakovane písalo a v súčasnosti sa ich používanie v praxi redukuje z dôvodu príchodu modernejších a efektívnejších liekov.

Trvalo pôsobiace imunosupresívne lieky – tabletové formy

Teriflunomid (TER) spôsobuje inhibíciu syntézy pyrimidínu blokádou enzýmu dihydroorotát dehydrogenázy a tým zníženie počtu

aktivovaných lymfocytov v CNS. Bol testovaný viacerými klinickými štúdiami (TEMPO, TOWER, TENERE a TOPIC) (O'Connor et al., 2011; Confavreux et al., 2014; Vermersch et al., 2014). Výsledky potvrdili 31 – 36 % efekt TER na zníženie ročnej miery relapsov (ARR), ako aj zníženie progresie zneschopnenia počas troch mesiacov o 29 – 31 %. Podobné závery prinieslo tiež sledovanie pacientov v reálnej klinickej praxi počas 28 mesiacov (Rommer et al., 2020). Počas liečby TER je potrebné sledovať pečenevú funkciu, počet červených krviniek a krvný tlak, pretože pri užívaní liečby môže dôjsť k výkyvom mimo očakávané hodnoty. Liek má potenciálny teratogénny efekt, preto nie je vhodný pre ženy plánujúce graviditu, ako i pre mužov s reprodukčnými plánmi (Rommer et al., 2020).

Účinnosť a bezpečnosť **dimetylfumarátu (DMF)** bola testovaná v štúdiách DEFINE a CONFIRM. Liečba DMF viedla k 53 %, resp. 47 % redukcii ročnej miery relapsov a k 38 %, resp. 21 % zníženiu potvrdenej 3-mesačnej progresie zneschopnenia. Integrovaná analýza vyhodnotila riziko 6-mesačnej progresie zneschopnenia na 32 %. DMF redukoval počet T2 hyperintenzných ložísk o 71 % a 85 % a počet Gd+ ložísk o 74 % a 90 %. V porovnaní s komparátorom GA, podávanie DMF významne redukovalo počet T2 hyperintenzných lézií, ostatné sledované ukazovatele sa medzi skupinami nelíšili (Viglietta et al., 2015). Status „bez aktivity ochorenia“ (No Evidence of Disease Activity – NEDA) dosiahlo po prvom roku liečby DMF 47,8 % pacientov. Počas prvých dvoch rokov však odstúpilo od užívania DMF 20 – 30 % pacientov pre nežiadúce účinky (Miclea et al., 2016; Mallucci et al., 2018).

DMF sa užíva v úvodnej dávke 120 mg, po týždni 240 mg každých 12 hodín. Predpokladá sa, že DMF spôsobuje aktiváciu transkripčného nukleárneho faktora 2 vznikajúceho ako reakcia na oxidačný stres. Tým pravdepodobne pôsobí obmedzenie prezápalových a tvorbu protizápalových cytokínov produkovaných regulačnými T2 lymfocytmi a mikrogliálnymi bunkami. Medzi základné nežiaduce účinky patria gastrointestinálne ťažkosti, začervenanie tváre a infekcie. V štúdiách bolo zaznamenané pomerne časté zníženie počtu cirkulujúcich lymfocytov (16 – 18,7 %), ktoré

sa pokračovaním liečby zvyrazňuje (Rommer et al., 2020; Miclea et al., 2016).

Pre modulatory sfingoín 1 fosfátového (S1P) receptora (FIN, PON, SIP, OZAN) je typické blokovanie vyplavovania lymfocytov z lymfatických uzlín, čím redukuje počet periférnych lymfocytov a tým ich migráciu do CNS. Ponesimod, siponimod a ozanimod sú selektívnejšie agonisty S1P receptorov než fingolimod, čo by malo viesť k menšiemu počtu nežiadúcich účinkov (Rommer et al., 2020).

Fingolimod (FIN), 0,5 mg tableta užívaná 1-krát denne, bol testovaný v klinických štúdiách FREEDOMS, TRANSFORMS a FREEDOMS II zameraných na účinnosť a bezpečnosť lieku. V porovnaní s placebom, FIN redukoval ročnú mieru relapsov o 54 % a zmierňoval progresiu zneschopnenia o 17,7 %. MR bolo okrem štandardných ukazovateľov (70 – 78 % bolo bez nových T2 hyperintenzných lézií počas 36 mesiacov) zamerané aj na meranie objemu mozgu, a pri liečbe FIN preukázalo 30 % zníženie progresie straty objemu mozgu (Kappos et al., 2010; Kappos et al., 2006; Comi et al., 2010). Medzi základné nežiadúce účinky FIN patrí bradykardia, hypotenzia a poruchy srdcového prevodu typu AV blokády 1. a 2. stupňa. V určitej skupine pacientov sa môže vyskytnúť významné zvýšenie pečenevých enzýmov, ktoré obvykle vedie k prerušeniu alebo ukončeniu liečby. Menej ako 1 % pacientov vyvinulo makulárny edém s poruchou vízu. Bežné boli infekcie, vrátane nízkého, ale dokázaného rizika progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie (PML). Tiež boli opísané benígne aj malígne kožné neoplázie (Rommer et al., 2020). Titre proti vírusu varicella zoster sa zisťujú pred začatím liečby. Nízke titry vyžadujú preočkovanie v dostatočnom intervale pred začatím terapie.

Ponesimod (PON), ako ďalší modulátor S1P, sa v štúdiu v porovnaní s placebom významne uplatnil pri znížení T2 lézií (-56 %) v 12. až 24. týždni. Hodnotenie kumulatívneho počtu T2 a Gd+ lézií bolo redukované o 80 % v porovnaní s placebom. Liečba PON ukázala sľubné výsledky aj pri udržaní objemu mozgu (redukcia 0,05 %) v porovnaní s placebom (-0,26 %). Napriek tomu jeho vplyv na ARR a čas do prvého relapsu nebol pri PON významný (Kappos et al., 2021; Ruggieri et al., 2022). Po prípravnej titracii sa liek užíva 1-krát denne v dávke 20 mg per os.

Siponimod (SIP) bol testovaný v štúdií EXPAND pri liečbe sekundárne progresívnej SM. Výsledky štúdie ukázali významné zníženie počtu pacientov s 3-mesačným potvrdením progresie zneschopnenia v SIP ramene (26 %) v porovnaní s placebovým (32 %). Liečba SIP bola spojená s redukciou rozvoja atrofie mozgu. V štúdií EXPAND došlo u pacientov na SIP k úbytku celkového objemu mozgového tkaniva iba o 0,28 % za 12 mesiacov, v placebovej skupine to bolo o 0,46 % (Kappos et al., 2018). Výhodou je možnosť otestovať, ako pacient metabolizuje SIP pomocou komplexu cytochrómu P450. Polymorfizmus CYP2C9 génu určuje vhodnosť pacienta na liečbu SIP a môže ovplyvniť dávku. Dobrí metabolizátori dostávajú 2 mg denne. Je povolená aj redukovaná dávka 1 mg u stredne rýchlych metabolizátorov lieku. Pre pacientov s pomalým metabolizovaním nie je liek vhodnou voľbou (www.sukl.sk).

Ozanimod (OZAN), najnovší modulátor SIP, bol porovnávaný s interferónom β -1a pri relabujúcej SM. V štúdiách SUNBEAM a RADIANCE ozanimod znižoval ročnú mieru relapsov (ARR) o 48 % na rozdiel od IFN β -1a, pri ktorom to bolo 38 %. Z liečby OZAN profitovali aj novodiagnostikovaní, dovtedy neliečení pacienti. U nich OZAN znižoval ARR o 41 % a 36 %. Pacienti na OZAN mali významne nižší počet gadolínium enhancujúcich a nových či enhancujúcich (GD+) a nových MR lézií než pacienti liečení IFN β -1a. Výrazne lepšie sledované parametre (ARR a počet aktívnych T2 lézií na MR) mali mladší a pacienti s kratším trvaním ochorenia (Selmaj et al., 2024).

Infúzne a injekčné imunosupresíva

Účinnosť a bezpečnosť **natalizumabu (NAT)** bola testovaná v štúdiách AFFIRM a SENTINEL. V prvej štúdií bol NAT testovaný oproti placebo. Výsledky ukázali, že NAT redukoval ročnú mieru relapsov o 68 % a znižoval riziko trvalej progresie ochorenia počas 2 rokov o 42 % (Polman et al., 2006). V štúdií SENTINEL bol komparátorom IFN β 1a i.m. NAT ukázal 55 % redukciiu ARR a 24 % redukciiu trvalej progresie zneschopnenia v 2 rokoch (Rudick et al., 2006). Obidve štúdie potvrdili účinnosť NAT na zníženie T2 a Gd+ MR lézií. NAT sa podáva v dávke 300 mg i.v. infúziou

alebo 2 podkožnými injekciami v dávke 150 mg 1-krát za 28 dní (www.sukl.sk).

Najvýznamnejšie riziko spojené s podávaním NAT je oportunistická infekcia John Cunningham vírusom (JCV), ktorý môže spôsobiť progresívnu multifokálnu leukoencefalopatiu (PML). Mortalita PML je 23 % a aj preživší majú zvyčajne závažný reziduálny neurologický deficit nielen pre samotnú vírusovú encefalitídu, ale aj v dôsledku reaktívacie imunitného systému a vzplanutia autoimunitných zápalových zmien (IRIS) (Clerico et al., 2017). V neprítomnosti protilátok proti JCV je riziko PML < 0,1/1000, ale riziko sa zvyšuje viac ako 23/1000, ak stúpne titer JCV protilátok nad 1,5 a najmä ak pacient pred NAT absolvoval inú imunosupresívnu liečbu. Protilátky proti JCV je potrebné u séronegatívnych pacientov testovať každých 6 mesiacov, v prípade nízkej pozitIVITY sa odporúča opakované MR testovanie monitorovacím protokolom na vylúčenie včasných štádií PML. Pri vysokých alebo stúpajúcich titroch JCV sa odporúča zmena na iný preparát (McGuigan et al., 2016). Analýza pacientov z USA s pozitívnymi protilátkami proti JC vírusu liečených natalizumabom (register TOUCH) s priemerným dávkovacím intervalom približne 6 týždňov, tzv. predĺženým intervalom dávkovania, v porovnaní so schváleným dávkovacím režimom, ktorý je raz za 4 týždne, preukazuje významné zníženie rizika pridruženej PML (www.sukl.sk).

V prípade natalizumabu a skupiny agonistov sfingozín 1 fosfátového (S1P) receptora (FIN, PON, SIP, OZAN), kde lieky ovplyvňujú cirkuláciu a prestup aktívnych lymfocytov do CNS, hrozí pri zastavení liečby vysoké riziko rebound-fenoménu.

Okrelizumab (OCR) v dávke 600 mg i.v. každých 6 mesiacov alebo subkutánnou injekciou 920 mg v 23 ml, sa selektívne viaže na CD20 receptor B lymfocytov, a spôsobuje protilátkou a komplementom sprostredkovanú cytolyzu B lymfocytov. Venózný OCR bol testovaný dvomi randomizovanými dvojito zaslepenými štúdiami s aktívnymi komparátormi IFN- β -1a s.c., ktoré ukázali významnú 46 – 47 % redukciiu ARR u pacientov liečených OCR (Hauser et al., 2017). Liečba OCR tiež významne znižovala riziko progresie zneschopnenia pri relabujúcej, ale aj primárne progresívnej SM (Montalban et al., 2017).

Ďalšou možnosťou podania je subkutánná forma okrelizumabu, ktorá skraca dĺžku aplikácie na niekoľko minút, pri zabezpečení rovnakej efektivity liečby, ako má venózná forma. Súčasťou liečiva je humánna rekombinantná hyaluronidáza, ktorá urýchľuje vstrebanie liečiva (Newsome et al., 2024).

V skupine OCR liečených pacientov s primárne progresívnou SM sa vyskytla vyššia frekvencia karcinómu prsníka (2,8 %) oproti placebo (0,8 %). Známe sú tiež informácie o závažných respiračných infekciách pri dlhodobom užívaní anti-CD20 preparátov a deplécii B lymfocytov. Riziko reaktívacie chronických infekcií vyžaduje skríning tuberkulózy, hepatitídy B, C a HIV infekcie pred začatím liečby OCR (Rommer et al., 2020).

Ďalší anti-CD20 preparát **ofatumumab (OFAT)** bol najprv testovaný vo venóznej forme. Neskôr sa prešlo na subkutánne podávanie, čo predpokladá lepšie vstrebanie, priamu drenáž do lymfatických uzlín a tým lepšiu efektivitu a temer úplné odstránenie aktívnych B lymfocytov (Sorensen et al., 2014). Podáva sa v dávke 20 mg s.c. 1-krát mesačne po vstupnej nasycovacej dávke v intervale 0-1-2 à 4 týždne. Mechanizmus pôsobenia spočíva v tesnej väzbe na krátku a dlhú kľučku CD20 receptora a následnú komplementom a cytotoxicky sprostredkovanú lýzu B lymfocytov. Ofatumumab testovaný v štúdií ASCLEPIOS I a II s komparátorom TER redukoval ARR o 50,5 % a 58,5 %. Podiel pacientov s progresiou zneschopnenia počas troch mesiacov bol 10,9 % pri liečbe OFAT verzus 15 % pri liečbe TER (HR = 0,66; p = 0,002) (Hauser et al., 2020). Koncentrácie ľahkých reťazcov neurofilamentov boli po troch mesiacoch o 7 % a 11 % nižšie v OFAT ramene než v TER. Po 12 mesiacoch bol rozdiel 27 % a 26 % a po 24 mesiacoch 23 % a 24 %. Tomu zodpovedalo i zníženie počtu nových Gd+ lézií na MR mozgu (Hauser et al., 2020). Pri porovnaní s placebo viedla liečba OFAT počas 3 mesiacov k > 90 % redukciiu kumulatívneho počtu nových T2 a Gd+ lézií (Bar-Or et al., 2018).

Medzi nežiadúce účinky patria injekčné reakcie (najvýznamnejšie pri prvom podaní) a infekcie. Výskyt neoplázií sa medzi liečebnými skupinami nelíšil (Hauser et al., 2020). Riziko reaktívacie chronických infekcií vyžaduje skríning tuberkulózy, hepatitídy B, C a HIV

infekcie pred začatím liečby OFAT (Rommer et al., 2020).

Ublituximab (UBLIT) je chimérická anti-CD20 protilátka IgG1κ, ktorá spôsobuje cytotoxicitu sprostredkovanú protilátkou. V štúdiu ULTIMATE I a II liečba UBLIT znižovala ARR o 59,4 % a 49,1 % v porovnaní s teriflunomidom. UBLIT tiež významne znižoval počet gadolínium enhancujúcich T1 lézií, a to o 96,7 % a 96,5 %. Nové/zväčšené T2 lézie boli redukované o 92,4 % a 90,0 % (Selmaj et al., 2024).

Imunorekonštitučná terapia

Ide o typ imunomodulačnej liečby, kde krátkodobé podanie lieku spôsobuje prechodnú nekompletnú lymfoabláciu, bez známok myeloablácie. Táto nekompletná lymfoablácia významne redukuje patologické klonny lymfocyty, ovplyvňuje zložky získanej, ale sčasti aj vrodenej imunity (makrofágy, antigén prezentujúce bunky), a následne spustí lymfoproliferačnú stimuláciu kostnej drene. V tejto fáze sa predpokladá vyplavenie imunotolerantných klonov T a B lymfocytov, ktoré neboli ovplyvnené pôvodným antigénym spúšťačom ochorenia. Hovoríme o imunorekonštitúcii buniek získanej imunity (Sellner et al., 2020). Cieľom terapie je prenastaviť imunitný systém z autoimunitnej podoby a dosiahnuť stav imunotolerance, čím sa dostaví dlhodobější remisio ochorenia. Celoživotné pre nastavenie imunitného systému, teda vyliečenie SM, je zatiaľ extrémne zriedkavé až nemožné vzhľadom na genetickú podmienenosť ochorenia a kumuláciu viacerých environmentálnych rizík v životnom prostredí s faktormi životného štýlu, pôsobiacimi pri iniciácii ochorenia individuálneho pacienta. Lymfoablácia a následná imunorekonštitúcia môže spôsobiť minimálnu reziduálnu autoimunitu, mnohokrát zameranú na iné orgány než CNS (Brod et al., 2022).

Kladribín (CLAD) sa podáva v dávke 3,5 mg/kg hmotnosti v 1. týždni 1. a 2. mesiaca liečebného roku. Spôsobuje depléciu aktívnych T a B lymfocytov v cirkulácii a následnú imunorekonštitúciu (Giovannoni et al., 2010). CLAD bol testovaný v štúdiu CLARITY, kde v porovnaní s placebo znižoval ARR o 57 %. Podiel pacientov bez relapsu po 6 mesiacoch bol 61 % až 80 %. Okrem toho mali pacienti na kladribíne o 31 % znížené riziko trvalej progresie neurologického deficitu po

3 mesiacoch liečby. Zníženie priemerného počtu aktívnych T2 lézií v MR mozgu bolo 77 % (Giovannoni et al., 2010). Pacienti po prvom ataku demyelinizačného ochorenia podozrivého zo SM mali predĺžený čas do nasledujúceho ataku a do konverzie do klinicky definítivnej SM (Leist et al., 2014). Pokračujúca štúdia CLARITY Extension ukázala, že liečba CLAD počas dvoch rokov zabezpečila predĺženú účinnosť v ďalších minimálne dvoch rokoch. Po štyroch rokoch od začatia CLAD, kde 2 roky mali pacienti liečbu a nasledujúce 2 roky placebo, malo stav bez relapsov ochorenia až 75 % pacientov (Comi et al., 2018), čo sa neskôr využilo v manažmente liečby v klinickej praxi.

Medzi najčastejšie nežiadúce účinky CLAD patrí lymfopénia, ktorá môže byť vo vyššom veku protražovaná. Liek má teratogénny účinok, preto nie je vhodný pre pacientov oboch pohlaví plánujúcich v blízkej budúcnosti počatie potomka. Teratogénny efekt CLAD sa stráca po šiestich mesiacoch po ukončení liečby. Mechanizmus účinku, kde CLAD zastavuje DNA syntézu a DNA opravu buniek získanej imunity, vedie k otázkam, či je to vhodné pre vekovo okrajové skupiny – veľmi mladých či starších jedincov. Ojedinelý výskyt malignít v registračných štúdiách viedol k precíznemu monitorovaniu a prehodnocovaniu účinku CLAD. Avšak ani po 15 rokoch sledovania sa nakoniec zvýšený sklon k onkologickým ochoreniam po liečbe CLAD nepotvrdil (Giovannoni et al., 2017). Výhodou CLAD je, že nie je spojený s rizikom PML. Riziko reaktivácie chronických infekcií vyžaduje skríning tuberkulózy, hepatitídy B, C a HIV infekcie pred začatím liečby CLAD (Rommer et al., 2020).

Alemtuzumab (ALEM) sa podáva v dávke 12 mg/deň i.v. 5 po sebe nasledujúcich dní (rok 1) a 12 mg/deň i.v. 3 po sebe nasledujúce dni (rok 2). Väzbou na CD52 receptor na povrchu T a B lymfocytov spôsobuje deštrukciu týchto buniek v cirkulácii (nie v uzlinách a slezine) protilátkami a komplementom sprostredkovanou lýzou. ALEM bol jednak testovaný v skupine novodiagnostikovaných RRSM pacientov ako prvý imunomodulačný liek (CARE MS I) (Cohen et al., 2012; CAMMS223) a tiež u RRSM pacientov, ktorí dobre nezareagovali na predchádzajúcu terapiu (≥ 1 relaps po ≥ 6 mesiacoch liečby) (CARE MS II) (Coles et al., 2012). Napriek tomu, že v týchto dvoch štúdiách boli

rozdielne vstupné kritériá a pacienti sa mierne líšili vekom, ale najmä dĺžkou trvania ochorenia a vstupným EDSS, liečba ALEM viedla k podstatne nižšej aktivite ochorenia počas dvoch rokov ako liečba IFN β 1a s.c. ALEM redukoval počet relapsov o 54,9 % a 49,4 %, signifikantne sa zlepšili výsledky MR (počet nových T2 a Gd+ lézií, redukcia atrofizácie mozgového tkaniva). ALEM tiež významne znižoval riziko trvalého neurologického zhoršovania počas viac ako troch rokov. V CARE-MS II mali pacienti na ALEM väčšiu šancu na 6 mesiacov potvrdené zlepšenie alebo nezhoršenie neurologického deficitu než na IFN β 1a s.c. (Cohen et al., 2012; Coles et al., 2012). Efekt ALEM na zníženie aktivity ochorenia bol pozorovateľný ďalších 5 rokov. V CARE MS II bolo zastúpenie pacientov, ktorí dosiahli NEDA-3 v rokoch 3, 4 a 5 po začatí liečby, 52,9 %, 54,2 % a 58,2 % (Coles et al., 2017). V CARE-MS I to bolo v rokoch 3, 4 a 5 61,7 %, 60,2 % a 62,4 % pacientov (Havrdová et al., 2017).

Medzi nežiadúce účinky ALEM patria infúzne reakcie, bežné aj závažné infekcie, vzplanutie autoimunitných ochorení, najmä štítnej žľazy a obličiek. Bola opísaná závažná autoimunitná trombocytopénia, glomerulonefritída. V dlhodobom mediáne sa vyskytli aj cievne patológie, ischemické či hemoragické cievne mozgové príhody, hlboká žilová trombóza, infarkt srdca či disekcia ciev. Boli opísané tiež malignity, papilárny karcinóm štítnej žľazy, melanóm a iné kožné nádory (Rommer et al., 2020). Tieto informácie viedli k požiadavkám na precízny skríning potenciálnych rizík pred začatím liečby a zároveň dlhodobý monitoring pacientov v nasledujúcich štyroch rokoch po ukončení terapie (Rommer et al., 2020, www.health.gov).

Záver

Rozširujúce sa portfólio liečebných prostriedkov na liečbu sclerosis multiplex odráža rozširujúce sa znalosti o patogenéze a mechanizmoch vzniku poškodenia CNS pri SM. Súčasné poznatky dávajú dôraz na včasné začatie liečby a efektívny výber liečebného prostriedku pri akceptovaní zdravotných a sociálnych faktorov samotného pacienta. Na druhej strane agresivnosť nových vysoko efektívnych liekov zároveň zvyšuje nároky na naše znalosti problematiky a bdelosť pri sledovaní možných rizík a nežiadúcich účinkov liekov.

LITERATÚRA

1. AlSharoqi IA, Aljumah M, Bohlega S, et al. Immune Reconstitution Therapy or Continuous Immunosuppression for the Management of Active Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Patients? A Narrative Review. *Neural Ther.* 2020;9(1):55-66.
2. Bar-Or A, Grove RA, Austin DJ, et al. Subcutaneous ofatumumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. The MIRROR study. *Neurology.* 2018;90(20):e1805-e1814.
3. Brod SA. The genealogy, methodology, similarities, and differences of immune reconstitution therapies for multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Autoimmun Rev.* 2022;21(10):103170.
4. CAMMS223 Trial Investigators, Coles AJ, Compston DAS, Selmaj KW, et al. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2008;359:1786-801.
5. Clerico M, Artusi CA, Di Liberto A, et al. Long-term safety evaluation of natalizumab for the treatment of multiple sclerosis. *Expert Opin Drug Saf.* 2017;16:963-72.
6. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL et al. Alemtuzumab vs. interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2012;380:1819-1828.
7. Coles AJ, Cohen JA, Fox EJ, et al. Alemtuzumab CARE-MS II 5-year follow-up: efficacy and safety findings. *Neurology.* 2017;89(11):1117-1126.
8. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet.* 2012;380(9856):1829-1839.
9. Comi G, Cook S, Rammohan K, et al. Long-term effects of cladribine tablets on MRI activity outcomes in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: the CLARITY Extension study. *Ther Adv Neurol Disord.* 2018;11:175628561775(3365).
10. Comi G, O'Connor P, Montalban X, et al; FTY720D2201 Study Group. Phase II study of oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis: 3-year results. *Mult Scler.* 2010;16(2):197-207.
11. Confavreux C, O'Connor P, Comi G, et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2014;13:247-56. doi:10.1016/S1474-4422(13)70308-9.
12. De Sèze J, Suchet L, Mekies, C. et al. The Place of Immune Reconstitution Therapy in the Management of Relapsing Multiple Sclerosis in France: An Expert Consensus. *Neural Ther.* 2023;12:351-369.
13. Förster M, Graf J, Mares J, et al. Drug treatment of clinically isolated syndrome. *CNS Drugs.* 2019;33:659-676.
14. Giovannoni G, Comi G, Cook S, et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010;362:416-26. doi:10.1056/NEJMoa0902533.
15. Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S, et al. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: results from the randomized extension trial of the CLARITY study. *Mult Scler.* 2017;24:1594-604. doi: 10.1177/1352458517727603.
16. Harding K, Williams O, Willis M, et al. Clinical outcomes of escalation vs early intensive disease-modifying therapy in patients with multiple sclerosis. *JAMA Neurol.* 2019;76:536-541.
17. Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, et al. ASCLEPIOS I and ASCLEPIOS II Trial Groups. Ofatumumab versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2020;383(6):546-557.
18. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus interferon Beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2017;376:221-34. doi: 10.1056/NEJMoa1601277.
19. Havrdova E, Douglas DL, Cohen JA, et al. Alemtuzumab CARE-MS I 5-year follow-up. Durable efficacy in the absence of continuous MS therapy. *Neurology.* 2017;89(11):1107-1116.
20. Heckova E, Dal-Bianco A, Strasser B, et al. Extensive Brain Pathologic Alterations Detected with 7.0-T MR Spectroscopic Imaging Associated with Disability in Multiple Sclerosis. *Radiology.* 2022;303(1):141-150. doi: 10.1148/radiol.210614.
21. Ingwersen J, Aktas O, Hartung HP. Advances in and Algorithms for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics.* 2016;13(1):47-57.
22. Kappos L, Antel J, Comi G, et al; FTY720 D2201 Study Group. Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2006;355(11):1124-1140.
23. Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, et al. EXPAND Clinical Investigators. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet.* 2018;391(10127):1263-1273. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30475-6.
24. 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: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2021;78:558-567.
25. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al; FREEDOMS Study Group. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *New Engl J Med.* 2010;362(5):387-401.
26. Kappos L, Wolinsky JS, Giovannoni G, et al. Contribution of relapse-independent progression vs relapse-associated worsening to overall confirmed disability accumulation in typical relapsing multiple sclerosis in a pooled analysis of 2 randomized clinical trials. *JAMA Neurol.* 2020;77:1132-1140.
27. Kavaliunas A, Manouchehrinia A, Stawiarz L, et al. Importance of early treatment initiation in the clinical course of multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2017;23:1233-1240.
28. Leist TP, Comi G, Cree BAC, et al. Effect of oral cladribine on time to conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with a first demyelinating event (ORACLEMS): a phase 3 randomised trial. *Lancet Neurol.* 2014;13:257-67.
29. Lisý L. Individualizácia pacienta pri výbere vhodnej liečby sclerosis multiplex. *Via pract.* 2016; 13(5):191-194.
30. Lünemann JD, Ruck T, Muraro PA, et al. Immune reconstitution therapies: concepts for durable remission in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* 2020;16(1):56-62. doi: 10.1038/s41582-019-0268-z.
31. Mallucci G, Annovazzi P, Miente S, et al. Two-year real-life efficacy, tolerability and safety of dimethyl fumarate in an Italian multicentre study. *J Neurol.* 2018;265:1850-9.
32. McGuigan C, Craner M, Guadagno J, et al. Stratification and monitoring of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy risk: recommendations from an expert group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016;87:117-25.
33. Miclea A, Leussink VI, Hartung HP, et al. Safety and efficacy of dimethyl fumarate in multiple sclerosis: a multi-center observational study. *J Neurol.* 2016;263:1626-32.
34. Minneboo A, Barkhof F, Polman CH, Uitdehaag BM, Knol DL, Castelijns JA. Infratentorial lesions predict long-term disability in patients with initial findings suggestive of multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 2004;61(2):217-221.
35. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2017;376:209-20. doi: 10.1056/NEJMoa1606468.
36. Newsome S, Krzystanek E, Selmaj K, et al. Subcutaneous ocrelizumab in patients with multiple sclerosis: results of the phase III OCARINA II study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2024;95:A14.
37. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2011;365:1293-303. doi: 10.1056/NEJMoa1014656.
38. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2006; 354:899-910.
39. Rommer PS, Milo R, Han MH, et al. Immunological Aspects of Approved MS Therapeutics. *Front Immunol.* 2019;10:1564. doi: 10.3389/fimmu.2019.01564.
40. Ruggieri S, Quartuccio ME, Prosperini L. Ponesimod in the Treatment of Relapsing Forms of Multiple Sclerosis: An Update on the Emerging Clinical Data. *Degener Neurol Neuromuscul Dis.* 2022;12:61-73.
41. Rudick RA, StuartWH, Calabresi PA, et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2006;354:911-23. doi: 10.1056/NEJMoa044396.
42. Rush CA, MacLean HJ, Freedman MS. Aggressive multiple sclerosis: proposed definition and treatment algorithm. *Nat Rev Neurol.* 2015;11:379-389.
43. Selmaj K, Cree BAC, Barnett M, et al. Multiple sclerosis: time for early treatment with high-efficacy drugs. *J Neurol.* 2024;271(1):105-115. doi: 10.1007/s00415-023-11969-8.
44. Sellner J, Rommer PS. Immunological consequences of „immune reconstitution therapy“ in multiple sclerosis: A systematic review. *Autoimmun Rev.* 2020;102492.
45. Sorensen PS, Lisby S, Grove R, et al. Safety and efficacy of ofatumumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2 study. *Neurology.* 2014;82(7):573-81.
46. Stüve O. The effects of natalizumab on the innate and adaptive immune system in the central nervous system. *J Neurol Sci.* 2008 Nov 15;274(1-2):39-41. doi: 10.1016/j.jns.2008.03.022.
47. Stüve O, Marra CM, Bar-Or A, et al. Altered CD4+/CD8+ T-cell ratios in cerebrospinal fluid of natalizumab-treated patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 2006 Oct;63(10):1383-7. doi: 10.1001/archneur.63.10.1383.
48. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018;17(2):162-173.
49. Vermersch P, Czlonkowska A, Grimaldi LM, et al. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: A randomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler.* 2014;20(6):705-716.
50. Vigiotta V, Miller D, Bar-Or A, et al. Efficacy of delayed-release dimethyl fumarate in relapsing-remitting multiple sclerosis: integrated analysis of the phase 3 trials. *Ann Clin Transl Neurol.* 2015;2:103-18. doi:10.1002/acn3.148.

Hodnocení účinnosti léčby roztroušené sklerózy v praxi, vývoj konceptu NEDA

prof. MUDr. Eva Kubala Havrdová, DrSc.

Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd, 1. LF UK a VFN Praha

S příchodem vysoce efektivní léčby roztroušené sklerózy je v současnosti možno uvažovat i o dlouhodobé remisi. Koncept NEDA (no evidence of disease activity) vznikl po vyhodnocení klinické studie s natalizumabem. Od té doby je používán k hodnocení efektu studií s novými léky a umožňuje jejich porovnávání. Zahrnuje hodnocení počtu relapsů, progresu a nálezu na MR. Bylo by jistě možné přidat ještě mnoho dalších položek, bohužel i v této jednoduché formě je u většiny pacientů dlouhodobě velmi obtížně dosažitelný.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, koncept NEDA, MR, lehké řetězce neurofilament.

Evaluating the efficacy of treatment for multiple sclerosis in the practice; development of the NEDA concept

With the advent of highly effective treatment for multiple sclerosis, it is currently possible to consider even long-term remission. The NEDA (no evidence of disease activity) concept was introduced following the evaluation of a clinical trial with natalizumab. Since then, it has been used to evaluate the effect in studies with novel drugs, allowing their comparison. It involves the assessment of relapse rates, progression, and MRI findings. It would certainly be possible to add many more items; however, even in this simple form, it is very difficult to achieve in the long term in the majority of patients.

Key words: multiple sclerosis, NEDA concept, MRI, neurofilament light chains.

Úplná remise nemoci je významným cílem léčby autoimunitních onemocnění, jako je revmatoidní artritida, psoriáza a Crohnova nemoc. Díky pokrokům v biologické léčbě antagonisty tumor nekrotizujícího faktoru alfa u revmatoidní artritidy až 50 % pacientů dosáhne absence aktivity nemoci.

U roztroušené sklerózy (RS) se od léků, dnes označovaných jako prvoliniové, nečekalo, že povedou k dlouhodobé stabilizaci. Klinické studie prokázaly snížení počtu relapsů o 30 %, ale nedokázaly potvrdit zastavení progresu invalidity. Studie zahrnovaly pacienty s různou délkou trvání nemoci a mírou postižení (EDSS 0–5,5), což statisticky komplikovalo prokazování zpomalení disability. Pouze u interferonu beta-1a byla doložena stabilizace nemoci u pacientů s nízkým EDSS (0–3,5), ale kvůli předčasnému ukončení studie nebyla

data plně využita. Pozdější studie s pacienty po první atace ukázaly, že léčba prvoliniovými léky může oddálit další ataku, ale nevede k plnému zastavení aktivity nemoci.

Důležitou roli od počátku klinických studií s biologickou léčbou RS hrálo sledování magnetické rezonance (MR), které doložilo snížení počtu nových a gadolinium vychytávajících lézí. U některých studií, jako u glatiramer acetátu, však MR biomarkery nebyly zpočátku zahrnuty. Tento „klinicko-radiologický paradox“ – nesoulad mezi klinickými a radiologickými výsledky – vedl ke zpochybnění významu MR. Hlavní příčinou paradoxu byla technická omezení v době studií, kdy byly analyzovány snímky z různých přístrojů a pracovišť. Nebylo možné hodnotit nárůst atrofie mozku nebo míšní léze, které hrají významnou roli v progresi RS. Ačkoli se pokro-

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.* 2025;26(3):192-196

<https://doi.org/10.36290/neu.2025.007>

Článek přijat redakcí: 6. 12. 2024

Článek přijat k publikaci: 18. 1. 2025

prof. MUDr. Eva Kubala Havrdová, DrSc.

eva.havrdova@lf1.cuni.cz

čilo v měření atrofie a změn v parenchymu, standardizované protokoly, například pro mišňi vyšetření, dosud neexistují. Na kliniko-radiologickém paradoxu se podílí různé faktory, včetně mozkové rezervy a proporcí zánětlivých a degenerativních změn.

Léčba natalizumabem, založená na poznatcích o hematoencefalické bariéře, přinesla zásadní zlom. Již v roce 1992 byla prokázána schopnost blokovat průnik zánětlivých lymfocytů přes hematoencefalickou bariéru pomocí protilátek proti adhezivním molekulám alfa-4 beta-1 integrinům. Tato monoklonální protilátka, později známá jako natalizumab, dosáhla v klinické studii AFFIRM významných výsledků (Polman et al., 2006). Snížila počet relapsů o 68 % ve srovnání s 30 % u interferonu beta a potlačila vznik nových lézí na MR o více než 80 %. U lézí vychytávajících gadolinium byla účinnost přes 90 %. Poprvé bylo možné detekovat dokonce zlepšení neurologického stavu – u pacientů s EDSS $\geq 2,0$ bylo dosaženo 69% pravděpodobnosti zlepšení oproti placebo (HR = 1,69; 95% CI 1,16–2,45; $p = 0,006$) (Phillips et al., 2011).

Tyto výsledky naznačily možnost u části pacientů na určitou dobu zastavit aktivitu nemoci. V roce 2009 byla proto provedena post-hoc analýza dat studie AFFIRM za účelem zhodnocení, zda natalizumab může zvýšit podíl pacientů bez známek aktivity nemoci (Havrdova et al., 2009). Tento koncept představoval první pokus o kvantifikaci remise u RS, analogický léčbě jiných zánětlivých onemocnění. Výsledky analýzy potvrdily, že natalizumab má potenciál dosažení remise u významného podílu pacientů, což znamenalo zásadní změnu v přístupu k léčbě RS.

Bylo nutno vytvořit kompozitní skóre, které by zahrnovalo parametry klinické i parametry radiologické aktivity a bylo použitelné v klinické praxi i v klinických studiích.

Toto kompozitní skóre jsme nazvali **ne-přítomností aktivity nemoci** (původní název „disease activity free“). Je počítáno jako průnik nepřítomnosti relapsů, progresu, nových a gadolinium vychytávajících lézí. Název NEDA (No Evidence of Disease Activity) je pozdější, byl vytvořen z praktických důvodů.

Roztroušená skleróza je heterogenní onemocnění s různou klinickou a radiologickou aktivitou. Naše analýza byla omezena na po-

pulaci sledovanou ve studii s natalizumabem, kdy bylo ještě možné používat placebo, protože prvoliniové léky nebyly považovány za dostatečně účinné. Kompozitní skóre zahrnuje klinické a radiologické parametry, ale mohly by být samozřejmě přidány i další parametry, jako kognitivní funkce, atrofie mozku či hypointenzní léze. Naše práce však byla průkopnická a vyžadovala další ověření. Důležitým krokem bylo zhodnotit, zda analýza koreluje se zlepšením disability během terapie. Studie AFFIRM poprvé ukázala, že natalizumab zvyšuje šanci na trvalé zlepšení disability během dvouleté léčby ve srovnání s placebem.

První publikace o nepřítomnosti aktivity RS čelila kritice. Kritici upozorňovali na nevyvážené skóre preferující MR parametry, které tehdy nebyly považovány za relevantní kvůli kliniko-radiologickému paradoxu. Dalším problémem byla praktická nepoužitelnost kvůli technickým limitům většiny MR pracovišť, která nedokázala přesně srovnávat snímky ani detekovat zvěšující se léze. Volumetrické programy, jako ty vyvinuté RNDr. Janem Krásenským ve Všeobecné fakultní nemocnici v Praze, byly tehdy dostupné jen pro výzkum.

Pozdější kritika poukazovala na to, že koncept nepřítomnosti aktivity nemoci nezahrnuje zhoršení zraku nebo kognice. Objevila se doporučení přidat měření kognice, zraku, mozkové atrofie nebo rychlosti chůze. Test MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite, test chůze, jemné motoriky horních končetin a zraku) zahrnoval některé z těchto parametrů, ale jeho skóre nebylo klinicky praktické, v běžné klinické praxi není u všech pacientů možné tyto testy z časových důvodů a personální náročnosti provádět. Mozková atrofie byla sice považována za smysluplný parametr, ale její longitudinální měření bylo statisticky prokazatelné jen na skupinách pacientů, ne u jednotlivců.

Další post hoc analýzy ukázaly, že při léčbě natalizumabem je nedosažení NEDA spojeno s vývojem mozkové atrofie a horšími funkčními výsledky MSFC. Přestože většina pacientů nesplňuje ani základní NEDA-3, další maximalistické skóre by bylo pro klinickou praxi zatím nepoužitelné.

Navzdory kritice konceptu NEDA (absence aktivity nemoci) začaly další lékové studie tento přístup využívat. Prvním lékem regis-

trovaným po natalizumabu byl fingolimod, modulátor sfingosin-1-fosfátových receptorů a první perorální lék pro RS. Fingolimod zadržuje aktivní lymfocyty v uzlinách, což snižuje jejich množství v krvi a omezuje přestup přes hematoencefalickou bariéru. Tím se redukuje tvorba nových ložisek a relapsů.

Tři základní studie fingolimodu zahrnovaly FREEDOMS, FREEDOMS II a TRANSFORMS. Ve studii TRANSFORMS, trvající 12 měsíců, byl roční počet relapsů nižší u fingolimodu (0,20) oproti interferonu beta-1a (0,33), přičemž rozdíl v progresi nebyl prokázán. Dvouletá studie FREEDOMS zahrnovala 1 272 pacientů s EDSS 0–5,5. Roční počet relapsů byl 0,18 u fingolimodu 0,5 mg, 0,16 u fingolimodu 1,25 mg a 0,40 u placebo. Pravděpodobnost progresu disability po 3 měsících byla 17,7 % (0,5 mg fingolimodu), 16,6 % (1,25 mg fingolimodu) a 24,1 % (placebo). MR vyšetření ukázalo významné snížení aktivity nemoci i zpomalení atrofie mozku, přičemž všechny výsledky byly statisticky signifikantní ($p < 0,001$). FREEDOMS II, provedená převážně v USA, potvrdila obdobné výsledky.

Nečekaným zjištěním bylo zpomalení atrofie mozku, pravděpodobně díky přímému působení fingolimodu na CNS. Sfingosin-1-fosfátové receptory se nacházejí na astrocytech a oligodendrocytech, což naznačuje možný ochranný vliv fingolimodu na mozkovou tkáň. Mechanismus této ochrany však zůstává nejasný. U pacientů s gadolinium enhancujícími lézemi na začátku studie došlo po dvou letech ke snížení mozkového objemu o 1,90 % (placebo), 1,33 % (0,5 mg fingolimodu) a 1,18 % (1,25 mg fingolimodu). U pacientů bez těchto lézí byl pokles nižší. Větší úbytek mozkové tkáně byl pozorován v prvním roce, což ukazuje, že atrofie je opožděným důsledkem zánětu. Fingolimod ukázal jasnou souvislost mezi zánětem a neurodegenerací u RS (Kappos et al., 2016).

Atrofie mozku se objevuje již v raných stadiích RS a souvisí s dlouhodobou progresí disability a poklesem kognitivních funkcí. Je výsledkem destruktivních procesů v lézích bílé i šedé hmoty a difúzního poškození normálně vypadající tkáně. Roční úbytek mozkového objemu u pacientů s RS (0,5–1,35 %) je výrazně rychlejší než u zdravých osob (0,1–0,3 %). Původní definice NEDA-3 zahrnovala především zánětlivou aktivitu, za-

tímco difúzní poškození a neurodegenerace se zdály opomenuty. Fingolimod ve studiích fáze 3 prokázal schopnost snížit ztrátu mozkového objemu přibližně o třetinu oproti placebo a interferonu beta (Kappos et al., 2016).

Studie s fingolimodem umožnila poprvé analýzu NEDA-4 a pomohla určit nejpravděpodobnější praktický práh pro míru atrofie, která se do něj bude započítávat. Realizace této analýzy vzdorovala mnoha námitkám, protože ve skutečnosti ukázala, jak obtížné je i s účinnou léčbou dosáhnout skutečné remise u RS. Analýza byla publikována v r. 2016 (Kappos, 2016), první poster s touto analýzou studií FREEDOMS se objevuje na kongresuECTRIMS v r. 2015, v české monografii o RS se však tento koncept objevuje už v r. 2013 (Havrdová et al., 2013).

Na druhou stranu je nutné říci, že měření atrofie u jednotlivce a predikce vývoje nemoci na základě tohoto parametru v reálné klinické praxi selhala, ačkoli statisticky je tento parametr úspěšný na skupinách pacientů. Ke kolísání mozkového volumu dochází u člověka v závislosti na diurnálním cyklu a hydrataci, léčbě komorbidit, vlivem hormonálního kolísání či kortikosteroidní léčby. Srovnatelnost mezi jednotlivými vyšetřeními je závislá na tloušťce řezů, použité technologii zpracování, a i když jsou snahy toto ošetřit matematickými metodami, nelze na tom založit věrohodnou predikci pro individuálního pacienta.

U všech dalších lékových studií je možno najít publikace o post hoc analýzách NEDA (Havrdová et al., Giovannoni et al., 2011; Havrdová et al., 2014). Ačkoli populace ve studiích nebyly zcela stejné, jde většinou o pacienty s definitivní relabující RS ve věku 18–55 let. Určitou orientaci o efektivitě daného léku nám proto tyto analýzy poskytují. Efekt jakéhokoli léku je však i v těchto studiích závislý na délce trvání klinické RS, věku a tíži postižení při vstupu do studie. Klinické studie mají ovšem svá omezení a jsou pouze jakýmsi vodítky pro naši klinickou práci. Vyloučení jsou pacienti s komorbiditami, pacienti předléčení některými léky, pacientky plánující těhotenství apod.

Koncept NEDA byl od svého vzniku v r. 2009 prověřen 15 lety klinické praxe. Přes počáteční nedůvěru v nemožnost v běžné klinické praxi použít k jeho detekci srovnávací MR vyšetření, se zlepšujícími se technickými parametry a standardizací MR vyšetření u RS se jeví jako akceptovatelný koncept hodnocení stability léčených pacientů s relabující RS (Giovannoni et al., 2017).

Obava, že je v konceptu NEDA nadhodnocen zánět v neprospěch hodnocení neurodegenerativních procesů, se neukázala s novými patologickými poznatky relevantní. Zánět je u RS začátkem a zdrojem veškerých neurodegenerativních procesů, takže se stírá dříve zdůrazňovaný rozdíl mezi zánětlivou a degenerativní fází nemoci. Od počátku nemoci jsou všechny děje přítomny, liší se jen mírou, věkem, kompartmentalizací zánětu. Vzhledem k detekci „silent progression“ (University of California, 2019) u pacientů s časnou RS a „progression independent of relapse activity“ (PIRA) (Kappos et al., 2020) a zároveň na MR doutnajícími lézemi s aktivací mikroglií na okraji lézí, se skutečně rozdíl mezi zánětlivou a neurodegenerativní složkou RS stírá. NEDA-3 koncept tak dostatečně postihuje obojí.

Změna našeho náhledu na patogenezi RS vedla ke vzniku konceptu tzv. „doutnající RS“ (Giovannoni et al., 2022), což vlastně odpovídá zkušenosti starých kliniků, kteří věděli, že „nemoc nikdy nespí“. Proto se naše snahy o ovlivnění choroby nyní přesouvají do začátečních stadií nemoci, pokud možno ještě před první klinický symptom, tedy k radiologicky izolovanému syndromu (RIS). Ten je nyní i součástí nových diagnostických kritérií. Jeho význam spočívá především v možnosti léčebného ovlivnění tohoto stadia. Klinické studie provedené s teriflunomidem a dimethyl fumarátem u pacientů s RIS ukázaly schopnost těchto léků oddálit vznik prvního klinického symptomu RS o 70 a 80 % (Lebrun-Frény et al., 2023; Okuda et al., 2022). Ještě před vývojem RIS se objevují symptomy tzv. prodromálního stadia (bolesti hlavy, anxieta, deprese, častější infekce, únava, vyšší spotřeba zdravotní péče). Diagnostika

RIS je proto významná a může vést k dalšímu zlepšení prognózy RS. K tomu je nutno docílit lepší informovanosti a spolupráce praktických neurologů i praktických lékařů.

Je nepochybné, že jen málo pacientů s léčbou dostupnou v současné době je schopno docílit konceptu NEDA-3 dlouhodobě (Rotstein et al., 2015; Uher et al., 2017). Proto snaha o přidávání dalších parametrů není v tuto chvíli tím, čeho je nejvíce potřeba. Důkazem je i to, že přidání atrofie mozku (NEDA-4) pro srovnání účinnosti léků nepřineslo očekávaný profit. Přidání kognitivních funkcí bylo velmi lákavé, ale ukázalo se, že nepřináší očekávanou přidanou hodnotu (nepochybně pro individuálně rozdílnou kognitivní a mozkovou rezervu pacientů). Detekce PIRA (objektivně např. podrobným vyšetřením chůze a jemné motoriky horních končetin) však jistě napomáhá zhodnocení progresu nemoci.

Dosažení konceptu NEDA-3 během prvních dvou let léčby může být dobrým orientačním prediktivním markerem dalšího vývoje choroby (a v každém případě nedosažení NEDA-3 by mělo vést v dané situaci ke změně léčby).

Jediným slibným biomarkerem, který může pomoci odhalit nedostatečnou stabilizaci nemoci i u pacientů dosahujících NEDA-3 a vést tak ke změně léčby včas, je hodnota lehkých řetězců neurofilament (Bittner et al., 2021). Tento poznatek však ještě potřebuje mnoho dat k potvrzení, aby se mohl stát součástí běžné klinické praxe u individuálního pacienta. Opět jde o marker aktivity zánětu i neurodegenerace. Výsledky naší studie (Uher et al., 2021) ukázaly, že u pacientů, kteří přes NEDA-3 mají vyšší hodnoty NFL, dochází k vývoji aktivity nemoci v dalším roce.

NEDA koncept se má šanci dále rozvíjet. Pokud bude validován v prospektivních studiích jako indikátor dlouhodobé remise na individuální úrovni, může se stát cílem klinické praxe. Dosažení statusu NEDA se tak může stát běžným, normálním stavem kontroly nemoci pro pacienty s RS (Giovannoni et al., 2017).

LITERATURA

1. Bittner S, Oh J, Havrdová EK, et al. The potential of serum neurofilament as biomarker for multiple sclerosis. *Brain*. 2021 Nov 29;144(10):2954–2963. doi: 10.1093/brain/awab241. PMID: 34180982; PMCID: PMC8634125.

2. Giovannoni G, Cook S, Rammohan K, et al.; CLARITY study group. Sustained disease-activity-free status in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with cladribine tablets in the CLARITY study: a post-hoc and subgroup ana-

lysis. *Lancet Neurol*. 2011 Apr;10(4):329–37. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70023-0. PMID: 21397565.

3. Giovannoni G, Popescu V, Wuerfel J, et al. Smouldering multiple sclerosis: the 'real MS'. *Ther Adv Neurol Disord*. 2022 Jan



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 scleriosis in Spain. Poster presented at EAN, June 25-28.2022, Vienna, Austria, EPO-393. 2. SPC přípravku Tysabri s.c., poslední revize textu 04/2025.

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 onemocněním modifikující léčbou (DMT) (výjimky a informace o vymývacích 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 zkontrastními 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 vyhradně pomocí subkutánní (s.c.) injekce. Přípravek není určen k podání formou intravenózní (i.v.) 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, pacientovi 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, břicha 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 jednodušší dobu sledování po dávce zkrátit nebo zcela vynechat. U pacientů, kteří dříve dobře snášeli alespoň 6 dávek natalizumabu, tj. 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 odborným lékařem. Zdravotníci pracovníci mají pozorně sledovat časně známky a příznaky PML. Bezpečnost a účinnost tohoto přípravku u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyly stanoveny. **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. Známa aktivní maligní onemocnění s výjimkou pacientů s bazocelulárním karcinomem 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 známkách a 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 spojeni následující rizikové faktory: přítomnost protilátek proti JC viru; trvání léčby, zvláště trvá-li déle než 2 roky; užívání imunosupresiv před podáváním přípravku Tysabri. U pacientů, kteří mají všechny tři rizikové faktory pro vznik PML, je riziko vzniku PML výrazně 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 léčeni 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 v séru. 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 nebyli v minulosti léčeni imunosupresiv, ale mají vysoký index protilátek proti viru JC a jsou léčeni 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 další 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 jakýchkoli nových známek 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 (imunorestitivní 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 komorbidita. Léčba tímto přípravkem zvyšuje riziko rozvoje encefalitidy a meningitidy způsobené viry 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 obezřetlivě informacími pro lékaře a Pokyny k léčbě. Lékaři musí s pacientem monitorovat 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 jakékoli 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 vyplnit Kontrolní seznam pro podání přípravku 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 vyřazeni 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 poločas a mechanismus účinku této další terapie, aby se předešlo aditivnímu imunitnímu účinku a zároveň se minimalizovalo riziko reaktivity onemocnění. Před zahájením léčby přípravkem Tysabri se doporučuje vyšetřit úplný krevní obraz (včetně lymfocytů). Zahájení léčby přípravkem Tysabri po alemtizující nebo vedlejších krvácení, petechie nebo spontánně vznikajících podlitin, musí to okamžitě nahlásit svému lékaři. V případě zjištění trombocytopenie je nutné zvážit ukončení léčby natalizumabem. Perzistentní protilátky souvisejí 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 jakékoli známky neobvyklého nebo déletrvajícího krvácení, petechie nebo spontánně vznikajících podlitin, 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 otěhotní, 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 anémie 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, únavy. **Časté:** herpetická infekce, hypersenzitivita, anémie, 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, imunorestitivní zánětlivý syndrom, trombocytopenie, imunitní trombocytopenická purpura (ITP), ezoinfomie, edém obličej. **Vzácné:** oftalmické reakce, hemolytická anémie, jaderné 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 známa žádná antidotum. Léčba spočívá v ukončení podávání léčivého přípravku a podpoře léčby dle potřeby. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční stříkačky v krabičce, aby byly chráněny před světlem. **Balení:** 2 předplněné 1ml injekční stříkačky v krabičce. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Biogen Netherlands B.V., 1171 LP Badhoevedorp, Nizozemsko. **Reg. číslo:** EU/1/06/346/002. **Způsob úhrady a výdejce:** Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je plně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění jako zvlášť účtovaný léčivý přípravek (ZULP). **Datum revize textu:** 04/2025. Záměrné zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Před předepsáním léku se prosím seznáme 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

HLAVNÍ TÉMA

HODNOCENÍ ÚČINNOSTI LÉČBY ROZTROUŠENÉ SKLERÓZY V PRAXI, VÝVOJ KONCEPTU NEDA

25;15:17562864211066751. doi: 10.1177/17562864211066751. PMID: 35096143; PMCID: PMC8793117.

4. Giovannoni G, Tomic D, Bright JR, Havrdová E. "No evident disease activity": The use of combined assessments in the management of patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2017 Aug;23(9):1179-1187. doi: 10.1177/1352458517703193. Epub 2017 Apr 6. PMID: 28381105; PMCID: PMC5536258.

5. Havrdová E, a kol. Roztroušená skleróza, MF 2013, ISBN 978-80-204-3154-7.

6. Havrdová E, Arnold DL, Bar-Or A, et al. No evidence of disease activity (NEDA) analysis by epochs in patients with relapsing multiple sclerosis treated with ocrelizumab vs interferon beta-1a. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2018 Mar 12;4(1):2055217318760642. doi: 10.1177/2055217318760642. PMID: 29568544; PMCID: PMC5858626.

7. Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M, et al. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. *Lancet Neurol*. 2009 Mar;8(3):254-60. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70021-3. Epub 2009 Feb 7. PMID: 19201654.

8. Havrdova E, Giovannoni G, Stefoski D, et al. Disease-activity-free status in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with daclizumab high-yield process in the SELECT study. *Mult Scler*. 2014 Apr;20(4):464-70. doi: 10.1177/1352458513502113. Epub 2013 Sep 10. PMID: 24022270.

9. Kappos L, De Stefano N, Freedman MS, et al. Inclusion of brain volume loss in a revised measure of 'no evidence of disease activity' (NEDA-4) in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2016 Sep;22(10):1297-305. doi: 10.1177/1352458515616701. Epub 2015 Nov 19. PMID: 26585439; PMCID: PMC5015759.

10. Kappos L, Wolinsky JS, Giovannoni G, et al. Contribution of Relapse-Independent Progression vs Relapse-Associated Worsening to Overall Confirmed Disability Accumulation in Typical Relapsing Multiple Sclerosis in a Pooled Analysis of 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Neurol*. 2020 Sep 1;77(9):1132-1140. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1568. PMID: 32511687; PMCID: PMC7281382.

11. Lebrun-Frénay C, Siva A, Sormani MP, et al. TERIS Study Group. Teriflunomide and Time to Clinical Multiple Sclerosis in Patients With Radiologically Isolated Syndrome: The TERIS Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2023 Oct 1;80(10):1080-1088. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.2815. PMID: 37603328; PMCID: PMC10442780.

12. Okuda DT, Kantarci O, Lebrun-Frénay C, et al. Dimethyl Fumarate Delays Multiple Sclerosis in Radiologically Isolated Syndrome. *Ann Neurol*. 2023 Mar;93(3):604-614. doi: 10.1002/ana.26555. Epub 2022 Dec 10. PMID: 36401339.

13. Phillips JT, Giovannoni G, Lublin FD, et al. Sustained improvement in Expanded Disability Status Scale as a new efficacy measure of neurological change in multiple sclerosis: treatment effects with natalizumab in patients with

relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2011 Aug;17(8):970-9. doi: 10.1177/1352458511399611. Epub 2011 Mar 18. PMID: 21421809.

14. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al.; AFFIRM Investigators. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006 Mar 2;354(9):899-910. doi: 10.1056/NEJMoa044397. PMID: 16510744.

15. Rotstein DL, Healy BC, Malik MT, et al. Evaluation of no evidence of disease activity in a 7-year longitudinal multiple sclerosis cohort. *JAMA Neurol*. 2015 Feb;72(2):152-8. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.3537.

16. Uher T, Havrdova EK, Benkert P, et al. Measurement of neurofilaments improves stratification of future disease activity in early multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2021 Nov;27(13):2001-2013. doi: 10.1177/13524585211047977. Epub 2021 Oct 6. PMID: 34612753.

17. Uher T, Havrdova E, Sobisek L, et al. Is no evidence of disease activity an achievable goal in MS patients on intramuscular interferon beta-1a treatment over long-term follow-up? *Mult Scler*. 2017 Feb;23(2):242-252. doi: 10.1177/1352458516650525. Epub 2016 Jul 11. PMID: 27230790.

18. University of California, San Francisco MS-EPIC Team, Cree BAC, Hollenbach JA, Bove R, et al. Silent progression in disease activity-free relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2019 May;85(5):653-666. doi: 10.1002/ana.25463. Epub 2019 Mar 30. PMID: 30851128; PMCID: PMC6518998.

6. NEURO-MUSKULÁRNÍ FÓRUM

NEUROMUSKULÁRNÍ SEKCE ČNS



2.–3. 10. 2025

Hotel Kraskov

Třemošnice-Starý Dvůr



www.neuforum.cz

IAT + AHSCT – postavení vysokodávkované imunoablativní léčby s autologní transplantací hematopoetických kmenových buněk u pacientů s roztroušenou sklerózou

doc. MUDr. Pavel Hradílek, Ph.D.

Katedra klinických neurověd LF OU a Neurologická klinika FN Ostrava

Vysokodávkovaná imunoablativní léčba s autologní transplantací hematopoetických kmenových buněk (IAT + AHSCT) je aktuálně neúčinnější metodou ovlivnění přirozeného průběhu roztroušené sklerózy. Prokázala superioritu účinku proti naprosté většině aktuálně používaných specifických léčiv. I přes neustálý vývoj nových léčiv s různými mechanismy účinku pořád zůstává určitá skupina pacientů s rychle se rozvíjejícím agresivním průběhem RS, který nereaguje na specifickou chorobu modifikující léčbu. Právě u těchto pacientů může být IAT + AHSCT indikována. Historie IAT + AHSCT čítá již téměř tři dekády a je charakterizována postupným vývojem jednotlivých léčebných protokolů. Aktuálně se nejvíce používá non-myeloablativní režim chemoterapie cyklofosfamidem a antithymocytárním globulinem (ATG). Léčba probíhá v režii hematologické kliniky, kde je pacientům nejprve podána mobilizační chemoterapie s cílem indukovat v kostní dřeni tvorbu progenitorových CD34+ buněk, z nichž je separován štěp, který je pak po chemoterapii cyklofosfamidem a ATG nemocné osobě transfundován za profylaxe antibiotiky, antivirotiky a antimykotiky. Mezi nejčastější komplikace patří infekce, které mohou být potenciálně i závažné. IAT + AHSCT se jeví být účinná zejména u nemocných, kteří v nedávné době (v řádu měsíců před léčbou) zaznamenali těžkou ataku nemoci nebo výraznou progresi neurologického deficitu.

Klíčová slova: chemoterapie, transplantace kmenových buněk, roztroušená skleróza, agresivní průběh nemoci.

IAT + AHSCT: role of high-dose immunoablative therapy with autologous haematopoietic stem cell transplantation in patients with multiple sclerosis

High-dose immunoablative therapy with autologous haematopoietic stem cell transplantation (IAT + AHSCT) is currently the most effective method of interfering with the natural course of multiple sclerosis. Its effect has been shown to be superior to the vast majority of the currently used specific medicinal products. Despite the continuous development of novel drugs with different mechanisms of action, there still remains a certain group of patients with a rapidly developing aggressive course of MS that does not respond to specific disease-modifying therapy. It is in these patients that IAT + AHSCT may be indicated. IAT + AHSCT has a history of nearly three decades and is characterized by a gradual development of individual treatment protocols. At present, a non-myeloablative chemotherapy regimen with cyclophosphamide and antithymocyte globulin (ATG) is most widely used. The treatment is delivered in a haemato-oncology centre where patients first receive mobilization chemotherapy in order to induce the production of CD34+ progenitor cells in the bone marrow, from which a graft is taken that, following chemotherapy with cyclophosphamide and ATG,

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.* 2025;26(3):197-201

<https://doi.org/10.36290/neu.2025.010>

Článek přijat redakcí: 6. 12. 2024

Článek přijat k publikaci: 3. 2. 2025

doc. MUDr. Pavel Hradílek, Ph.D.

pavel.hradilek@seznam.cz

is transfused into the patient under prophylaxis with antibiotics, antivirals, and antifungals. The most common complications include infections that can even be potentially serious. IAT + AHSCT appears to be effective particularly in those who have experienced a recent (within months preceding the treatment) severe disease attack or significant progression of neurological deficit.

Key words: chemotherapy, stem cell transplantation, multiple sclerosis, aggressive disease course.

Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je závažné chronické autoimunitní a neurodegenerativní onemocnění CNS postihující převážně mladé osoby. Je u nich nejčastější příčinou netraumatické invalidity. V 90. letech 20. století neurologové poprvé získali možnost podat osobám s RS léčbu specifickou pro tuto nemoc (interferon beta). Do té doby byla léčba založena především na kortikoidech a nespecifické imunosupresi. Od zavedení interferonu beta do léčby RS uplynulo již téměř 30 let a za tu dobu došlo k významnému pokroku v porozumění patofyziologickým procesům uplatňujících se při rozvoji RS a díky tomu také k vývoji celé řady léků, které specificky modifikují průběh nemoci (tzv. DMT = „disease modifying treatment“). Díky těmto lékům se prognóza RS výrazně změnila k lepšímu. Tato léčba je logisticky velmi náročná na monitoring její efektivity, nežádoucích účinků, komorbidit a dalších parametrů. I přes stále se zvyšující množství různých molekul použitelných v léčbě RS a jejich rostoucí efektivitu v potlačení aktivity a progresu RS se stále ještě vyskytuje určitá skupina pacientů, kteří na DMT nereagují uspokojivě a dochází u nich k těžkým atakám a rychlé progresi neurologického deficitu. Navíc bohužel dosud neexistuje spolehlivý marker, který by tyto „nonrespondéry“ na DMT dokázal identifikovat ještě před zahájením léčby. Právě u těchto nemocných lze zvážit jako možnost léčby vysokodávkovanou imunoablativní terapii (IAT) s autologní transplantací hematopoetických kmenových buněk (AHSCT).

Historie

Snaha o léčbu pacientů s vysoce aktivním průběhem RS IAT s AHSCT není nová. Již krátce po zavedení DMT do léčby RS se objevují první práce referující tuto možnost, která byla do té doby používána spíše u nemocných s hematologickými malignitami (Fassas et al., 1997). Také v České republice někteří pacienti s RS podstoupili IAT + AHSCT (Kozák et al., 2000). Zpočátku šlo zejména o pacienty se

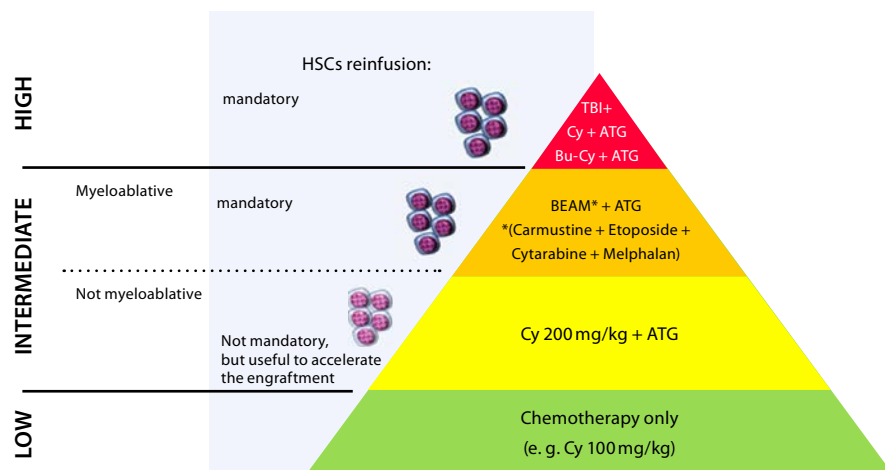
sekundárně progresivním průběhem RS, kteří již dosáhli podstatného neurologického deficitu, a jejichž funkční kapacita pro případné zlepšení stavu byla malá. Šlo spíše o možnost zastavení maligního průběhu nemoci. Některé další práce naznačily možnost příznivého efektu IAT + AHSCT, ale také poukázaly na riziko toxicity použitých léčiv (Fassas et al., 1997; Carreras et al., 2003). U většiny pacientů v té době probíhala vysokodávkovaná imunoablace v režimech BEAM (karmustin, etoposid, cytarabin a melfalan), případně BCNU (karmustin), tedy myeloablativních. V dalších letech se právě z důvodu rizika toxicity léčby AHSCT s autologní transplantací hematopoetických kmenových buněk prováděla spíše sporadicky. K určité renesanci této metody došlo v posledních letech, kdy je používán převážně lymfoablativní (nonmyeloablativní) protokol s cyklofosfamidem a antithymocytárním globulinem, což snížilo riziko zejména závažných infekčních komplikací (Obr. 1).

Účinnost IAT + AHSCT u sclerosis multiplex

Účinnost IAT + AHSCT je u pacientů s RS všeobecně považována za vyšší ve srovnání s účinností současně používaných DMT. Byla testována zejména u pacientů s relabující remitující formou RS. Pacienti léčení DMT

s vysokou efektivitou (HET) mají v klinických studiích asi 50% pravděpodobnost dosažení konceptu NEDA-3 („no evidence of disease activity“, tedy nepřítomnost klinických atak, nepřítomnost zhoršení neurologického nálezu v EDSS škále a nepřítomnost nových nebo nově zvětšených lézí na MRI mozku a/nebo míchy) ve 2 letech léčby (Hauser et al., 2017; Gartner et al., 2022; Prosperini et al., 2018; Jaklin et al., 2021; Guerra et al., 2021). Signoriello et al. (2024) udávají dosažení 3leté NEDA-3 u pacientů léčených ocrelizumabem nebo natalizumabem až v 66 %, resp. 68 %. V této práci se jednalo o pacienty, u nichž byla zahájena HET již během prvního roku od diagnózy RS. Dle metaanalýzy 15 studií (764 pacientů) dosáhlo NEDA-3 ve 2 letech až 83 % pacientů léčených IAT + AHSCT (Sormani et al., 2017). Existují i srovnávací studie hodnotící efektivitu IAT + AHSCT oproti konvenčně užívaným DMT. Účinnost IAT + AHSCT se jeví být vyšší ve srovnání s alemtuzumabem (Häußler et al., 2021). Vyšší je také ve srovnání s fingolimodem, částečně natalizumabem, ale nebyl prokázán rozdíl v účinnosti oproti ocrelizumabu (Kalincik et al., 2023). V našem souboru pacientů s primárně progresivní formou RS, kteří podstoupili IAT + AHSCT ve FN Ostrava, máme zatím 5letá data u 5 pacientů, z nichž pouze u 1 došlo po léčbě k další progresi nemoci, v 1

Obr. 1. EBMT klasifikace režimů transplantace hematopoetických buněk podle intenzity imunoablace (podle Mariottini et al. Bioengineering. 2023;10:176)



případě došlo k významnému zlepšení klinického stavu a ve 3 případech byla pozastavena rychlá progresie nemoci a neurologický deficit těchto nemocných vyjádřený EDSS škálou je i po 5 letech po léčbě stále stejný.

Indikace a mechanismus účinku

Indikace k IAT + AHSCT mohou být relativně široké, nejsou však přesně definovány. Touto metodou mohou být léčeni pacienti se všemi fenotypickými formami RS. Léčbu zpravidla indikujeme u osob, které v nedávné době prodělaly těžkou ataku (i navzdory léčbě klasickými DMT) nebo u nich v poslední době dochází k výrazné progresi neurologického deficitu. Klinický doporučený postup pro diagnostiku a léčbu roztroušené sklerózy a neuromyelitis optica a onemocnění jejího širšího spektra v České republice, jehož zatím nejčerstvější vydání je z prosince roku 2023, k této indikaci uvádí následující: „Při selhání konvenční terapie nebo nepříznivé prognóze (vysoce maligní průběh, negativní prognostické markery, rodinná anamnéza RS) je možná imunoablace s podporou autologních krvetvorných kmenových buněk (AHSCT)“. V každém případě je třeba (a to i z praktických zkušeností od nemocných, kteří již tuto léčbu prodělali) klást důraz na zhoršení průběhu RS právě v posledních několika málo měsících před imunoablativní léčbou. V takovém případě totiž lze předpokládat dosud probíhající výraznou zánětlivou aktivitu v CNS, a to je právě ta složka patofyziologie RS, kterou je možno vysokodávkovanou imunoablací ovlivnit. Podle zahraniční literatury (Sharrack et al., 2019) jsou k IAT + AHSCT indikováni pacienti s vysoce aktivní relabující remituující formou RS, kteří selhali na DMT, pacienti s progresivní RS s aktivní zánětlivou komponentou a pacienti s agresivní (maligní) RS, kteří nebyli léčeni plnými cykly DMT. Jedna z recentních prací (Muraro et al., 2025) posuzuje vhodnost indikace k IAT + AHSCT u pacientů s RS podle neurologických (věku, délky trvání nemoci, míry fokálního zánětu, tíže neurologického deficitu vyjádřené EDSS škálou, přítomnosti kognitivního postižení a klinické formy RS) a také hematologických parametrů (Obr. 2). U pacientů se setrvalým těžkým neurologickým deficitem, který se posledních několik let prakticky nemění, léčba není indikována,

nelze u nich očekávat vlivem této terapie zlepšení neurologického deficitu, naopak by byli zbytečně ohroženi případnými nežádoucími účinky léčby. Je třeba si uvědomit, že léčebným účinkem je vysokodávkovaná chemoterapie cyklofosfamidem, který patří mezi alkylační cytostatika. Ve vysokých dávkách vede k výrazné redukci cirkulujících T i B lymfocytů. Dále také snižuje sekreci prozánětlivých cytokinů (např. Th1, interferon gama, interleukin 12) a zvyšuje sekreci protizánětlivých cytokinů (např. Th2, interleukiny 4 a 10). Samotná AHSCT se provádí ke zkrácení období hluboké imunosuprese, a tedy ke snížení rizika nežádoucích účinků a komplikací.

Průběh léčby

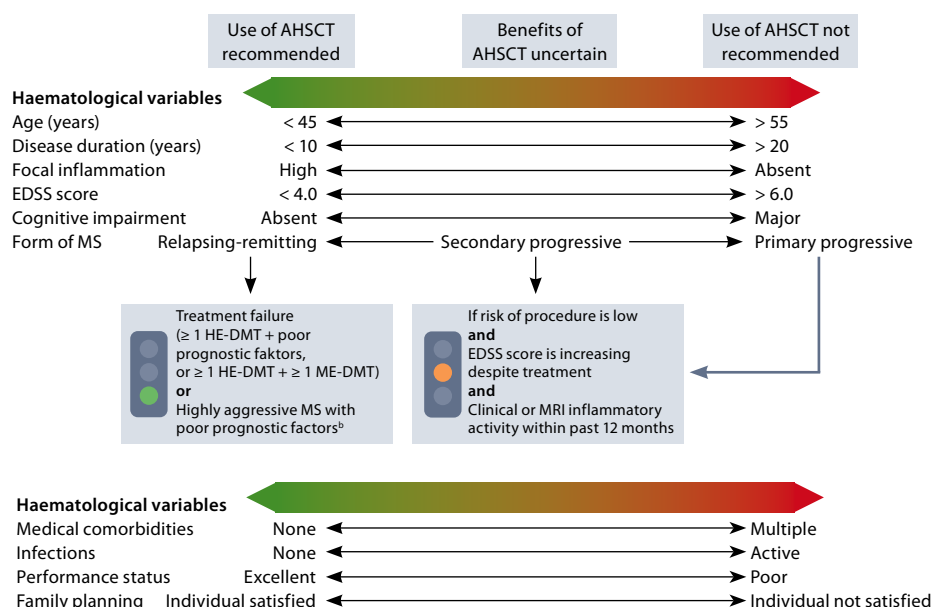
Velmi důležitá je co nejlepší příprava pacienta před samotnou procedurou, která má snížit rizika možných komplikací a nežádoucích účinků (viz dále). Pacient musí být detailně obeznámen s jednotlivými kroky, aby se mohl informovaně rozhodnout, zda léčbu podstoupí, a to i s případnými riziky. Nejprve je třeba provést několik vyšetření k vyloučení zánětlivých fokusů (urologické vyšetření, gynekologické, ORL, stomatologické, případně ECHO srdce a další dle aktuálního stavu nemocného). Vzhledem k tomu, že IAT + AHSCT zpravidla vede ke sterilitě, je nemocné osobě také nabídnuta kryoprezervace spermií nebo oocytů. U takto připraveného pacienta s absencí aktuálního infekčního

onemocnění se nejprve provede tzv. mobilizační chemoterapie, která spočívá v podání vysokých dávek cyklofosfamidu a růstového faktoru (G-CSF – „granulocytes colony stimulating factor“). Po několika týdnech je pomocí leukaferézy separován štěp obsahující CD34+ buňky, který je následně zmrazen pro použití jako AHSCT graft. Poté je pacient opět léčen vysokodávkovanou chemoterapií cyklofosfamidem, tentokrát s antithymocytárním globulinem (ATG), a následně je transfundován autologní štěp obsahující CD34+ buňky, který urychlí zotavení krvetvorby. Během této procedury je podávána antibiotická, antivirová a antimykotická profylaxe. Se známkami obnovující se krvetvorby je pak pacient propuštěn do domácího ošetření a dochází na pravidelné hematologické kontroly s odběry a také je následně sledován neurologicky. Je s výhodou s několikaměsíčním odstupem po proceduře naplánovat lázeňskou či jinou ústavní rehabilitaci ke zlepšení celkové kondice nemocného.

Nežádoucí účinky a komplikace

Infekce, imunosuprese – infekční komplikace se vyskytují relativně často, vzhledem k podávané profylaxi antibiotiky, antivirovými a antimykotiky bývá jejich průběh většinou mírný až středně těžký. Obvyklé bývají zejména infekce dýchacích a močových cest. Objevit se může chřipka, reaktivace CMV (cytomegalovirus) a EBV (virus Epstein-Barr). Zvláštní po-

Obr. 2. Neurologické a hematologické parametry posouzení vhodnosti indikace pacientů s RS k IAT + AHSCT (podle Muraro et al. Nat Rev Neurol. 2025; doi: 10.1038/s41582-024-01050-x)



zornost pak vyžaduje hemoragická cystitida. V rámci její prevence se podává uromitexan, určitě je vhodné před IAT + AHSCT provést urologické vyšetření k posouzení stavu močových cest, které bývají často postiženy již v rámci základního onemocnění, a následně pak opakované urologické kontroly.

Pancytopenie – je očekávaným účinkem po podání vysokých dávek cyklofosfamidu. Jejimi klinickými projevy je zvýšené riziko infekcí, o němž je pojednáno výše, a také přechodná celková slabost a únava, než dojde k normalizaci krevního obrazu.

Trávicí trakt – bývá často postižen mukozitidou. Obvyklá bývá nevolnost, zvracení, průjem, nechutenství, podávána jsou antiemetika, analgetika, v indikovaných případech parenterální výživa, je třeba důkladně ošetřovat dutinu ústní. U některých pacientů se může rozvinout hepatopatie, případně venookluzivní choroba projevující se otoky, zvýšením bilirubinu, bolestivými zvětšenými játry. Terapeuticky jsou používána diuretika, omezení příjmu tekutin a podpůrná léčba.

Hluboká žilní trombóza – její riziko je u osob podstupujících IAT + AHSCT zvýšeno, rizikem vzniku je imobilizace a paréza končetin, terapeuticky a preventivně je kladen důraz zejména na časnou mobilizaci a antikoagulační léčbu (Ismail et al., 2019).

Sekundární malignity – zpravidla se projevují s delším časovým odstupem v řádu let. Můžeme se setkat se sekundárně navozenou akutní leukémií, myelodysplastickým syndromem nebo karcinomem močových cest.

Amenorea, sterilita – chemoterapie je toxická vůči ovariální a testikulární tkáni. Vede k vysoké míře infertility. Tento efekt je trvalý, je nutno na něj osoby podstupující IAT + AHSCT dopředu upozornit a nabídnout možnost zmrazení oocytů nebo spermií pro budoucí použití.

Sekundární autoimunita – vyskytuje se u 6–17 % případů. Idiopatická trombocytopenická purpura (ITP) je častější u pacientů, kteří byli dříve léčeni alemtuzumabem, vzniká většinou do 3 let od IAT + AHSCT. Léčba spočívá v podání intravenózních imunoglobulinů (IVIg) nebo kortikoidů (Sharrack et al., 2020; Ismail et al., 2019; Burt et al., 2022; Mariottini et al., 2023). Autoimunitní onemocnění štítné žlázy (hypo i hyperthyreóza) se může vyskytnout i několik let po IAT + AHSCT (Sharrack et

al., 2020; Ismail et al., 2019; Burt et al., 2022; Mariottini et al., 2023).

Kardiologické nežádoucí účinky – mohou se projevit časně i opožděně. Zahrnují fibrilaci síní, komorové dysrytmie, infarkt myokardu i srdeční selhání, a to i s možným fatálním koncem (Gent et al., 2024).

Syndrom uvolnění cytokinů – může se projevit zvýšenou tělesnou teplotou a vegetativní instabilitou, ale také těžkou encefalopatií klinicky velmi podobnou akutní encefalitidě s velmi těžkým průběhem.

Přechodná alopecie – objeví se již po mobilizační chemoterapii, dosahuje různého stupně, bývá přechodná.

Kazuistiky

Kazuistika 1

V době prvních klinických potíží bylo pacientce 16 let. Postupně během 5 měsíců vyvinula těžkou centrální kvadraparézu s inkontinencí moči a levostrannou retrobulbární neuritidu, EDSS skóre po 5 měsících maligního průběhu nemoci bylo 7.0. Na MRI mozku a míchy byly nalezeny demyelinizační změny typické pro RS supra i infratentoriálně i v míše. V mozkomíšním mozku byla lymfocytární pleiocytóza 38/3, nalezeno 15 nekorespondujících oligoklonálních IgG páسů a také prokázána intratékální syntéza oligoklonálních volných lehkých řetězců kappa i lambda. Navzdory intenzivní léčbě kortikoidy a plazmaferézami zůstává neurologický nález nezměněn a pacientka je schopna jen několika kroků po domácnosti. Byla indikována k časnému provedení IAT + AHSCT, léčba proběhla bez komplikací. Již po mobilizační chemoterapii dochází k podstatnému zlepšení stavu, kdy je pacientka schopna ujít bez pomoci a bez zastavení 300 metrů (EDSS 4.5). I v dalším průběhu dochází ke zlepšení stavu. Aktuálně (5 let po IAT + AHSCT) je schopna pomalu ujít až 1 km a je schopna vyjít do 4. patra (současné EDSS je 4.0). Za celých 5 let od IAT + AHSCT se RS neprojevovala žádnou klinickou ani MRI aktivitou.

Kazuistika 2

V době prvních klinických potíží bylo pacientce 48 let. Již od počátku jde o vysoce aktivní onemocnění, které se projevilo 3 ata-

kami RS během necelých 2 let. Do RS centra se pacientka dostala až při třetí atace a až tato byla tedy adekvátně léčena intravenózním methylprednisolonem. MRI mozku a krční míchy prokazuje ložiska demyelinizace periventrikulárně, paraventrikulárně, v kalózním tělese a také v krční míše, zároveň po aplikaci Gd se sytí několik lézí. Nález splňuje radiologická kritéria pro RS, včetně průkazu diseminace demyelinizačního procesu v prostoru i čase. Mozkomíšní mok vykazuje typ II intratékální syntézy oligoklonálního IgG – 23 páسů v likvoru, bez přítomnosti páسů v séru. Rovněž je patrna vysoká aktivita dalších parametrů – je prokázána pozitivita MRZ reakce, výrazná intratékální syntéza oligoklonálních volných lehkých řetězců kappa a lambda a také vysoké hodnoty chemokinu CXCL13 a neurofilament v likvoru. Vzhledem k velmi vysoké aktivitě nemoci je pacientka indikována k léčbě alemtuzumabem jako prvním DMT. Již po prvním cyklu 5 infuzí alemtuzumabu dochází po 4 měsících k další atace, a to i s reziduálním neurologickým nálezem i přes odpovídající léčbu intravenózním methylprednisolonem. Druhý léčebný cyklus (3 infuze) alemtuzumabu je podán v řádném termínu, nicméně tentokrát již za 2 měsíce dochází opět k těžké atace s centrální kvadraparézou a mozečkovou symptomatologií. Dochází tedy k selhání alemtuzumabu a pacientka je indikována k IAT + AHSCT. Léčba probíhá bez komplikací, pacientka se neurologicky lehce zlepšuje a stabilizuje. Nicméně opět po několika měsících dochází k další významné atace nemoci a u pacientky je nasazena další DMT, a to ocrelizumab. Na něm je zatím (cca 18 měsíců) stabilní.

Diskuze

Jakkoli je IAT + AHSCT v současné době patrně nejúčinnější možností ovlivnění nepříznivého průběhu RS a v rukou zkušených hematologů i metodou s velmi dobrým bezpečnostním profilem, je třeba k její indikaci přistupovat s rozvahou. Je třeba si uvědomit některá fakta, která indikaci IAT + AHSCT u nemocných s RS významně odlišují od indikací hematologických. Především u nemocných s RS nejde o rozvahu, zda daná osoba v krátkém časovém horizontu přežije nebo zemře, ale jde o dlouhodobé ovlivnění nepříznivého průběhu

nemoci a zejména kvality života včetně potřeby sociální péče. V tomto kontextu je třeba také nahlížet na skutečnost, že i když je výskyt závažných komplikací spojených s IAT + AHSCT relativně nízký, není nulový. Jde o určitý „reset“ imunitního systému a v časném období po chemoterapii jsou imunitní funkce nemocné osoby těžce alterovány, což ji činí vysoce vulnerabilní zejména vůči infekčním komplikacím. Toto riziko může být ještě zvýrazněno množstvím a variabilitou DMT, které byly použity v předchozí léčbě. Menší počet předchozích DMT je také jedním z prediktorů lepšího výsledku IAT + AHSCT. Mezi další patří nižší věk, menší tíže neurologického deficitu, relaps remitentní průběh nemoci, kratší doba imunoterapie, přítomnost Gd+ lézí na MRI v době indikace a také kratší doba trvání nemoci (Sharrack et al., 2019; Saccardi et al., 2006; Burman et al., 2014; Murano et al., 2014). Nejlepší

efekt IAT + AHSCT lze očekávat právě u osob s krátkým průběhem nemoci, s vysokou aktivitou projevující se těžkými relapsy a/nebo rychle progredujícím neurologickým deficitem během posledních několika měsíců. Praktická absence jasných indikačních kritérií IAT + AHSCT u osob s RS v neurologické obci a také dlouhodobých robustních dat o účinnosti a bezpečnosti v jednotlivých patientských populacích by neměla vést k oddálení indikace v situaci, kdy může mít osoba s RS jasný profit z této léčby. Současné relativně široké portfolio DMT na RS však může paradoxně vést k opožděné indikaci IAT + AHSCT ve snaze ještě „vyzkoušet efekt DMT s jiným mechanismem účinku“. Velkou výhodou IAT + AHSCT je zajištění prakticky 100% adherence k léčbě, což nelze říci zejména o léčbě DMT, kterou si nemocní aplikují sami v domácím prostředí. Jde o jednorázovou proceduru, kte-

rá v následném období zpravidla nevyžaduje pokračování další specifické léčby pro RS. Při indikaci je nezbytné respektovat osobnost nemocné osoby s RS a její preference týkající se léčby. Je s výhodou IAT + AHSCT nabízet jako jednu z léčebných možností již relativně časně v průběhu nemoci tak, aby byla zavzata do úvahy o léčebných preferencích nemocných s RS a nedocházelo k prodlevě indikace a tedy i snížení očekávaného efektu a poměru risk:benefit v případě pozdní indikace. IAT + AHSCT nemusí být „ultimem refugiem“ jakékoli terapie na RS. Existují i pacienti, kteří relabují i po této terapii, a jsou-li u nich splněna indikační a úhradová kritéria, je možno i u nich pokračovat v některém z HET DMT. Obecně lze říci, že IAT + AHSCT si postupně nachází své místo v léčbě vysoce aktivní a/nebo rychle progredující RS a je jen na nás, neurologích, jaké místo si nakonec vydobude.

LITERATURA

- Burman J, Iacobaeus E, Svenningsson A, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: the Swedish experience. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014 Oct;85(10):1116-21. doi: 10.1136/jnnp-2013-307207. Epub 2014 Feb 19. PMID: 24554104.
- Burt RK, Han X, Quigley K, et al. Real-world application of autologous hematopoietic stem cell transplantation in 507 patients with multiple sclerosis. *J Neurol*. 2022 May;269(5):2513-2526. doi: 10.1007/s00415-021-10820-2. Epub 2021 Oct 11. PMID: 34633525; PMCID: PMC8503710.
- Carreras E, Saiz A, Marín P, et al. CD34+ selected autologous peripheral blood stem cell transplantation for multiple sclerosis: report of toxicity and treatment results at one year of follow-up in 15 patients. *Haematologica*. 2003 Mar;88(3):306-14. PMID: 12651270.
- Fassas A, Anagnostopoulos A, Kazis A, et al. Peripheral blood stem cell transplantation in the treatment of progressive multiple sclerosis: first results of a pilot study. *Bone Marrow Transplant*. 1997 Oct;20(8):631-8. doi: 10.1038/sj.bmt.1700944. PMID: 9383225.
- Fassas A, Passweg JR, Anagnostopoulos A, et al. Autoimmune Disease Working Party of the EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation). Hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis. A retrospective multicenter study. *J Neurol*. 2002 Aug;249(8):1088-97. doi: 10.1007/s00415-002-0800-7. Erratum in: *J Neurol*. 2002 Nov;249(11):1619. Samign, J [corrected to Samijn, JJ. *Erratum in: J Neurol*. 2002 Oct;249(10):1482. PMID: 12195460.
- Gärtner J, Hauser SL, Bar-Or A, et al. Efficacy and safety of ofatumumab in recently diagnosed, treatment-naïve patients with multiple sclerosis: Results from ASCLEPIOS I and II. *Mult Scler*. 2022;28(10):1562-1575.
- Gent DG, Saif M, Dobson R, Wright DJ. Cardiovascular Disease After Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Adults: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. *JACC CardioOncol*. 2024 Aug 20;6(4):475-495. doi: 10.1016/j.jacc.2024.06.004. PMID: 39239331; PMCID: PMC11372032.
- Guerra T, Caputo F, Orlando B, et al. Long-term comparative analysis of no evidence of disease activity (NEDA-3) status between multiple sclerosis patients treated with natalizumab and fingolimod for up to 4 years. *Neurol Sci*. 2021 Nov;42(11):4647-4655. doi: 10.1007/s10072-021-05127-z. Epub 2021 Mar 6. PMID: 33677753; PMCID: PMC8519830.
- Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, et al. OPERA I and OPERA II Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017;376(3):221-234.
- Häußler V, Ufer F, Pöttgen J, et al. aHSCT is superior to alemtuzumab in maintaining NEDA and improving cognition in multiple sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol*. 2021 Jun;8(6):1269-1278. doi: 10.1002/acn3.51366. Epub 2021 May 5. PMID: 33949790; PMCID: PMC8164852.
- Ismail A, Sharrack B, Saccardi R, et al. Autologous haematopoietic stem cell therapy for multiple sclerosis: a review for supportive care clinicians on behalf of the Autoimmune Diseases Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2019 Dec;13(4):394-401. doi: 10.1097/SPC.0000000000000466. PMID: 31599815; PMCID: PMC6867671.
- Jaklin AK, Benjaminsen E, Alstadhaug KB. Effectiveness of Natalizumab in Achieving No Evidence of Disease Activity (NEDA-3)-Data From a Local Norwegian Cohort. *Front Neurol*. 2021 Oct 20;12:765837. doi: 10.3389/fneur.2021.765837. PMID: 34744991; PMCID: PMC8563783.
- Kalincik T, Sharmin S, Roos I, et al. Comparative Effectiveness of Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplant vs Fingolimod, Natalizumab, and Ocrelizumab in Highly Active Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*. 2023;80(7):702-713. doi:10.1001/jamaneurol.2023.1184.
- Kozák T, Havrdová E, Pit'ha J, et al. High-dose immunosuppressive therapy with PBPC support in the treatment of poor risk multiple sclerosis. *Bone Marrow Transplant*. 2000 Mar;25(5):525-31. doi: 10.1038/sj.bmt.1702180. PMID: 10713630.
- Mariottini A, De Matteis E, Cencioni MT, Muraro PA. Haematopoietic Stem Cell Transplantation for the Treatment of Multiple Sclerosis: Recent Advances. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2023 Sep;23(9):507-520. doi: 10.1007/s11910-023-01290-2. Epub 2023 Aug 17. PMID: 37589918; PMCID: PMC10468923.
- Muraro PA, Mariottini A, Greco R, et al. Attendees of the ECTRIMS Focused Workshop on HSCT. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for treatment of multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder - recommendations from ECTRIMS and the EBMT. *Nat Rev Neurol*. 2025 Jan 15. doi: 10.1038/s41582-024-01050-x. Epub ahead of print. PMID: 39814869.
- Muraro PA, Pasquini M, Atkins HL, et al. Multiple Sclerosis–Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation (MS-AHSCT) Long-term Outcomes Study Group. Long-term Outcomes After Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*. 2017 Apr 1;74(4):459-469. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.5867. PMID: 28241268; PMCID: PMC5744858.
- Prosperini L, Annovazzi P, Boffa L, et al. Italian Alemtuzumab Study Group. No evidence of disease activity (NEDA-3) and disability improvement after alemtuzumab treatment for multiple sclerosis: a 36-month real-world study. *J Neurol*. 2018 Dec;265(12):2851-2860. doi: 10.1007/s00415-018-9070-x. Epub 2018 Sep 26. PMID: 30259178.
- Saccardi R, Kozak T, Bocelli-Tyndall C, et al. Autoimmune Diseases Working Party of EBMT. Autologous stem cell transplantation for progressive multiple sclerosis: update of the European Group for Blood and Marrow Transplantation autoimmune diseases working party database. *Mult Scler*. 2006 Dec;12(6):814-23. doi: 10.1177/1352458506071301. PMID: 17263012.
- Sharrack B, Saccardi R, Alexander T, et al. European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and the Joint Accreditation Committee of the International Society for Cellular Therapy (ISCT) and EBMT (JACIE). Autologous haematopoietic stem cell transplantation and other cellular therapy in multiple sclerosis and immune-mediated neurological diseases: updated guidelines and recommendations from the EBMT Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and the Joint Accreditation Committee of EBMT and ISCT (JACIE). *Bone Marrow Transplant*. 2020 Feb;55(2):283-306. doi: 10.1038/s41409-019-0684-0. Epub 2019 Sep 26. PMID: 31558790; PMCID: PMC6995781.
- Signoriello E, Signori A, Lus G, et al. ON focus study group. NEDA-3 achievement in early highly active relapsing remitting multiple sclerosis patients treated with Ocrelizumab or Natalizumab. *Mult Scler Relat Disord*. 2024 Jul;87:105594. doi: 10.1016/j.msard.2024.105594. Epub 2024 Apr 6. PMID: 38718748.
- Sormani MP, Muraro PA, Schiavetti I, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: A meta-analysis. *Neurology*. 2017; 88(22):2115-2122.

Zmeny v patofyziológii roztrúsenej sklerózy sú závislé od veku: postupy v liečbe DMT u pacientov nad 55 rokov

MUDr. Viera Hančinová

Neurologická klinika SZU a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava

S rýchlo starnúcou globálnou populáciou a príchodom vysokoúčinnnej ochorenie modifikujúcej liečby (DMT) roztrúsenej sklerózy (RS) sa zmenila epidemiológia RS. V súčasnosti sú najpočetnejšou skupinou pacienti vo veku 55–65 rokov. Zmeny v patofyziológii RS sú závislé od veku. Po 50. roku života zlyhávajú reparačné procesy v CNS, narastá miera oxidačného stresu, fenotyp imunitného systému sa mení na prozápalový. Všetky tieto zmeny prispievajú k akcelерованému nárastu neurologického zneschopenia. V dôsledku modifikácie imunitného systému vplyvom starnutia môže klesať účinnosť DMT, pričom riziko nežiaducich účinkov narastá. Selektívna imunorekonštitučná liečba kladribínom s preukázanou účinnosťou a priaznivým bezpečnostným profilom u pacientov po 55. roku života je optimálnou alternatívou manažmentu starších pacientov s RS.

Kľúčové slová: roztrúsená skleróza, starnutie, selektívna imunorekonštitučná liečba, kladribín.

Changes in the pathophysiology of multiple sclerosis are age-dependent: DMT methods in patients over 55 years

With a rapidly aging global population and the advent of highly effective disease-modifying treatments (DMT) for multiple sclerosis (MS), the epidemiology of MS has changed. Currently, the largest group are patients aged 55–65. Changes in the pathophysiology of MS are age-dependent. After 50 years of life, reparative processes in the CNS fail, the level of oxidative stress increases, the phenotype of the immune system changes to a pro-inflammatory one. All these changes contribute to an accelerated increase in neurological disability. Due to the modification of the immune system due to aging, the effectiveness of DMT may decrease, while the risk of adverse effects increases. Selective immune reconstitution treatment with cladribine with proven efficacy and a favorable safety profile in patients over 55 years of age is an optimal alternative for the management of elderly patients with MS.

Key words: multiple sclerosis, aging, selective immune reconstitution therapy, cladribine.

Úvod

Vplyvom zlepšujúcej sa zdravotnej starostlivosti a dostupnosti vysokoúčinnnej ochorenie modifikujúcej liečby sa zmenila epidemiológia roztrúsenej sklerózy (Walton et al., 2020). V súčasnosti sledujeme nárast prevalencie ochorenia u pacientov nad 50 rokov života (Wallin et

al., 2019) a súčasne sa zvyšuje podiel pacientov s neskorým nástupom ochorenia (Prosperini et al., 2022). Patofyziológia ochorenia sa mení v závislosti od veku. Po 50. roku života sa vyčerpávajú tkanivové rezervy CNS, zlyháva remyelinizácia a neuronálna reparácia, narastá oxidatívny stres urýchľujúci starnutie mozgu (Eschlborn et

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.* 2025;26(3):202-205

<https://doi.org/10.36290/neu.2025.015>

Článek přijat redakcí: 6. 12. 2024

Článek přijat k publikaci: 16. 2. 2025

MUDr. Viera Hančinová

dr.hancinova@gmail.com



FAMPYRA®

První a jediná
terapie indikovaná
ke zlepšení chůze
u pacientů
s roztroušenou
sklerózou

Přípravek FAMPYRA®
je indikován ke zlepšení
chůze u dospělých
pacientů s roztroušenou
sklerózou s poruchou
chůze [EDSS (škála stupně
zdravotního postižení) 4-7].

fampyra 10 mg
tablety s prodlouženým uvolňováním
fampridine

Zkrácená informace o přípravku Fampyra

Název přípravku: Fampyra 10 mg tablety s prodlouženým uvolňováním. **Složení:** 1 tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje fampridinum 10 mg. **Indikace:** Ke zlepšení chůze u dospělých pacientů s roztroušenou sklerózou s poruchou chůze [EDSS (škála stupně zdravotního postižení) 4-7]. **Dávkování a způsob podání:** Léčba musí probíhat pod dohledem lékaře se zkušeností s péčí o pacienty s RS. Doporučená dávka jedna 10 mg tableta 2x denně, v intervalu 12 hodin (ráno a večer). Fampridin se nemá podávat častěji nebo ve vyšších dávkách, než je doporučeno. Pokud dojde k vynechání dávky, nemá se další dávka zdvojnásobit. Tablety se užívají bez jídla. První preskripce má být omezena na 2 - 4 týdny léčby, neboť klinické přínosy přípravku by měly být zaznamenány do 2 - 4 týdnů od zahájení léčby. Pro další podrobné informace k zahájení, hodnocení léčby, zvláštním skupinám pacientů a způsobu podání čtěte plnou verzi SPC přípravku. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou nebo kteroukoli pomocnou látku přípravku. Současná léčba přípravky obsahujícími fampridin. Výskyt záchvatů v současnosti i v anamnéze. Středně těžká a těžká porucha funkce ledvin. Současné užívání s inhibitory transportérů organických kationtů 2 (OCT2), např. cimetidinem.

Zvláštní upozornění a opatření pro použití:

Upozornění se týkají těchto situací: riziko záchvatů; porucha funkce ledvin; hypersenzitivní reakce; opatrnost u pacientů s KV příznaky poruch srdečního rytmu; riziko výskytu závratí a pádů; zvýšená míra výskytu infekcí a zhoršené imunitní odpovědi. Pro úplné informace čtěte plnou verzi SPC. **Interakce:** Současné podávání s inhibitory OCT2, například cimetidinem je kontraindikováno. Současné podávání s léčivými přípravky, které jsou substráty OCT2, například karvedilolem, propranololem nebo metforminem.

Těhotenství a kojení: Pro omezené údaje je doporučeno se léčbě přípravkem Fampyra v těhotenství vyhnout. V období kojení se léčba přípravkem nedoporučuje. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Přípravek má mírný vliv. **Nežádoucí účinky:** Infekce močového systému, chřipka, nazofaryngitida, virové infekce, nespavost, úzkost, závrať, bolest hlavy, porucha rovnováhy, vertigo, parestezie, třes, palpitace, dyspnoe, faryngolaryngeální bolest, nauzea, zvracení, zácpa, dyspepsie, bolest v zádech, astenie a další. Pro úplný seznam čtěte plnou verzi SPC. **Druh obalu a velikost balení:** Lahvičky z polyetylénu vysoké hustoty (HDPE) s polypropylénovými uzávěry nebo blistry hliníkové/hliníkové (oPA/Al/HDPE/

PE+CaO vrstva s vysoušedlem/Al/PE). Velikost balení 28 nebo 56 tablet. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. **Doba použitelnosti:** 3 roky. **Zvláštní opatření pro uchování:** Při teplotě do 25°C. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Acorda Therapeutics Ireland Limited 10 Earlsfort Terrace Dublin 2, D02 T380 Irsko. **Registrační čísla:** EU/1/11/699/001; EU/1/11/699/002; EU/1/11/699/003; EU/1/11/699/004. **Datum registrace/prodloužení registrace:** 20.7.2011/25.4.2022. **Datum poslední revize textu:** 7.10.2024. **Pouze na lékařský předpis.**

Přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění, výši a podmínky úhrady naleznete v aktuálním Seznamu léčiv a PZLU hrazených ze zdravotního pojištění na www.sukl.cz. Před předepsáním léku se prosím seznámte s podrobnými informacemi v platném Souhrnu údajů o přípravku nebo na adrese společnosti **DESITIN PHARMA, spol. s r. o., Opletalova 25, Praha 1, 110 00.**


DESITIN
SUCCESS IN CNS

al., 2021). Súčasťou prirodzeného starnutia sú i zmeny v imunitnom systéme – imunosenescencia (Zaoqu et al., 2023), ktoré sú akcelerované u pacientov s roztrúsenou sklerózou. Zvyšuje sa miera neintenzívneho chronického zápalu, sekrecia prozápalových cytokínov. Tento posun imunitného systému na prozápalový fenotyp nazývame „inflammaging“ (Li et al., 2023; Fulop et al., 2023). V procese starnutia imunitného systému zohráva kľúčovú úlohu involúcia týmusu a senescencia lymfocytov (Graves et al., 2022). Všetky tieto procesy spôsobujú nárast progresie zneschopenia, ktorú pozorujeme po 5. dekáde života u pacientov s RS a je nezávislá od predošlej dĺžky trvania ochorenia a miery neurologického zneschopenia (Macaron et al., 2023).

Postupy v liečbe DMT u pacientov nad 55 rokov

Starnutie pacientov môže znamenať dlhšiu expozíciu liekmi zo skupiny DMT s kumulatívnym toxickým účinkom rozličných preparátov na imunitný systém. Súčasná DMT je najúčinnnejšia vo včasných štádiách ochorenia a je zameraná na potlačenie zápalových procesov (Zaoqu et al., 2023; Zhang et al., 2020). Všetky kľúčové registračné štúdie skúmali účinnosť liekov na populácii pacientov do 55 rokov s vylúčením pacientov s komorbiditami, ktorí sú v reálnej praxi početnou skupinou. Metaanalýza publikovaná v roku 2017 hodnotila v 38 randomizovaných klinických štúdiách s viac ako 28 000 pacientmi s RS vplyv veku na účinnosť DMT (Weideman et al., 2017) a výsledky ukázali, že účinnosť DMT v zmysle oddialenia progresie disability sa s vekom pozvoľna znižuje. Ako ukazovateľ účinnosti v štúdiách bola použitá schopnosť lieku zabrániť progresii postihnutia. V súhrnných údajoch zo všetkých zahrnutých štúdií klesla takto definovaná účinnosť z približne 60 % vo veku 30 rokov na prakticky vymiznutie účinnosti vo veku 53 rokov. Tento trend bol rovnaký pre platformové aj vysokoúčinné lieky zo skupiny DMT. Tiež sa zistilo, že vysokoúčinná DMT stráca svoju superioritu ešte skôr, priemerne vo veku okolo 40,5 rokov, ak sa porovnávala so štandardne účinnou DMT. Do tejto analýzy nebolo zaradené hodnotenie kladribínu. Post-hoc analýza registračnej štúdie CLARITY s kladribínom demonštrovala ekvivalentnú účinnosť kladribínu nezávisle od veku (Giovannoni et al., 2018). „Real-world“ dáta

priebežne potvrdzujú pretrvávajúcu účinnosť a bezpečnosť pri používaní kladribínu v reálnej praxi aj u starších pacientov, napríklad v kohorte pacientov z Austrálie (Lizak et al., 2021).

Popri účinnosti je dôležitým parametrom liečby jej bezpečnosť. Staršie osoby sú náchylnejšie na vedľajšie účinky liečby DMT, častým problémom je polyfarmácia, čo je dôležité z hľadiska individualizácie liečby (Patti et al., 2021). Vyšší vek sa spája s vyšším rizikom komorbidít, malignít a infekcií (Schweitzer et al., 2019). Pritom profylaktický účinok vakcinácií v dôsledku imunosenescencie u starších pacientov klesá. Selektívna imunorekonštitučná liečba podávaná v krátkych cykloch s dlhodobým efektom je preto výhodná z hľadiska minimalizácie nežiaducich účinkov (Giovannoni et al., 2022). Imunorekonštitučná liečba kladribínom môže poskytnúť definitívny terapeutický krok ako tzv. „exit therapy“ (De Seze et al., 2024).

Prakticky všetky súčasne dostupné lieky DMT sú v indikované pri relaps-remitujúcej RS alebo klinicky izolovanom syndróme, alebo aktívnej sekundárne progresívnej RS, s výnimkou okrelizumabu, ktorý bol schválený i na liečbu primárne progresívnej RS. Ak zvážime, že počet relapsov RS s pribúdajúcim vekom klesá a výskyt nežiaducich účinkov (udalostí) s vekom narastá, vzniká mnoho otázok ohľadom pokračovania v DMT vo vysokom veku. Diskutabilné je, aká je miera rizika a prínosu DMT pre pacienta vo vysokom veku, aký je optimálny vek a ďalšie klinické kritériá pre bezpečné vysadenie DMT a tiež je otázna existencia prediktorov priaznivých výsledných ukazovateľov po vysadení DMT. Samostatnou problematikou sú pacienti s neskorým začiatkom ochorenia (LOMS – late-onset multiple sclerosis), u ktorých sme postavení pred úlohu začať imunomodulačnú liečbu v imunosenescentnom teréne. Je známe, že prognóza pacientov s LOMS je potenciálne nepriaznivá, so skorším nárastom invalidizácie vo vzťahu k trvaniu ochorenia. V súčasnosti nie sú vypracované špeciálne usmernenia pre skupinu pacientov s LOMS napriek rizikám vyplývajúcim z komorbidít, oportúnnych infekcií a malignít (Mouresan et al., 2024). Uplatňuje sa rozhodovanie o liečbe na individuálnej úrovni.

Zastavenie DMT liečby po 55. roku života, keď nie sú zistené žiadne klinické ani rá-

diologické známky aktivity, je v súčasnosti predmetom diskusie. Dôvody na vysadenie liečby DMT je imunosenescencia, predpokladaná znížená účinnosť DMT u starších pacientov a nárast rizika nežiaducich udalostí a komorbidít. Klinici musia robiť rozhodnutia ohľadom vysadzovania aktuálne dostupných DMT u starších pacientov s RS, nakoľko ich hlavný mechanizmus účinku je protizápalový a klinický benefit majú predovšetkým mladší pacienti s RS, zatiaľ čo z hľadiska pôsobenia na neurodegeneráciu a zhoršovanie zneschopenia na podklade „inflammagingu“ neúčinkujú nijak presvedčivo. Nedávno publikované výsledky troch štúdií, ktoré porovnávali pacientov s RS nad 50 rokov, ktorým bola vysadená liečba DMT, s tými, u ktorých liečba pokračovala, nepreukázali významné rozdiely týkajúce sa rizika relapsov či zápalovej aktivity choroby a tiež progresie disability po vysadení DMT (Salavisa et al., 2023; Kaminsky et al., 2020; Hua et al., 2018). Zvýšené riziko zápalovej aktivity RS v priebehu prvého roku sa pozorovalo po vysadení liekov ako fingolimod a natalizumab (Rooset et al., 2022; Pantazou et al., 2021). Randomizovaná kontrolovaná štúdia hodnotiaca riziko novej aktivity RS u 259 pacientov nad 55 rokov po vysadení DMT (DISCO-MS, fáza IV, USA) sledovala 49 % pacientov v ramene s pokračovaním DMT a 51 % pacientov s ukončenou DMT. Výsledky ukázali, že definovanú novú príhodu RS (relaps alebo nová či zväčšená T2-lézia na MR) malo počas 2 rokov sledovania 12,2 % pacientov v skupine s vysadenou liečbou a 4,7 % v skupine s pokračujúcou DMT, štatisticky sa nepotvrdila noninferiorita vysadenia liečby v porovnaní s pokračovaním. Skupiny sa neodlišovali v miere disability (EDSS), potvrdenej progresie, ale v počte nežiaducich udalostí bol ich výskyt nižší v skupine s vysadenou liečbou. Tu je na mieste otázka, či nie je nutné sledovať u pacientov v takýchto štúdiách aj progresiu nezávislú od relapsov a aktivity na MR, ako sú funkčné testy (kognícia, chôdza, obratnosť rúk, OCT, volumetria mozgu, dotazníky kvality života a pod.). V prípadoch novovzniknutej lézie na MR, ako indikátora znovu prítomnej aktivity RS, je prínosom pátranie po príznaku centrálnej vény, nakoľko nové T2-lézie u starších pacientov sú často následkom mikroangiopatie.

Podľa výsledkov observačných štúdií so všetkými ich limitáciami a ojedinelých randomizovaných štúdií sú klinické údaje ohľadom vysadenia DMT u starších pacientov s RS rozporuplné. Faktory asociované s vyšším rizikom rekurencie zápalovej aktivity RS sú nižší vek, kratšie obdobie stability choroby na liečbe DMT a vyšší počet gadolínium enhancujúcich lézií na MR v čase vysadenia DMT (nežiaduce udalosti, rozhodnutie pacienta) (Bsteh et al.,

2021). Potrebné sú spoľahlivejšie dáta jednak zo štúdií, ako aj z reálnej klinickej praxe, registrov, napomáhajúce v rozhodovaní o vysadení DMT vo vyššom veku. Klinickým výsledkom môžu pridať na hodnotu faktory ako optimálne stanovené cieľové hodnotené ukazovatele, dostatočne veľké súbory pacientov, prísnejšie zaraďovacie kritériá, dlhší čas hodnotenia a tiež zaradenie analýzy biologických markerov, ako napríklad neurofilamentov a koncentrácií GFAP.

Záver

Je nesporné, že vek pacienta má byť dôležitým aspektom pri manažmente liečby roztrúsenej sklerózy. Ochorenie je celoživotné a stále naliehavejšie potrebujeme presvedčivé dáta, na základe ktorých by sme mohli poskytovať liečbu DMT u starších pacientov s RS, nakoľko v tejto vekovej kategórii je potrebné starostlivo zvážiť pomer rizika a prínosu pre pacienta.

LITERATÚRA

1. Bsteh G, Hegen H, Riedl K, et al. Quantifying the risk of disease reactivation after interferon and glatiramer acetate discontinuation in multiple sclerosis: The VIAADISC score. *Eur J Neurol*. 2021 May;28(5):1609-1616. doi: 10.1111/ene.14705. Epub 2021 Jan 18. PMID: 33370478; PMCID: PMC8248019.
2. De Seze J, Dive D, Ayrignac X, et al. Narrative Review on the Use of Cladribine Tablets as Exit Therapy for Stable Elderly Patients with Multiple Sclerosis. *Neurol Ther*. 2024;14:519-533. doi: 10.1007/s40120-024-00603-y.
3. Eschborn M, Pawlitzki M, Wirth T, et al. Evaluation of age-dependent immune signatures in patients with multiple sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021;8:e1094. doi: 10.1212/NXI.0000000000001094.
4. Fulop T, Larbi A, Pawelec G, et al. Immunology of aging: the birth of inflammaging. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2023;64:109-22. doi:10.1007/s12016-021-08899-6.
5. Giovannoni G, Mathews J. Cladribine tablets for relapsing-remitting multiple sclerosis: a clinician's review. *Neurol Ther*. 2022;11:571-95. doi: 10.1007/s40120-022-00339-7.
6. Giovanonni G, Rammohan K, Cook S, et al. Cladribine tablets 35 mg/kg is efficacious in patients aged above and below 45 years with relapsing multiple sclerosis in the clarity study. *Mult Scler Relat Disord*. 2018;26:P262.
7. Graves JS, Krysko KM, Hua LH, et al. Ageing and multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2022;4422:1-12. doi: 10.1016/s1474-4422(22)00184-3.
8. Hua LH, Fan TH, Conway D, et al. Discontinuation of disease-modifying therapy in patients with multiple sclerosis over age 60. *Mult Scler J*. 2019 Apr;25(5):699-708. doi: 10.1177/1352458518765656.
9. Li X, Li C, Zhang W, et al. Inflammation and aging: signaling pathways and intervention therapies. *Signal Transduct Target Ther*. 2023;8:239. doi: 10.1038/s41392-023-01502-8.
10. Lizak N, Hodgkinson S, Butler E, et al. Real-world effectiveness of cladribine for Australian patients with multiple sclerosis: an MS Base registry substudy. *Mult Scler*. 2021;27:465-74. doi: 10.1177/1352458520921087.
11. Kaminsky AL, Omarou AY, Soudant M, et al. Discontinuation of disease-modifying treatments for multiple sclerosis in patients aged over 50 with disease inactivity. *J Neurol*. 2020;267:3518-3527.
12. Macaron G, Larochelle C, Arbour N, et al. Impact of aging on treatment considerations for multiple sclerosis patients. *Front Neurol*. 2023 Jul 7;14:1197212. doi: 10.3389/fneur.2023.1197212.
13. Mouresan EF, Montesidou E, Berglund A, et al. Clinical characteristics and Long-term outcomes of Late-onset Multiple Sclerosis. *Neurology*. 2024;102(6):e208051.
14. Pantazou V, Pat C, Pasquier RD, et al. Recurrence of disease activity after fingolimod discontinuation in older patients previously stable on treatment. *Mult Scler Relat Disord*. 2021 Jun;51:102918. doi: 10.1016/j.msard.2021.102918.
15. Patti F, Penaherrera JN, Zieger L, Wicklein EM. Clinical characteristics of middle-aged and older patients with MS treated with interferon beta-1b: post-hoc analysis of a 2-year, prospective, international, observational study. *BMC Neurol*. 2021;21(1):324. doi: 10.1186/s12883-021-02347-w.
16. Prosperini L, Lucchini M, Ruggieri S, et al. Shift of multiple sclerosis onset towards older age. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2022;93:1137-1139.
17. Roos I, Malpas C, Leray E, et al. Disease reactivation after cessation of disease modifying therapy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology*. 2022;99:e1926-e1944. doi: 10.1212/WNL.000000000000201029.
18. Schweitzer F, Laurent S, Fink GR, et al. Age and the risks of high-efficacy disease modifying drugs in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2019;32:305-12. doi:10.1097/WCO.0000000000000701.
19. Salavisa M, Sarrazina F, Ladeira AF, et al. Discontinuation of disease-modifying therapy in MS patients over 60 years old and its impact on relapse rate and disease progression. *Clin. Neurol Neurosurg*. 2023;225:107612. doi: 10.1016/j.clineuro.2023.107612.
20. Wallin MT, Culpepper WJ, Campbell JD, et al. The prevalence of MS in the United States: a population-based estimate using health claims data. *Neurology*. 2019;92:e1029-40. doi: 10.1212/WNL.00000000000007035.
21. 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 Dec;26(14):1816-1821. doi: 10.1177/1352458520970841. Epub 2020 Nov 11. PMID: 33174475; PMCID: PMC7720355.
22. Weideman AM, Tapia-Maltos MA, Johnson K, et al. Meta-analysis of the age-dependent efficacy of multiple sclerosis treatments. *Front Neurol*. 2017;8:577. doi: 10.3389/fneur.2017.00577.
23. Zhang Y, Caldito NG, Shirani A, et al. Aging and efficacy of disease-modifying therapies in multiple sclerosis: a meta-analysis of clinical trials Yinan. *Ther Adv Neurol Disord*. 2020;13:1-10. doi: 10.1177/1756286420969016.

Neurologie pro praxi
www.neurologiepropraxi.cz



Dopad imunosupresívnej liečby na imunitný systém pacienta s roztrúsenou sklerózou

prof. MUDr. Mgr. Miloš Jeseňák, PhD., MBA, MHA, Dott.Ric., FAAAAI¹, prof. MUDr. Jarmila Szilasiová, PhD.²

¹Ústav klinickej imunológie a lekárskej genetiky JLF UK a UNM v Martine

²Neurologická klinika UPJŠ LF a UNLP Košice

Vysokoefektívne inovatívne imunoterapie roztrúsenej sklerózy významne zlepšujú dlhodobú prognózu pacientov s roztrúsenou sklerózou (RS). Táto imunointervenčná liečba DMT (Disease modifying therapy) zasahuje rôzne úrovne imunitných procesov a môže navodiť sekundárny imunodeficit, hlavne lymfopéniu, zmenou transportu lymfocytov, ich depléciou a narušením ich replikácie. Imunosupresívna liečba ochorenia môže viesť aj k hypogamaglobulinémii a zvýšenému riziku výskytu a zhoršenému priebehu infekcií, k reaktivácii latentných patogénov a k zhoršeniu asymptomatických chronických infekcií. V článku uvádzame prehľad najčastejších zmien imunitných reakcií pri imunosupresívnej liečbe roztrúsenej sklerózy, preventívne stratégie na minimalizáciu rizík infekcií predovšetkým očkovaním, ktoré je štandardnou súčasťou manažmentu pacientov s RS. V klinickej praxi je potrebné zvážiť kedy a ktoré vakcíny podať pacientovi vzhľadom na jeho liečbu základného ochorenia preparátmi skupiny DMT, ktoré môžu ovplyvniť reakcie na vakcínu.

Kľúčové slová: roztrúsená skleróza, imunitný systém, imunosupresívna liečba, lymfopénia, imunodeficit, vakcinácia.

The impact of immunosuppressive therapy on the immune system of a patient with multiple sclerosis

Highly effective innovative immunotherapies for multiple sclerosis (MS) significantly improve the long-term prognosis of patients with MS. This immunointerventional treatment - DMT (Disease modifying therapy) affects various levels of immune processes and can induce secondary immunodeficiency, mainly lymphopenia, by changing lymphocyte transport, their depletion and disruption of their replication. Immunosuppressive treatment of the disease can also lead to hypogammaglobulinemia and an increased risk of occurrence and worsening of the course of infections, to reactivation of latent pathogens and to worsening of asymptomatic chronic infections. In the article, we present an overview of the most common changes in immune responses during immunosuppressive treatment of multiple sclerosis, preventive strategies to minimize the risks of infections, especially by vaccination, which is a standard part of the managing patients with MS. In clinical practice, it is necessary to consider when and which vaccines to administer to the patient concerning his treatment of the underlying disease with preparations of the DMT group, which can affect vaccine reactions.

Key words: multiple sclerosis, immune system, immunosuppressive therapy, lymphopenia, immunodeficiency, vaccination.

V posledných rokoch došlo k významnému zlepšeniu v dlhodobej prognóze ľudí s roztrúsenou sklerózou (RS), hlavne v dôsled-

ku schválenia viacerých vysokoefektívnych inovatívnych imunoterapií s mechanizmami účinku, ktorý zahŕňa zmenu transportu lym-

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.* 2025;26(3):206-210

<https://doi.org/10.36290/neu.2025.026>

Článok prijat redakci: 6. 12. 2024

Článok prijat k publikaci: 16. 3. 2025

prof. MUDr. Mgr. Miloš Jeseňák, PhD., MBA, MHA, Dott.Ric., FAAAAI

milos.jesenak@uniba.sk

focytov, ich depléciu a narušenie replikácie lymfocytov. U pacientov môže na druhej strane táto terapia viesť k riziku reaktívácie latentných patogénov, zhoršeniu asymptomatických chronických infekcií, nákaze de novo infekciami a závažnejšiemu priebehu bežných infekcií. Hlavnou vlastnosťou imunity je udržiavať rovnováhu v organizme. Imunitný systém, ktorý pozostáva z orgánov, tkanív a imunitných buniek, je prepojený navzájom, ako aj s nervovými štruktúrami intenzívnou komunikáciou. Hlavnou úlohou imunity je ochrana pred autoimunitou, infekciami (pozorujeme istú individuálnu vnímavosť) a nádormi. V chorobných stavoch môže vzniknúť hyperreaktivita, ale i hypo-reaktivita imunitného systému. V etiopatogenéze roztrúsenej sklerózy majú dôležitú úlohu autoreaktívne T lymfocyty (CD8+ T lymfocyty) a CD4+ T lymfocyty, kým pri T regulačných lymfocytoch možno pozorovať ich pokles, zníženie funkcie, rezistenciu cieľových buniek alebo chýbanie koordinácie T a B lymfocytárnej odpovede, CD8+ T lymfocyty sa aktivujú pravdepodobne v krčných lymfatických uzlinách, rozpoznávajú autoantigény (MBP, PLP, MOG a iné), prestupujú do CNS, poškadzujú myelín, odhaľujú HLA-I a prispievajú k ďalšej aktivácii T lymfocytov. CD4+ T lymfocyty napomáhajú tvorbe protilátok, aktivácii B lymfocytov, pri dominancii TH1 buniek podporujú zvýšenú tvorbu INF- γ , prozápalovo pôsobia populácie TH17 v prostredí zvýšenej tvorby IL-6, IL-17, IL-21, IL-23 a iných mediátorov (Gharibi et al., 2020; Gudesblatt et al., 2016; Van Langelaar et al., 2019). B lymfocyty vstupujú do interakcie s T lymfocytmi, podieľajú sa na prozápalových procesoch pri RS prezentáciou autoantigénov T lymfocytom, CD20+ B lymfocyty tvorbou protilátok. B lymfocyty produkujú cytokíny, napr. TNF- α , a cez imunokomplexy aktivujú komplement klasickou cestou, podieľajú sa na tvorbe ektopických germinálnych centier (tzv. folikulom podobných štruktúram), cez cytokíny participujú na aktivácii makrofágov, zvyšujú expresiu chemokínov a adhezívnych molekúl (CXCL13, VLA-4 a iné) a podliehajú klonálnej expanzii s tvorbou oligoklonálnych pásov v likvore (Van Langelaar et al., 2019; Arneth, 2019; Gudesblatt et al., 2016; Hauser et al., 2017; Pikor et al., 2012).

Tab. 1. Imunointervenčná liečba pri roztrúsenej skleróze

Interferón-β Glatiramer acetát Teriflunomid Dimetylfumarát	redukcia indukcie a proliferácie autoreaktívnych T lymfocytov
Kladribín	selektívna deplécia imunocytov
Natalizumab (anti-α4 VLA4)	blokáda vstupu autoreaktívnych T lymfocytov do CNS
Modulátory S1P (sfingosin-1-fosfátového) receptoru Fingolimod Siponimod Ozanimod Ponesimod	retencia T a B lymfocytov v sekundárnych lymfatických tkanivách
Okrelizumab (anti-CD20) Ofatumumab (anti-CD20)	blokáda aktivácie autoreaktívnych T lymfocytov cez B lymfocyty
Alemtuzumab (anti-CD52)	redukcia počtu T lymfocytov na periférii

Imunointervenčná liečba (DMT, disease modifying therapy) pri RS zasahuje rôzne úrovne imunitných procesov (Tab. 1) a môže navodiť sekundárny imunodeficit, hlavne lymfopéniu (Bierhansl et al., 2022).

Lymfopénia ako dôsledok imunointervenčnej terapie RS liekmi skupiny DMT je relatívne častá a má variabilný vzťah k riziku infekcií (oportúnne, JCV PML – progresívna multifokálna leukoencefalopatia, herpetické). Pokles počtu lymfocytov v periférnej krvi je obvykle len jeden z faktorov efektu liečby. Stredne závažná až závažná lymfopénia môže byť limitáciou pre pokračovanie v DMT liečbe. Lymfopénia môže byť perzistujúca alebo tranzientná, mechanizmy vzniku a pretrvávania nie sú pri niektorých molekulách dostatočne objasnené. Lymfopénia ako pozitívny prediktor odpovede na liečbu nie je jednoznačne potvrdená, nakoľko výsledky štúdií sú variabilné. Lymfopénia nemusí reflektovať reálne počty lymfocytov v tele, nakoľko môže ísť o sekvestráciu lymfocytov do sekundárnych lymfatických tkanív (najmä pri S1P modulátoroch). Počty lymfocytov môžu byť modifikované aj inými faktormi, ako vek, fajčenie, stres, komorbidita, genetika či iné chronické ochorenia a podávaná liečba (Fischer et al., 2021; Garbo et al., 2021; Du Pasquier et al., 2014; Manouchehri et al., 2022). Výskyt lymfopénie u pacienta s RS si vyžaduje individuálny prístup, monitoring pri vybraných formách DMT, sledovanie výskytu infekcií (herpetické, oportúnne, bakteriálne, kvasinkové), preventívne opatrenia (antiinfekčná profylaxia, očkovanie, imunoglobulíny, imunomodulácia), prináša so sebou limitácie

pre očkovanie (obvykle kontraindikované živé vakcíny, možný pokles odpovede po neživých vakcínach). Pri definovaných kritériách lymfopénie sa odporúča vysadenie liečby (Tab. 2) (Fischer et al., 2021; Garbo et al., 2021; Du Pasquier et al., 2014; Fox et al., 2019; www.sukl.sk).

B-deplečná liečba a roztrúsená skleróza

Liečba s depléciou B lymfocytov môže mať viacero následkov v imunitnom systéme, hlavne hypogamaglobulinémiu, ktorá sprevádza terapie zamerané na bunky so znakom CD20 a CD52. Zriedkavejšie sa vyskytuje hypogamaglobulinémia aj pri iných formách DMT. Nízke koncentrácie IgG v krvi môžu byť významným faktorom pri rozhodovaní pri výbere DMT, preto je vyšetrenie koncentrácie základných izotypov imunoglobulínov (IgG, IgA, IgM) dôležité pred začatím liečby a pri vybraných molekulách aj monitoring počas liečby. Koncentrácie imunoglobulínov je potrebné monitorovať aj počas liečby raz za 3 až 6 mesiacov spolu s výskytom infekcií. Hypogamaglobulinémia sa prejaví asi u 11 % až 30 % pacientov liečených B-deplečnou terapiou, najvýraznejšia je pri rituximabe, menej výrazná pri okrelizumabe a najmenej pri ofatumumabe. Týka sa hlavne koncentrácií IgG a IgM, určitým kofaktorom môže byť aj efekt vyššieho veku a hypogamaglobulinémia pred liečbou DMT. U niektorých pacientov sa opisuje perzistujúca hypogamaglobulinémia aj po ukončení liečby. Najvyšším rizikom sú časté infekcie, najmä respiračné, a závažný priebeh infekcií (Elgenidy et al., 2024; Alvarez et al., 2023; www.sukl.sk).

Tab. 2. Lymfopénia ako dôsledok DMT liečby roztrúsenej sklerózy

Glatiramer acetát	bez výraznejších zmien v počte leukocytov/lymfocytov; mierny pokles B lymfocytov	
Interferóny	20 – 30 % pokles v počte lymfocytov, obvykle prechodný efekt - efekt v priebehu 1 mesiaca - výraznejší efekt na pamäťové B lymfocyty, ale pokles aj CD4 a CD8	
Teriflunomid	len zriedkavo lymfopénia aj neutropénia – cca 15 % pokles, obvykle reverzibilná počas liečby	
Dimetylfumarát	~ 30 % pokles, následne stabilizácia - pokles najmä T lymfocytov, menej B lymfocytov - aj po vysadení liečby môže perzistovať lymfopénia, obvykle ale cca 4-týždňová rekonštitúcia; aditívny efekt veku	< 500 buniek/μl – 6 mesiacov → stop liečby
Kladribín	- dlhodobá lymfopénia (deplécia B lymfocytov, ↓↓ CD4, ↓ CD8) - obvykle korekcia do 9 mesiacov - podmienky liečby (v 2. roku > 800 buniek/μl)	< 500 buniek/μl → monitoring < 200 buniek/μl → antivirotická profylaxia
Modulátory S1P receptora	- redistribúcia leukocytov a rýchly pokles v priebehu 4 – 6 hodín po 1. dávke (70 – 80 %) - perzistuje počas liečby - rekonštitúcia 1–2 mesiace po vysadení - rekonštitúcia v priebehu 3 mesiacov po vysadení - rekonštitúcia 1 týždeň po vysadení - rekonštitúcia v priebehu 10 dní po vysadení	< 200 buniek/μl → stop liečby
Fingolimod Ozanimod Ponesimod Siponimod		
Okrelizumab Ofatumumab	- rýchla deplécia CD20+ B lymfocytov v periférnej krvi v priebehu 14 dní liečby - mierny pokles aj T lymfocytov a celkových lymfocytov - rekonštitúcia B lymfocytov do periférnej krvi cca 72 týždňov (27 – 175 týždňov) - riziko hypogamaglobulinémie	
Natalizumab	- vzostup leukocytov aj lymfocytov v periférnej krvi - intratekálna redukcia CD4 lymfocytov	
Alemtuzumab	- takmer kompletná deplécia lymfocytov v periférnej krvi v priebehu cca 7 dní od podania - riziko hypogamaglobulinémie - rekonštitúcia B lymfocytov v priebehu cca 6 mesiacov - rekonštitúcia T lymfocytov pomalšia: CD4 T lymfocyty 1 – 2 roky, CD8 T lymfocyty 2 – 3 mesiace	

Sekundárne imunodeficiencie a infekčné komplikácie pri liečbe roztrúsenej sklerózy

Imunodeficiencia je definovaná ako štruktúrna alebo funkčná porucha v jednej alebo viacerých častiach imunitného systému, ktorá môže byť prechodná alebo trvalá (Tuano et al., 2021). Sekundárne imunodeficiencie (SID) predstavujú heterogénnu skupinu získaných ochorení imunitného systému vyvolanú externými faktormi a sú častejšie ako primárne imunodeficiencie. Typicky sa prejavujú širokým spektrom infekčných aj neinfekčných komplikácií a častým nálezom je pokles koncentrácie IgG pod 4 g/l. Dominuje zvýšená náchylnosť na infekcie, komplikácie a následky infekcií. Klinické príznaky, liečba, ako aj prognóza SID závisia od jej závažnosti a etiológie (Chinen et al., 2010; Patel et al., 2019). V prevencii infekčných komplikácií pri SID sa odporúča substitúcia imunoglobulínov, antiinfekčná profylaxia a očkovanie. Substitúciu imunoglobulínov je potrebné zvažovať u časti pacientov so SID a neohrozoť ich infekčnými komplikáciami, nakoľko zlepšuje/zmierňuje imunitný defekt a znižuje počet, ako aj závažnosť infekčných komplikácií. Boli publikované rôzne odporúčania ohľadom iniciácie a indikácie substitúcie

imunoglobulínov pri rôznych SID (najviac dát je pre CLL – chronická lymfocytová leukémia, MM – mnohopočetný myelóm a po HSCT – transplantácii krvotvorných buniek), monitoringu a následne ukončenia substitúcie (Casulo et al., 2013; de Souza et al., 2018; Jolles et al., 2021; Gunther, 2013). Rozhodujúce kritériá substitúcie Ig sú hodnota IgG < 4 g/l (norma: 4 – 6 g/l), nedostatočná postvakcinačná odpoveď (obvykle hodnotená na základe odpovede na 23-valentnú polysacharidovú pneumokokovú vakcínu – potrebný minimálne dvojnásobný vzostup protitílátok s odstupom 2 – 4 týždne od očkovania v porovnaní s koncentráciou pred realizáciou očkovania), nedostatočný efekt profylaxie antibiotikami, rekurentné bakteriálne infekcie, viac ako tri infekcie s antibiotickou liečbou za rok, závažné infekcie, druh základného ochorenia, typ liečby, napr. B-deplečná terapia a HSCT (Perez et al., 2017; Anderson et al., 2007; Oscier et al., 2012; Tomblyn et al., 2009; Jolles et al., 2021; Gunther 2013).

Imunomodulačná liečba

Rozvoj a závažnosť sekundárnej imunodeficiencie sa hodnotí laboratórnymi vyšetreniami, ako krvný obraz a diferenciálny leukogram, koncentrácia imunoglobulínov, prietoková cytomet-

ria a absolútne počty krviniek, aktivačné znaky a pod. Izolovaný laboratórny nález poklesu niektorých parametrov, napr. v bunkovej imunite, nie je automaticky dôkazom poruchy imunity a nevyžaduje pri absencii klinických ťažkostí liečbu či imunointervenciu. Imunomodulačná liečba s cieľom upraviť imunodeficit navodený liečbou DMT pri roztrúsenej skleróze zahŕňa lieky tzv. prvej línie, ktoré predstavujú prírodné prípravky (napr. betaglukány), podávané v monoterapii, alebo syntetické imunomodulátory, napr. metizoprinol či azoximér bromid. Väčšina imunomodulancií nemá zásadné stimulujúce účinky. Neexistujú jasné odporúčania a pravidlá ich preskripcie či dáta v zmysle medicíny založenej na dôkazoch. Dôležitý je individualizovaný prístup so zohľadnením charakteru ťažkostí pacienta či infekcií. Antiinfekčná profylaxia predstavuje podávanie antibiotík (napr. trimetoprim/sulfametoxazol, azitromycín), antivirotik (acyklovir, valacyklovir, famcyklovir), podávajú sa vitamíny v adekvátnej dávke (vitamín D, C, lyzín, zinok a pod.), prístupuje sa k očkovaniu ako spôsobu prevencie infekcií. Je dôležité uviesť si, že od imunomodulačnej liečby nemožno mať „prehnané“ očakávania, ale v individuálnych prípadoch môže pomôcť a zmierniť klinické ťažkosti.

Očkovanie pacientov s roztrúsenou sklerózou

Očkovanie predstavuje preventívny postup vedúci k navodeniu špecifickej imunitnej ochrany proti infekčnému agensu s čo najdlhším trvaním. Podľa typu mikroorganizmu a charakteru antigénu sa vakcíny rozdeľujú na živé (atenuované, oslabené, replikujúce sa) a neživé (inaktivované, nereplikujúce sa). Základné charakteristiky živých a inaktivovaných vakcín sú uvedené v tabuľke 3.

Očkovanie u chronicky chorého pacienta si vyžaduje vysoko individuálny prístup so zvážením pomeru rizika a benefitu, vyhodnotením charakteru ochorenia a aplikovanej liečby, pridružených ochorení a imunostatusu pacienta, a to najmä pred živými vakcínami (Jeseňák et al., 2019). Pacienti by mali byť očkovaní počas stabilizovanej fázy ochorenia, mimo relapsu a krátko po ňom, nutné je sledovanie pacienta, zohľadnenie rizika infekcií pri danom ochorení a tiež poučenie pacienta o možných nežiaducich účinkoch vakcín.

Očkovanie u pacientov s RS sa vykonáva ako súčasť manažmentu ochorenia a v prípade vybraných ochorení je indikované pred niektorými liekmi DMT. RS má riziko zhoršenia priebehu choroby po prekonaní niektorých infekcií a DMT liečba vedie k vzniku imunodeficiencie, ktorá podporuje častejší výskyt aj závažnejší priebeh infekcií (Ghaderi et al., 2019; Williamson et al., 2016). U pacientov s RS je nutné dodržiavať pravidlá v rámci národného imunizačného programu (NIP) danej krajiny, eventuálne kontraindikácie (napr. aplikácia živých vakcín počas DMT), a tiež doplnenie odporúčaných vakcín pre RS (napr. varicela, chrípka a iné.). V roku 2023 boli v Európe prijaté nové odporúčania vakcinácie a stratégie imunizácie u pacientov s RS, ide o konsenzus európskych odborníkov založený na súčasných poznatkoch a najlepších dostupných dôkazoch (Otero-Romero et al., 2023).

Neživé (inaktivované) vakcíny nie sú kontraindikované u pacientov s RS. Pri anti-CD20 liečbe by sa mali podať najneskôr 2 týždne pred začatím liečby. Nemajú sa podávať počas relapsu a krátko po ňom, vhodný je odstup 4 – 6 týždňov. Ako súčasť NIP sa realizuje preočkovanie proti diftérii a tetanu, pričom je vhodné spojiť ho aj s preočkovaním proti pertussis. Pri anti-CD20 liečbe sa odporúča pasívna imunoprophylaxia – antitetanické sérum, ak bola aplikovaná liečba

Tab. 3. Základné charakteristiky živých a inaktivovaných vakcín

	Živé (atenuované)	Inaktivované
Imunitná odpoveď	protilátková aj bunková	dominantne protilátková
Počet dávok	obvykle jedna postačuje (event. catch-up dávky)	potreba viacerých dávok
Adjuvans	nie	obvykle potrebný
Aplikácia	prednostne s. c., ale aj i. m., i. d. (prípadne p. o. alebo intranazálne)	i. m., i. d. alebo s. c.
Prenos z človeka na človeka	možný	nie je možný
Aplikácia u gravidných žien	nie, kontraindikované	zvyčajne áno (niektoré dokonca odporúčané – napr. vakcína proti chrípke a pertussis)
Riziko pre IDS	áno, možné komplikácie pri závažných IDS	nie
Inaktivácia protilátkami	možná	nie
Inaktivácia protilátkami	BCG vakcína, vakcína proti rotavírusom, žltej zimnici, varicely, MMR vakcína	vakcína proti hepatitíde A, B, pneumokokom, HPV hexavalentná vakcína (DTaP-IPV-VHB-IPV)

s. c. – subkutánne; i. m. – intramuskulárne; i. d. – intradermálne; IDS – sekundárna imunodeficiencia; BCG – *Bacillus Calmette-Guérin*, proti tuberkulóze; DTaP – diftéria (záškrt), tetanus a pertussis (čierny kašeľ); IPV – *Haemophilus influenzae* typu b, detská obrna (poliomyelitída), MMR – morbilli (osýpky), mumps (prúšnice), rubeola (ružienka); VHB – žltáčka typu B (hepatitída B); HPV – ľudské papilomavírusy

Tab. 4. Odporúčanie na podávanie živých vakcín vo vzťahu k DMT liečbe u pacientov s RS

Liek	Bezpečnostný interval	
Glatiramer acetát	žiadny	žiadny
Interferóny-β	žiadny	žiadny
Modulátory S1P receptorov Fingolimod Ozanimod Ponesimod Siponimod	4 týždne pred	3 mesiace po
Teriflunomid	4 týždne pred	6 mesiacov po
Alemtuzumab	6 týždňov pred	6 mesiacov po
Dimetylfumarát	6 týždňov pred	3 mesiace po
Natalizumab	6 týždňov pred	3 mesiace po
Kladribín	4 – 6 týždňov pred	30 – 60 týždňov po (v závislosti od návratu lymfocytov do normálnych hodnôt)
Okrelizumab (a iné anti-CD20 ⁺ B-deplečné terapie)	4 týždne pred (LAV)	6 – 12 mesiacov po (v závislosti od návratu B lymfocytov do periférnej krvi)
Kortikoidy	4 týždne pred (LAV)	1 – 3 mesiace po

6 mesiacov pred poranením. Každoročné očkovanie proti chrípke sa spája pri preparátoch ako interferóny a glatiramer acetát s dobrou imunogenitou, ostatné preparáty môžu viesť k slabšej imunogenite, je preto na zváženie podanie dvoch dávok vakcíny. Vhodné je preočkovanie proti pertussis a na zváženie je očkovanie proti HPV (ľudským papilomavírusom), KME (kliešťovej meningoencefalitíde) a pneumokokom (20-valentná konjugovaná vakcína). Očkovanie proti herpes zoster vyžaduje zváženie pomeru rizika a benefitu, ak ide o pacienta s kortikoterapiou, u osôb po prekonaní varicely a osôb nad 50 rokov. Aktuálne ale táto vakcína nie je v Slovenskej republike dostupná.

Živé (atenuované) vakcíny sú počas liečby DMT až na ojedinelé výnimky kontraindikova-

né, možno ich podať po ukončení DMT liečby s určitým odstupom. Ak je vakcinácia potrebná, mala by byť 4 – 6 týždňov pred začatím DMT, očkovanie počas nej je možné iba pri očakávaní jednoznačného benefitu oproti riziku vakcíny a je na rozhodnutí neurológa. Očkovanie proti varicely (optimálne sú dve dávky s odstupom 4 týždňov) má byť u neimúnnych osôb tiež pred začatím DMT (optimálne ukončenie očkovania 4 týždne pred začatím DMT). Medzi živé vakcíny patria i cestovateľské vakcíny (napr. proti žltej zimnici, japonskej encefalitíde). V súčasnosti väčšina odborných usmernení neodporúča pacientov s RS očkovať vakcínou proti žltej zimnici, hoci nedávne analýzy nepreukázali zvýšené riziko relapsu ochorenia po tomto očkovaní (Papeix et al., 2021). Ak pacient s RS cestuje do endemic-

kej oblasti, je nevyhnutné zvážiť pomer rizika a benefitu a pristupovať v tejto otázke vysoko individuálne. V tabuľke 4 je uvedená schéma odporúčaných postupov pri očkovaní živými vakcínami vo vzťahu k DMT liečbe u pacientov s RS (Ghaderi et al., 2019; Williamson et al., 2016; Lebrun et al., 2019; Zrzavy et al., 2019; Rapisarda et al., 2021; Lapucci et al., 2023; Jakimovski et al., 2020; Metzke et al., 2018; Jeseňák et al., 2019; Williamson, 2016; Oreja-Guevara et al., 2014; Otero-Romero et al., 2023; www.sukl.sk).

Pri zvažovaní možnosti očkovania živými atenuovanými vakcínami je potrebné zhodnotiť parametre celulárnej imunity. U dospelých by mali byť počty CD4⁺ T lymfocytov $\geq 500/\mu\text{l}$ (miernejšie kritériá udávajú $\geq 200/\mu\text{l}$) a počty CD8⁺ T lymfocytov $\geq 200/\mu\text{l}$ (McFarland, 1999; Papp et al., 2018; Perez et al., 2003; Principi et al., 2014).

Záver

U pacientov s RS môže viesť imunosupresívna liečba ochorenia k lymfopénii, hypoga-

maglobulinémii a zvýšenému riziku výskytu a zhoršenému priebehu infekcií. Neurológ v spolupráci s imunológom využíva postupy preventívnych stratégií na minimalizáciu rizík infekcií predovšetkým očkovaním. Očkovanie je štandardnou súčasťou manažmentu pacientov s RS. V klinickej praxi je potrebné zvážiť, kedy a ktoré vakcíny podať pacientovi vzhľadom na jeho liečbu základného ochorenia preparátmi skupiny DMT, ktoré môžu ovplyvniť reakcie na vakcínu.

LITERATÚRA

- Alvarez E, Longbrake EE, Rammohan KW, et al. Secondary hypogammaglobulinemia in patients with multiple sclerosis on anti-CD20 therapy: Pathogenesis, risk of infection, and disease management. *Mult Scler Relat Disord.* 2023;179:2105917. doi: 10.1016/j.msard.2024.105917.
- Andreson D, Ali K, Blanchette V, et al. Guidelines on the use of intravenous immune globulin for hematologic conditions. *Transfus Med Rev.* 2007;21(2 Suppl 1):S9-S56 doi: 10.1016/j.tmr.2007.01.001.
- Arneth BM. Impact of B cells to the pathophysiology of multiple sclerosis. *J Neuroinflammation.* 2019;25;16(1):128. doi:10.1186/s12974-019-1517-1.
- Bierhansl L, Hartung HP, Aktas O, et al. Thinking outside the box: non-canonical targets in multiple sclerosis. *Nat Rev Drug Discov.* 2022;21:578-600. doi:10.1038/s41573-022-00477-5.
- Casulo C, Maragulia J, Zelenetz AD, et al. Incidence of hypogammaglobulinemia in patients receiving rituximab and the use of intravenous immunoglobulin for recurrent infections. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2013;13(2):106-11. doi: 10.1016/j.clml.2012.11.011.
- De Souza KJ, Ferro RS, Prestes-Carneiro LE, et al. Infectious diseases and immunological markers associated with patients with non-Hodgkin lymphoma treated with rituximab. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2018;40(1):13-17. doi: 10.1080/08923973.2017.1392562.
- Du Pasquier RA, Pinschewer DD, Merkleret D, et al. Immunological mechanism of action and clinical profile of disease-modifying treatments in multiple sclerosis. *CNS Drugs.* 2014;28(6):535-58. doi:10.1007/s40263-014-0160-8.
- Elgenidy A, Abdelhalim NN, Al-Mahdi Al-Kurdi M, et al. Hypogammaglobulinemia and infections in patients with multiple sclerosis treated with anti-CD20 treatments: a systematic review and meta-analysis of 19,139 multiple sclerosis patients. *Front Neurol.* 2024;18:151380654. doi:10.3389/fneur.2024.1380654. eCollection 2024.
- Fischer S, Proschmann U, Akgün K, et al. Lymphocyte counts and multiple sclerosis therapeutics: between mechanisms of action and treatment-limiting side effects cells. *Cells.* 2021;15(10):3177. doi: 0.3390/cells10113177.
- Fox EJ, Buckle GJ, Singer B, et al. Lymphopenia and DMTs for relapsing forms of MS: Considerations for the treating neurologist. *Neurol Clin Pract.* 2019;9(1):53-63. doi: 10.1212/CPJ.0000000000000567.
- Garbo R, Lorenzini S, Del Negro I, et al. Lower lymphocyte counts and older age are associated with reduced multiple sclerosis disease activity during dimethyl fumarate treatment. *Mult Scler Relat Disord.* 2021;49:102781. doi: 0.1016/j.msard.2021.102781.
- Gharibi T, Babaloo Z, Hosseini A, et al. The role of B cells in the immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Immunology.* 2020;160(4):325-335. doi:10.1111/imm.13198.
- Ghaderi S, Berg-Hansen P, Bakken IJ, et al. Hospitalization following influenza infection and pandemic vaccination in

- multiple sclerosis patients: a nationwide population-based registry study from Norway. *Eur J Epidemiol.* 2020;35(4):355-362. doi:10.1007/s10654-019-00595-2.
- Gudesblatt M, Gerber O, Vaillancourt PD, et al. Quasi-normal cerebrospinal fluid in patients with acquired immunodeficiency syndrome and cryptococcal meningitis. *Rev Neurol (Paris).* 1987;143(4):290-3.
- Gunther G and Dreger B. Post-marketing observational study on 5% intravenous immunoglobulin therapy in patients with secondary immunodeficiency and recurrent serious bacterial infections *Microbiol Immunol.* 2013;57(7):527-35. doi:10.1111/1348-0421.12060.
- Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, OPERA I and OPERA II Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2017;376(3):221-234. doi:10.1056/NEJMoa1601277.
- Chinen J, Shearer WT. Secondary immunodeficiencies, including HIV infection. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Feb;125(2 Suppl 2):S195-203. doi: 10.1016/j.jaci.2009.08.040.
- Jakimovski D, Weinstock-Guttman B, Ramanathan M, et al. Infections, vaccines and autoimmunity: a multiple sclerosis perspective. *Vaccines (Basel).* 2020;28(8):150. doi: 10.3390/vaccines8010050.
- Jeseňák M, Urbančíková I, et al. Očkovanie v špeciálnych situáciách. Praha: Mladá Fronta 2019. 478 ss.
- Jolles S, Michallet M, Agostini C, et al. Treating secondary antibody deficiency in patients with haematological malignancy: European expert consensus. *Eur J Haematol.* 2021;106(4):439-449. doi:10.1111/ejh.13580.
- Lapucci C, Boccia VD, Siritto T, et al. Safety of anti-varicella zoster virus vaccination in patients with multiple sclerosis treated with natalizumab: A case series. *Mult Scler.* 2023;29(11-12):1514-1517. doi:10.1177/13524585231204121.
- Lebrun Ch, Vukusic S. Immunization and multiple sclerosis: Recommendations from the French multiple sclerosis society. *Mult Scler Relat Disord.* 2019;31:173-188. doi: 10.1016/j.msard.2019.04.004.
- Metzke Ch, Winkelmann A, Loebermann M, et al. Immunogenicity and predictors of response to a single dose trivalent seasonal influenza vaccine in multiple sclerosis patients receiving disease-modifying therapies. *CNS Neurosci Ther.* 2019;25(2):245-254. doi: 10.1111/cns.13034.
- Oscier D, Dearden C, Eren E, et al. Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukaemia. British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol.* 2012;159(5):541-64. doi:10.1111/bjh.12067.
- Oreja-Guevara C, Wiendl H, Kieseier BC, et al. NeuroNet Study Group. Specific aspects of modern life for people with multiple sclerosis: considerations for the practitioner. *Ther Adv Neurol Disord.* 2014;7(2):137-49. doi:10.1177/1756285613501575.
- Otero-Romero S, Lebrun-Fréney Ch, Reyes S, et al.ECTRIMS/EAN consensus on vaccination in people with multiple sclerosis: improving immunization strategies in

- the era of highly active immunotherapeutic drugs. *Multiple Sclerosis Journal.* 2023;29(8):904-925.
- Papeix C, Mazoyer J, Maillart E, et al. Multiple sclerosis: Is there a risk of worsening after yellow fever vaccination? *Mult Scler.* 2021 Dec;27(14):2280-2283. doi: 10.1177/13524585211006372. Epub 2021 Apr 19.
- Papp KA, Haraoui B, Kumar D, et al. Vaccination guidelines for patients with immune-mediated disorders on immunosuppressive therapies. *J Cutan Med Surg.* 2019;23(1):50-74. doi: 10.1177/1203475418811335.
- Patel SY, Carbone J, Jolles S. The expanding field of secondary antibody deficiency: causes, diagnosis, and management. *Front Immunol.* 2019;10:33. doi: 10.3389/fimmu.2019.00033. eCollection 2019.
- Perez E, Orange JS, Bonilla F, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(3S):S1-46. doi: 10.1016/j.jaci.2016.09.023.
- Perez E, Bokszczanin A, McDonald-McGinn D, et al. Safety of live viral vaccines in patients with chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/ velocardiofacial syndrome). *Pediatrics.* 2003;112(4):e325. doi:10.1542/peds.112.4.e325.
- Pikot N, Gommerman JL. B cells in MS: Why, where and how? *Mult Scler Relat Dis.* 2012;1(3):123-30. doi:10.1016/j.msard.2012.03.006.
- Principi N, Esposito S. Vaccine use in primary immunodeficiency disorders. *Vaccine.* 2014;32(30):3725-31. doi:10.1016/j.vaccine.2014.05.022.
- Rapisarda L, Valentino P, Barone S, et al. Varicella zoster immunity loss in multiple sclerosis patient treated with ocrelizumab. *Clin Immunol.* 2021;223:108554. doi: 10.1016/j.clim.2020.108554.
- Súhrn charakteristických vlastností lieku Gilenya, Tecfidera, Lemtrada, Aubagio, Tysabri, Ocrevus, Kesimpta. Dostupné na: www.sukl.sk.
- Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplant recipients: a global perspective. Preface. *Bone Marrow Transplant.* 2009;44(8):453-455. doi:10.1038/bmt.2009.254.
- Tuano KS, Seth N, Chinen J. Secondary immunodeficiencies: An overview. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021;127(6):617-626. doi:10.1016/j.ana.2021.08.413.
- Van Langelaar J, Rijvers L, Janssen M, et al. Induction of brain-infiltrating T-bet-expressing B cells in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2019;86(2):264-278. doi:10.1002/ana.25508.
- Williamson EML, Chahin S, Berger JR. Vaccines in Multiple Sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2016;16(4):36. doi:10.1007/s11910-016-0637-6.
- Zrzavy T, Kollaritsch H, Rommer PS. Vaccination in Multiple Sclerosis: Friend or Foe? *Front Immunol.* 2019;10:1883. doi:10.3389/fimmu.2019.01883. eCollection 2019.

4. ČESKÁ NEUROLOGICKÁ AKADEMIE

PROGRAM

23.–24. 10. 2025
CONGRESS CENTRE
PARKHOTEL PLZEŇ

ČTVRTEK, 23. 10. 2025

9.00 Slavnostní zahájení

Spinální neurologie I

garantka prof. MUDr. Ivana Štětkařová, CSc., MHA

- Klinická a elektrofyziologická diagnostika – prof. MUDr. Ivana Štětkařová, CSc., MHA
- Zobrazovací metody – prof. MUDr. Jan Baxa, Ph.D.
- Likvorologická vyšetření – MUDr. Ondřej Sobek, CSc.
- Autoimunitní myelitidy – MUDr. Petra Nytrová, Ph.D.

Spinální neurologie II

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

- Cervikální myelopatie a bederní stenóza – prof. MUDr. Blanka Adamová, Ph.D.
- Spinální nádory – doc. MUDr. Jan Mraček, Ph.D.
- Neurodegenerativní onemocnění s dominantním postižením míchy – MUDr. Jaroslava Paulasová-Schwabová, Ph.D.
- Cévní nemoci míchy, intervenční léčebné postupy – MUDr. Ladislava Janoušková, CSc.

Cévní mozkové příhody

garant doc. MUDr. Aleš Tomek, Ph.D.

- Nová doporučení pro cévní mozkové příhody – MUDr. Martin Kovář, MUDr. Ondřej Škoda, Ph.D., doc. MUDr. Aleš Tomek, Ph.D.
- Sekundární prevence ischemických iktů – MUDr. Martin Kovář, MUDr. Ondřej Škoda, Ph.D., doc. MUDr. Aleš Tomek, Ph.D.
- Jaký má být management spontánních intracerebrálních hemoragií v roce 2025 – prof. MUDr. Roman Herzig, Ph.D.

Epilepsie

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

- Akutní symptomatické záchvaty a status epilepticus – časté příčiny – prof. MUDr. Petr Marusič, Ph.D.
- Akutní symptomatické záchvaty a status epilepticus – vzácné příčiny – MUDr. David Krýsl, Ph.D.

18.00 Předpokládaný závěr odborného programu

PÁTEK, 24. 10. 2025

9.00 Začátek odborného programu

Neuroonkologie

garant MUDr. Jiří Polívka, CSc.

- Aktuální stav a perspektivy – MUDr. Jiří Polívka, CSc.
- Zobrazovací možnosti – MUDr. Martin Vítovec
- Úloha neurochirurgie – doc. MUDr. Martin Májovský, Ph.D.
- Onkologická léčba – MUDr. Simona Paulíková, Ph.D.

Neurokognitivní degenerativní onemocnění

garant prof. MUDr. Robert Rusina, Ph.D.

- Frontotemporální demence – prof. MUDr. Aleš Bartoš, Ph.D.
- Demence s Lewyho tělísky – MUDr. Zuzana Nedelská, M.Sc., Ph.D.
- Normotenzní hydrocefalus – MUDr. Martina Laczová, Ph.D.

13.00 Závěr odborného programu

POŘADATEL

- Česká neurologická společnost, z. s.

MÍSTO KONÁNÍ

- Parkhotel Congress Center Plzeň
U Borského parku 31, Plzeň

ODBORNÝ GARANT

- MUDr. Jiří Polívka, CSc.

ORGANIZAČNÍ ZAJIŠTĚNÍ

- SOLEN, s. r. o.,
Lazecká 297/51, Olomouc

Současné možnosti profylaktické léčby migrény

MUDr. Jolana Mračková, Ph.D.

Neurologická klinika FN Plzeň

Migréna patří v běžné populaci mezi velmi častá onemocnění. Je spojena se značnou disabilitou, a tím i s velkou socioekonomickou zátěží. Poslední roky však našťastí přinesly zásadní nové možnosti jak v akutní léčbě záchvatů migrény, tak v léčbě profylaktické, která má za cíl co nejvíce snížit frekvenci a intenzitu migrenózních atak. Dalším benefitem profylaktické léčby má optimálně být i zlepšení odpovědi na akutní léčbu. V neposlední řadě by pak měla profylaktická léčba zabránit přechodu migrény z formy epizodické do formy chronické a také eliminovat riziko rozvoje bolesti hlavy z nadužívání medikace. Profylaktická léčba migrény zahrnuje mnoho různých farmak s různým mechanismem účinku, jako jsou antihypertenziva, antidepresiva, antikonvulziva a v posledních letech také monoklonální protilátky proti calcitonin gene-related peptide (CGRP) a gepanty.

Klíčová slova: migréna, léčba, profylaxe, konvenční léky, monoklonální protilátky, gepanty.

Current options for prophylactic treatment of migraine

Migraine is a very common disease in the general population. It is associated with considerable disability and thus with a high socio-economic burden. Fortunately, recent years have brought fundamental new possibilities in both acute treatment of migraine attacks and prophylactic treatment, which aims to reduce the frequency and intensity of migraine attacks as much as possible. Another benefit of prophylactic treatment should optimally be the improvement of the response to acute treatment. Last but not least, prophylactic treatment should prevent the transformation of migraine from episodic to chronic form, and also eliminate the risk of developing headaches due to overuse of medication. Prophylactic migraine treatment includes many different drugs with different mechanisms of action, such as antihypertensive drugs, antidepressive medication, anticonvulsive medication, and in recent years, monoclonal antibodies against calcitonin gene-related peptide (CGRP) and gepants.

Key words: migraine, treatment, prophylaxis, conventional drugs, monoclonal antibodies, gepants.

Úvod

Migréna je frekvencí výskytu celosvětově třetí nejběžnější onemocnění, a zároveň je na prvních příčkách mezi nejvíce handicapujícími diagnózami (Steiner et al., 2020). Nemocní, kteří trpí 1–14 migrenózními dny v měsíci, mají migrénu epizodickou, zatímco nemocní s 15 a více migrenózními dny v měsíci již mají migrénu chronickou. Rizikové faktory pro chronifikaci migrény můžeme rozdělit na ovlivnitelné a neovlivnitelné. Mezi ovlivnitelné

řadíme především právě frekvenci atak a nadužívání akutní medikace, tedy situace, do kterých jsme schopni zasáhnout vhodným profylaktikem. Dále sem patří například obezita, stres, deprese a ankýla. Mezi faktory, které ovlivnit nemůžeme, řadíme ženské pohlaví, věk, nízkou úroveň vzdělání, horší socioekonomickou situaci, a předpokládají se i vlivy genetické. Bolest hlavy z nadužívání medikace (medication overuse headache – MOH) vzniká jako výsledek nadužívání různých akutních

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.* 2025;26(3):212-216

<https://doi.org/10.36290/neu.2025.019>

Článek přijat redakcí: 31. 1. 2025

Článek přijat k publikaci: 24. 2. 2025

MUDr. Jolana Mračková

mrackovaj@fnplzen.cz

antimigrenik a analgetik a zahrnuje nejčastěji abúzus triptanů, nesteroidních antirevmatik, méně opioidů a v dnešní době již vzácněji ergotaminových preparátů. Poslední dvě uvedené klinické jednotky (chronická migréna a MOH) jdou spolu do jisté míry ruku v ruce a často se jedná o léčebně poměrně svízelný stav. Zejména pacienti s MOH mnohdy nedostatečně reagují na léčbu klasickými profylaktiky.

Migréna je onemocnění, které pacienty zatěžuje jak během záchvatů, tak i mimo ně (Blumenfeld et al., 2011). Management migrény začíná stanovením správné diagnózy. Profylaxe je indikovaná zhruba u jedné třetiny pacientů (Lipton et al., 2007). Strategie této léčby zahrnuje i úpravu životního stylu, léčbu komorbidit, behaviorální terapii, fyzikální terapii a farmakologickou léčbu (Jenkins, 2020). Mnoho různých farmak rozličných skupin je používáno v profylaxi migrény, jako antihypertenziva, antidepresiva, antikonvulziva, monoklonální protilátky proti calcitonin gene-related peptid (CGRP) a gepanty (Lampl et al., 2023). Různými způsoby působení ovlivňují různé patofyziologické mechanismy migrény (Sprenger et al., 2018). Některé vedou k redukci neuronální senzitivace (Boyer et al., 2017).

K zahájení profylaxe nepřistupujeme u migreniků paušálně, ale za určitých podmínek. Jednou z nich je počet migrenózních dní, který by měl překročit čtyři v měsíci. Důležitá je i intenzita záchvatů, tedy profylaktická léčba je indikovaná u těžkých, prolongovaných záchvatů, které nepříznivě ovlivňují kvalitu života nemocných. Dalším faktorem, který je třeba zohlednit, je efekt akutní medikace – pokud je tato nedostatečně účinná nebo z nějakého důvodu kontraindikovaná, je na místě léčba profylaktická. Dřívější problém s akutní léčbou specifickými antimigreniky – triptany – u nemocných s kardiovaskulárním onemocněním nyní velmi vhodně řeší dostupnost gepantů, konkrétně rimegepantu, který je zatím v České republice k dispozici jako jediný z gepantů pro akutní medikaci.

V posledních letech dochází k významnému nárůstu studií zkoumajících preference a hodnoty pacientů s migrénou. Ukazuje se, že sami pacienti často projevují zájem o rozhodovací proces a jejich adherence k léčbě se může zlepšit, pokud jsou do něj aktivně zapojeni

(Barbosa et al., 2012). Rozvaha lékaře o terapeutickém postupu, s nímž by měl následně seznámit i pacienta, by správně měla zahrnovat: možnosti nefarmakologického ovlivnění onemocnění – v případě migrény především režimová opatření (pravidelný rytmus spánku a bdění, dostatek pravidelné fyzické aerobní aktivity, vyhýbání se provokačním faktorům záchvatů, jsou-li známé, jako například alkohol, některé potraviny, ...) a možnosti farmakologického přístupu. Mezi nimi musíme rozvažovat účinnost léku, rychlost účinku, způsob aplikace léku, frekvenci podání, cenu, vedlejší účinky, možnosti titrace a dávkování, přetrvávání účinku po vysazení. Vedlejší účinky je třeba posuzovat jak z hlediska těch negativních, tak i pro konkrétního pacienta pozitivních. Například hubnutí při léčbě topiramátem může být s výhodou u obézního pacienta, lék ze skupiny antidepresiv může příznivě ovlivnit komorbidní depresi, se kterou se u migreniků často setkáváme a nezdíka je neléčená, betablokátor může být výhodný u hypertonika nebo pacienta s tendencí k tachykardií. Medikace by měla být zahájena nízkou dávkou a postupně titrována, dokud není dosaženo nejnižší možné efektivní či nejvyšší tolerované (Tzankova et al., 2023). Jednotlivá farmaka lze případně vhodným způsobem kombinovat, je ale třeba myslet na jejich interakce.

Profylaxe migrény je v naprosté většině případů chronická, tedy trvá měsíce až roky. Pokud je potřeba, lze po určité době vysazení a stabilizace stavu při zhoršení profylaxi znovu zavést, může se ovšem stát, že dříve dobře fungující profylaktikum znovu nemá kýžený efekt. Za minimální dobu k ozřejmení jejího efektu se považují tři měsíce pravidelného užívání, což je zároveň i doba, kdy se případně projeví nežádoucí účinky, pokud nějaké jsou. Je však samozřejmě možné se s nimi setkat i později, zejména při navýšení dávky farmaka. Subakutní profylaxe („mini profylaxe“) se užívá zejména u pacientek s menstruační migrénou. V takovém případě

podáváme alespoň jeden den před menses a dále během krvácení nesteroidní antiflogistika – naproxen, případně indometacin či nimesulid. Alternativou je epizodické podávání triptanu s delším biologickým poločasem – naratriptan, frovatriptan (v České republice je však dlouhodobě nedostupný) (Niedermeyerová, 2009). Zajímavou možností je mini profylaxe s použitím gepantů, která je zatím předmětem zkoumání a je třeba dalších studií. Speciální situací je profylaxe epizodická – omezená na podání profylaktika před činnostmi, o které víme, že záchvat migrény vyvolává, jako například sexuální aktivita.

Aby byla profylaktická léčba považována za úspěšnou, je třeba redukce frekvence záchvatů o alespoň 50%. Pokud není dostatečný efekt monoterapie, lze profylaktika vhodným způsobem také kombinovat, vždy je však třeba zohlednit mechanismus působení i případné nežádoucí účinky jednotlivých preparátů a důslednými dotazy při kontrolách zjišťovat případnou netoleranci léku pacientem. Tato je mnohdy vázaná na vyšší dávky, po snížení může být lék lépe snášen a není tedy nutné ho vysazovat. Snášenlivost je však nutné hodnotit i v kontextu účinku. Obecně je vhodné si uvědomit, že v profylaxi migrény mnohdy k úspěšné léčbě postačují nižší dávky, než pokud je lék podáván z jiné indikace (např. epilepsie, deprese, ...).

V následujícím přehledu uvádíme s krátkou charakteristikou hlavní látky v současnosti užívané v profylaktické léčbě migrény v České republice (Tab. 1).

Léčba necílená na calcitonin gene-related peptid CGRP – klasická perorální profylaktická léčba

Antikonvulziva

Kyselina valproová/valproát sodný

Podává se obvykle 250–1 500 mg v jedné až dvou dávkách za kontrol krevního obrazu a jaterních testů. Závažným nežádoucím účinkem

Tab. 1. Klasická perorální profylaktická léčba – přehled hlavních preparátů

Profylaktika 1. volby	Profylaktika 2. volby	Profylaktika 3. volby
metoprolol	amitriptylin	cinarizin
topiramát	venlafaxin	gabapentin
kyselina valproová/valproát sodný	bisoprolol	zonisamid
(flunarizin)		magnesium
		ginkgo biloba, koenzym Q10, ...

může být hepatopatie, proto je u nemocných s již známým jaterním onemocněním valproát kontraindikován. Dalším zásadním nežádoucím účinkem je trombocytopenie. Mezi méně závažné, ale častější, pak patří nárůst tělesné hmotnosti, padání vlasů a třes rukou. Výhodou je možnost užití u nemocných s psychiatrickou komorbiditou – konkrétně s bipolární poruchou, kde může působit i jako stabilizátor nálady. Vzhledem k jeho teratogenním účinkům nemá být užit v léčbě žen ve fertilním věku bez současného zajištění vysoce účinnou kontracepcí.

Topiramát

Podává se obvykle 50–200 mg v jedné, ale častěji dvou dávkách. Vždy je však třeba pomalá a opatrná titrace z důvodu častější intolerance při rychlém nastoupení dávky. Nežádoucím účinkem mohou být parestezie končetin, mnohdy i velmi nepříjemně vnímané, hubnutí (které je však někdy žádoucí), zejména ve vyšších dávkách se někdy objevují poruchy paměti a koncentrace a zpomalení psychomotorického tempa. Setkat se můžeme také s břišním dyskomfortem. Vzhledem k riziku teratogenity může být užit u žen ve fertilním věku pouze za podmínky vysoce účinné kontracepce, i v tomto případě je vhodné přehodnocení léčby minimálně jednou ročně. Nutností je dokonalá informovanost pacientek před zahájením podávání, optimem pak podepsání informovaného souhlasu s léčbou. Kontraindikací je nefrolitiáza a glaukom s uzavřeným úhlem, opatrnosti je třeba i u nemocných s depresí. V průběhu léčby je nutný dostatečný příjem tekutin, neboť dehydratace může zvýšit riziko rozvoje nefrolitiázy.

Betablokátory

Přesný mechanismus působení betablokátorů v profylaxi migrény dosud není zcela objasněn, jedněmi z předpokládaných jsou ovlivnění aktivity hypothalamu nebo inhibice kortikálně se šířící depolarizace (Danesh et Gottschalk, 2019).

Lékem první volby je metoprolol v dávce 25–200 mg jedenkrát denně ráno. Kromě možného poklesu krevního tlaku může působit nepříjemně živé sny.

Druhou volbou je *bisoprolol* v dávce 5–10 mg jedenkrát denně ráno. Možné je užit také propranolol v dávce 40–240 mg denně,

v ČR je dostupný pouze v magistraliter receptuře. Obecnou kontraindikací léčby betablokátorem je astma bronchiale, převážně těžší formy, známá atrioventrikulární blokáda či tendence k bradykardii a chronická obstrukční plicní nemoc. Vhodné je zhruba s odstupem dvou týdnů po zahájení léčby provést EKG k vyloučení poruchy rytmu a změřit krevní tlak. Udává se i možnost negativního vlivu na komorbidní depresi, v praxi se s tímto působením ale setkáváme méně často. Nežádoucím účinkem, na který je třeba se někdy aktivně ptát u mužů migreniků, je erektilní dysfunkce.

Blokátory kalciových kanálů

Flunarizin, doporučovaný jako jeden z léků v první volbě v dávce 5–10 mg ráno, je bohužel na českém trhu dlouhodobě nedostupný. Alternativou je jako až třetí volba *cinarizin* v dávce až 75 mg rozděleně třikrát denně, jeho dostupnost v ČR nicméně také kolísá (v současnosti je k dispozici pouze varianta 25 mg v 1 tabletě). Oba bývají poměrně dobře snášeny, avšak za cenu nepříliš vysoké účinnosti. Mezi málo časté nežádoucí účinky těchto léků patří rozvoj extrapyramidových symptomů.

Antidepresiva

Amitriptylin, zástupce skupiny tricyklických antidepresiv, v dávce 25–50 mg večer, je dobře fungujícím profylaktikem, obzvláště vhodným u nemocných s poruchami spánku, zejména insomnií, a z podstaty svého působení i s komorbidní depresí. Nežádoucí účinky jsou celkem časté a vyplývají z jeho anticholinergního působení – zácpa, sucho v ústech, palpitace, tachykardie, mydriáza. Může se objevit únava, rozostřené vidění, prodloužení QT intervalu, ortostatická hypotenze (Ha et Gonzales, 2019).

Venlafaxin, zástupce SNRI, je v dávce 75–150 mg ráno či na večer rovněž vhodným profylaktikem u migreniků s komorbidní depresí. Nemocní mohou být při léčbě unavení, spaví, nebo naopak trpí insomnií, mohou pociťovat nauzeu.

Obě tato farmaka jsou léky druhé volby.

Nesteroidní antirevmatika

Naproxen, *indometacin* či *nimesulid* mohou fungovat, jak již bylo zmíněno, jako subkutní profylaxe u pacientek s menstruační migrénou.

Jako profylaktika třetí volby lze krom již zmiňovaného *cinarizinu* použít ještě řadu dalších z různých skupin (*candesartan*, *gabapentin*, *zonisamid*, *lisinopril*, *atenolol*, ...). Včetně doplňků stravy (*extrakt z ginkgo biloby*, *magnesium*, *riboflavin*, *koenzym Q10*, *devětsil lékařský*, *řimbaba obecná* ...). Výhodou zejména suplementů je jejich snadná dostupnost a dobrá tolerance, ovšem obecně nebývají tak účinné. Nejedná se nicméně o preparáty, jejichž užití je řazeno k nezbytným podmínkám pro budoucí zahájení anti-CGRP léčby. U chronické migrény lze využít také onabotulotoxin A, v tuto chvíli v ČR není hrazen z prostředků zdravotního pojištění.

Léčba cílená na CGRP

Do této kategorie řadíme biologickou léčbu – **monoklonální protilátky a perorální cílenou profylaktickou léčbu – gepanty**. V obou případech se na rozdíl od klasické profylaxe jedná o léčbu zasahující cíleně do patofyziologických mechanismů migrény. Jedná se o léčbu vysoce účinnou a velmi dobře tolerovanou. Nežádoucí účinky jsou málo časté, v naprosté většině nezávažné, a jen v malém procentu vedou k nutnosti switchu na jiný preparát. Můžeme se setkat především s kožními reakcemi (prakticky výhradně u subkutánního podání), se zácpou, zvýšeným vypadáváním vlasů.

Zhodnocení efektu této léčby probíhá v ČR po prvních třech měsících léčby (v zahraničí i po 6 měsících) a dále vždy v tříměsíčních intervalech. Za neefektivní je léčba považována, pokud počet dní s migrénou v měsíci (monthly migraine days – MMD) v každém jednotlivém měsíci u tří po sobě jdoucích měsíců je větší než 50 % výchozí hodnoty MMD před zahájením léčby. Relativní komplikace za této situace vzniká u malé části pacientů, kteří jsou takzvaní late responderi – pozdní odpovídači a efekt léčby u nich nastupuje později (Barbanti et al., 2023).

Biologická i perorální cílená profylaktická léčba jsou v ČR vázány na Centra pro diagnostiku a léčbu bolestí hlavy. Podmínkou nasazení dle SÚKL je průměrná frekvence více než čtyři MMD za poslední tři měsíce, a to za situace, kdy selže nebo je netolerována konvenční profylaxe alespoň dvěma léky z různých skupin, z nichž jeden je topiramát nebo valproát

AQUIPTA[®] ▼ (atogepant) tablets

**PRVNÍ PERORÁLNÍ ANTAGONISTA
CGRP RECEPTORU
PRO PREVENTIVNÍ LÉČBU
JAK EPIZODICKÉ,
TAK CHRONICKÉ MIGRÉNY**



Indikace:

- profylaxe migrény u dospělých, kteří mívají nejméně 4 dny s migrénou za měsíc¹

Reference: 1. SPC Aquipta. CGRP = peptid příbuzný genu pro kalcitonin

Zkrácené informace o léčivém přípravku

Název: AQUIPTA 10 mg tablety, AQUIPTA 60 mg tablety. **Složení:** Jedna tableta obsahuje 10 mg nebo 60 mg atogepantu. **Indikace:** Profylaxe migrény u dospělých, kteří mívají nejméně 4 dny s migrénou za měsíc. **Dávkování:** Doporučená dávka je 60 mg jednou denně. Doporučená dávka při souběžném používání silných inhibitorů CYP3A4 nebo OATP je 10 mg jednou denně. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin a v konečném stádiu onemocnění ledvin je doporučená dávka 10 mg jedenkrát denně. U pacientů s ESRD podstupujících intermitentní dialýzu se má přípravek AQUIPTA přednostně užívat po dialýze. Je třeba se vyhnout podávání atogepantu u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. Bezpečnost a účinnost atogepantu u dětí (ve věku < 18 let) nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** V souvislosti s užíváním přípravku AQUIPTA byly hlášeny závažné hypersenzitivní reakce, včetně anafylaxe, dyspnoe, vyrážky, pruritu, kopřivky a edému obličeje. Použití atogepantu se u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nedoporučuje. AQUIPTA 10 mg obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“. AQUIPTA 60 mg obsahuje 31,5 mg sodíku v jedné tabletě, což odpovídá 1,6 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Silné inhibitory CYP3A4 (např. ketokonazol, itraconazol, klarithromycin, ritonavir) mohou významně zvýšit systémovou expozici atogepantu. Inhibitory OATP (např. rifampicin, cyklosporin, ritonavir) mohou významně zvýšit systémovou expozici atogepantu. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Údaje o podávání atogepantu těhotným ženám jsou omezené. Podávání se v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které neužívají antikoncepci, nedoporučuje. Není známo, zda se atogepant vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro ženu je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání atogepantu. Údaje o vlivu atogepantu na fertilitu u člověka nejsou dostupné. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje: Atogepant nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. U některých pacientů však může způsobit somnolenci. Pacienti mají dbát zvýšené opatrnosti před řízením dopravních prostředků nebo obsluhováním strojů, dokud si nebudou dostatečně jisti, že atogepant nemá nepříznivý vliv na jejich výkon. **Nežádoucí účinky:** Časté: snížená chuť k jídlu, nauzea, zácpa, únava/somnolence, snížení tělesné hmotnosti; méně časté: zvýšení hladiny ALT/AST. **Použitelnost:** 3 roky. **Uchovávání:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Balení:** 28 nebo 98 tablet. **Držitel rozhodnutí o registraci:** AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Německo. **Registrační čísla:** AQUIPTA 10 mg: EU/1/23/1750/001-002, AQUIPTA 60 mg: EU/1/23/1750/003-004. **Datum poslední revize SmPC:** 11/2024. Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen smluvním zdravotnickým zařízením z veřejného zdravotního pojištění v indikaci profylaxe migrény u dospělých, kteří mívají nejméně 4 dny s migrénou za měsíc.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Seznamte se, prosím, s úplnou informací o přípravku dříve, než jej předepíšete.

AbbVie s.r.o., Metronom Business Center, Bucharova 2817/13, 158 00 Praha 5. Tel.: 233 098 111, www.abbvie.cz

abbvie

CZ-AQP-250008

Tab. 2. Monoklonální protilátky pro profylaktickou léčbu migrény

	Erenumab	Eptinezumab	Fremanezumab	Galkanezumab
Cílová struktura	CGRP receptor	CGRP ligand	CGRP ligand	CGRP ligand
Způsob podání	subkutánní	intravenózní	subkutánní	subkutánní
Dávkovací interval	à 1 měsíc (28 dní)	à 3 měsíce	à 1 měsíc/à 3 měsíce	à 1 měsíc

(pokud nejsou u konkrétního pacienta kontraindikovány).

Monoklonální protilátky

Jedná se o monoklonální protilátky proti CGRP, které jsou plně humánní nebo humanizované. Zatímco jediná z nich (*erenumab*) cílí na CGRP receptor, ostatní (*fremanezumab*, *galkanezumab*, *eptinezumab*) jsou zacíleny na CGRP ligand. Způsob aplikace a dávkovací schémata ukazuje tabulka 2.

Perorální cílená profylaktická léčba

Jde o skupinu gepantů, které rovněž působí bloádou CGRP receptoru. Na rozdíl od monoklonálních protilátek je jejich podání perorální (mimo těch, které v ČR nejsou re-

gistrovány, kde jsou k dispozici i preparáty ve formě nosního spreje – *zavegepant*,...).

K profylaxi je v ČR poměrně nově schválen *atogepant* (indikace epizodická i chronická migréna), podávání je každodenní – 60 mg 1 tbl. denně. O úhradu profylaktické léčby *rimegepantem* (indikace epizodická migréna) je třeba nadále žádat zdravotní pojišťovnu, dávkovací schéma je 75 mg 1 tbl. ob den. Benefitem obou léků je krom vysoké účinnosti a dobré snášenlivosti také krátké přetrvávání v organismu po vysazení, což může být s výhodou u pacientek, které při léčbě otěhotní.

Závěr

Poslední roky přinesly zásadní nové možnosti jak v akutní léčbě záchvatů migrény, tak v léčbě profylaktické, která má za cíl co nejví-

ce snížit frekvenci a intenzitu migrenózních atak. Dalším benefitem profylaktické léčby má optimálně být i zlepšení odpovědi na akutní léčbu. V neposlední řadě by pak měla profylaktická léčba zabránit přechodu migrény z formy epizodické do formy chronické, a také eliminovat riziko rozvoje medication overuse headache.

Monoklonální protilátky jsou nejvíce účinnou a obecně nejlépe tolerovanou profylaktickou léčbou migrény (Lampl et al., 2023). Přicházejí ke slovu při selhání konvenční profylaktické léčby.

Navzdory narůstajícím možnostem profylaktické léčby migrény zůstává optimalizace terapie pro konkrétního pacienta výzvou. Je nutno zohlednit věk, komorbiditu, životní styl, pracovní návyky a v neposlední řadě preference pacienta. Pacientovo zapojení je klíčové pro plán úspěšné preventivní léčby, která vyžaduje jeho dlouhodobý aktivní přístup stejně jako komunikaci s jeho ošetřujícím lékařem (Tzankova et al., 2023).

LITERATURA

1. Barbanti P, Aurilia C, Egeo G, et al.; Italian Migraine Registry study group. Late Response to Anti-CGRP Monoclonal Antibodies in Migraine: A Multicenter Prospective Observational Study. *Neurology*. 2023 Sep 12;101(11):482-488.
2. Barbosa CD, Balp MM, Kulich K, et al. A literature review to explore the link between treatment satisfaction and adherence, compliance, and persistence. *Patient Prefer Adherence*. 2012;6:39-48.
3. Blumenfeld AM, Varon SF, Wilcox TK, et al. Disability, HRQoL and resource use among chronic and episodic migraineurs: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *Cephalgia*. 2011 Feb;31(3):301-15.
4. Boyer N, Signoret-Genest J, Artola A, et al. Propranolol treatment prevents chronic central sensitization induced by repeated dural stimulation. *Pain*. 2017 Oct;158(10):2025-2034.

5. Danesh A, Gottschalk PCH. Beta-Blockers for Migraine Prevention: a Review Article. *Curr Treat Options Neurol*. 2019 Mar 23;21(4):20. doi: 10.1007/s11940-019-0556-3.
6. Ha H, Gonzalez A. Migraine Headache Prophylaxis. *Am Fam Physician*. 2019 Jan 1;99(1):17-24.
7. Jenkins B. Migraine management. *Aust Prescr*. 2020 Oct;43(5):148-151.
8. Lampl C, MaassenVanDenBrink A, Deligianni CI et al. The comparative effectiveness of migraine preventive drugs: a systematic review and network meta-analysis. *J Headache Pain*. 2023 May 19;24(1):56.
9. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M et al. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology*. 2007 Jan 30;68(5):343-9.
10. Niedermayerová I. Profylaktická léčba migrény. *Neurol. praxi*. 2009; 10(6): 369–371.
11. Sprenger T, Viana M, Tassorelli C. Current Prophylactic Medications for Migraine and Their Potential Mechanisms of Action. *Neurotherapeutics*. 2018 Apr;15(2):313-323.
12. Steiner TJ, Stovner LJ, Jensen R, et al. Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: findings from GBD2019. *J Headache Pain*. 2020;21:137.
13. Tzankova V, Becker WJ, Chan TLH. Pharmacologic prevention of migraine. *CMAJ*. 2023 Feb 6;195(5):E187-E192.

Odborné informace pro vaši praxi – nyní i na Instagramu!



SOLEN MEDICAL EDUCATION

- Zajímavosti z odborných akcí
- Odemčené články
- Klinické kvízy napříč obory
- Soutěže o předplatné a registrace na kongresy
- Propojení s komunitou mladých i zkušených lékařů

Sledujte nás na @solen_cz a nechte si předepsat medicínu, která vás baví: přehledně, pravidelně a s respektem k vaší odbornosti.

Amyotrofická laterální skleróza: aktuální doporučení k diagnostice a terapii

doc. MUDr. Eva Vlčková, Ph.D., MUDr. Adam Betík

Neurologická klinika Lékařské fakulty Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno, Neuromuskulární centrum ERN, Brno

Amyotrofická laterální skleróza (ALS) je fatální rychle progredující neurodegenerativní onemocnění postihující primárně motoneurony mozku a/nebo míchy. V posledních letech byla publikována řada nových doporučení týkajících se diagnostiky ALS včetně přístupu ke genetickému testování těchto pacientů, a také terapie, resp. obecně komplexního managementu tohoto onemocnění a jeho komplikací a komorbidit. Cílem tohoto sdělení je sumarizace zmíněných doporučení a nejdůležitějších aktuálních poznatků o tomto mimořádně závažném onemocnění.

Klíčová slova: amyotrofická laterální skleróza, onemocnění motoneuronu, genetické testování, frontotemporální demence, elektromyografie, gastrostomie, neinvazivní ventilace, dříve vyslovené přání.

Amyotrophic lateral sclerosis: new guidelines on diagnostics and management

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a fatal, rapidly progressive neurodegenerative disease that primarily affects motor neurons in the brain and/or spinal cord. In recent years, a number of new recommendations have been published regarding the diagnosis of ALS, including the approach to genetic testing of these patients, as well as the therapy or general comprehensive management of this disease and its complications and comorbidities. The aim of this article is to summarize these recommendations and the most important current knowledge about this very serious disease.

Key words: amyotrophic lateral sclerosis, motor neuron disease, genetic testing, frontotemporal dementia, electromyography, gastrostomy, noninvasive ventilation, living will.

Úvod

Amyotrofická laterální skleróza (ALS) je fatální neurodegenerativní onemocnění, které se manifestuje rychle progredující slabostí kosterních svalů v důsledku degenerace motorických neuronů mozku a/nebo míchy (Goutmann et al., 2022). Jde tedy o jedno z tzv. onemocnění motoneuronu (motor neuron diseases). Klinicky se ALS nejčastěji projevuje čistě motorickou smíšenou parézou (kombinující projevy degenerace centrálního a periferního motoneuronu), případně parézou periferní nebo centrální. Onemocnění začíná v jedné oblasti těla (obvykle na některé

z končetin, asi v 20–25 % případů v bulbární oblasti či vzácně ve svalectech trupu) a postupně progreduje, šíří se do dalších oblastí těla a pozvolna generalizuje (Goutman et al., 2022a). Onemocnění bylo původně považováno za čistě motorické, v posledních letech narůstá evidence o překryvu onemocnění s dalšími neurodegenerativními chorobami, především pak s frontotemporální demencí (FTD), která je plně vyjádřena asi u 10–15 % ALS pacientů. Dalších asi 35 % pacientů s ALS podle recentních prací vykazuje mírnější kognitivní poruchy (Strong et al., 2018; Pender et al., 2020; Abrahams, 2023), které zahrnují např. deficit

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 prostředků MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705) a projektem specifického výzkumu č. MUNI/A/1525/2023 z programu podpory studentských projektů na Masarykově univerzitě. Pracoviště autorů je součástí European Reference Network for Neuromuscular Diseases - Project ID N° 870177.

Cit. zkr.: *Neurol. praxi.* 2025;26(3):217-224

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.069>

Článek přijat redakcí: 2. 9. 2024

Článek přijat k publikaci: 29. 10. 2024

doc. MUDr. Eva Vlčková, Ph.D.

vlckova.eva@fnbrno.cz

verbální fluence či dalších jazykových funkcí, exekutivní dysfunkci nebo poruchy sociální kognice. Nejčastější změnou chování je apatie (Abrahams, 2023). K častým komorbiditám onemocnění patří také úzkost, deprese a poruchy spánku (Goutmann et al., 2022a; Abrahams, 2023).

Patofyziologie ALS je pravděpodobně komplexní a nadále není plně objasněna. Nepochybný je podíl genetické predispozice: přibližně 5–10 % případů je familiárních a dosud bylo u nich identifikováno více než 40 genů zodpovědných za rozvoj tohoto onemocnění. Mutace v některém z genů identifikovaných jako příčina familiárních forem onemocnění jsou prokazovány také přibližně u 15 % pacientů se sporadickým výskytem onemocnění. Zbýlých 85 % pacientů se sporadickou formou onemocnění však podobnou monogenní příčinu ALS nesdílí a jde u nich zřejmě o výsledek interakce více genů menšího významu a faktorů prostředí. Mezery v plném porozumění patofyziologii onemocnění jsou zřejmě jednou z příčin absence vysoce účinné léčby modifikující průběh ALS (Goutman et al., 2022).

Onemocnění je vzácné: recentní metaanalýza velkého počtu epidemiologických studií prokazuje globální incidenci 1,59 a prevalenci 4,42 na 100 000 obyvatel (Xu et al., 2020) s určitými regionálními rozdíly. Výskyt však narůstá s věkem a je poněkud vyšší u mužů: při dožití 85 let je celoživotní pravděpodobnost rozvoje ALS asi 1 : 250–300 u mužů a 1 : 400 u žen. Přežití pacientů je obecně udáváno mezi 2 a 3 roky od stanovení diagnózy, existují však velmi výrazné rozdíly mezi jednotlivými pacienty. Recentní poznatky založené na velkých souborech dat z existujících registrů umožnily vytvoření predikčních modelů, které dokážou pravděpodobně přežití stanovit významně přesněji (Westeneng et al., 2018; Roche et al., 2012). Klíčovými faktory v predikci přežití jsou m. j. věk, výskyt frontotemporální demence, genetická výbava a také klinický fenotyp: přežití je nejkratší u pacientů s respirační a následně bulbární formou onemocnění, prognosticky málo příznivé jsou také formy kombinující současnou degeneraci centrálního a periferního motoneuronu. Naopak u forem s izolovaným postižením periferního (progresivní svalová atrofie) a zejména centrálního

motoneuronu (primární laterální skleróza) je přežití výrazně delší a poslední jmenovaná forma dokonce nezkracuje délku života (ale snižuje jeho kvalitu) (Goutmann et al., 2022a).

Recentně bylo publikováno několik doporučení k diagnostice a terapii tohoto onemocnění. Většina zmiňovaných doporučení využívá pro identifikaci klíčových otázek metodiku PRISMA-P (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (Moher et al., 2015) a pro tvorbu příslušných doporučení a hodnocení jejich síly a kvality dostupné evidence systém GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation) (Guyatt et al., 2008), případně EGAPP (Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention) (Teutsch et al., 2009) nebo jejich kombinaci. Popsané přístupy jsou v současnosti považované za zlatý standard tvorby doporučených postupů a všechna publikovaná doporučení lze tedy pokládat za vysoce validní. Cílem tohoto přehledného článku je sumarizace nejdůležitějších informací týkajících se aktuálního vývoje diagnostiky a terapie onemocnění ALS, která z uvedených doporučení vyplývají.

Doporučení pro diagnostiku ALS

Obecná klinická či klinicko-elektrofyzilogická diagnostická kritéria

Z hlediska diagnostiky nadále platí kritéria ElEscorial (Brooks, 1994), resp. jejich revidovaná verze (Brooks et al., 2000). Tato kritéria jsou založena především na klinickém obraze onemocnění s průkazem čistě motorické smíšené parézy ve více klinických oblastech (bulbární, cervikální, thorakální a lumbosakrální) s doplňkovým významem elektromyografie (EMG). Podle počtu postižených oblastí je dle těchto kritérií diagnóza stanovena na úrovni možné, pravděpodobné či jisté. V r. 2008 bylo publikováno Awaji doporučení k těmto revidovaným ElEscorial kritériím, které významně posílilo roli elektrodiagnostiky a postavilo na roveň význam klinických a EMG nálezů (de Carvalho et al., 2008). Podmínkou pro stanovení průkazu postižení v dané oblasti je dle těchto kritérií současný průkaz reinervačních a denervačních změn a/nebo fascikulací, a to nejméně v 1 svalu bulbární či thorakální oblasti a ve 2 svalecth ob-

lasti cervikální či lumbosakrální (inervovaných z různých kořenů a periferních nervů). Identický přístup přetrvává i v recentně publikovaných tzv. Gold Coast kritériích (Shefner et al., 2020), v nichž však došlo k redukci počtu postižených oblastí požadovaných pro stanovení diagnózy (nově jsou postačující současné změny periferního a centrálního motoneuronu v 1 oblasti nebo změny periferního motoneuronu ve 2 hodnocených oblastech). Vypuštěna byla také stratifikace míry diagnostické jistoty: nově diagnóza stanovena je, nebo není. Podobně jako u všech předchozích kritérií však platí nadále klíčové podmínky zahrnující postupnou progresi a šíření deficitu do dalších oblastí těla a vyloučení jiných diagnostických možností vysvětlujících klinický stav pacienta. Srovnání nejnovějších Gold Coast kritérií s dosud využívanými ElEscorial/Awaji kritérii je uvedeno v tabulce 1.

Gold Coast kritéria prokázala dobrou diagnostickou validitu s vyšší senzitivitou oproti předchozím kritériím při zachování specifity, a to bez ohledu na trvání onemocnění, funkční stav pacientů či oblast iniciální klinické manifestace (bulbární, končetinová či atypické fenotypy) (Hannaford et al., 2021; Vucic et al., 2021). Tuto skutečnost potvrzuje i recentní review (Timmins et al., 2024), které prokazuje, že Gold Coast kritéria umožňují zařazovat do klinických studií až o 50 % více pacientů, kteří zatím nesplní podmínky stanovení jisté diagnózy dle kritérií ElEscorial. Z uvedených důvodů je doporučováno zvážit jejich použití v praxi i klinických studiích (Hannaford et al., 2021; Vucic et al., 2021). Z dalších diagnostických metod narůstá význam genetického testování (viz níže). Ostatní diagnostické metody (zobrazovací vyšetření mozku a míchy, tedy zejména MRI, ev. PET, stanovení hladiny neurofilament v séru či mozkomíšním moku, další elektrofyziologické metody kromě EMG) mají v klinické praxi zatím jen pomocný, zejména diferenciálně-diagnostický význam (Goutmann et al., 2022a) a jejich nálezy samy o sobě neumožňují stanovení diagnózy ALS podle platných kritérií.

Doporučení pro genetické testování ALS pacientů

Specifickou otázkou úzce spojenou i s recentním pokrokem v otázce modifikace průběhu onemocnění prostřednictvím cílených

genových terapií je genetické testování pacientů. Tuto problematiku shrnují recentní guidelines expertního panelu pro genetické testování a poradenství u ALS (Roggenbuck et al., 2023), která poskytují silné doporučení, aby bylo všem pacientům s ALS nabídnuto genetické testování minimálně v rozsahu hodnocení expanze počtu repetitivních GGGGCC v genu *C9orf72* a sekvenování genů *SOD1*, *FUS*

a *TARDBP* (úroveň doporučení A). Obsahují také řadu metodických návodů k testování a reportování genetických vyšetření u těchto pacientů. Síla a kvalita průkazu k dalším doporučením poskytovaným tímto panelem je již významně nižší, např. pro testování dalších genů silně a spolehlivě asociovaných s ALS dle databáze ClinGen jde pouze o doporučení úrovně D (expert opinion), podobně jako při-

padné budoucí rozšíření základního panelu genů o ty, pro které bude schválena cílená genová terapie (Roggenbuck et al., 2023). Také doporučení týkající se genetického poradenství jsou většinou jen střední či slabá (úroveň B či C). Genetické poradenství by dle těchto guidelines mělo být nabídnuto všem pacientům s ALS (C), a to optimálně ještě před nabídkou genetického testování (C) a součas-

Tab. 1. Srovnání nejnovějších (Gold Coast) a dříve užívaných diagnostických kritérií ALS

Doporučení Awaji (de Carvalho et al., 2008) k revidovaným kritériím EIEscorial (Brooks, 2000)	Kritéria Gold Coast (Shefner et al., 2020)
PODMÍNKY PRO STANOVENÍ DIAGNÓZY	
1. Průkaz degenerace dolního motoneuronu (LMN) klinickým, elektromyografickým nebo neuropatologickým vyšetřením* 2. Průkaz degenerace horního motoneuronu (UMN) klinickým vyšetřením* 3. Progresivní šíření symptomů v rámci jedné oblasti [§] a/nebo na další oblasti [§] , stanovené na základě anamnézy, klinického vyšetření a/nebo elektromyograficky 4. Absence vylučujícího kritéria, kterým je klinický, elektrofyzilogický, radiologický či jiným způsobem dokumentovatelný průkaz jiného onemocnění, které by mohlo vysvětlit postižení LMN nebo UMN [†]	1. Progresivní motorické postižení dokumentované anamnézou nebo opakovaným klinickým vyšetřením, přičemž původně byly motorické funkce normální 2. Přítomnost dysfunkce UMN* a LMN* alespoň v jedné oblasti těla [§] (pokud je postižena jen jedna oblast těla, je podmínkou současná dysfunkce UMN i LMN ve stejné oblasti) nebo dysfunkce dolního motorického neuronu v nejméně 2 oblastech těla 3. Provedená vyšetření [†] vylučují jiná onemocnění
VYSVĚTLUJÍCÍ POZNÁMKY	
*Klinické známky postižení UMN: ■ klonus ■ zachovalé reflexy na oslabených a atrofických končetinách ■ rozšíření reflexogenní zóny ■ zvýšený svalový tonus (spasticita) ■ patologické reflexy (Babinski, Hoffman) ■ pseudobulbární symptomatika ■ vyšší masseterový či dávivý reflex, „snout“ reflex ■ nucené zívání ■ chybějící kožní břišní reflexy § Známky postižení LMN: 1. klinické = slabost, atrofie, fascikulace nebo 2. elektrofyzilogické = současný průkaz: A. reinervačních změn na základě: a. změn parametrů MUPs: vyšší amplituda a trvání, většinou současně vyšší počet fází nebo b. sníženého náboru MUPs, tj. rychlé pálení redukováného počtu MUPs nebo c. průkazu nestabilních a komplexních MUPs (při použití filtrů v rozmezí 500 Hz-5 kHz) a B. denervačních změn (fibrilací, pozitivních ostrých vln) nebo C. fascikulací (především komplexní morfologie) 3. neuropatologické = u živého pacienta nervovou či svalovou biopsií s průkazem neurogenických (a nikoli myogenních) změn, ev. potvrzení diagnózy posmrtně (autopsie)	* Známky dysfunkce UMN = alespoň 1 z možností: ■ zvýšené šlachookosticové reflexy vč. přítomnosti těchto reflexů na oslabených a atrofických svaích, nebo rozšíření reflexogenní zóny ■ Přítomnost patologických reflexů (např. Hoffman, Babinski, „snout reflex“) ■ zvýšený svalový tonus (spasticita) ■ zpomalení, slabost a porucha koordinace volných pohybů, kterou nelze přičíst postižení LMN či Parkinsonskému syndromu § Známky postižení LMN: 1. klinické = slabost + atrofie, nebo 2. elektrofyzilogické = současný průkaz: A. reinervačních změn s vyšší amplitudou a/nebo prodloužením trvání MUPs a zvýšeným výskytem polyfází (nestabilita MUPs je považována za podpůrný, nikoli povinný nálezy) a B. denervačních změn, včetně a. fibrilací a/nebo POV nebo b. fascikulací
§ Hodnocené oblasti: bulbární, cervikální, thorakální a lumbosakrální. Průkaz postižení LMN v dané oblasti vyžaduje klinický nebo EMG záchyt změn alespoň ve 2 končetinových svaích inervovaných z různých nervových kořenů a periferních nervů, v bulbární oblasti a ve svaích trupu postačuje průkaz změn v 1 svalu. † Volba diagnostických metod zaměřených na vyloučení jiných onemocnění závisí na klinickém obrazu a může zahrnovat EMG, MRI nebo jiné zobrazovací vyšetření, laboratorní vyšetření vč. vyšetření mozkomíšního moku nebo jiné metody dle potřeby (biopsie periferního nervu nebo svalu apod.).	
DIAGNOSTICKÉ KATEGORIE	
Definitivní ALS Klinické nebo elektrofyzilogické známky postižení UMN a LMN ve 3 oblastech Pravděpodobná ALS Klinické nebo elektrofyzilogické známky postižení UMN a LMN ve 2 oblastech, alespoň některé známky postižení UMN jsou rostrálnější než LMN Možná ALS Klinické nebo elektrofyzilogické zn. postižení: ■ UMN a LMN (současně) jen v jedné oblasti nebo ■ UMN ve 2 a více oblastech ■ UMN a LMN ve 2 oblastech, žádné známky postižení UMN nejsou rostrálnější než postižení LMN	Tento typ kategorií není v nových kritériích nadále používán. Kritéria stanovení diagnózy umožňují nebo neumožňují, bez další specifikace míry diagnostické jistoty.
ALS – amyotrofická laterální skleróza; EMG – elektromyografie; LMN – dolní motoneuron (lower motor neuron); MRI – magnetická rezonance; MUP – potenciál motorické jednotky při vyšetření jehlovou EMG (motor unit potential); POV – pozitivní ostré vlny; UMN – horní motoneuron (upper motor neuron)	

ně poté znovu s výsledky tohoto testování (C). S ohledem na neúplnou penetranci a variabilní expresivitu řady genetických variant by rodokmen měl zahrnovat alespoň 3 generace (B) a kromě ALS, resp. onemocnění motoneuronu v širším smyslu, by měl zahrnovat také výskyt frontotemporální demence, resp. obecně výskyt kognitivních a psychiatrických poruch a extrapyramidových onemocnění (B). Genetické poradenství by mělo být striktně personalizované a zahrnovat informace o typu dědičnosti, penetranci a rizicích postižení pro konkrétního pacienta a jeho potomky, a také o limitech genetického testování (B–C) a skutečnosti, že případný negativní výsledek není vyloučením genetického rizika (D). Souhrn nejdůležitějších aktuálních doporučení ke genetickému testování pacientů s ALS obsahuje tabulka 2.

Doporučení pro terapii a péči o pacienty s ALS

K tématu léčby a managementu ALS bylo recentně publikováno doporučení Evropské neurologické akademie (EAN) vytvořené ve spolupráci s Evropskou referenční sítí pro neuromuskulární onemocnění (ERN NMD) (Van Damme et al., 2024). Guidelines obsahují komplexní recentní informace k možnostem modifikace průběhu onemocnění i symptomatické léčbě kromě kognitivní dysfunkce, které se věnují samostatně publikované přehledy (Pender et al., 2020; Abrahams, 2023).

Léky a postupy modifikující průběh ALS

K otázce modifikace průběhu onemocnění poskytují aktuální guidelines silné doporučení pro léčbu riluzolem (Rilutek, Riluzol), který by měl být pacientům nasazen při stanovení diagnózy a podáván doživotně v dávce 50 mg 2x denně. Kritéria explicitně zmiňují doživotní podávání léku a nepodmiňují pokračování terapie hodnotou funkční vitální kapacity (FVC) nad 60 % predikované hodnoty pro odpovídající věk a výšku ani trváním onemocnění. Tyto podmínky jsou však nadále uvedeny jako součást indikačních omezení úhrady léku na stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL, 2024). Souhrn údajů o přípravku (SPC) (SÚKL, 2024) zmiňuje pouze neúčinnost léku v pokročilých stádiích one-

Tab. 2. Doporučení pro genetické testování pacientů s ALS (dle Roggenbuck et al., 2023)

Doporučení	Úroveň doporučení
Všem pacientům nabídnout testování expanze repetice GGGGCC v genu <i>C9orf72</i>	A
Všem pacientům nabídnout sekvenování genů <i>SOD1</i> , <i>FUS</i> a <i>TARDBP</i>	A
Všem pacientům nabídnout testování dalších genů silně a spolehlivě asociovaných s ALS dle databáze ClinGen	D
V budoucnu rozšířit testování na geny, pro které bude schválena cílená genová terapie	D

ALS – amyotrofická laterální skleróza; *C9orf72* – chromosome 9 open reading frame 72; *SOD1* – superoxiddismutáza 1; *FUS* – Fused in Sarcoma; *TARDBP* – TAR DNA-Binding Protein 43

Tab. 3. Souhrn aktuální evidence k použití jednotlivých léků či postupů modifikujících průběh onemocnění ALS dle Van Damme et al., 2024 (se zohledněním výsledků později publikovaných studií)

Lék/postup modifikující průběh onemocnění	Doporučení EAN/ ERN-NMD
Riluzol (Rilutek, Riluzol)	Silné doporučení pro (u všech ALS pacientů)
Tofersen (Qalsody)	Silné doporučení pro (u nosičů mutace v <i>SOD1</i>)
Edaravon (Radicut, Radicava)	Silné doporučení proti (podpořené negativními výsledky studie fáze III s orálním edaravonem)
AMX0035 (Relyvrio)	Slabé doporučení proti (podpořené negativními výsledky studie fáze III)
Buněčná terapie (transplantace kmen. buněk)	Silné doporučení proti

ALS – amyotrofická laterální skleróza; EAN – Evropská neurologická akademie; ERN-NMD – Evropská referenční síť pro neuromuskulární onemocnění; *SOD1* – superoxiddismutáza

mocnění. Vzhledem k přetrvávající platnosti omezení úhrady léku na pacienty do 5 let trvání onemocnění a s hodnotou FVC nad 60 % je v českých podmínkách nutné pro pokračování medikace u pacientů s nízkou FVC a/nebo delším trváním onemocnění požádat v případě zájmu o pokračování léčby o schválení úhrady revizního lékaře. V případě výskytu nežádoucích účinků je vhodné zvážit snížení dávky, a pokud tento krok nepovede ke zlepšení, pak případně i vysazení léku. K dispozici jsou různé formy léku vč. tekutých, které mohou být podávány do perkutánní endoskopické gastrostomie. V České republice (ČR) však tyto formy nejsou běžně dostupné a bylo by nutné požádat zdravotní pojišťovnu o jejich úhradu.

Podobně silné doporučení pro podávání léku platí i pro podávání tofersenu (Qalsody) u pacientů s prokázanou patogenní mutací v genu pro superoxiddismutázu (*SOD1*). Pacienty je však nutné upozornit na intratekální podání léku, které může pro některé z nich představovat významnou zátěž, a také na skutečnost, že podávání léku může být spojeno s potenciálně závažnými nežádoucími účinky. Zejména u pacientů s pomalu progredujícími formami onemocnění je proto důležité důsledně vydiskutovat přínosy a rizika této terapie.

Pro ostatní léky a postupy modifikující průběh ALS poskytují recentní guidelines silné či slabé doporučení proti jejich použití,

i když toto doporučení je ve všech případech označeno jako dočasné, dokud nebudou k dispozici případné nové studie s potenciálem doporučení modifikovat. Silné doporučení proti použití dané terapie platí pro léčbu kmenovými buňkami a také pro edaravon. V případě edaravonu zmiňují Van Damme et al. možnost přehodnocení doporučení na základě studie fáze III s perorální formou přípravku, která nebyla v době přijetí guidelines k publikaci v r. 2023 ještě dokončena. V mezidobí však byly v I/2024 zveřejněny výsledky této studie, které byly negativní (Ferrer, 2024), což dále podporuje negativní doporučení pro užívání tohoto preparátu.

Slabé doporučení proti používání léku pak aktuální guidelines poskytují pro preparát označovaný jako AMX0035 (distribuívaný pod komerčním názvem Relyvrio a obsahující kombinaci fenylbutyrátu sodného a kyseliny tauroursodeoxycholové). I zde guidelines akcentují dočasnost vydaného doporučení do zveřejnění výsledků studie fáze III. Ty firma Amylyx publikovala v III/2024, a to opět s negativním výsledkem (Amylyx, 2024). Také toto doporučení je tak možné hodnotit jako jednoznačně negativní. Lék byl současně stažen z trhu také v USA, kde byl původně na základě výsledků studie fáze II předběžně podmíněčně schválen Food and Drug Administration a komerčně distribuován. Dostupné léky a postupy modifikující průběh onemocnění jsou shrnuty v tabulce 3.



Biogen®

Průkopníci v léčbě neurologických onemocnění



Miliony lidí po celém světě jsou postiženy **roztroušenou sklerózou, Alzheimerovou chorobou či Parkinsonovou nemocí**. Mnoho lidí trpí také méně častými onemocněními, jako je **spinální muskulární atrofie (SMA), amyotrofická laterální skleróza (ALS)** nebo **Friedreichova ataxie**.

Od roku 1978, kdy Charles Weissmann, Heinz Schaller, Kenneth Murray a nositelé Nobelovy ceny Walter Gilbert a Phillip Sharp založili společnost Biogen jako jednu z prvních globálních biotechnologických společností, provádí Biogen inovativní vědecký výzkum. Cílem výzkumu, na který se společnost zaměřuje v posledním desetiletí, je najít způsob, jak vyléčit závažná neurologická onemocnění.



S pokorou vnímáme příležitost měnit životy lidí.



Biogen®

Tab. 4. Přehled nejčastějších klinických projevů či komorbidit ALS a jejich doporučený management dle recentně publikovaných EAN/ERN guidelines (Van Damme et al., 2024) a/nebo publikovaných doporučení ke kognitivní dysfunkci (Abrahams, 2023)

Symptom či komorbidita	Doporučený management
ŘEČ, VÝŽIVA, POLYKÁNÍ	
Řeč, komunikační obtíže	Hodnotit kvalitu přímé (face-to-face) i nepřímé (telefon, e-mail) komunikace logopedem. Nabídnout možnosti alternativní a augmentativní komunikace (AAC) podle potřeb pacienta, a to od jednoduchých metod (mazací tabulky, abeceda) přes využití tzv. řečových asistentů AAC na počítači, tabletu či mobilním telefonu až po pokročilé technologie (eye-tracker).
Chrapot	Logopedická péče.
Výživa obecně	Identifikovat příčiny ev. redukce váhy a sníženého příjmu tekutin a/nebo pevné stravy. Při zjištění redukce váhy a/nebo polykacích potíží doporučit pacientovi režimová opatření (změna konzistence stravy/tekutin, polohování k jídlu, použití pomůcek, doplňky stravy).
Poruchy polykání (enterální či parenterální výživa)	Diskutovat výhledovou možnost zavedení gastrostomie pravidelně již od časných fází ALS a vysvětlovat výhody jejího časného zavedení, a naopak nevýhody/rizika zavedení pozdního. U pacientů s rozvíjející se respirační insuficiencí je vhodné nejprve zavést gastrostomii. U pacientů indikovaných ke gastrostomii má být zavedení bezodkladné, v rámci ev. čekání na zákrok je ke zvažení zavedení nasogastrické sondy. Pokud nelze zavést gastrostomii, je možné zvážit parenterální výživu.
Sialorrhea	Při výběru možných řešení brát v úvahu komorbiditu a nežádoucí účinky. Informovat pacienta, že některé nápoje (sladké, kyselé, mléko, džusy apod.) mohou stimulovat salivaci. Jako léky 1. volby zvážit anticholinergní léky (amitriptylin, atropin, glykopyrolát, oxybutinin, scopolamin apod.). Zejména u pacientů s pseudobulbárními příznaky zvážit kombinaci dextrometorfanu a chinidinu (DMQ, v ČR nedostupné ani jako IPL). Při silné sialorrhei a absenci efektu/intoleranci farmakoterapie zvážit aplikaci botulotoxinu do slinných žláz (pouze cestou center). Při absenci efektu všech zmíněných možností zvážit radioterapii. Chirurgické postupy se nedoporučují. Není evidence k efektu odsávaček (mohou zvyšovat produkci slin).
Zácpa	Aktivně se dotazovat na přítomnost zácpy. Zjistit, zda byla přítomna již před rozvojem ALS. Identifikovat možné příčiny, např. opioidy, anticholinergika, NIV (vyšší střevní plynatost), imobilizace, dehydratace, nedostatečný příjem vlákniny, oslabení břišního lisu. Doporučit vlákninu a příjem tekutin, při nedostatečném efektu laxativa. Zajistit možnost pravidelného využití toalety. Zdůraznit význam mobilizace pacienta/fyzioterapie.
RESPIRAČNÍ SYMPTOMY	
Laryngospasmus	Identifikovat možné příčiny, např. kontakt tekutin nebo slin s hlasivkami, kouření, gastroezofageální reflux, silné pachy, emoce, alkohol, ostrá jídla, chladný vzduch. Příčiny léčit a/nebo doporučit pacientovi, aby se vyhnul spouštěčům, pokud je to možné. Informovat pacienty/pečovatele, že jde o „self-limited“ příznak. Doporučit následující manévry: rychlé napřímení horní poloviny těla – nádech nosem – opakované polknutí – pomalý výdech přes jen mírně pootevřený rt. V krizích užít jednorázově benzodiazepiny (např. sublingválně). Při častém výskytu ev. jejich pravidelné užívání.
Nedostatečná účinnost kašle	Zvážit augmentační techniky (manuálně asistovaný kašel, techniky tzv. stohování dechu vč. případného využití ambuvaku pro jeho podporu v rámci tzv. lung volume recruitment), při nedostatečné účinnosti zvážit kašlacího asistenta (cough assist), případně odsávačku.
Vysoká hustota hlenů	Zrevidovat aktuální medikaci (zejména ev. léky na sialorrheu), instruovat pacienta o vlivu hydratace, dietních opatření, polohování, ev. odsávání. Zvážit zvlhčování vzduchu, nebulizaci, betablokátory, mukolytika (acetylcystein, guaifenezin) či jejich kombinaci.
Respirační insuficience	Neinvasivní ventilace (NIV) má být nabídnuta všem ALS pacientům se subjektivními či objektivními symptomy a/nebo laboratorními známkami respirační insuficience, a to bez ohledu na současnou bulbární dysfunkci. Invasivní ventilace (IV) má být s pacientem diskutována v rámci plánování péče v pokročilých stádiích onemocnění. Je doporučeno vyhnout se neplánované (emergentní) IV. Elektrická stimulace bránice není u pacientů s ALS indikována. U pacientů, kteří nechtějí/netolerují NIV/IV nebo u nichž tyto postupy již nejsou efektivní, zvážit pro snížení dušnosti opioidy a/nebo benzodiazepiny (pokud dušnost vyvolává úzkost).
MOTORICKÉ SYMPTOMY A BOLEST V OBLASTI TRUPU A/NEBO KONČETIN	
Svalové křeče	Zvážit symptomatickou léčbu pomocí blokátorů sodíkových kanálů (chinin, mexiletin, karmabazepin), gabapentinu, pregabalínu či baklofenu, volba podle komorbidit.
Svalová slabost	V závislosti na potřebách, preferencích a možnostech pacienta zvážit cvičební programy za účelem udržení rozsahu pohybu v jednotlivých kloubech, prevence kontraktur, snížení ztuhlosti a diskomfortu a zlepšení kvality života a zlepšení/udržení schopnosti sebeobsluhy. Pokud lze, zapojit do cvičebních aktivit rodinu a/nebo pečovatele pacienta.
Spasticita, svalová ztuhlost	Zvážit nefarmakologické přístupy (fyzioterapie) nebo farmakoterapie (kanabinoidy, baklofen, tizanidin ev. gabapentin). Pokud nejsou tyto postupy účinné a/nebo tolerované, nebo jsou kontraindikované, lze u pacientů s fokální spasticitou zkusit aplikaci botulotoxinu.
Únava	Identifikovat a léčit možné příčiny únavy (vč. respirační insuficience, deprese, úzkosti, nespavosti, sialorrhei, malnutrice, dehydratace, bolesti, spasticity, infekcí, zácpy, jaterního postižení, anémie, leukopenie, nežádoucích účinků léků vč. riluzolu atd.). Zvážit efekt vysazení léků, které mohou mít únavu jako nežádoucí účinek (riluzol).
Bolest	Aktivně se dotazovat na výskyt bolesti a identifikovat a léčit její příčiny (křeče, spasticitu...). Doporučit pacientům/pečovatelům preventivní postupy (fyzioterapii, polohování, mobilizaci) a ev. dlahy. U kloubní bolesti zvážit steroidní injekci. Ev. neuropatickou bolest léčit v souladu s příslušnými guidelines (gabapentin, pregebalin, SNRI či TCA, opioidy).
PSYCHICKÉ A KOGNITIVNÍ PORUCHY	
Emoční labilita	Zvážit SSRI, TCA, ev. DMQ (v ČR není dostupný ani jako IPL) i s ohledem na komorbiditu. Odlišit demenci a/nebo depresi od emoční lability.
Úzkost	Identifikovat a řešit možné příčiny (neoptimální přijetí diagnózy a vyrovnání se s ní, dechové potíže, bolest, obavy ze smrti či ztráty funkčních schopností a soběstačnosti, komunikační problémy apod.). Nabídnout psychologickou péči. Zvážit anxiolytika či SSRI, ev. (při jejich neúčinnosti či kontraindikaci) SNRI. V pokročilých stádiích onemocnění (nebo pokud není psychoterapie možná nebo akceptovaná) zvážit farmakoterapii jako léčbu 1. volby.
Deprese	Zhodnotit, zda má pacient nějaké známky deprese. Zvážit psychoterapii a/nebo farmakoterapii (při zohlednění komorbidit – např. výskyt zácpy, insomnie, sialorrhei apod.).
Nespavost	Identifikovat a léčit možné příčiny, např. úzkost, respirační insuficience, bolest, křeče, emoční vypětí, depresi, spánkovou apnoei, nedostatečnou pohyblivost ve spánku, noční močení, syndrom neklidných nohou, ztuhlost. Při přetrvávání zvážit nefarmakologické intervence (relaxační techniky), ev. při neúčinnosti nízké dávky TCA, případně hypnotika. Při asociaci s úzkostí nebo depresí SSRI nebo quetiapin. Při přetrvávání vyšetření v centru pro poruchy spánku.
Kognitivní poruchy	Aktivně testovat již od časných fází vývoje onemocnění cca jednou za 4–6 měsíců (u presymptomatických nosičů rizikových mutací a 12–24 měsíců), vyšetřovat klinickým psychologem či neuropsychologem, optimálně s využitím cílených diagnostických nástrojů (ECAS). Poskytovat rodinám/pečovatelům podporu a poradenství pro zvládání kognitivních a behaviorálních změn pacienta.

AAC – alternativní a augmentativní komunikace; ALS – amyotrofická laterální skleróza; DMQ – dextrometorfan a chinidin; ECAS – Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen; IPL – individuálně připravovaný léčebný přípravek; IV – invazivní ventilační podpora; NIV – neinvasivní ventilace; SNRI – inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu; SSRI – inhibitory zpětného vychytávání serotoninu; TCA – tricyklická antidepresiva

Obecná organizace péče o ALS pacienty a přístup k řešení jednotlivých symptomů a komorbidit

Recentní doporučení EAN (Van Damme et al., 2024) v tomto směru modifikuje starší NICE guidelines (National Institute for Health and Care Excellence) (NICE, 2019) a poskytují silné doporučení pro poskytování specializované multidisciplinární péče o ALS pacienty. Multidisciplinární péče by měla být poskytována týmem zdravotníků specializovaných na péči o ALS pacienty, zahrnujícím neurologa, plicního lékaře, nutričního specialistu, fyzioterapeuta, rehabilitačního lékaře, klinického psychologa či neuropsychologa, logopeda, paliativního lékaře a specializované sestry. Součástí týmu má být také sociální pracovník a optimálně také personál zajišťující domácí návštěvy pacientů. Je doporučeno zajistit komplexní zhodnocení zdravotního stavu a potřeb pacienta multidisciplinárním týmem každých 3–6 měsíců v závislosti na rychlosti progresu onemocnění. Pacientům, kteří již nemohou navštěvovat zdravotnické zařízení, by měla být péče poskytována formou domácích návštěv. V obou případech by návštěvy měly být předem plánovány. Multidisciplinární péče by měla zahrnovat zhodnocení a management širokého spektra oblastí, které mohou být u pacientů s ALS narušeny (hmotnost, příjem tekutin a tuhé stravy, polykání, slabost či ztuhlost svalů, křeče, mobilita pacienta, schopnost provádění běžných denních činností, slinění, řeč a komunikační schopnosti, respirační funkce včetně účinnosti kašle, bolest, další symptomy, např. zácpa, kognitivní funkce, chování, otázky terminální péče, potřeba informací a podpory ze strany pacienta a/nebo jeho pečujících osob, sociální potřeby pacienta a/nebo jeho pečujících). Součástí multidisciplinární péče má být také pravidelné hodnocení škály ALSFRS-R umožňující souhrnné hodnocení funkčního stavu pacienta.

Konkrétní doporučení k managementu jednotlivých zdravotních problémů a symptomů, jejichž řešení je u pacientů s ALS doporučeno, shrnuje tabulka 4. Součástí multidisciplinární péče je také psychická a emocionální podpora pacientů a jejich blízkých. S pacienty by měla být pravidelně diskutována otázka porozumění jejich onemocnění a jeho vlivu na

běžné denní aktivity, problematika přijetí a vyrovnání se s diagnózou ALS a jeho prognózou, téma schopnosti pokračovat v práci a dalších běžných aktivitách, otázka přizpůsobení pacientů změnám v jejich životech a vývoji sebevnímání a změn jejich životních rolí v rodinném i pracovním prostředí, problematika vlivu onemocnění na sexualitu a intimitu, téma vlivu onemocnění na blízké pacientů či jejich pečovatele a v neposlední řadě otázka schopnosti a ochoty pečujících osob zajistit péči o pacienty vč. případné obsluhy doporučených pomůcek. V rámci této diskuze by pacientům i jejich pečovatelům měla být poskytnuta také informace o možných zdrojích psychické a emocionální podpory vč. patientských organizací, patientských skupin na sociálních sítích a dalších on-line diskuzních fórech, a také o odlehčovacích službách. V případě potřeby je vhodné pacientům a/nebo jejich blízkým zajistit psychologickou péči a/nebo pomoc v rámci sociálních služeb. Součástí psychologické a emocionální péče je také řešení úzkosti a/nebo deprese.

Specifickou problematikou je pak častá komorbidita ALS s kognitivní dysfunkcí, a to v širokém spektru od mírného deficitu v některých kognitivních či behaviorálních funkcích po plně vyjádřenou FTD. Frontotemporální demence je m. j. nepříznivým prognostickým faktorem u onemocnění z ALS/FTD spektra. Je proto doporučeno po těchto poruchách aktivně pátrat a nabídnout jejich testování pacientům již v časných stádiích onemocnění. Optimální je hodnocení těchto funkcí klinickým psychologem či neuropsychologem, v případě jejich nedostupnosti pak ev. jiným certifikovaným členem multidisciplinárního týmu. K hodnocení kognitivních funkcí lze využít obecné nástroje pro kognitivní testování (např. Addenbrookský kognitivní test). V posledních 10 letech však byly vytvořeny i specifické standardizované nástroje umožňující cílenou diagnostiku kognitivních či behaviorálních poruch u ALS pacientů. Jedná se především o dotazník ECAS (Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen) (Abrahams et al., 2014). Vyšetření je vhodné opakovat přibližně každých 4–6 měsíců. Doporučeno je i testování presymptomatických nosičů vysoce rizikových mutací, a to cca 1× za 12–24 měsíců (Abrahams, 2023).

V souvislosti s imobilizací pacienta vystává také otázka prevence hluboké žilní trombózy. Pacienty je vhodné informovat, že k využití antikoagulačních preparátů v primární prevenci hluboké žilní trombózy není dostatečná klinická evidence. Pacientům by však měly být doporučeny nefarmakologické postupy snižující toto riziko, jako např. pasivní fyzioterapie, elevace končetin, používání kompresních punčoch či lymfatické masáže.

Péče v terminálním stadiu onemocnění (end-life care) a její plánování

Vedle všech zmiňovaných témat se aktuální guidelines věnují také otázce péče v terminálním stadiu onemocnění. Doporučují nabídnout pacientům možnost diskutovat jejich obavy a preference týkající se péče v tomto období ve všech nejvýznamnějších zlomových bodech péče (při stanovení diagnózy, při významné změně respiračních funkcí a/nebo v době, kdy by bylo indikované zavedení gastrostomie či neinvazivní ventilace) a podpořit je v plánování terminální péče. Pacient by však měl mít možnost vést podobný typ diskuze kdykoli si přeje (tedy i mimo tyto uzlové body). Při těchto rozhovorech je nezbytné zohlednit pacientovy komunikační a kognitivní schopnosti a copingové strategie. Je doporučeno diskutovat tato témata relativně časně v průběhu onemocnění, zejména pokud se ošetřující lékař domnívá, že je předpoklad zhoršení kognitivních a komunikačních schopností pacienta. Diskuze na toto téma mají zahrnovat m. j. pozdní komplikace onemocnění, které mohou vést k úmrtí pacienta a možnosti jejich řešení vč. neinvazivní i invazivní ventilační podpory, načasování zapojení paliativní péče, možnosti ukončení léčby vč. paliativní analgosedace a způsoby plánování terminální péče (Dříve vyslovené přání, ustavení zástupce pro rozhodování). V Dříve vysloveném přání je vhodné uvést, co by si pacient přál, nebo naopak nepřál, aby se stalo (přijetí do nemocnice apod.), vč. plánu, co by se mělo stát, pokud se např. objeví infekční onemocnění (respirační infekce) apod. Pacientům by měla být nabídnuta možnost případné změny jejich Dříve vysloveného přání v pozdějším průběhu onemocnění (zejména ve zlomových okamžicích péče, jako jsou indikace gastrostomie či podpory ventilace).

S blížícím se terminálním stadiem onemocnění by měla být pečovateli nabídnuta další podpora (psychologická, sociální i ošetrovatelská). Pacienti a jejich ošetrovatelé by v této fázi měli mít dostupnou paliativní péči a měli by mít k dispozici farmakologické prostředky (opioidy, benzodiazepiny, antimuskarinika) a všechny pomůcky potřebné pro tento typ péče.

Aktuální organizace péče o ALS pacienty v České republice

V souladu s výše uvedenými doporučeními je v českých podmínkách multidisciplinární péče o ALS pacienty poskytována sítí neuromuskulárních center. Tato síť zahrnuje aktuálně 11 center, z nichž 2 největší (Pražský Motol a Brno) jsou součástí Evropské referenční sítě (ERN) (Neuromuskulární sekce 2024). Neuromuskulární centra mají klíčovou roli v expertní diagnostice onemocnění a umožňují řešení specifických komplikací onemoc-

nění v rámci multidisciplinární péče. Vzhledem k počtu ALS pacientů a náročnosti péče o tuto specifickou skupinu pacientů je však pro management nezbytná spolupráce s praktickými lékaři a ambulantními neurology a psychology mimo centra, a to zejména v časných fázích onemocnění (kdy s ohledem na klinický stav pacientů není obvykle nutná většina modalit multidisciplinární péče). Velmi přínosné je také zapojení neziskových organizací, např. patientské organizace ALSA, z.s., nebo organizace Dech života, z.s., která poskytuje podporu pacientům na domácí umělé plicní ventilaci a jejich rodinám. V pokročilé fázi onemocnění pak hraje zcela klíčovou roli paliativní péče, pro kterou je v ČR k dispozici postupně se rozrůstající síť paliativních ambulancí a/nebo lůžkových i domácích hospiců (Goodbye, 2004).

Souhrn

Recentně publikované guidelines poskytují podrobné doporučení pro diagnostiku

a léčbu pacientů s ALS při zohlednění aktuální klinické evidence. Využití diagnostických doporučení umožňuje časnější stanovení diagnózy, což má význam zejména pro možnost zapojení pacientů v co nejčasnějších stádiích onemocnění do probíhajících klinických studií. Narůstá také význam genetické diagnostiky, a to zejména v souvislosti s nastupující možností cílené genetické terapie. Z hlediska léčby poskytují guidelines jednoznačné vyjádření ke všem nejvýznamnějším aktuálně dostupným terapeutickým možnostem a nabízejí podrobné doporučení k managementu jednotlivých projevů a komplikací onemocnění. Základem přístupu je vždy identifikace možných příčin daného symptomu/komplikace a zvážení možností ovlivnění těchto příčinných faktorů, následované zapojením specifických způsobů řešení příslušné komplikace. Jednoznačná shoda panuje na vhodnosti multidisciplinární péče o pacienty s ALS.

LITERATURA

1. Abrahams S. Neuropsychological impairment in amyotrophic lateral sclerosis-frontotemporal spectrum disorder. *Nat Rev Neurol.* 2023;19(11):655-667. doi: 10.1038/s41582-023-00878-z.
2. Abrahams S, Newton J, Niven E, et al. Screening for cognition and behaviour changes in ALS. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2014;15(1-2):9-14. doi: 10.3109/21678421.2013.805784.
3. Amylyx Pharmaceuticals Announces FDA Approval of RELYVRIO™ for the Treatment of ALS. Amylyx 2024 [Internet 7. 8. 2024]. Available from: <https://www.amylyx.com/news/amylyx-pharmaceuticals-announces-fda-approval-of-relyvrio-for-the-treatment-of-als>.
4. Brooks BR. El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Subcommittee on Motor Neuron Diseases/Amyotrophic Lateral Sclerosis of the World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases and the El Escorial 'Clinical limits of amyotrophic lateral sclerosis' workshop contributors. *J Neurol Sci.* 1994;124(Suppl):96-107.
5. Brooks BR, Miller RG, Swash M, et al. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord.* 2000;1:293-299. doi: 10.1080/146608200300079536.
6. de Carvalho M, Dengler R, Eisen A, et al. Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. *Clin Neurophysiol.* 2008;119(3):497-503. doi: 10.1016/j.clinph.2007.09.143.
7. Evropská léková agentura (EMA): Souhrn údajů o přípravku Rilutek. EMA 2024 [Internet 10. 8. 2024]. Available from: https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/rilutek-epar-product-information_cs.pdf.
8. Ferrer reports top-line results from Phase III ADORE study in ALS. Ferrer 2024 [Internet 7. 8. 2024]. Available from: <https://www.ferrer.com/en/results-study-ADORE-ALS>.
9. Goodbye: Seznam hospiců v ČR [Internet 29. 10. 2024]. Available from: <https://goodbye.cz/seznam-hospicu/>.
10. Goutman SA, Hardiman O, Al-Chalabi A, et al. Emerging insights into the complex genetics and pathophysiology of amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol.* 2022;21(5):465-479. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00414-2.
11. Goutman SA, Hardiman O, Al-Chalabi A, et al. Recent advances in the diagnosis and prognosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol.* 2022a;21(5):480-493. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00465-8.
12. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008 Apr 26;336(7650):924-6. doi: 10.1136/bmj.39489.470347.AD.
13. Hannaford A, Pavey N, van den Bos M, et al. Diagnostic Utility of Gold Coast Criteria in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Ann Neurol.* 2021;89(5):979-986. doi: 10.1002/ana.26045.
14. Moher D, Shamseer L, Clarke M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev.* 2015;4(1):1. doi: 10.1186/2046-4053-4-1.
15. Neuromuskulární sekce: Seznam center. [Internet 29. 10. 2024]. Available from: <https://www.neuromuskularni-sekke.cz/index.php?pg=rady-nemocnym--seznam-center>
16. NICE Guideline: Motor neurone disease: assessment and management. National Institute for Health and Care Excellence 2019 [Internet 7. 8. 2024]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/NG42>.
17. Pender N, Pinto-Grau M, Hardiman O. Cognitive and behavioural impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Curr Opin Neurol.* 2020;33(5):649-654. doi: 10.1097/WCO.0000000000000862.
18. Richards D, Morren JA, Pioro EP. Time to diagnosis and factors affecting diagnostic delay in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci.* 2020;417:117054. doi: 10.1016/j.jns.2020.117054.
19. Roche JC, Rojas-Garcia R, Scott KM, et al. A proposed staging system for amyotrophic lateral sclerosis. *Brain.* 2012;135(Pt 3):847-52. doi: 10.1093/brain/awr351.
20. Roggenbuck J, Eubank BHF, Wright J, et al. Evidence-based consensus guidelines for ALS genetic testing and counseling. *Ann Clin Transl Neurol.* 2023;10(11):2074-2091. doi: 10.1002/acn3.51895.
21. Shefner JM, Al-Chalabi A, Baker MR, et al. A proposal for new diagnostic criteria for ALS. *Clin Neurophysiol.* 2020;131(8):1975-1978. doi: 10.1016/j.clinph.2020.04.005. Záčátek formuláře.
22. Státní ústav pro kontrolu léčiv: Přehled léčiv: Detail varianty léčivého přípravku RILUTEK (0027286 – 50MG TBL FLM 56: Ceny a úhrady. SUKL 2024 [Internet 10. 8. 2024]. Available from: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/leciva/0027286.
23. Strong MJ, Abrahams S, Goldstein LH, et al. Amyotrophic lateral sclerosis – frontotemporal spectrum disorder (ALS-FTSD): Revised diagnostic criteria. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2017;18(3-4):153-174. doi: 10.1080/21678421.2016.1267768.
24. Teutsch SM, Bradley LA, Palomaki GE, et al. The Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) Initiative: methods of the EGAPP Working Group. *Genet Med.* 2009;11(1):3-14. doi: 10.1097/GIM.0b013e318184137c.
25. Timmins HC, Thompson AE, Kiernan MC. Diagnostic criteria for amyotrophic lateral sclerosis. *Curr Opin Neurol.* 2024. doi: 10.1097/WCO.0000000000001302. Epub ahead of print.
26. Van Damme P, Al-Chalabi A, Andersen PM, et al. European Academy of Neurology (EAN) guideline on the management of amyotrophic lateral sclerosis in collaboration with European Reference Network for Neuromuscular Diseases (ERN EURO-NMD). *Eur J Neurol.* 2024;31(6):e16264. doi: 10.1111/ene.16264.
27. Vucic S, Ferguson TA, Cummings C, et al. Gold Coast diagnostic criteria: Implications for ALS diagnosis and clinical trial enrollment. *Muscle Nerve.* 2021;64(5):532-537. doi: 10.1002/mus.27392.
28. Westeneng HJ, Debray TPA, Visser AE, et al. Prognosis for patients with amyotrophic lateral sclerosis: development and validation of a personalised prediction model. *Lancet Neurol.* 2018;17(5):423-433. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30089-9. Konec formuláře
29. Xu L, Liu T, Liu L, et al. Global variation in prevalence and incidence of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol.* 2020;267(4):944-953. doi: 10.1007/s00415-019-09652-y.

Poruchy spánku u neurologických onemocnění

doc. MUDr. Jitka Bušková, Ph.D.

Oddělení spánkové medicíny, NÚDZ Klecany

Spánek hraje v neurologii významnou roli. Mezi kvalitou či délkou spánku a jednotlivými neurologickými onemocněními existuje velmi úzký vztah. Nekvalitní spánek negativně ovlivňuje průběh řady neurologických onemocnění, např. cerebrovaskulárních, autoimunitních a nervosvalových, může zvyšovat frekvenci epileptických či migrenózních záchvatů. Spánková apnoe rovněž představuje nezávislý rizikový faktor pro výskyt cévních mozkových příhod. Poruchy spánku mohou předcházet Alzheimerově nemoci či představovat prodromální stádium dalších neurodegenerativních onemocnění. Intervence ke zlepšení kvality spánku a léčba specifických spánkových poruch může hrát důležitou roli v prevenci neurologických onemocnění a často také zlepšit jejich průběh.

Klíčová slova: poruchy spánku, neurologická onemocnění, spánková apnoe, insomnie, hypersomnie, parasomnie, poruchy cirkadiálního rytmu.

Sleep disorders in neurological diseases

Sleep plays a significant role in neurology. There is a very close relationship between sleep quality or duration and individual neurological diseases. Poor quality sleep adversely affects the course of a number of neurological diseases, such as cerebrovascular, autoimmune, and neuromuscular ones, and may increase the rates of epileptic or migrainous attacks. Sleep apnoea is also an independent risk factor for the development of stroke. Sleep disorders may precede Alzheimer's disease or represent a prodromal stage of other neurodegenerative diseases. Interventions to improve the quality of sleep and treatment of specific sleep disorders can play an important role in preventing neurological diseases as well as often improve their course.

Key words: sleep disorders, neurological diseases, sleep apnoea, insomnia, hypersomnia, parasomnia, circadian rhythm disorders.

Cévní mozkové příhody

Cévní mozkové příhody (CMP) představují celosvětově jednu z hlavních příčin úmrtí a závažného dlouhodobého zdravotního postižení (Virani et al., 2020). Přestože léčba pacientů v akutním stadiu zaznamenala značné úspěchy, včetně intravenózní trombolýzy a endovaskulární terapie, rizikových faktorů CMP bohužel kontinuálně přibývá. Snaha modifikovat tyto rizikové faktory tedy zůstává důležitou součástí primární i sekundární prevence.

K prokázaným nezávislým rizikovým faktorům cévní mozkové příhody patří obstrukč-

ní spánková apnoe (OSA), která je spojena s dvojnásobně vyšším rizikem CMP. Poruchy dýchání definované AHI (apnea-hypopnea index) ≥ 5 jsou přítomny u 72 % pacientů s CMP v porovnání s běžnou populací, kde se prevalence pohybuje v rozmezí 9–38 % (Johnson et Johnson, 2010). Poruchy dýchání ve spánku se častěji vyskytují u mužů, u recidivujících CMP a u osob s kardioembolickou či nejasnou etiologií CMP (Parra et al., 2000). Longitudinální studie s 10letým sledováním pacientů po CMP ukázala, že přítomnost OSA zvyšuje úmrtnost po cévní mozkové přího-

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.* 2025;26(3):225-229

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.050>

Článek přijat redakcí: 17. 6. 2024

Článek přijat k publikaci: 15. 7. 2024

doc. MUDr. Jitka Bušková, Ph.D.

jitka.buskova@nudz.cz

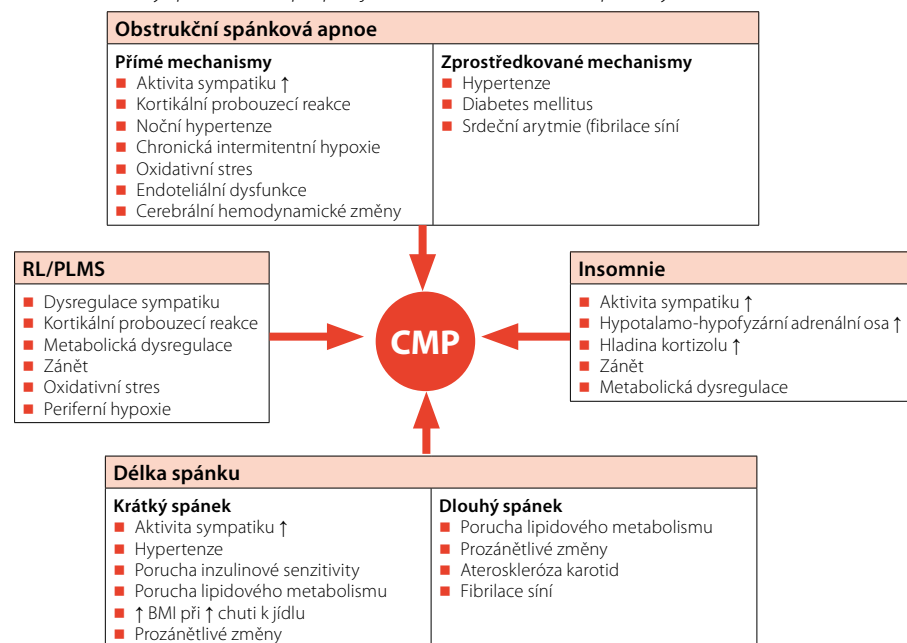
dě (Sahlin et al., 2008). Po proběhlé CMP je rovněž až u 30 % pacientů popisován výskyt centrální spánkové apnoe či Cheyne-Stokesova dýchání.

V případech klinické suspekce na spánkovou apno (chrápání, zástavy dechu, nespavost či zvýšená denní spavost) by mělo být provedeno screeningové vyšetření spánku. Léčba kontinuálním přetlakem v dýchacích cestách (CPAP) zůstává konsenzuálně nejlepším řešením středně těžké až těžké spánkové apnoe (AHI ≥ 15). Tato léčba snižuje systolický i diastolický krevní tlak, snižuje zánětlivé markery a dle duplexní sonografie zlepšuje průtok krve mozkem. Včasné zahájení léčby CPAP snižuje pravděpodobnost recidivy CMP. Několik menších studií ukázalo, že prospěšná může být i polohová léčba nebo orofaryngeální cvičení faciálního svalstva, jazyka a měkkého patra (Ye et al., 2018).

Poruchy spánku, které mohou hrát roli při vzniku CMP jsou shrnuty na obrázku 1 (Koo et al., 2018). Kromě spánkové apnoe a syndromu neklidných nohou (RLS)/periodických pohybů končetinami ve spánku (PLMS) může zvyšovat riziko cerebrovaskulárních příhod i insomnie a práce ve směnném provozu.

Kromě souvislostí uvedených na tomto obrázku je důležité zohlednit vliv cirkadiánního systému na zranitelnost mozku vůči cévnímu poškození a jeho zotavení. K CMP nejčastěji dochází v ranních a dopoledních hodinách, mezi 6:00 a 12:00, druhý, nižší vrchol výskytu je patrný ve večerních hodinách (Korostovtseva et Kolomeichuk, 2023). Cirkadiánní systém může být negativně ovlivněn samotnou cévní mozkovou příhodou, a sice v důsledku poškození specifických mozkových struktur zapojených do cirkadiánní regulace (hypotalamus, retinohypotalamický trakt aj.). Na druhou stranu může k oslabení cirkadiánního rytmu docházet také v důsledku exogenních faktorů souvisejících se samotnou hospitalizací, podmínkami na jednotce intenzivní péče a na oddělení (světlo, hluk atd.), medikací (sedativa a hypnotika) a ztrátou dalších vnějších synchronizačních faktorů, které za normálních okolností nastavují cirkadiánní hodiny. V současné době se proto testují rovněž chronoterapeutické intervence, podávání melatoninu a fototerapie.

Obr. 1. Poruchy spánku, které přispívají ke vzniku cévní mozkové příhody



RLS – syndrom neklidných nohou; PLMS – periodické pohyby končetinami ve spánku

Alzheimerova nemoc a další kognitivní poruchy

Chronický nedostatek spánku má i u mladých zdravých vysokoškolsky vzdělaných osob významný dopad na kognitivní funkce, včetně zhoršení pozornosti, pracovní paměti a exekutivních funkcí. Ve věkové skupině 50–60 let bylo na vzorku téměř 8 000 dobrovolníků prokázáno o 30 % vyšší riziko demence u těch, kteří spali 6 hodin a méně, v porovnání s těmi, kteří spali alespoň 7 hodin (Sabia et al., 2021).

Nepravidelný rytmus spánku a bdění a nekvalitní noční spánek může společně s extracelulárním ukládáním amyloidu- β (A β) a tau proteinu v cytoplazmě neuronů předcházet manifestní Alzheimerově nemoci (AN) o 15–20 let. Některé recentní studie ukazují na skutečnost, že další progres AN v průběhu let je spojena se sníženou glymfatickou clearance a agregací A β , která koreluje s redukcí NREM 3 spánku i REM spánku, s vyšším zastoupením bdělosti v průběhu noci a narušením cirkadiánních rytmů. Cirkadiánní dysfunkce je zřejmě potencována degenerací suprachiasmatických jader, zejména neuronů exprimujících vasoprosin a vasoaktivní intestinální peptid a rovněž polymorfismy některých hodinových genů (*BMAL 1*). Vzájemný vztah mezi narušenou regulací spánku a AN schematicky ukazuje obrázek 2 (Wang et Holtzman, 2020). Na základě těchto předpo-

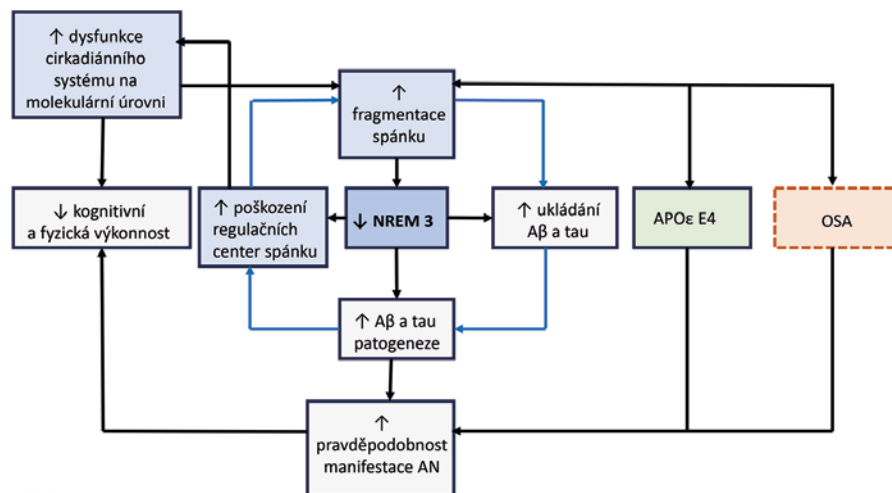
kládaných příčinných souvislostí mezi poruchami spánku a Alzheimerovou nemocí, jsou doporučovány léčebné strategie, které mají za cíl ovlivnit časnou cirkadiánní dysfunkci.

Podávání exogenního melatoninu pomáhá částečně zlepšit spánek u pacientů s mírnou kognitivní poruchou, ale nestačí k úplné normalizaci cirkadiánního rytmu. Lepších výsledků dosahuje fototerapie, která prokazatelně zlepšuje efektivitu spánku, snižuje večerní agitovanost (známou jako sundowning syndrom) a zvyšuje bdělost v průběhu dne (Figueiro, 2017). Současně je doporučovanou intervencí ke zlepšení spánku kognitivně-behaviorální terapie (KBT).

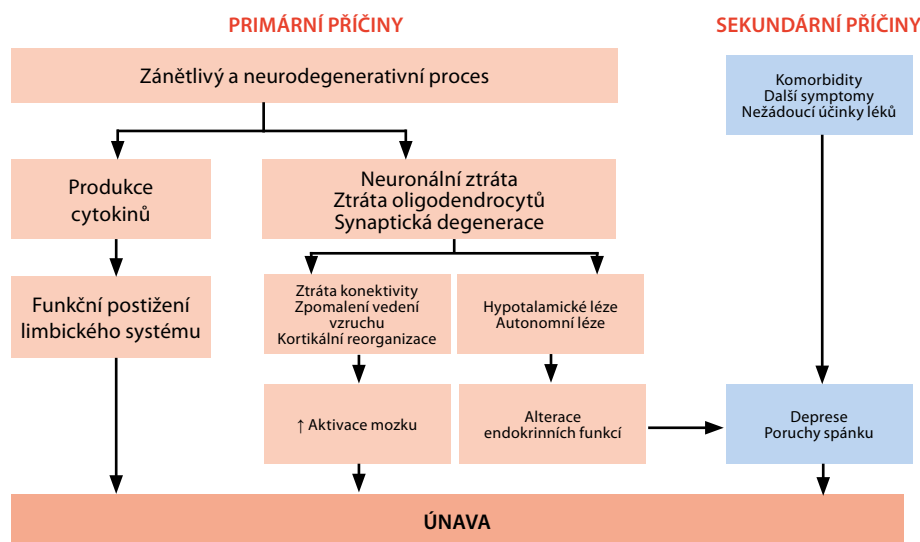
V neposlední řadě je třeba myslet na přítomnost spánkové apnoe, která je rovněž spojena s vyšším rizikem kognitivních poruch a demence. Zajímavé je, že vztah mezi AN a OSA je přímo ovlivněn stavem apolipoproteinu E (APOE $\epsilon 4$) a tělesnou hmotností, přičemž zhoršení kognitivních funkcí je rychlejší u nositelů APOE $\epsilon 4$, kteří mají vyšší BMI. Přetlaková léčba snižuje incidenci mírné kognitivní poruchy i Alzheimerovy nemoci, je jí dokonce přičítáno 10leté zpoždění poklesu kognitivních funkcí a progres AN (Shieu et al., 2022).

Parkinsonova nemoc

Prevalence spánkových poruch u Parkinsonovy nemoci (PN) dosahuje až 80 %,

Obr. 2. Role spánkových regulačních mechanismů u Alzheimerovy nemoci

APOE ε4 – apolipoprotein E; OSA – obstrukční spánková apnoe

Obr. 3. Únava u pacientů s roztroušenou sklerózou

ale třetina pacientů tyto potíže neurologům aktivně nehlásí. Mezi časté problémy se spánkem u PN patří insomnie, nadměrná denní spavost, OSA, RLS, poruchy cirkadiálního rytmu a porucha chování v REM spánku (RBD).

Nejčastější poruchou spánku u PN je **nespavost** s uváděnou prevalencí mezi 30–80 %. Její výskyt narůstá s progresí Parkinsonovy nemoci, etiologie je obvykle multifaktoriální. Často souvisí s depresí, nočními příznaky PN (jako např. hypokineze, dystonie, bolesti, nykturie), s vedlejšími účinky dopaminergní léčby, či přímo s neurodegenerativním postižením center, která se podílejí na regulaci spánku a bdění (Tholfen et al., 2017). Léčba nočních motorických příznaků PN pomocí léků, jako je karbidopa/levodopa s řízeným uvolňováním, nebo agonisty dopaminu, ja-

ko je například transdermální rotigotinová náplast, může přispět k úlevě od nespavosti. Eszopiklon a melatonin spolu s nefarmakologickými intervencemi, včetně fototerapie, mohou rovněž snižovat projevy nespavosti.

Nadměrná denní spavost se může projevovat jako náhlá usnutí, často vyvolaná dopaminergní léčbou, nebo zvýšenou spavostí v důsledku degenerace hypotalamických a kmenových jader, která jsou zodpovědná za udržení bdělosti. Při léčbě nadměrné denní spavosti provázející PN byl v některých případech popsán pozitivní efekt modafinilu (Seppi et al., 2019).

OSA se může vyskytovat až u 60 % pacientů s PN, přičemž jako hlavní příčina je uváděna obstrukce horních dýchacích cest. Při podezření na OSA je indikováno polygrafické či polysom-

nografické vyšetření, neboť se ukazuje, že následná léčba pomocí CPAP dlouhodobě zlepšuje celkovou kvalitu spánku, ale také vede k ústupu denní spavosti, úzkostí a depresivity a zlepšuje kognitivní funkce (Kaminska et al., 2018).

Syndrom neklidných nohou (RLS) se častěji vyskytuje při léčbě antiparkinsoniky, rovněž u pacientů v pokročilých stádiích PN, zejména při těžším motorickém postižení, dysautonomii a při špatném nutričním stavu. Společným patofyziologickým mechanismem vzniku PN a RLS je porucha dopaminergní transmise. V případě RLS je tedy nutné rozlišit, zda se nejedná o příznaky spojené s PN včetně ztuhlosti končetin, dystonií a jiné bolestivé stavy. Léčbu RLS je třeba zahájit suplementací železa, pokud je hladina feritinu nižší než 75 µg/l, z farmak je vhodný gabapentin a pregabalin. Současný klinický konsenzus doporučuje omezit dopaminergní léčbu i u pacientů s PN, aby se předešlo augmentaci (výskyt RLS příznaků dříve během dne, s postižením trupu a/nebo horních končetin) (Silber et al., 2021).

Porucha chování v REM spánku (RBD) je u pacientů s Parkinsonovou nemocí podstatně častější než v běžné populaci. Komorbidní RBD představuje vyšší riziko těžšího motorického postižení, kognitivního deficitu, projevů dysautonomie a halucinací (Zhang et al., 2017). Idiopatická forma RBD je v současné době považována za silný prodromální marker α-synukleiniopatií, včetně Parkinsonovy nemoci, demence s Lewyho tělísky a multisystémové atrofie, přičemž míra fenokonverze je 6,3 % ročně a 73,5 % během 12 let (Postuma et al., 2019). Pro potvrzení klinické suspekce na RBD (vokalizace a komplexní motorické projevy vázané na sny) je nutné provedení video-polysomnografie. Pacienta je třeba informovat o nutnosti zajištění bezpečného prostředí pro spánek, dále zvážení výměny léků vyvolávajících RBD (včetně serotonergně působících antidepresiv) a ev. o léčbě komorbidní OSA. K zabránění poranění ve spánku je z farmak vhodný klonazepam (0,25–4 mg 30 až 60 minut před ulehnutím) nebo melatonin (3–12 mg, přičemž většina pacientů odpovídá na dávku 6–9 mg).

Roztroušená skleróza

Pacienti s roztroušenou sklerózou (RS) referují poruchy spánku 4× častěji než běžná populace (Koltuniuk et al., 2022). K nejčastěji

udávaným primárním poruchám spánku patří insomnie, RLS a poruchy dýchání ve spánku. Hlavní příčinou snížené kvality života je obecně únava, která postihuje až 90 % pacientů s RS. Primární únava souvisí se základním demyelinizačním onemocněním, včetně zánětlivých a strukturálních změn, s autonomní a endokrinní dysfunkcí. Sekundární únava je důsledkem komplikací RS, včetně poruch spánku, poruch nálady, inaktivity a vedlejších účinků medikace. Často je ale obtížné odlišit primární únavu související se základním onemocněním a zvýšenou denní spavostí, která je asociovaná s poruchami spánku a podílí se na sekundární únavě (Obr. 3) (Carter, 2018). Základní nefarmakologické přístupy k únavě související s RS zahrnují cvičení, plánovaná denní zdlácnutí, zvláštní pozornost je třeba věnovat spánkové hygieně. Z farmak bylo snahou ovlivnit zvýšenou únavu amantadinem či modafinilem, nicméně bez přesvědčivého efektu.

Až 40 % pacientů s RS si stěžuje na **nespavost**, přičemž na zhoršené kontinuitě spánku se často významně podílí chronická bolest, spasticita, nykturie a komorbidní úzkosti a deprese. Nespavost může být ale také projevem **spánkové apnoe**, jejíž vyšší prevalence u RS je vysvětlována demyelinizačními lézemi oblastí kmene, které se podílejí na regulaci dýchání (Foschi et al., 2019). U pacientů s RS je v porovnání s běžnou populací referována častější centrální i obstrukční spánková apnoe, přičemž nejlepší léčebnou intervencí zůstává v obou případech přetlaková léčba. **Syndrom neklidných nohou** se u RS vyskytuje 3× častěji než v běžné populaci. Jeho vznik je spojován s poruchou metabolismu železa a poruchou dopaminergní transmise. Obvyklou léčebnou intervencí je kontrola hladiny feritinu a suplementace železa, pokud je hladina feritinu nižší než 75 µg/l, ev. nasazení léků, jako např. gabapentin a pregabalin či dopaminergní agonisté. Dopaminergní přenos může být také blokován podáváním antipsychotik, antidepresiv či antiemetik. V neposlední řadě je třeba upozornit na možný výskyt **zvýšené denní spavosti** také u dalších autoimunitních onemocnění, včetně např. neuromyelitis optica (Kanbayashi et al., 2009).

Nervosvalová onemocnění

Poruchy spánku u nervosvalových onemocnění, včetně Duchennovy svalové dys-

trofie, spinální svalové atrofie, myotonické dystrofie typu 1 a 2, Pompeho nemoci, ale i u pacientů s amyotrofickou laterální sklerózou (ALS) a dalších, jsou velmi časté a mohou významně ovlivnit kvalitu života. Obecně vyžadují multidisciplinární přístup zahrnující především spolupráci neurologů, pneumologů a fyzioterapeutů. Základní problém představuje postupně progredující respirační insuficience při oslabení dechových svalů a bránice. Tato dechová nedostatečnost vede k významné hypoventilaci a noční hypoxemii. Hypoventilace se nejdříve objevuje v REM spánku, kdy je dýchání zajištěno výhradně bránicí, proto je u těchto pacientů nutné mj. pátrat po nočních příznacích dechové nedostatečnosti (noční dušnost, přerušovaný spánek, chrápání, apnoické pauzy, ranní bolest hlavy, únava a spavost, ev. horší tolerance zátěže v průběhu dne). V současné době je k diagnostickému potvrzení hypoventilace ve spánku u pacientů s nervosvalovým onemocněním a s poruchami hrudní stěny nejvhodnější video-polysomnografie s neinvazivním měřením koncentrace CO₂ (tzv. transkutánní kapnometrie). Alternativou je zahájení léčby empiricky s nastavením upraveným na základě arteriálních krevních plynů a odpovědi na léčbu (Miller et al., 2009). V případě pozitivního nálezu je základem kompenzace funkce dechových svalů zajištění ventilační podpory a toalety dýchacích cest při oslabené expektoraci. Nastavení parametrů domácí neinvazivní ventilace definuje doporučený postup České společnosti pro výzkum spánku a spánkovou medicínu (viz www.csvssm.cz). Několik retrospektivních studií a jedna randomizovaná studie prokázaly, že neinvazivní ventilace prodlužuje přežití pacientů s ALS, přičemž lepší efekt léčby lze očekávat při jejím časnějším zahájení (Chio et al., 2012).

Epilepsie

Vzájemný vztah spánku a epilepsie je rovněž znám. Odhaduje se, že asi u třetiny pacientů s epilepsií se záchvaty objevují pouze ve spánku. Noční záchvaty mohou přispívat k neosvěživému spánku a únavě během dne. Z hlediska typu epilepsie se ve spánku v dospělém věku nejčastěji setkáváme s hypermotorickou epilepsií (SHE), krátce po probuzení se zpravidla objevují záchvaty (myoklonické,

myoklonicko-tonicko-klonické) u juvenilní myoklonické epilepsie.

Z obecného hlediska by součástí anamnézy u pacientů s epilepsií měly být otázky zaměřené na spánek, neboť spánková deprivace zvyšuje frekvenci záchvatů (Moore et al., 2021). Kromě toho může být nedostatečný nebo nekvalitní noční spánek u těchto pacientů provázený únavou či usínáním v průběhu dne projevem chronické insomnie či spánkové apnoe, může ale také souviset s užíváním protizáchvatových léků. Terapie CPAP u pacientů s epilepsií a komorbidní OSA je spojena se snížením počtu záchvatů, s ústupem spavosti v průběhu dne a s celkovým zlepšením kvality života (Pornsriyom et al., 2014). Chronickou nespavostí referuje až 50 % pacientů s epilepsií, přičemž v některých případech k ní může vést léčba např. lamotriginem. Podávání sedativ a hypnotik je potřeba vždy zvažovat a to vzhledem k lékovým interakcím a akcentací denní únavy a spavosti např. u vysokých dávek levitiracetamu, valproátu a benzodiazepinů (Nobili et al., 2021). Obecně se tedy v případě nespavosti doporučuje jako metoda první volby KBT.

Rovněž je znám vztah mezi spánkem a náhlým neočekávaným úmrtím u epilepsie (SUDEP), přičemž přibližně 40 až 60 % těchto událostí nastává ve spánku. Jasná příčinná souvislost nebyla dosud prokázána (Nobili et al., 2011). Stimulace vagového nervu snižuje frekvenci záchvatů a zlepšuje denní bdělost, na druhou stranu může zhoršit projevy OSA a stridor. V neposlední řadě je třeba zmínit, že epileptochirurgické zákroky přispívají rovněž ke zlepšení spánku (Zanzmera et al., 2013).

Bolesti hlavy

Pacienti trpící migrénou si nejčastěji stěžují na nespavost. Zvýšení frekvence migrenózních záchvatů koreluje s horší kvalitou spánku a naopak, nedostatek nebo horší kvalita spánku může vyvolávat migrenózní záchvaty, zatímco spánek má prokazatelně pozitivní vliv na zmírnění bolesti při migréně. Za tuto úzkou souvislost mezi spánkem a migrénou je zřejmě zodpovědná trigeminální signální síť bolesti a současné aktivace orexinergerního systému na úrovni hypotalamu. Bylo zjištěno, že KBT zaměřená na nespavost vede ke zlepšení kvality spánku a snižuje tak chronickou migrenózní bolest hlavy na epizodickou formu.

Neléčená OSA může být sama o sobě spojena s ranní cefaleou nebo může vyvolat migrénu, avšak léčba pomocí CPAP vede k ústupu obou těchto typů bolesti. Clusterová bolest hlavy a chronická paroxysmální hemikranie dosahují vrcholu svého výskytu v nočních a ranních hodinách. Hypnická bolest hlavy je vzácným typem, který se objevuje pouze během spánku, zpravidla každou noc ve stejnou dobu. Obvykle se vyskytuje po 50. roce života, alespoň 15krát za měsíc a trvá 15 minut až 4 hodiny. Tento typ bolestí hlavy je obtížně léčitelný, avšak pozitivní účinky byly zaznamenány při podání kofeinu v akutní fázi a v profylaxi byl popsán pozitivní efekt lithia, indometacinu a melatoninu (Silva-Neto et al., 2019).

Traumatické poškození mozku

Nejčastější dlouhodobou stížností po lehkém mozkovém poranění, ale i po dalších typech kraniocerebrálních traumat je nespavost.

Její prevalence se odhaduje na 29%, což je dvojnásobek oproti běžné populaci. Při závažnějších formách kraniocerebrálního poranění jsou jako příčiny komorbidních spánkových poruch uváděny poruchy center, které se podílejí na regulaci spánku, poškození hypotalamu, mozkového kmene a retikulárního aktivního systému. Nespavost se může objevit v akutním stadiu (do 7 dní po úraze), subakutním stadiu (1 týden–3 měsíce) a v chronické fázi (po 3 měsících). Je považována za jednu z nejznepokojivějších dlouhodobých obtíží, spolu s bolestí hlavy a kognitivními změnami. Ženy a osoby s předchozí anamnézou traumatického poškození CNS nebo psychiatrickí pacienti mají vyšší riziko přetrvávání závažné chronické nespavosti. Základní léčbou je KBT, ale účinnost byla potvrzena také např. u akupunktury (Thomas et Greenwald, 2018). Zlepšení bylo také prokázáno při krátkodobém podávání zopiklonu nebo lorazepamu, studií s podáváním melatoninu stále není dostatek (Aoun et al., 2019).

Postcovid-19 syndrom

Během pandemie covidu-19 došlo k dramatickému nárůstu poruch spánku, včetně nespavosti, zvýšené únavy a denní spavosti, ale také např. OSA, nočních můr a dokonce RBD (Liu et al., 2023). Až 75 % osob nakažených covidem-19 uvádělo obtíže se spánkem. Z hlediska patofyziologie nelze vyloučit závažné postižení CNS, tento nárůst ale rovněž koreluje s nárůstem obav o duševní zdraví, úzkosti a deprese. V souvislosti s pandemií byla definována tzv. koronasomnie, jejíž projevy zahrnují nedostatečnou kvalitu a délku spánku, ale i cirkadiánní poruchy. Na jejím vzniku se nepochybně podílí zvýšený stres v důsledku narušení běžných denních aktivit, sociální izolace, omezení pobytu na denním světle apod. Léčba pacientů s poruchami spánku po prodělání covidu-19 zahrnuje dodržování pravidel spánkové hygieny, léčbu specifických poruch spánku a kognitivně-behaviorální terapii.

LITERATURA

- Aoun R, Rawal H, Attarian H, et al. Impact of traumatic brain injury on sleep: an overview. *Nat Sci Sleep*. 2019;11:131-140. doi:10.2147/NSS.S182158.
- Carter J. Fatigue in patients with multiple sclerosis. 2018.
- Figueiro MG. Light, sleep and circadian rhythms in older adults with Alzheimer's disease and related dementias. *Neurodegener Dis Manag*. 2017;7(2):119-145. doi:10.2217/nmt-2016-0060.
- Foschi M, Rizzo G, Liguori R, et al. Sleep-related disorders and their relationship with MRI findings in multiple sclerosis. *Sleep Med*. 2019;56:90-97. doi:10.1016/j.sleep.2019.01.010.
- Chio A, Calvo A, Moglia C, et al. Non-invasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis: a 10 year population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(4):377-81. doi:10.1136/jnnp-2011-300472.
- Johnson KG and Johnson DC. Frequency of sleep apnea in stroke and TIA patients: a meta-analysis. *J Clin Sleep Med*. 2010;6(2):131-7.
- Kaminska M, Mery VP, Lafontaine AL, et al. Change in Cognition and Other Non-Motor Symptoms With Obstructive Sleep Apnea Treatment in Parkinson Disease. *J Clin Sleep Med*. 2018;14(5):819-828. doi:10.5664/jcs.m.7114.
- Kanbayashi T, Shimohata T, Nakashima I, et al. Symptomatic narcolepsy in patients with neuromyelitis optica and multiple sclerosis: new neurochemical and immunological implications. *Arch Neurol*. 2009;66(12):1563-6. doi:10.1001/archneurol.2009.264.
- Koltuniuk A, Kazimierska-Zajac M, Poglodok D, et al. Sleep Disturbances, Degree of Disability and the Quality of Life in Multiple Sclerosis Patients. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(6):doi:10.3390/ijerph19063271.
- Koo DL, Nam H, Thomas R, et al. Sleep disturbances as a risk factor for stroke. *J Stroke*. 2018;20(1):12-32.
- Korostovtseva L and Kolomeichuk SN. Circadian Factors in Stroke: A Clinician's Perspective. *Cardiol Ther*. 2023;12(2):275-295. doi:10.1007/s40119-023-00313-w.
- Liu Y, Partinen E, Chan NY, et al. Dream-enactment behaviours during the COVID-19 pandemic: an international COVID-19 sleep study. *J Sleep Res*. 2023;32(1):e13613. doi:10.1111/jsr.13613.
- Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ, et al. Practice parameter update: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: multidisciplinary care, symptom management, and cognitive/behavioral impairment (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2009;73(15):1227-33. doi:10.1212/WNL.0b013e3181bc01a4.
- Moore JL, Carvalho DZ, St Louis EK, et al. Sleep and Epilepsy: a Focused Review of Pathophysiology, Clinical Syndromes, Co-morbidities, and Therapy. *Neurotherapeutics*. 2021;18(1):170-180. doi:10.1007/s13311-021-01021-w.
- Nobili L, Beniczky S, Eriksson SH, et al. Expert Opinion: Managing sleep disturbances in people with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2021;124:108341. doi:10.1016/j.yebeh.2021.108341.
- Nobili L, Proserpio P, Rubboli G, et al. Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) and sleep. *Sleep Med Rev*. 2011;15(4):237-46. doi:10.1016/j.smrv.2010.07.006.
- Parra O, Arboix A, Bechich S, et al. Time course of sleep-related breathing disorders in first-ever stroke or transient ischemic attack. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(2 Pt 1):375-80. doi:10.1164/ajrccm.161.2.9903139.
- Pornsriyom D, Kim H, Bena J, et al. Effect of positive airway pressure therapy on seizure control in patients with epilepsy and obstructive sleep apnea. *Epilepsy Behav*. 2014;37:270-5. doi:10.1016/j.yebeh.2014.07.005.
- Postuma RB, Iranzo A, Hu M, et al. Risk and predictors of dementia and parkinsonism in idiopathic REM sleep behaviour disorder: a multicentre study. *Brain*. 2019;142(3):744-759. doi:10.1093/brain/awz030.
- Sabia S, Fayosse A, Dumurgier J, et al. Association of sleep duration in middle and old age with incidence of dementia. *Nat Commun*. 2021;12(1):2289. doi:10.1038/s41467-021-22354-2.
- Sahlin C, Sandberg O, Gustafson Y, et al. Obstructive sleep apnea is a risk factor for death in patients with stroke: a 10-year follow-up. *Arch Intern Med*. 2008;168(3):297-301. doi:10.1001/archinternmed.2007.70.
- Seppi K, Ray Chaudhuri K, Coelho M, et al. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease-an evidence-based medicine review. *Mov Disord*. 2019;34(2):180-198. doi:10.1002/mds.27602.
- Shieu MM, Zaheed AB, Shannon C, et al. Positive Airway Pressure and Cognitive Disorders in Adults With Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review of the Literature. *Neurology*. 2022;99(4):e334-e346. doi:10.1212/WNL.0000000000200383.
- Silber MH, Buchfuhrer MJ, Earley CJ, et al. The Management of Restless Legs Syndrome: An Updated Algorithm. *Mayo Clin Proc*. 2021;96(7):1921-1937. doi:10.1016/j.mayocp.2020.12.026.
- Silva-Neto RP, Santos PandPeres MFP. Hypnic headache: A review of 348 cases published from 1988 to 2018. *J Neurol Sci*. 2019;401:103-109. doi:10.1016/j.jns.2019.04.028.
- Tholfsen LK, Larsen JP, Schulz J, et al. Changes in insomnia subtypes in early Parkinson disease. *Neurology*. 2017;88(4):352-358. doi:10.1212/WNL.0000000000003540.
- Thomas A, Greenwald BD. Nonpharmacological management of sleep disturbances after traumatic brain injury. *NeuroRehabilitation*. 2018;43(3):355-360. doi:10.3233/NRE-182535.
- Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141(9):e139-e596. doi:10.1161/CIR.0000000000000757.
- Wang Cand Holtzman D. Bidirectional relationship between sleep and Alzheimer's disease: role of amyloid, tau, and other factors. *Neuropsychopharmacology*. 2020;45(1):104-120.
- Ye D, Chen C, Song D, et al. Oropharyngeal Muscle Exercise Therapy Improves Signs and Symptoms of Post-stroke Moderate Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Front Neurol*. 2018;9:912. doi:10.3389/fneur.2018.00912.
- Zanznera P, Shukla G, Gupta A, et al. Effect of successful epilepsy surgery on subjective and objective sleep parameters—a prospective study. *Sleep Med*. 2013;14(4):333-8. doi:10.1016/j.sleep.2012.11.017.
- Zhang J, Xu CY and Liu J. Meta-analysis on the prevalence of REM sleep behavior disorder symptoms in Parkinson's disease. *BMC Neurol*. 2017;17(1):23. doi:10.1186/s12883-017-0795-4.

Posttraumatická bolest hlavy

doc. MUDr. Zbyšek Pavelek, Ph.D.

Neurologická klinika LF a FN Hradec Králové

Posttraumatická bolest hlavy (PTH), bolest hlavy, která se objeví během 7 dnů po úrazu, je jednou z nejčastějších sekundárních bolestí hlavy. PTH obvykle vznikají následkem lehkého traumatického poranění mozku. Rizikem PTH je přechod v chronické a případně invalidizující stavy.

Klíčová slova: bolest hlavy, posttraumatická bolest hlavy, traumatické poranění mozku.

Posttraumatic headache

Posttraumatic headache (PTH), a headache that develops within 7 days of a causative injury, is one of the most common secondary headaches. PTH are mostly attributed to mild traumatic brain injury. The risk of PTH is the transition to chronic and possibly debilitating conditions.

Key words: headache, post-traumatic headache, traumatic brain injury.

Úvod

Posttraumatická bolest hlavy (PTH) je častou bolestí hlavy, která může významně snižovat kvalitu života po traumatickém poranění mozku (Ashina et al., 2020). Obecně je tato bolest nejčastější fyzickou obtíž po traumatickém poranění mozku (Theler et al., 2010). Tvoří 4 % všech symptomatických bolestí hlavy. Má celoživotní prevalenci 4,7 % u mužů a 2,4 % u žen (Seifert et Evans, 2010; Rasmussen et Olesen, 1992).

Podle Mezinárodní klasifikace bolestí hlavy (ICHD-3) je diagnóza PTH stanovena pro „jakoukoli bolest hlavy“, která začíná v těsné časové souvislosti s potenciálně příčinným poraněním (ICHD-3, 2018). ICHD-3 řadí PTH mezi sekundární bolesti hlavy a je definována jako bolest hlavy s nástupem do sedmi dnů po úrazu nebo poranění nebo do sedmi dnů po návratu vědomí nebo do sedmi dnů po vzniku po obnovení schopnosti vnímat bolest (ICHD-3, 2018). PTH se dělí na akutní a perzistentní podtypy v závislosti na tom, zda bolest hlavy trvá tři měsíce nebo déle od jejího vzniku. PTH se často vyskytuje v důsledku traumatického poranění mozku, obvykle v důsledku úrazu motorovým

vozidlem, nehod, pádů, násilí nebo sportovních úrazů (Lucas et al., 2014). Zajímavým faktem je, že vznik posttraumatických bolestí hlavy je nepřímo úměrný tíži mozkového poranění: 72 % v případě mírného poranění vs. 33 % v případě závažného poranění mozku (Couch et Bearss, 2001).

Diagnóza PTH je založena na přítomnosti nově vzniklé cefaleje a anamnéze traumatu hlavy v časovém vztahu k bolestem hlavy. PTH nemá specifické charakteristiky, jako je závažnost, lokalita, intenzita nebo přítomnost přidružených příznaků, jako je např. fotofobie, fonofobie, nauzea. Pokud se vyskytnou kraniální autonomní příznaky, je třeba znovu ověřit diagnózu PTH. Avšak v literatuře lze nalézt kazuistická sdělení o PTH s fenotypem trigeminových bolestí hlavy. O asociaci cluster headache s traumatem hlavy se letitě diskutuje (Matharu et Goadsy, 2001; Grangeon et al., 2020). Klasifikace je uvedena v tabulce 1 (Nežádal et al., 2020).

Rizikové faktory

Andersen et al. recentně zkoumali rizikové faktory PTH (Andersen et al., 2020). Tyto

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 částečně podpořena grantem FN HK 00179906. Tento výstup vznikl v rámci programu COOPERATIO, vědní oblast NEUR.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2025;26(3):230-232

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.072>

Článek přijat redakcí: 9. 9. 2024

Článek přijat k publikaci: 6. 11. 2024

doc. MUDr. Zbyšek Pavelek, Ph.D.

zbysekpavelek@email.cz

rizikové faktory jsou zobrazeny v tabulce 2. (Yilmaz et al., 2017).

Patofyziologie

Patofyziologie posttraumatických bolestí hlavy není plně objasněna. Velmi pravděpodobně jde o multifaktoriální onemocnění, do jehož patogeneze je zapojena řada dějů. Mezi zvažované mechanismy se řadí genetické vlivy, strukturální a funkční remodelace mozku, neregulovaný intracelulární eflux draslíku, zvýšený oxidativní stres, abnormální uvolňování neuropeptidů a neurotransmiterů, jako je CGRP (calcitonin gene related peptid), polypeptid aktivující adenylátcyklázu hypofýzy (PACAP), substance P a mozkový neurotrofní faktor, aktivace extrakraniálních durálních aferentů, nociceptivní signalizace z cervikálních nervů, zhoršená glymfatická funkce a narušený energetický metabolismus (Howard et Schwedt, 2020). Nezpochybnitelnou úlohu v patofyziologii PTH hraje i genetická predispozice. Sufrinko et al. v kohortě adolescentních sportovců s lehkým mozkovým poraněním vzniklým při sportu prokázali asociaci rodinné anamnézy migrény a migrenózního fenotypu PTH. Výsledek lze interpretovat jako možnost sdílené genetické predispozice pro migrénu i PTH (Sufrinko et al., 2018).

Klinické projevy

Bolest hlavy je hlavním projevem posttraumatického syndromu. PTH připomínají migrénu, tenzní či cervikogenní bolesti hlavy. Zahrnují bolest hlavy středně silné až silné intenzity, bolest pulzujícího či tlakového charakteru, nauzeu či vomitus, přecitlivělost na světlo či hluk. Rozmazané vidění, závrať, poruchy rovnováhy, nespavost, poruchy paměti a soustředění, úzkost či deprese se mohou vyskytovat jak v rámci bolestí hlavy, ale rovněž jsou častými projevy lehkého mozkového poranění.

V případě cervikogenního typu se jedná o bolest směřující z okcipitu do frontální krajiny. Je spojena s omezenou pohyblivostí krční páteře, pohybem krční páteře může být vyvolána.

U pacientů s preexistující migrénou/TTH hovoříme o PTH, pokud se frekvence stávající

bolestí hlavy po traumatu zvýší dvojnásobně. Migréna se vyskytuje ve formě migrény bez aury, ale byla popsána i PTH s fenotypem migrény s aurou.

Diagnostika

V případě akutně vzniklých bolestí hlavy je nutné provedení strukturálního vyšetření – obvykle CT mozku a CT krční páteře k identifikaci intrakraniálního krvácení, kontuzních ložisek, fraktur, luxací či dalších potenciálních komplikací. Obecně platí, že pacienti s diagnózou PTH po traumatickém poranění mozku nevyžadují další zobrazovací vyšetření, pokud u nich bylo provedeno odpovídající vyšetření již v rámci traumatického poranění mozku. Další rutinní diagnostické zobrazovací a laboratorní testy jsou nadbytečné (May, 2018). Odlišná je situace, pokud pacienti s anamnézou traumatického poranění mozku udávají nové stížnosti na bolesti hlavy. Pak vyžadují další zobrazovací vyšetření k vyloučení jiných příčin bolestí hlavy než PTH. U chronických stavů je s výhodou provedení MR mozku a krční páteře.

Také jakákoli akutní změna neurologického stavu nebo náhlá změna frekvence a intenzity bolestí hlavy může být důvodem pro další zobrazovací vyšetření k vyloučení jiných příčin (Larsen et al., 2019).

Léčba

Strategie léčby PTH obvykle napodobují strategie používané pro léčbu primárního nebo jiného sekundárního typu bolesti hlavy, kterému se PTH nejvíce podobá. Systematický přehled v roce 2019 o léčbě PTH ukázal, že existuje pouze sedm studií, které splňovaly kritéria pro zařazení a hodnotily účinnost farmakologické léčby. Akutní léčba, jako jsou analgetika, triptany, metoklopramid, nervové blokády, preventivní léčba včetně antidepresiv antikonvulziv (např. topiramát, valproát, gabapentin) a beta-blokátorů, byly dosud zkoumány bez použití standardizovaných metod vhodných pro klinické hodnocení (Larsen et al., 2019). Načasování léčby ve vztahu k nástupu PTH je třeba pečlivě zvážit. Je možné, že účinnost a snášenlivost léčby by se mohly lišit podle toho, kdy je zahájena – například velmi časně zahájení léčby po nástupu PTH (např. prvních

Tab. 1. Bolest hlavy v souvislosti s úrazem hlavy a/nebo krku

1. Akutní bolest hlavy v souvislosti s poraněním hlavy
1.1. Akutní poúrazová bolest hlavy v souvislosti se středně těžkým nebo těžkým poraněním hlavy
1.1.1. Akutní poúrazová bolest hlavy s opožděným rozvojem v souvislosti se středně těžkým nebo těžkým poraněním hlavy
1.2. Akutní poúrazová bolest hlavy v souvislosti s lehkým poraněním hlavy
1.2.1. Akutní poúrazová bolest hlavy s opožděným rozvojem v souvislosti s lehkým poraněním hlavy
2. Perzistující poúrazová bolest hlavy
2.1. Perzistující poúrazová bolest hlavy v souvislosti se středně těžkým nebo těžkým poraněním hlavy
2.1.1. Perzistující poúrazová bolest hlavy s opožděným rozvojem v souvislosti se středně těžkým nebo těžkým poraněním hlavy
2.2. Perzistující poúrazová bolest hlavy v souvislosti s lehkým poraněním hlavy
2.2.1. Perzistující poúrazová bolest hlavy s opožděným rozvojem v souvislosti s lehkým poraněním hlavy
3. Akutní bolest hlavy v souvislosti s akceleračně deceleračním poraněním krčního úseku páteře (whiplash injury)
4. Perzistující bolest hlavy v souvislosti s akceleračně deceleračním poraněním krčního úseku páteře (whiplash injury)
5. Akutní bolest hlavy po kraniotomii
6. Perzistující bolest hlavy po kraniotomii

Tab. 2. Rizikové faktory pro rozvoj PTH (upraveno dle Yilmaz et al., 2017)

1. Sociodemografické faktory, jako jsou např. ženské pohlaví, nezaměstnanost a nižší počet let studia
2. Faktory související s komorbiditami, včetně psychiatrických (mj. úzkost a deprese) nebo neurologických onemocnění v anamnéze, užívání návykových látek
3. Charakteristiky bolesti hlavy, včetně silné bolesti hlavy a bolesti hlavy začínající bezprostředně po traumatickém poranění mozku
4. Doprovodné příznaky kromě bolestí hlavy, jako jsou závrať, nestabilita nebo ztuhlost šíje
5. Charakteristiky postraumatického poranění mozku, jako je větší počet příznaků postraumatického poranění mozku
6. Porucha vědomí, přítomnost extrakraniálních příznaků nebo abnormality na CT mozku
7. Primární bolesti hlavy v anamnéze, jako je např. migréna

několik dní), subakutně (např. prvních několik měsíců), nebo poté, co se PTH již stala perzistentní (tj. když PTH již byla přítomna po dobu nejméně 3 měsíců). Jednotlivé způsoby léčby mohou být více či méně účinné v závislosti na tom, kdy byly zahájeny, a to v závislosti na převažujícím mechanismu PTH. Níže je uveden přehled preferovaných metod léčby PTH na základě jeho primárního podtypu bolesti hlavy.

Tenzní typ PTH

Preferovaná léčba pro akutní epizodu tohoto typu bolesti hlavy jsou nesteroidní antirevmatika (Schoenen, 1995). V profylaktické léčbě jsou účinná tricyklická antidepresiva, účinnost prokázal i mirtazapin (Bettucci et al., 2006; Bendtsen et al., 2007).

PTH s fenotypem migrény

Při akutní atace se používají triptany či nesteroidní antirevmatika, profylaktická léčba se neliší od profylaktické léčby migrény (betablokátory, botulotoxin, monoklonální protilátky). U profylaktické léčby PTH s fenotypem migrény se nedoporučují protizáchvatové léky vzhledem k jejich negativnímu působení na soustředění a paměť, které mohou být kompromitovány již v důsledku mozkového traumatu.

Cervikogenní typ PTH

Benefit u cervikogenního typu prokázala myoskeletární medicína či fyzioterapie a rovněž lokální podání anestetika (Chaibi et Russell, 2012).

Diferenciální diagnóza

Diferenciální diagnóza posttraumatických bolestí hlavy je zobrazena v tabulce 3. Obecně

lze rozdělit na neurgentní a urgentní stavy (Tesler et al., 2024).

Prognóza

Ve studii Hoffmana a kol. 71 % pacientů hlásilo bolesti hlavy během prvního roku po středně těžkém nebo těžkém traumatickém poškození mozku. Bolesti hlavy při počátečním hodnocení hlásilo 46 % pacientů a 44 % pacientů hlásilo nové nebo perzistující bolesti hlavy při jednoročním sledování (Hoffman et al., 2011). Podobná studie uvádí, že 91 % pacientů po mírném traumatickém poškození mozku trpělo bolestmi hlavy. Kromě toho 54 % pacientů uvádělo bolesti hlavy při počátečním hodnocení a 58 % pacientů uvádělo bolesti hlavy jeden rok po úrazu (Lucas et al., 2014). PTH může být pro pacienty, kteří se vrací ke své původní pracovní profesi, značnou překážkou. Až 35 % pacientů s PTHA se po třech měsících nevrátí do zaměstnání (Ashina et al., 2019).

Rizikem u pacientů s PTH je rozvoj bolestí hlavy při nadužívání akutní analgetické medikace, zejména v případech, kdy se pacienti samoléčí, bez návštěv u lékaře. Vzhledem k možné chronicitě PTH je u pacientů zvýšené riziko vzniku závislosti na opioidech (Russo et al., 2014).

Tab. 3. Posttraumatické bolesti hlavy – diferenciální diagnóza

Neurgentní stavy	Urgentní stavy
Tenzní cefalea	Ischemická/hemoragická cévní mozková příhoda
Migréna	Aneuryzma
Kraniální neuralgie	Arteriální disekce
Cervikogenní bolesti hlavy	Hydrocefalus
Bolest hlavy z nadužívání analgetik	Mozkové nádory
	Temporální arteritida

Závěr

Posttraumatické bolesti hlavy vyžadují spolupráci mezioborového týmu zahrnujícího lékaře, farmaceuty a fyzioterapeuty. Protože mohou být značně omezující a mohou významně ovlivnit kvalitu života pacienta po úrazu, je nezbytné je správně diagnostikovat a léčit.

Pacienti, kteří prodělali traumatické poranění mozku, by měli být poučeni o možnosti vzniku PTH. Ačkoli tyto bolesti hlavy mohou být vysilující i dlouhodobé, existují možnosti léčby, které zahrnují behaviorální, farmakologické a intervenční postupy. Důležité je ujistění pacienta, že PTH není život ohrožující stav. Ačkoli pro PTH neexistuje konkrétní klinický obraz, pacienti a ošetřující tým by si měli být vědomi toho, že PTH může mít charakteristiky primárních a jiných sekundárních bolestí hlavy.

LITERATURA

- Andersen AM, Ashina H, Iljazi A, et al. Risk Factors for the Development of Post-Traumatic Headache Attributed to Traumatic Brain Injury: A Systematic Review. *Headache*. 2020;60(6):1066-1075.
- Ashina H, Iljazi A, Al-Khazali HM, et al. Persistent post-traumatic headache attributed to mild traumatic brain injury: Deep phenotyping and treatment patterns. *Cephalalgia*. 2020;40(6):554-564.
- Ashina H, Porreca F, Anderson T, et al. Post-traumatic headache: epidemiology and pathophysiological insights. *Nat Rev Neurol*. 2019;15(10):607-617.
- Bendtsen L, Buchgreitz L, Ashina S, Jensen R. Combination of low-dose mirtazapine and ibuprofen for prophylaxis of chronic tension-type headache. *Eur J Neurol*. 2007;14(2):187-93.
- Bettucci D, Testa L, Calzoni S, et al. Combination of tizanidine and amitriptyline in the prophylaxis of chronic tension-type headache: evaluation of efficacy and impact on quality of life. *J Headache Pain*. 2006;7(1):34-6.
- Couch JR, Bearss C. Chronic daily headache in posttrauma syndrome: relation to extent of head injury. *Headache*. 2001;41:559-564.
- Grangeon L, O'Connor E, Chan CK, et al. New insights in post-traumatic headache with cluster headache phenotype: a cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(6):572-579.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of

- Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38:1-211.
- Hoffman JM, Lucas S, Dikmen S, et al. Natural history of headache after traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2011;28(9):1719-25.
- Howard L, Schwedt TJ. Posttraumatic headache: recent progress. *Curr Opin Neurol*. 2020;33(3):316-322.
- Chaibi A, Russell MB. Manual therapies for cervicogenic headache: a systematic review. *J Headache Pain*. 2012;13(5):351-9.
- Larsen EL, Ashina H, Iljazi A, et al. Acute and preventive pharmacological treatment of post-traumatic headache: a systematic review. *J Headache Pain*. 2019;20(1):98.
- Lucas S, Hoffman JM, Bell KR, Dikmen S. A prospective study of prevalence and characterization of headache following mild traumatic brain injury. *Cephalalgia*. 2014;34(2):93-102.
- Matharu MJ, Goadsby PJ. Post-traumatic chronic paroxysmal hemicrania (CPH) with aura. *Neurology*. 2001;56(2):273-5.
- May A. Hints on Diagnosing and Treating Headache. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115(17):299-308.
- Nežádál T, Marková J, Bárťková A, et al. Mezinárodní klasifikace bolestí hlavy (IChD-3) – oficiální český překlad. *Cesk Slov Neurol N*. 2020; 83(2):145-152.
- Rasmussen BK, Olesen J. Symptomatic and nonsymptomatic headaches in a general population. *Neurology*. 1992; 42:1225-1231.
- Russo A, D'Onofrio F, Conte F, et al. Post-traumatic headaches: a clinical overview. *Neurol Sci*. 2014;35 Suppl 1:153-6.

- Seifert TD, Evans RW. Posttraumatic headache: A review. *Curr Pain Headache Rep*. 2010;14:292-298.
- Schoenen J. Guidelines for trials of drug treatments in tension-type headache. First edition: International Headache Society Committee on Clinical Trials. *Cephalalgia*. 1995;15(3):165-79.
- Silberstein SD, Holland S, Freitag F, et al. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology*. 2012;78(17):1337-45.
- Sufrinko A, McAllister-Deitrick J, Elbin RJ, et al. Family History of Migraine Associated With Posttraumatic Migraine Symptoms Following Sport-Related Concussion. *J Head Trauma Rehabil*. 2018;33(1):7-14.
- Tessler J, Horn LJ. Posttraumatic Headache. 2023 Jan 9. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
- Theeler BJ, Flynn FG, Erickson JC. Headaches after concussion in US soldiers returning from Iraq or Afghanistan. *Headache*. 2010;50(8):1262-72.
- Yilmaz T, Roks G, de Koning M, et al. Risk factors and outcomes associated with post-traumatic headache after mild traumatic brain injury. *Emerg Med J*. 2017;34(12):800-805.

17. valašsko-lašské neurologické symposium



7.–8. 11. 2025
Hotel Soláň, Karolinka

MÍSTO KONÁNÍ

Hotel Soláň

Bzové 339, 756 05 Karolinka



ODBORNÍ GARANTI AKCE

MUDr. Pavel Ressler, Ph.D.

MUDr. Bohdan Křupka, Ph.D.



POŘADATEL

Společnost SOLEN, s. r. o.

REGISTRAČNÍ POPLATEK

Registrace do 31. 8. 2025 **1 700 Kč**

Registrace do 2. 11. 2025 **2 000 Kč**

Registrace na místě **2 500 Kč**

Doprovodný program **950 Kč**

*Doprovodný program není financován
z prostředků farmaceutických společností,
které jsou partnery symposia.*

Poplatek zahrnuje: účast na odborném programu, doklad o absolvování vzdělávací akce, elektronickou verzi sborníku abstrakt, veškeré tiskové materiály, vstup na doprovodnou výstavu firem, občerstvení v době přestávek.



Více informací na www.vlms.cz →

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



PROGRAM

Pátek 7. 11. 2025

17.00 Slavnostní zahájení – prof. MUDr. Milan Brázdil, Ph.D., MUDr. Pavel Ressler, Ph.D., MUDr. Bohdan Křupka, Ph.D.

- Aktuální doporučení a trendy v sekundární prevenci ischemických CMP: děláme to všechno správně? – prof. MUDr. Daniel Šaňák, Ph.D.
- Chorea: od symptomu k diagnóze – prof. MUDr. Jan Roth, CSc.

Sobota 8. 11. 2025

- Polyneuropatie v ambulanci – a co s ní? – MUDr. Petr Ridzoň
- Myotonie – MUDr. Jana Junkerová
- Nelékařská mezioborová péče u Parkinsonovy choroby – MUDr. Pavel Ressler, Ph.D.
- Brachiální plexus – MUDr. Hynek Lachmann
- Maligní hypertermie – MUDr. Tereza Uhrová, Ph.D.
- Neurologie v praxi v Británii, co je jinak než u nás – MUDr. Václav Dostál
- Sepse – co se děje na neurologických JIP – MUDr. Michal Šenkyřík
- WORKSHOP – Právní problematika – JUDr. Ing. Lukáš Prudil, Ph.D.
- 15.00** Předpokládaný závěr symposia

Odborný program bude dále aktualizován.

SOLEN MEDICAL EDUCATION

Výživa u akutních stavů v neurologii

MUDr. Michal Šenkyřík

Interní gastroenterologická klinika, FN Brno a LF MU Brno

Akutní stavy v neurologické intenzivní péči představují heterogenní skupinu pacientů se zvýšeným nutričním rizikem nebo malnutricí při kombinaci základního neurologického onemocnění a komplikací vyplývajících z akutního stavu. Správně aplikovaná enterální a parenterální výživa zmírňují rozvoj a následky stresové malnutrice v akutním stavu. Akcentován je význam nutriční podpory a fyzioterapie ve stadiu rekonvalescence. Následky prožitého kritického stavu mohou přetrvávat měsíce až roky po primárním infarktu, nezávisle na vlastním neurologickém onemocnění.

Klíčová slova: kritická onemocnění, podvýživa, enterální výživa, parenterální výživa.

Nutrition in acute neurological conditions

Acute illness in neurological intensive care represent a heterogeneous group of patients with increased nutritional risk or malnutrition with a combination of underlying neurological disease and complications resulting from the acute illness. Correctly applied enteral and parenteral nutrition mitigates the development and consequences of stress malnutrition in an acute state. The importance of nutritional support and physiotherapy in the recovery stage is emphasized. The consequences of the experienced critically ill can persist for months to years after the primary stroke, independently of the actual neurological disease.

Key words: critical illness, malnutrition, enteral nutrition, parenteral nutrition.

Úvod

Pacienti na neurologických jednotkách intenzivní péče tvoří heterogenní skupinu pacientů. Jedná se o nemocné s primárně neurologickým onemocněním – akutním či zhoršeným chronickým, u nichž došlo k deterioraci životních funkcí, a o pacienty s rozvojem akutních, život ohrožujících, komplikací, provázejících jejich základní nemocnění nebo přítomné komorbidit.

Nemoci centrálního nervového systému (CNS) vedou k malnutrici přímo (anorexie, dysfagie) nebo nepřímo (komplikace – infekce, např. aspirační bronchopneumonie). Navíc, některé neurologické stavy (kraniotrauma, křeče) zvyšují energetickou potřebu až o 100–200 % základního energetického výdeje (ZEV). Nezanedbatelný může být také vliv podávané medikace (kortikoidy, manitol) na katabolismus s či hydromineralní bilanci.

Následkem neurologických onemocnění mohou být také stavy ovlivňující homeostázu vnitřního prostředí (hyper/hypoglykemie, syndrom inadekvátní sekrece antidiuretického hormonu, SIADH, nebo syndrom cerebrálně podmíněné ztráty soli, CSWS).

Akutní podvýživou jsou ohroženi zejména pacienti po prodělané cévní mozkové příhodě a kranio-cerebrálním traumatu. Poruchy polykání jsou nejčastější u pacientů s neurodegenerativním onemocněním. U všech pacientů se mohou kombinovat poruchy hybnosti, chování a kognitivních funkcí ovlivňující příjem stravy, výdej energie, sebeobsluhu a spolupráci. Poškození CNS může ovlivňovat vyprazdňování žaludku i motilitu ostatního gastrointestinálního traktu (GIT). Přehled nejčastějších neurologických stavů spojených s nutností podávání nutriční podpory je uveden v tabulce 1.

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.* 2025;26(3):234-238

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.083>

Článek přijat redakcí: 6. 10. 2024

Článek přijat k publikaci: 8. 12. 2024

MUDr. Michal Šenkyřík

michalsenkyrik@hotmail.com

Nutriční screening a stratifikace nemocných

Kriticky nemocní a neurochirurgičtí pacienti jsou ve velkém nutričním riziku pro hyperkatabolismus (viz známý příklad Cushingových vředů jako propojení mezi tíží katabolického stavu a stresu GIT, kdy zvýšení intrakraniálního tlaku vede ke stimulaci vagu, a tím ke kyselé žaludeční sekreci s rizikem krvácení vředových lézí gastroduodena).

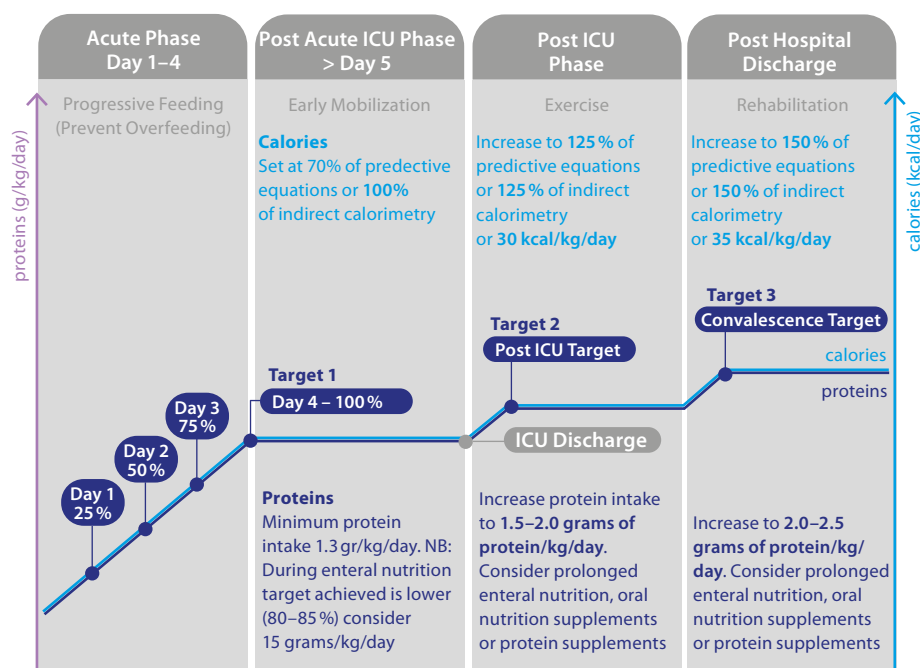
Nutriční screening jen málo zohledňuje neurologický stav pacienta, a proto je jeho použití na jednotkách intenzivní péče (JIP) limitované. Z pohledu nutriční péče je třeba každého pacienta přijatého na JIP považovat za nutričně rizikového.

Důležitá je vstupní stratifikace nutričního stavu pacienta. Klademe si následující otázky: 1) Je již vstupně přítomná malnutrice nebo jiný nutriční deficit a z jakého důvodu (porucha příjmu potravy, zvýšené ztráty, alkoholismus, demence aj.)? 2) Vede akutní stav k malnutrici přímo (anorexie, dysfagie) nebo přítomnými komplikacemi (infekt)? 3) Jde o akutní nebo chronické neurologické onemocnění (jaký byl výchozí stav před hospitalizací, došlo k progresi v posledních týdnech/měsících, jaká byla prognóza před hospitalizací)? Zjištěné údaje nám pomůžou uvědomit si, do jaké výchozí fáze pacienta chceme navrátit (imobilní, s dopomocí, plně aktivní, sociální instituce/domov). U chronických, akutnímu stavu předcházejících, neurologických onemocnění je vhodné znát kromě objektivního neurologického stavu, také schopnost se najíst, polykat stravu a tekutiny, případně druhy a textury stravy, které byly pacientem tolerovány. Významný je předcházející nízký body mass index (BMI) nebo nechtěný váhový úbytek (> 5 % původní váhy za 3 měsíce, resp. > 10 % za 6 měsíců). U některých diagnóz (např. Parkinsonova nemoc) si musíme uvědomit přítomnost komplikujících faktorů, i když na ně pacient (pokud je při vědomí) neupozorňuje, jako jsou např. porucha polykání, zpomalená evakuace žaludku nebo těžká obstrukce u parkinsonika.

Kalkulace nutriční potřeby a realizace nutriční podpory

Kalkulaci nutriční potřeby pacienta můžeme provádět prostým výpočtem na ideální váhu pacienta (IBW), což je v běžné praxi zcela

Obr. 1. Model stupňovitěho navyšování nutriční podpory (kopie: Van Zanten ARH, De Waele E, Wischmeyer PE. Nutrition therapy and critical illness: practical guidance for the ICU, post-ICU, and long-term convalescence phases. Crit Care. 2019 Nov 21;23(1):368)



dostačující. Použití rovnic (Harris-Benedictovy ev. jiných) je obvykle zdržující a méně využíváné. Autoritami je dnes doporučováno užití indirektní kalorimetrie, prováděné po stabilizaci nemocného a potom v několika denních odstupech. Neurologické diagnózy může provázet extrémně těžký katabolismus se ztrátami bílkovin, proto je racionální v indikovaných případech neváhat se zahájením nutriční podpory. Stavy po kraniotraumatu a záchvaty záškubů či křečí mohou vyžadovat navýšení až na 130–200 % ZEV.

Aplikace nutriční podpory musí vycházet ze vstupní stratifikace nemocného a fáze akutního stavu. Překonány jsou koncepty permissivního underfeedingu a úvodního overfeedingu, které se ukázaly jako škodlivé. Je třeba akceptovat skutečnost, že jistý katabolismus je úvodem akutního stavu fyziologický a neměnný i přes veškeré snahy o zevní intervenci. V prvních dnech po inzultu pochází 50–75 % energie (E) z endogenních zdrojů (aktivace glykogenolýzy, glukoneogenéze) a nadměrná dodávka energetických substrátů organismus neefektivně zatěžuje (hyperglykemie potencionovaná akcentovanou periferní inzulinovou rezistencí, glykosurie se ztrátami tekutin, hepatopatie). Bohužel ani fortifikace zevně dodávaných bílkovin (B) není úvodem kritického stavu benefiční pro inhibici autofagie,

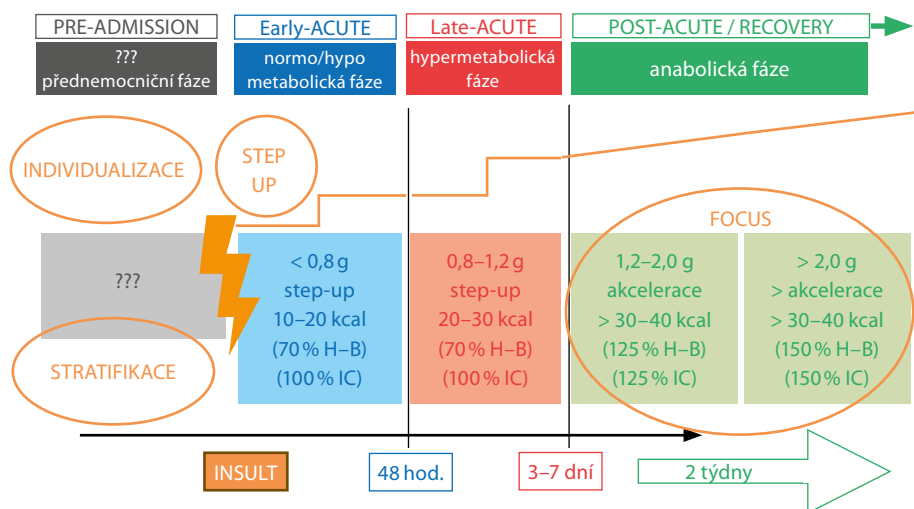
Obr. 1. Přehled nejčastějších neurologických stavů spojených s nutností podávání nutriční podpory (dle: Zadák Z. Nutriční podpora u neurologických pacientů. in: Zadák Z. Výživa v intenzivní péči. Praha, Grada 2008, ISBN 978-80-247-2844-5)

- kraniotrauma a poranění míchy
- neuroinfekce
- amyotrofická laterální skleróza
- roztroušená skleróza
- cerebrovaskulární mozkové příhody
- myasthenia gravis
- Parkinsonova nemoc
- Alzheimerova demence
- syndrom Guillain-Barré
- dysfagie různé etiologie

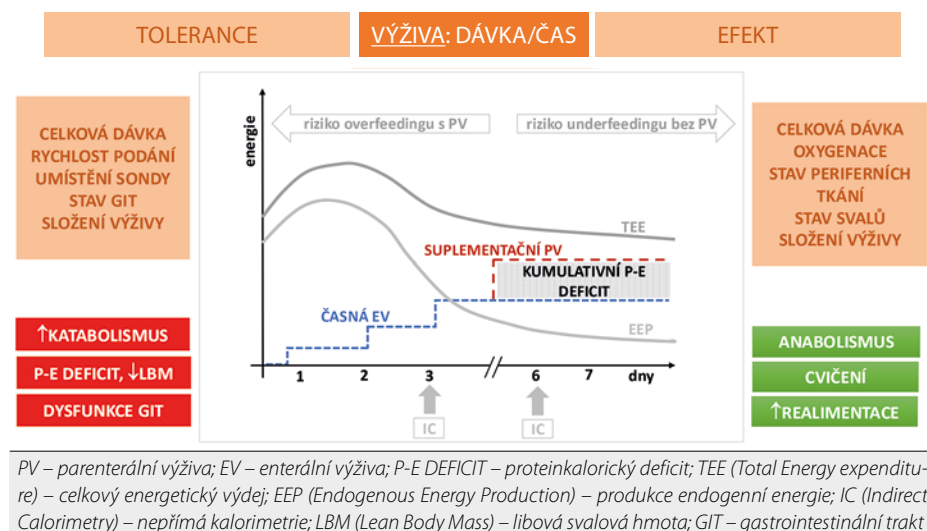
nezbytné k fungování organismu. Na straně druhé nedostatečná a pozdě zahájená podpora výživy vede k devastaci svalových zásob, zhoršení imunity, hojení a horším následkům kritického stavu, včetně jeho dlouhodobého přežití.

Nutriční podpora by proto měla respektovat přirozený vývoj nemoci a být nasazována až po úvodní 24–48 hod. trvající stabilizaci akutní fáze v redukované dávce (E: 10–15 kcal/kg/d, B: 0,8 g/kg/d) s postupným navyšováním (step up) během dalších 3–5 dnů k cílové dávce (E: 20–25 kcal/kg/d, B: 1,2 g/kg/d, není-li dávka omezena orgánovým selháním ledvin, jater apod.) (Obr. 1). Prioritní cesta podání je enterální, m. j. pro příznivý vliv na imunitní systém (GALT, gut associated lymphoid tissue) a mikrobiom GIT.

Obr. 2. Schematické znázornění strategie nutriční podpory v akutním stavu (upraveno podle Reintam Blaser A, Starkops J, Alhazzani W, et al. Early enteral nutrition in critically ill patients: ESICM clinical practice guidelines. *Intensive Care Med.* 2017;43:380-398)



Obr. 3. Faktory proteinkalorického deficitu kriticky nemocných (upraveno podle Oshima T, Berger MM, De Waele E, et al. Indirect calorimetry in nutritional therapy. A position paper by the ICALIC study group. *Clin Nutr.* 2017 Jun;36(3):651-662)



Pokud však 5.–7. den nedosáhneme cílové dávky enterální cestou, měli bychom přidávat suplementární parenterální výživu. Někteří pacienti s kontraindikací enterálního podání či intolerancí enterální výživy potřebují kompletní parenterální výživu. I když v této fázi nejsou přesvědčivá data o typu a intenzitě cvičení, je správné denní přerušování analgesie a zahájit pasivní i aktivní rehabilitace pacienta.

V anabolické fázi, jejíž nástup je u každého pacienta individuální a rozpoznání někdy obtížné (zlepšování celkového stavu pacienta, odmočování tekutin, zvyšující se spotřeba kaloria a fosforu – tzv. „pozitivní refeeding syndrom“), bude proteinkalorická potřeba

jedince již vyšší (E: 25–35 kcal/kg/d, B: 1,2–2,0 g/kg/d) za intenzivní fyzioterapie. Obrázek 2 schematicky ukazuje navýšování dávky proteinkalorické podpory v akutním stavu.

Problematické může být nasazování podpory u nestandardních pacientů. Při akutním selhání ledvin volíme mezi restrikcí a zhoršením katabolismu a zátěží nutričními substráty s potřebou frekventnější extrakorporální eliminace. Upřednostňována je v takovém případě řádná denní dávka výživy s pravidelnou hemodialýzou a dávkou proteinu 1,2–1,5 g/kg/d. U jaterního selhání je třeba opatrnosti kvůli jaterní encefalopatii, kdy obvykle nepřekračujeme dávku proteinu 1,0 g/kg/d, jinak ponecháváme 1,2 g/kg/d.

U pacientů s nízkým BMI kalkulujeme sice cílovou dávku na ideální hmotnost, ale zahajujeme redukovane na mírně navýšenou aktuální hmotnost pro významné riziko refeeding syndromu. Naopak u obezních použijeme dávku energie na ideální hmotnost, ale proteiny navýšujeme přes 2 g/kgBW/d, není-li orgánové omezení.

Jak již bylo zmíněno, nutriční podporu zahajujeme preferenčně enterální cestou. Využit můžeme nasogastrickou sondu (NGS), zaváděnou u ventilovaných pacientů, do které je možné bolusové nebo kontinuální podání za kontroly gastrických zbytků (i když význam jejich měření v akutním stavu je diskutabilní, z hlediska tolerance výživy v GIT je tato informace cenná). Stav s poruchou evakuace žaludku je možné obejít zavedením nasojejunální sondy (NJS), zaplavané nebo endoskopicky zatažené za Treitzovu řasu v prevenci aspirace, případně zavedením biluminální sondy k současné žaludeční drenáži. Enterální výživa do NJS kape kontinuálně ze sterilních kaudel a lze ji využít k noční aplikaci EV při denním rozjídání nemocného. Obecně platí, že pokud pacient může přijímat dietu nebo sipping perorálně, mají mu být nabídnuty. U pacientů po proběhlém kritickém stavu a zvl. u neurologických, je před zahájením realimentace doporučován alespoň screeningový test k vyloučení orofaryngeální dysfagie (GUSS, Gugging Swallowing Screen, resp. GUSS-ICU časně po extubaci), případně provedení flexibilního endoskopického vyšetření jícnu (FEES). Vhodné je pokračování sondové výživy až do úplné realimentace. U stavů, kdy je již po překlenutí úvodní fáze zřejmě trvalá dependence na arteficiálním krmení (např. vigilní kóma), můžeme indikovat časně zavedení perkutánní endoskopické gastrostomie (PEG) dříve než za doporučovaných 4–6 týdnů. Obecně je třeba se vyhnout interakcím podávané výživy a léků při aplikaci do sondy. U některých medikamentů je třeba dbát, aby podávaná výživa nesnižovala efekt léčby (aplikace antiparkinsonik do žaludku/jejuna). Za standardní považujeme používání přípravků enterální výživy při jakémkoliv nutriční podpoře poskytované prostřednictvím sondy. Připravovaná (mixovaná) kuchyňská dieta je nutričně nekompletní, komplikovaná pro podávání a nesterilní, a proto nemá být používána.

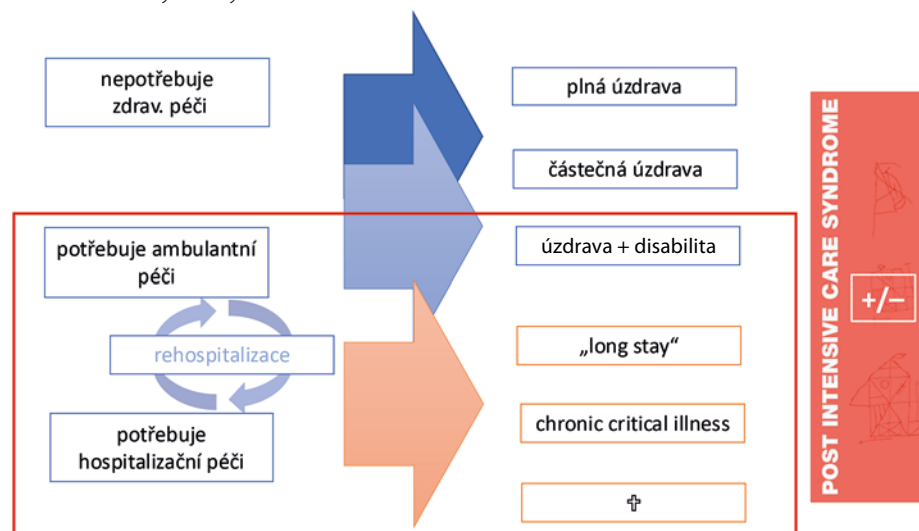
Přípravky enterální výživy je třeba odlišovat. Úvodem zcela postačuje standardní polymerní EV. Pokud chceme dosáhnout deklarovaných nutričních cílů, pak obvykle k dosažení plné nutriční podpory musíme použít přípravky vysokoproteinové. V rekonvalescenční fázi jsou preferovány přípravky vysokokalorické a vysokoproteinové. V případě intolerance polymerních formulí můžeme, kromě symptomatických opatření, vyzkoušet oligomerní EV. I když je start EV zatížen zhoršenou tolerancí, je třeba opakovaně podávání zkoušet, protože až 80 % intenzivně léčených pacientů má potenciál dostat EV. V případě nemožnosti podání efektivní dávky EV (není-li přímo kontraindikována) je třeba se pokusit ponechat alespoň udržovací dávku 250–500 ml standardního přípravku denně pro benefit na GIT („trofická“ dávka EV). Je třeba se vyvarovat startu EV v situaci těžké hemodynamické nestability (riziko ischemie jejuny), naopak u stabilizovaného pacienta na nízké dávce katecholaminu není podání EV kontraindikováno.

Parenterální výživu aplikujeme do dočasných centrálních žilních katetrů s přísně kontrolovanou pozicí špičky katetru v kavoatriální junkci (u ev. vstupů vedených z třísla co nejbližší kavoatriálnímu přechodu). Při predikci parenterální nutriční podpory trvající déle než 10–14 dní, resp. při první výměně dočasného centrálního žilního katetru z této indikace je doporučeno zavedení střednědobého žilního vstupu PICC (periferně inzerovaný, centrální žilní katetr).

Podobně jako u EV, i zde v akutních stavech preferujeme vaky PV určené do centrální žíly a se stresovým poměrem živin (protein to caloric ratio < 100 kcal : 1 g dusíku, odp. 6,25 g bílkovin). Recentní studie v intenzivní medicíně prokazují, že správně indikovaná a podaná suplementační PV neškodí, naopak je v situacích významné dysfunkce GIT jedinou možnou cestou adekvátního nutričního zajištění pacienta (čím těžší je stav a poškození GIT, tím větší bude potřeba PV podpory).

Kompletní nutriční zajištění představuje i podávání mikronutrientů. Ty jsou obsaženy v přípravcích EV a pokud je denní dávka dostatečná (> 1 500 ml běžného polymerního přípravku), nemusí být arteficiálně hrazena. Do vaků PV jsou před aplikací rutinně přidá-

Obr. 4. Následky kritických stavů



vány doporučené denní dávky vitaminů (např. přípravky Viant, Cernevit, Soluvit + Vitalipid aj.) a stopových prvků (přípravky Nutryelt, Addaven aj.). Dosavadní poznatky v nutriční kriticky nemocných neopravňují k rutinnímu použití imunonutrice (terapeutické dávky glutaminu, ω-3 mastných kyselin aj.), i když některé selektované podskupiny pacientů můžou z těchto profitovat.

Monitorace nutriční podpory je v akutním stavu obtížná. Kromě již zmíněné indirektní kalorimetrie je využití např. antropometrie (váha) nebo laboratorních parametrů (urea, kreatinin, minerály, vč. fosforu a hořčíku, jaterní testy, albumin, prealbumin, C-reaktivní protein, glykemie, cholesterol a triglyceridy, odpady dusíku v moči aj.) limitováno průběhem akutního stavu. Hodnotit bychom vždy měli klinický stav a dynamiku sledovaných parametrů, nikoli pouze čísla. Ještě obtížnější je hodnocení objemu a funkce svalové hmoty u často imobilizovaného pacienta. Příslibem může být např. kvantifikace svalové hmoty pomocí bed-side ultrasonografie vybraných svalů. Nezbytnou součástí je i denní zpětný audit podávané výživy v prevenci narůstání proteinkalorického deficitu pacienta za jeho pobytu na jednotce intenzivní péče (Obr. 3).

Nutriční podpora v období rekonvalescence

I když většina prací zabývajících se nutriční v intenzivní medicíně byla fokusována na úvodních 14 dní kritického stavu, je pro přežití a dlouhodobou prognózu stejně (ne-li více) významný průběh rekonvalescence.

Bohužel se pacient v této fázi často nachází na standardním oddělení, kde je obecně nižší úroveň nutriční podpory i rehabilitace, často provázené zrušením centrálního žilního vstupu nebo enterální sondy. Navíc dochází k insuficientnímu předání informací z jednotky intenzivní péče na oddělení. Podobně tristní bývá propuštění pacienta do domácí péče, kde zajištění následné dispenzarizace (post-ICU ambulance, nutriční ambulance, interní ambulance apod.) je v našich poměrech spíše výjimečné.

Pacienty a jejich příbuzné je třeba obecně edukovat o významu výživy („naučit správně jíst“), nejlépe přítomným nutričním terapeutem. Nutriční potřeby v rekonvalescenci přesahují 100 % původního cíle (až 1,7 ZEV, resp. 35–40 kcal/kg/d, 1,5–2,5 g B/kg/d), proto prakticky každý pacient, který překonal kritický stav, profituje z přidaného sippingu (dnes široké portfolio přípravků různých chutí, vč. odlehčených džusových, resp. krémových pudingových formy). Zde je prostor pro obohacení stravy větvenými aminokyselinami, resp. hydroxymethylbutyrátem, kreatinem, karnitinem a jinými, vhodně dávkovanými nutričními doplňky, vč. dostatečné dávky vitaminu D. Je třeba zintenzivnit aerobní i odporové cviky („naučit správně cvičit“), nejlépe pod vedením fyzioterapeuta, v indikovaných případech (absence zánětu, dostatečný přísun výživy, aktivní cvičení) lze zvážit i přechodné podání anabolických hormonů. V případě orofaryngeální dysfagie je nezbytná součinnost logopeda. Nezřídka je nutná psychologická podpora, medikace

a analgetizace v rámci prožitého akutního stavu (post traumatic stress disorder, v rámci post intensive care syndrome) (Obr. 4).

Závěr

Mozek tvoří pouze 2–3 % celkové tělesné hmotnosti (1 500 g), ale spotřebovává 20 % srdečního výdeje, 20 % kyslíkové potřeby a 25 % dodávky glukózy, na které je dominantně závislý (nemá zásoby glykogenu). Onemocnění postihující CNS představují hy-

perkatabolický stav se zvýšením stresových hormonů a proinflammatorních cytokinů, který je spojen se zvýšenou morbiditou a mortalitou. Nutriční podpora nemůže ovlivnit průběh základního onemocnění, ale její včasná, správná a cílená indikace může zmírnit tíži a následky prožitého stavu. Stratifikace pacientů, individualizace nutriční podpory a její postupné navyšování (step up) s preferencí enterální cesty a případně vhodně podanou doplňkovou parenterální výživou představují

základní principy moderní nutriční podpory. Fokus nutriční podpory a rehabilitace se však posouvá do období rekonvalescence pacienta, které může být různě dlouhé a nemusí vést k jeho plné úzdavě, soběstačnosti a funkční výkonnosti, a to nezávisle na typu nebo stupni neurologického poškození. Vzhledem k investovaným nákladům na intenzivní léčbu a potřebám pacienta po propuštění je žádoucí dispenzarizace pacienta i po jeho propuštění (post-ICU ambulance).

LITERATURA

1. Burgos R, Bretón I, Cereda E, et al. ESPEN guideline clinical nutrition in neurology. *Clin Nutr.* 2018;37:354-396.
2. Cushing H. Peptic ulcers and the interbrain. *Surg Gynecol Obstet.* 1932;55:1-34.
3. DeWaele E, Jakubowski JR, Stocker R, Wischmeyer PE. Review of evolution and current status of protein requirements and provision in acute illness and critical care. *Clin Nutr.* 2021;40(5):2958-2973.
4. Jonkers-Schulten CF, Camio ME. Nutritional therapy for neurological disorders. in: Sobotka L (editor), *Basics in Clinical Nutrition*, Fifth Edition, Praha, Galén 2019, ISBN 978-80-7492-427-9.
5. Klempíř J, Brožová K, Höschlová N. Výživa v neurologii. in: Kohout P (editor), *Klinická výživa*, Praha, Galén 2021, ISBN 978-80-1492-555-9.

6. Kopp Lugli A. Medical Nutrition Therapy in Critically Ill Patients Treated on Intensive and Intermediate Care Units: A Literature Review. *J Clin Med.* 2019;8(9):1395.
7. Matejovic M, Huet O, Dams K, et al. Medical nutrition therapy and clinical outcomes in critically ill adults: a European multinational, prospective observational cohort study (EuroPN). *Crit Care.* 2022;26(1):143.
8. McClave S, Taylor BE, Martindale RG, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2016;40(2):159-211.
9. Oshima T, Berger MM, De Waele E, et al. Indirect calorimetry in nutritional therapy. A position paper by the ICAALC study group. *Clin Nutr.* 2017;36(3):651-662.

10. Preiser JC. Metabolic response to the stress of critical illness. *Br J Anaesth.* 2014 Dec;113(6):945-54.
11. Reintam Blaser A, Berger MM. Early or Late Feeding after ICU Admission? *Nutrients.* 2017;9(12):1278.
12. Reintam Blaser A, Starkopf J, Alhazzani W, et al. Early enteral nutrition in critically ill patients: ESICM clinical practice guidelines. *Intensive Care Med.* 2017;43:380-398.
13. Singer P, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr.* 2019;38:48-79.
14. Van Zanten ARH, De Waele E, Wischmeyer PE. Nutrition therapy and critical illness; practical guidance for the ICU, post-ICU, and long-term convalescence phases. *Crit Care.* 2019;23(1):368.
15. Zadák Z. Nutriční podpora u neurologických pacientů. in: Zadák Z, *Výživa v intenzivní péči*, Praha, Grada 2008, ISBN 978-80-247-2844-5.

ON-LINE KURZ

On-line kurz pro praktické neurology

1 2025

OBSAH KURZU

- ▶ Revidovaná McDonaldova kritéria 2024 – doc. MUDr. Jana Lízrová Preiningerová, Ph.D.
- ▶ Význam sběru dat z klinické praxe – real-world evidence – zaměřeno na bezpečnost – prof. Helmut Butzkueven, MBBS, FRACP, PhD
- ▶ Perorální kladribin – nová data z observačních studií prezentovaná na kongrese ECTRIMS 2024 – doc. MUDr. Pavel Hradílek, Ph.D.
- ▶ Jak sbíráme data v České republice – národní registr ReMuS prof. MUDr. Dana Horáková, Ph.D.

ODBOBNÝ GARANT:

prof. MUDr. Eva Kubala Havrdová, CSc.
Neurologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

POŘADATEL:

SOLEN, s. r. o., ve spolupráci
s Neurologickou klinikou 1. LF UK a VFN v Praze

POČET
KREDITŮ **2**

Registrace
ZDARMA

TERMÍN
duben 2025
až březen 2026
dostupný na
online.solen.cz





22. symposium praktické neurologie

5.–6. 6. 2025
BRNO

22. ročník Symposia praktické neurologie navštívilo téměř 350 odborníků



Letošní 22. ročník Symposia praktické neurologie zahájil **prof. MUDr. Robert Rusina, Ph.D.**, současný předseda redakční rady Neurologie pro praxi. V úvodu vyzdvihl osobnost prof. MUDr. Ivana Rektora, CSc., který stál u zrodu nejen samotného časopisu, ale také s ním spojených vzdělávacích akcí.



Mezi velmi pozitivně hodnocené přednášky patřila sdělení věnovaná **markerům demence**. Přednášející se zaměřili na možnosti diagnostiky Alzheimerovy nemoci, přiblížili současné metody zobrazování a genetického testování a zdůraznili význam neuropsychologického hodnocení. O sestavení přednášek se postarala **prof. MUDr. Irena Rektorová, Ph.D.** (u řečnického pultu).



Příjemným zpestřením čtvrtěčního odborného programu byl **křest knihy Neuromuskulární choroby v kazuistikách** autorů prof. MUDr. Ivany Štětkařové, CSc. (druhá zleva), a doc. MUDr. Edvarda Ehlera, CSc. (druhý zprava).



Paralelně s odborným programem probíhal ve čtvrtek odpoledne workshop věnovaný problematice **Status epilepticus**.



Hypertenze, kardiomyopatie u neurologických onemocnění a kardiovaskulární nežádoucí účinky neurologických léčiv – **to byla hlavní témata přednášek bloku neurokardiologie, který sestavila prof. MUDr. Ivana Štětkařová, CSc.** (vlevo).



Ve čtvrtek v podvečer jsme pro vás, stejně jako v předchozích letech, připravili **soutěžní blok kazuistik**. Do soutěže se přihlásilo osm mladých lékařů. Účastníci symposia jako **nejlepší sdělení** zvolili práci autorského kolektivu MUDr. Hany Záhumenské, MUDr. Ivy Šrotové, Ph.D., MUDr. Martina Plevka, MUDr. Václava Vybíhala, Ph.D., a MUDr. Marka Michalce, Ph.D., s názvem „**Koincidence idiopatické intrakraniální hypertenze a roztroušené sklerózy**“.



Ani letošní ročník Symposia nebyl ochuzen o předání **Ceny Arnolda Picka za nejlepší sdělení z praxe publikované v Neurologii pro praxi**. Cenu Arnolda Picka za rok 2024 získala **MUDr. Šárka Kopečková** (uprostřed) za publikaci **Tuberkulom, nebo tuberkulózní absces?**

Základní informace o akci

Termín: 5.–6. 6. 2025

Místo konání: Hotel International, Brno

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

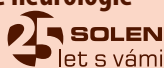
Registrovaní účastníci: 348

Počet vystavujících firem: 26

Odborný program

- » Prionová onemocnění
- » Neuropatologie
- » Markery demence
- » Terapie a zkušenosti s léčbou roztroušené sklerózy
- » Kontroverze: Vícečetná patologie u neurodegenerativních onemocnění
- » Neurokardiologie
- » Soutěžní blok kazuistik
- » Varia
- » Pumpové systémy v terapii neurologických poruch
- » Z historie neurologie
- » Workshop Status epilepticus

**Těšíme se na viděnou na
23. symposiu praktické neurologie
v Brně ve dnech
11.–12. 6. 2026.**



ZLATÍ PARTNEŘI



STŘÍBRNÍ PARTNEŘI



Děkujeme všem partnerům za spoluúčast
na realizaci tohoto Symposia.

Úzkostné poruchy pri epilepsii

MUDr. Dominika Jarčušková, PhD.¹, MUDr. Aneta Bednářová, PhD.²

¹1. psychiatrická klinika, Lekárska fakulta UPJŠ v Košiciach, Univerzitná nemocnica L. Pasteura, Košice

²2. psychiatrická klinika, Lekárska fakulta UPJŠ v Košiciach, Univerzitná nemocnica L. Pasteura, Košice

Psychiatrické komorbidity epilepsie, medzi ktoré patria aj úzkostné poruchy, majú vysokú prevalenciu a obrovský vplyv na životy pacientov. Tieto poruchy sa prejavujú emočnými zmenami, telesnými príznakmi a zmenami kognitívnych funkcií. Ich vzťah s epilepsiou je bidirektálny, čo je spôsobené podobnými neurobiologickými korelátmi oboch ochorení. Ich liečba je založená na kombinácii režimových opatrení, psycho-terapie a farmakologickej medikácie. Cieľom tejto práce je popísať anxiózne poruchy u pacientov s epilepsiou, poukázať na ich prevalenciu, neurobiologické koreláty, ich vplyv na kvalitu života pacientov, diagnostické a terapeutické možnosti.

Kľúčové slová: úzkosť, epilepsia, kvalita života, antidepresíva, neurobiológia úzkosti.

Anxiety disorders in epilepsy

Psychiatric comorbidities of epilepsy, including anxiety disorders, have a high prevalence and massive impact on the daily lives of patients. These disorders manifest through emotional and physical changes and can influence patients' cognitive skills. They have a bidirectional relationship with epilepsy, caused by similar neurobiological correlates of both disorders. Their treatment is based on combining changes in patients' daily life, pharmacotherapy, and psychotherapy. This paper aims to review anxiety disorders in patients with epilepsy, discussing their prevalence, neurobiological correlates, their influence on the quality of life in patients, their diagnosis, and treatment strategies.

Key words: anxiety, epilepsy, quality of life, anti-depressive medication, neurobiology of anxiety.

Úvod

Psychiatrické komorbidity sú dôležité komorbidity epilepsie, nielen preto, že majú vysokú prevalenciu, ale aj preto, že majú obrovský vplyv na životy pacientov. Prítomnosti úzkosti u pacientov s epilepsiou (ďalej len PWE, People with epilepsy) sa neprikladá dostatočná pozornosť (Brandt et al., 2016).

Úzkostné poruchy sú skupinou duševných ochorení prejavujúcich sa nadmerným, nereálnym strachom, pričom jeho príčina nemusí byť stále známa, ktorý môže zasahovať do vzťahov a každodenných činností. Na emočnej rovine sa tieto poruchy manifestujú ako panika, strach, nepokoj, ktorý je neprimeraný situácii. Telesné príznaky úzkosti sú búšenie srdca, sucho v ústach, studené, spotené, ne-

citlivé alebo trpnúce ruky a nohy, napäté svaly, problémy so spánkom, neschopnosť zostať pokojný a vyrovnaný, dýchavičnosť, nevoľnosť, závrat. Častokrát zasahuje aj do kognitívnych procesov, jedinec môže mať problémy s nadmernými obavami, či neschopnosťou sústrediť sa (Penninx et al., 2021).

Prevalencia

Symptómy úzkosti sú častejšie u PWE ako u bežnej populácie. U dospeljej populácie bola prítomnosť anxiety u pacientov s epilepsiou 11 – 50 % v závislosti od študovanej populácie a využitej metodiky na meranie úzkosti (Beyenburg et al., 2005).

V štúdií vykonanej na Slovenskej populácii pacientov s epilepsiou bolo vyšetrených 206

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.* 2025;26(3):240-243

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.061>

Článek přijat redakcí: 18. 6. 2024

Článek přijat k publikaci: 10. 9. 2024

MUDr. Dominika Jarčušková, PhD.

dominika.jarcuskova@upjs.sk

pacientov, pričom prítomnosť úzkosti bola hodnotená pomocou Beckovho dotazníku úzkosti. Prítomnosť stredne ťažkého až ťažkého stupňa úzkosti sa našla u 37 % pacientov (Jarčuškova et al., 2020).

Etiológia, patogenéza

Úzkosť je častou komorbiditou epilepsie, najmä epilepsie temporálneho laloka (TLE), keď sa vyskytuje u viac ako polovice pacientov. Častejšie sa vyskytuje pri TLE s hipokampálnou sklerózou a s farmakorezistenciou. Úzky vzťah medzi TLE a psychiatrickými znakmi by mal viesť k zváženiu spoločnej patofyziológie, ktorá by mohla byť základom týchto porúch. Predpokladá sa, že úzkosť a TLE majú podobnú fyziopatológiu so spoločným postihnutím hlavne hipokampu a amygdaly (Vinti a kol. 2021). Amygdala a hipokampus hrajú dôležitú úlohu v neurobiológii epilepsie a úzkosti. Je to podporené tiež bidirektálnym vzťahom úzkosti a epilepsie, teda nielenže úzkosť často vzniká po epilepsii, ale môže toto ochorenie často predchádzať (Hesdorffer et al., 2006). Jedno vysvetlenie pre tento vzťah je úloha, akú hráje serotonín v oboch ochoreniach (Kanner, 2009).

Amygdala je centrom prežívania strachu, je zodpovedná za vznik autonómnych a endokrinných odpovedí na strach a je tiež zodpovedná vo vyhýbavom správaní ako odpoveď na strach (Stahl, 2003). Spojenie medzi amygdalou a periaquidukálnou šedou hmotou sa podieľa na vyhýbavom správaní a reakciách na strach. Hipokampus je dôležitý pri opätovnom prežívaní strachu (Vinti a kol. 2021). Aktivácia strachových dráh je kľúčová vo vysvetľovaní symptómov úzkostných porúch a znížená odpoveď neurónov môže teoreticky zlepšiť klinický obraz (Stahl, 2003; Rogawski et al., 2004). Tento priebeh je v mnohom podobný s excesívnym výbojom typickým pre epileptické neuróny, čo môže vysvetliť prečo antikonvulzanty (ako BDZ) majú anxiolytické vlastnosti (Mula et al., 2007). Potenciácia GABA-ergickej inhibície a modulácia kalciových kanálov je dôležitá pri rozvoji úzkosti (Stahl, 2003; Mula et al., 2007).

Predpokladá sa, že ochorenia majú spoločné genetické pozadie, keďže prvostupňový príbuzný ľudí s epilepsiou majú výskyt úzkostných porúch od 30 do 60 %. Zatiaľ však nebola skúmaná genetická korelácia medzi úzkosťou a epilepsiou (Cambell a kol. 2020).

Obr. 1. Škála GAD-7 (dľa Šlepecký a kol.)

Ako často Vás počas uplynulých 14 dní trápila niektorá z nasledujúcich ťažkostí?	Vôbec nie	Niektoré dni	Viac než polovicu dní	Takmer každý deň
1. Nervozita, úzkosť, pocit, že ste v koncoch s nervami	0	1	2	3
2. Neschopnosť prestať si robiť starosti alebo dostať ich pod kontrolu	0	1	2	3
3. Prehnané starosti o rôzne veci	0	1	2	3
4. Ťažkosti s uvoľnením sa	0	1	2	3
5. Taký nepokoj, až bolo ťažké zostať pokojne sedieť	0	1	2	3
6. Lahko ste sa rozčúlili alebo podráždili	0	1	2	3
7. Strach, ako keby sa malo prihodiť niečo hrozné	0	1	2	3

Použitie niektorých antikonvulzív, ako sú felbamát a levetiracetam, zvyšuje prevalenciu úzkostných porúch a zhoršuje úzkosť. Lieky ako gabapentín, levetiracetam a zonisamid zas zhoršujú iritabilitu u pacienta (Sirven a Schachter, 2022).

Rizikovými faktormi pri rozvoji úzkostných porúch sú prítomnosť depresie, menšie vzdelanie, chronické ochorenie, nezamestnanosť (Mensah et al., 2007).

Úzkosť je asociovaná s fokálnou epilepsiou, vysokou frekvenciou záchvatov, ženským pohlavím, či zhoršeným celkovým zdravím. Dobrá sociálna podpora je protektívna (Jacoby et al., 2015).

Niu a kol. (2024) vykonali metaanalýzu 24 štúdií, v ktorej bolo zahrnutých 5,403 PWE, skúmajúcu rizikové faktory rozvoja úzkosti pri epilepsii. Meta-analýza ukázala, že ženy, slobodné, s nízkym socioekonomickým statusom, nižším ako stredoškolským vzdelaním, prítomnosťou traumatických skúseností, s antikonvulzívmi indukovanými psychiatrickými symptómami, v monoterapii, anamnézou suicidálnych myšlienok a vysoko vnímanou hanbou mali častejšie rozvoj úzkosti.

Diagnostika

Nemocničná škála úzkosti (HADS-A) je dôležitým nástrojom na hodnotenie anxiety u pacientov s epilepsiou a neprekrýva sa so somatickou symptomatológiou či nežiadúcimi účinkami farmakologickej liečby, či príznakmi ochorenia (Stern, 2014).

7-položková škála generalizovanej úzkostnej poruchy (GAD-7) je vysoko cenený dotazník, pretože bol navrhnutý na rýchle detekovanie pacientov s epilepsiou a anxiou. Je to sebahodnotiaci dotazník a dokáže zachytiť príznaky úzkosti (Seo et al., 2014). Medzinárodná liga proti epilepsii tiež odporúča GAD-7 ako skriningový nástroj pre

pacientov s epilepsiou a anxiou (Parkerson et al., 2015). Skóre 0–4 bodov v dotazníku znamená minimálnu úzkosť, skóre 5–9 bodov značí miernu úzkosť, skóre 10–14 bodov vypovedá o strednej úzkosti, skóre vyššie ako 15 znamená, že pacient prežíva silnú úzkosť (dľa Šlepecký a kol.). Pri podozrení na úzkostnú poruchu u pacienta je vhodné doplniť psychiatrické vyšetrenie.

Z klinického hľadiska, prvým krokom v diagnostike úzkosti u PWE je analýza a identifikácia všetkých rizikových faktorov, ktoré môžu prispievať k rozvoju psychiatrickej symptomatológie, ako napr. psychosociálne problémy, nežiadúce účinky liečby, či neurobiologické faktory viazané na záchvat (napríklad zmena hladín neurotransmiterov, ako je napríklad glutamát či kyselina γ -aminomaslová), či epilepsiu. PWE môžu prežívať mnohé psychiatrické príznaky v dobe záchvatu. Takisto je dôležité rozlíšiť medzi periiktálnymi a interiktálnymi psychiatrickými symptómami, čo je relevantné z hľadiska prognózy a liečby. Príznaky sú takmer navzájom nerozlíšiteľné, okrem dĺžky priebehu a blízkeho vzťahu s výskytom záchvatov (Mula et al., 2013).

Delenie dľa vzťahu k záchvatom

Vo všeobecnosti vieme psychiatrické symptómy rozdeliť na periiktálne (vznikajúce pred, počas alebo po záchvate) a paraiktálne (vznikajúce nezávisle od záchvatu).

Preiktálna úzkosť môže predchádzať záchvat o minúty až 3 dni a predstavuje prejav epileptickej aktivity, ktorý však nesúvisí so zmenami elektroencefalografie.

Iktálne psychiatrické symptómy sú spojené s motorickými automatizmami a/alebo postiktálnym zmätením. Iktálny strach je najčastejšie uvádzaný iktálny psychiatrický symptóm, ktorý uvádza približne 10 % pacientov s fokálnymi záchvatmi. Typicky sa

prejavuje ako náhly strach na začiatku alebo počas epileptického záchvatu, jeho trvanie je zvyčajne krátke, pohybuje sa od 30 do 60 s, jeho intenzita môže kolísať od miernej úzkosti až po neúmerný teror. Iktálny strach môže byť jediným prejavom pacientovho záchvatu, ktorý môže viesť k nesprávnej diagnóze panickej poruchy.

Postiktálna anxieta sa rozvinie od 12 hodín do 7 dní po záchvate a vyskytuje sa takmer u polovice pacientov, pričom sa najčastejšie prezentuje ako pocit neustáleho znepokojenia, či panickými záchvatmi.

Paraiktálna úzkosť vzniká nezávisle od záchvatu a vyskytuje sa najčastejšie u pacientov s epilepsiou rezistentnou na liečbu po remisii alebo kontrole záchvatov (Teixeira, 2022).

Dôsledky úzkosti

Oblasť kontroly zdravia je koncept vypovedajúci o tom, či sa pacient cíti mať subjektívnu kontrolu nad svojím ochorením. Pacienti, ktorí tento dojem majú, mávajú nižšiu mieru úzkosti. Niektorí pacienti môžu prikladať vznik záchvatov nerelevantným faktorom a teda prežívať úzkosť (Asadi-Pooya et al., 2007). Prítomnosť úzkosti je asociovaná s prítomnosťou nežiadúcich účinkov liečby (Gomez-Arias et al., 2012). Špekuluje sa o tom, že u pacientov, ktorí majú vysokú mieru úzkosti a ktorí udávajú vysokú mieru nežiadúcich účinkov liečby je potrebné zamerať liečbu na odstránenie porúch nálad, skôr než meniť antikonvulzívnu liečbu. Tento vzťah však môže byť bidirektálny, tj. vyššie podávanie protizáchvatových liekov môže viesť k poruchám nálady. Poruchy nálady takisto zhoršujú adhérenciu s antikonvulzívnou terapiou (Guo et al., 2015). Autori takisto špekulujú, že nižšia sebaistota a problém zapamätať si užiť protizáchvatové lieky korelujú s prítomnosťou úzkosti. Tým, že títo pacienti pociťujú viac nežiadúcich účinkov liečby, môžu byť nonkompliantní k terapii (Gomez-Arias et al., 2012).

Úzkosť u pacientov s epilepsiou ovplyvňuje ich kvalitu života, kontrolu záchvatov, prispieva k nežiadúcim účinkom antikonvulzív a psychosociálnym problémom (Fiest et al., 2016).

Liečba

Liečba úzkostných porúch je založená na kombinácii režimových opatrení, psychoterapie a farmakologickej medikácie. K režimovým opatreniam patria obmedzenie potravín a nápojov, ktoré obsahujú kofeín, dostatočný spánok, správna strava, či dostatočná fyzická aktivita (Brandt et al., 2016).

Kognitívno behaviorálna terapia pomáha k zmene vzorcov myslenia a správania sa a je zlatým štandardom v liečbe úzkostných porúch. Je založená na princípe naučiť sa zvládať copingové stratégie, čo pacientom následne pomáha v problémoch s duševným zdravím. V štúdiu vykonanej na 200 pacientoch s epilepsiou a depresiou, kde úzkosť bola popísaná ako pridružená komorbidita boli pacienti podrobení buďto online poskytovanej kognitívno behaviorálnej terapii alebo štandardnej starostlivosti. U pacientov, ktorý podstúpili psychoterapeutické sedenia, boli popísané signifikantné zlepšenia úzkosti, depresie, stresu a kvality života. Pokiaľ boli podrobení kontrole o tri mesiace, boli títo pacienti menej často práceneschopní a mali menej dní hospitalizácie, ako kontrolná skupina (Meyer et al., 2019).

Úzkostné symptómy, ktoré sa zdajú byť čisto iktálneho charakteru, by sa jednoznačne zlepšili zlepšením kontroly záchvatov, najčastejšie pomocou antikonvulzívnych liekov (Salpekar a kol., 2023).

Na liečbu anxiózných porúch pri epilepsii sa dajú využiť inhibitory spätného vychytávania serotonínu (SSRI) a inhibitory spätného vychytávania serotonínu a norepinefrínu (SNRI), pričom v tejto indikácii sa využívajú najmä duloxetín, venlafaxín, paroxetín a escitalopram (Salpekar a kol., 2023). Existuje latencia 2–6 týždňov, kým dosiahnu požadovaný efekt (Bandelow et al., 2013).

Benzodiazepíny sa takisto dajú použiť pri liečbe úzkostných porúch a epilepsie, avšak môžu spôsobiť radu vedľajších účinkov – vrátane závislosti, rebound úzkosti a syndrómu z vysadenia, ktorý sa môže prejaviť takisto aj zvýšením epileptických záchvatov. Benzodiazepíny sú často dobre tolerované,

majú výhodu rýchleho nástupu účinku v porovnaní s antidepresívami, čo sa dá využiť napríklad pri akútnych záchvatoch paniky (Salpekar a kol., 2023).

Z antikonvulzívnych liekov je možné použiť na redukcii úzkostnej symptomatiky tiež lacosamid, lamotrigín, pregabalin, či valproát. Lakosamid účinkuje inaktíváciou sodíkových kanálov, preto môže viesť k zníženiu úzkosti. Valproát je považovaný za širokospektrálne antikonvulzívum, ako aj všestranný stabilizátor nálady, ktorý má taktiež efekt na GABAergný systém. Napriek jeho častému využitiu sa len málo štúdií zaoberalo jeho priamymi účinkami na symptómy úzkosti (Salpekar a kol., 2023).

Hoci existujú klinické dôkazy, že levetiracetam môže viesť k zníženiu anxiety (Hagemann et al., 2013), dľa ďalších literárnych prameňov však môže zvyšovať úzkosť a podráždenosť, ktorá môže progredovať až do depresie (Salpekar a kol., 2023).

Pregabalin efektívne znižuje príznaky úzkosti u pacientov s refraktérnou fokálnou epilepsiou a komorbídnymi anxióznymi ochoreniami (Brandt et al., 2013). Takisto zlepšuje sociálnu fóbiu, generalizovanú úzkostnú poruchu, lamotrigín zlepšuje príznaky posttraumatickej stresovej poruchy a gabapentín zlepšuje sociálnu fóbiu (Mula et al., 2007).

Záver

Hoci úzkostné poruchy sa u pacientov s epilepsiou vyskytujú relatívne často, v klinickej praxi sa im neprikladá dostatočná pozornosť. Dľa populačných štúdií sa s úzkostnými poruchami stretávame dvakrát častejšie u pacientov s epilepsiou, ako u zdravej populácie. Dotazníkové metodiky môžu v klinickej praxi pomôcť diagnostikovať úzkosť v tejto skupine pacientov, pričom v rámci diagnostiky je potrebná takisto analýza a identifikácia všetkých rizikových faktorov. Dôsledkami úzkosti u pacientov sú častejšie nežiadúce účinky liečby, častejšia nonkompliancia k terapii a nižšia kvalita života u pacientov. Liečba úzkostných porúch je založená na kombinácii režimových opatrení, psychoterapie a farmakologickej medikácie.

LITERATÚRA

1. Asadi-Pooya AA, Schilling CA, Glosser D, et al. Health locus of control in patients with epilepsy and its relationship to anxiety, depression, and seizure control. *Epilepsy Behav.* 2007;11:347-350. doi:10.1016/j.yebeh.2007.06.008.

2. Bandelow B, Boerner JR, Kasper S, et al. The diagnosis and treatment of generalized anxiety disorder. *Dtsch Arztebl Int.* 2013;110:300-309.

3. Beyenburg S, Mitchell AJ, Schmidt D, et al. Anxiety in pa-

tients with epilepsy: systematic review and suggestions for clinical management. *Epilepsy Behav.* 2005;7:161-171. doi:10.1016/j.yebeh.2005.05.014.

4. Brandt C, Mula M. Anxiety disorders in people with

- epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2016;59:87-91. doi:10.1016/j.yebeh.2016.03.020.
5. Brandt C, Schoendienst M, Trentowska M, et al. Efficacy and safety of pregabalin in refractory focal epilepsy with and without comorbid anxiety disorders – results of an open-label, parallel group, investigator-initiated, proof-of-concept study. *Epilepsy Behav.* 2013;29:298-304. doi:10.1016/j.yebeh.2013.08.004.
 6. Campbell C, Cavalleri GL, Delanty N. Exploring the genetic overlap between psychiatric illness and epilepsy: a review. *Epilepsy & Behavior.* 2020;102:106669.
 7. Fiest KM, Patten SB, Jetté N. Screening for depression and anxiety in epilepsy. *Neurol Clin.* 2016;34(2):351-361. doi:10.1016/j.ncl.2015.11.003.
 8. Gomez-Arias B, Crail-Melendez D, Lopez-Zapata R, et al. Severity of anxiety and depression are related to a higher perception of adverse effects of antiepileptic drugs. *Seizure.* 2012;21:588-594. doi:10.1016/j.seizure.2012.06.003.
 9. Guo Y, Ding XY, Lu RY, et al. Depression and anxiety are associated with reduced antiepileptic drug adherence in Chinese patients. *Epilepsy Behav.* 2015;50:91-95. doi:10.1016/j.yebeh.2015.06.042.
 10. Hagemann A, May TW, Nieder E, et al. Quality of life, anxiety and depression in adult patients after add-on of levetiracetam and conversion to levetiracetam monotherapy. *Epilepsy Res.* 2013;104:140-150. doi:10.1016/j.eplepsyres.2012.08.005.
 11. Hesdorffer DC, Hauser WA, Olafsson E, et al. Depression and suicide attempt as risk factors for incident unprovoked seizures. *Ann Neurol.* 2006;59:35-41. doi:10.1016/j.eplepsyres.2007.05.001.
 12. Jacoby A, Snape D, Lane S, et al. Self-reported anxiety and sleep problems in people with epilepsy and their association with quality of life. *Epilepsy Behav.* 2015;43:149-158. doi:10.1016/j.yebeh.2014.09.071.
 13. Jarčuškova D, Palušná M, Gazda J, et al. Which clinical and neuropsychological factors are responsible for cognitive impairment in patients with epilepsy? *Int J Public Health.* 2020;65(6):947-956. doi:10.1007/s00038-020-01401-7.
 14. Kanner AM. Psychiatric issues in epilepsy: the complex relation of mood, anxiety disorders, and epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2009;15:83-87. doi:10.1016/j.yebeh.2009.02.034.
 15. Mensah SA, Beavis JM, Thapar AK, et al. A community study of the presence of anxiety disorder in people with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2007;11(1):118-124. doi:10.1016/j.yebeh.2007.04.012.
 16. Meyer B, Weiss M, Holtkamp M, et al. Effects of an epilepsy-specific Internet intervention (Emyna) on depression: results of the ENCODE randomized controlled trial. *Epilepsia.* 2019;60(4):656-668. doi:10.1111/epi.14673.
 17. Mula M. Treatment of anxiety disorders in epilepsy: an evidence-based approach. *Epilepsia.* 2013;54(1):13-18. doi:10.1111/epi.12101.
 18. Mula M, Pini S, Cassano GB. The role of anticonvulsant drugs in anxiety disorders: a critical review of the evidence. *J Clin Psychopharmacol.* 2007;27:263-272. doi:10.1097/jcp.0b013e318059361a.
 19. Niu C, Li P, Du X, et al. Risk factors for anxiety in patients with epilepsy: A meta-analysis. *Epilepsy Behav.* 2024;153:109665. doi:10.1016/j.yebeh.2024.109665.
 20. Parkerson HA, Thibodeau MA, Brandt CP, et al. Cultural-based biases of the GAD-7. *J Anxiety Disord.* 2015;31:38-42. doi:10.1016/j.janxdis.2015.01.005.
 21. Penninx BW, Pine DS, Holmes EA, et al. Anxiety disorders. *Lancet.* 2021;397(10277):914-927. doi:10.1016/S0140-6736(21)00359-7.
 22. Rogawski MA, Löscher W. The neurobiology of antiepileptic drugs for the treatment of nonepileptic conditions. *Nat Med.* 2004;10:685-692. doi:10.1038/nm1074.
 23. Salpekar JA, Ma GJ, Mietchen J, Mani J, Jones JE. Treatment of Comorbid Anxiety and Epilepsy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2023;35(3):218-227. doi: 10.1176/appi.neuropsych.20220116. Epub 2023 Feb 14. PMID: 36785943.
 24. Seo JG, Cho YW, Lee SJ, et al. Validation of the Generalized Anxiety Disorder-7 in people with epilepsy: a MEPSY study. *Epilepsy Behav.* 2014;35:59-63. doi:10.1016/j.yebeh.2014.04.005.
 25. Sirven JI, Schachter SC. Seizure Medications and Mood. Epilepsy Foundation. 2022. [Internet 1. 9. 2024]. Available from: <https://www.epilepsy.com/complications-risks/mood-s-behavior/medications>.
 26. Stahl SM. Brainstorms: symptoms and circuits, part 2: anxiety disorders. *J Clin Psychiatry.* 2003;64:1408-1409. doi:10.4088/jcp.v64n1201.
 27. Stern AF. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Occup Med.* 2014;67(6):361. doi:10.1093/occmed/kqu024.
 28. Šlepecký M, Praško J, Grendelová M, Jandová K. Komplexný manažment adolescentného a dospelého pacienta s generalizovanou úzkostnou poruchou. [Internet 1. 9. 2024]. Available from: https://health.gov.sk/Zdroje/Sources/dokumenty/SDTP/standardy/1-6-2020/098_KP_Komplexny_manažment_adolescentneho_a_dospelého_pacienta_s_generalizovanou_úzkostnou_poruchou.pdf.
 29. Teixeira AL. Peri-Ictal and Para-Ictal Psychiatric Phenomena: A Relatively Common Yet Unrecognized Disorder. *Curr Top Behav Neurosci.* 2022;55:171-181. doi: 10.1007/7854_2021_223. PMID: 33728598.
 30. Vinti V, Dell'Isola GB, Tascini G, et al. Temporal Lobe Epilepsy and Psychiatric Comorbidity. *Front Neurol.* 2021;12:775781. doi: 10.3389/fneur.2021.775781.



Neurologie pro praxi vyhlašuje soutěž na rok 2025 o nejlepší sdělení z praxe publikované v časopise **Neurologie pro praxi**

CENA ARNOLDA PICKA

Redakční rada časopisu **Neurologie pro praxi** vyhlásila soutěž o nejlepší prakticky orientovanou práci nebo příspěvek z praxe (kazuistiku, videokazuistiku) publikovaný v roce 2025 na stránkách časopisu **Neurologie pro praxi**. Všechny práce publikované v časopise **Neurologie pro praxi** v roce 2025 budou do soutěže zahrnuty automaticky. Práce vyhodnotí redakční rada, která tajným hlasováním rozhodne o vítězné publikaci.

Cena Arnolda Picka za rok 2025 bude předána na **23. sympoziu praktické neurologie** (Brno, 11.–12. června 2026)

Více informací o sympoziu na www.kongresneurologie.cz

Mohu řídit kamion? – very late-onset Friedreichova ataxie

MUDr. Kristýna Janotová, MUDr. Zdeněk Kunáš, doc. MUDr. Svatopluk Ostrý, Ph.D.

Neurologické oddělení Nemocnice České Budějovice, a. s.

Neurochirurgická a neuroonkologická klinika 1. lékařská fakulta Univerzita Karlova v Praze
a Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice Praha

Friedreichova ataxie (FA) je vzácné geneticky vázané multisystémové onemocnění, které patří mezi nejčastější hereditární ataxie. První příznaky se objevují obvykle v období dospívání a v horizontu deseti let dochází k fatální invaliditě. Tato kazuistika však pojednává o vzácné atypické formě s pozdním nástupem v dospělosti. Diagnostika těchto pozdních forem je obtížnější především pro jejich rozdílnější fenotyp a pomalou progresi. Správné stanovení diagnózy FA u pacientů s chronicky probíhajícími příznaky ataxie v dnešní době nabývá nového významu. Důvodem je mimo jiné první specifická léčba dostupná na českém trhu. Ta dokáže nejen zlepšit příznaky, ale i zpomalit progresi onemocnění. Proto je důležité na Friedreichovu ataxii myslet a při podezření indikovat genetické vyšetření, které je pro stanovení diagnózy klíčové.

Klíčová slova: Friedreichova ataxie, late-onset a very late-onset forma, diagnostika, omaveloxolon, genetické vyšetření.

Can I drive a truck? – very late-onset Friedreich's ataxia

Friedreich's Ataxia (FA) is a rare, genetically inherited multisystem disorder that ranks among the most common hereditary ataxias. The initial symptoms typically manifest during adolescence, and within approximately ten years, the disease often leads to fatal disability. However, this case report discusses a rare atypical form with late onset in adulthood. Diagnosing late-onset forms is particularly challenging due to their more variable phenotypic presentation and slower progression compared to the classic form. Accurate diagnosis of FA in patients with chronic ataxic symptoms has gained renewed importance, especially in light of the first approved treatment available on the Czech market since 2024. This therapy not only improves symptoms but also has the potential to slow disease progression. Therefore, it is crucial to consider Friedreich's ataxia in the differential diagnosis and to recommend genetic testing when suspected, as it is essential for definitive diagnosis.

Key words: Friedreich's ataxia, late-onset and very late-onset form, diagnostics, omaveloxolone, genetic screening.

Úvod

Ataxie je označení pro nepravidelný a neuspořádaný pohyb. Může se jednat o symptom i syndrom. Zároveň se používá pro název skupiny dědičných chorob (Paulasová Schwabová et Danková, 2018). Diagnostika i diferenciální diagnostika ataxií je široká. Důležitou roli hraje

doba vzniku ataxie. Akutní a subakutní inzulty po syndromologickém zařazení bývají rychle rozpoznány. V případě chronicky probíhajících ataxií odhalení etiologie může být náročné, vyžádá si širokou paletu vyšetření, a přesto nemusí být diagnóza současnými metodami verifikována.

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.* 2025;26(3):244-248

<https://doi.org/10.36290/neu.2025.048>

Článek přijat redakcí: 31. 3. 2025

Článek přijat k publikaci: 29. 5. 2025

MUDr. Kristýna Janotová

janotova.kristyna@nemcb.cz

Při zahájení vyšetřovacího procesu je nejprve nutné vyloučit získané choroby. To znamená základní i dle potřeby rozšířená biochemická a hematologická vyšetření, event. i screening metabolických poruch. Dále je vhodné provést diagnostické zobrazovací vyšetření mozku a krční míchy. Do základní sestavy vyšetření, která má za úkol najít především potenciálně léčitelnou příčinu, patří i vyšetření elektrofyziologická, event. dle klinického stavu pacienta i vyšetření likvoru. Pokud výsledky etiologii neobjasní, pak je na řadě genetické vyšetření. V případě nejasností je možné výsledky vyšetření konzultovat na vyšším pracovišti (Tab. 1).

Genetické vyšetření je pro diagnostiku Friedreichovy ataxie stěžejní. I když je onemocnění známé od roku 1861, kdy jej poprvé popsal německý lékař Nikolaus Friedreich, jeho genetická podstata se odhalila až v roce 1996. Jedná se o autosomálně recesivně vázané onemocnění (Campuzano, 1996). Následkem mutace v genu X25 pro protein frataxin (FXN) na 9. chromozomu dochází k expanzi tripletů GAA (96 % případů) (Bidichandani, 1998). FXN je mitochondriální protein důležitý pro homeostázu železa a tvorbu Fe-S klastrových enzymů. Jeho snížená tvorba vede k nižší obranyschopnosti buňky před kyslíkovými radikály (Zumrová et Šťovíčková, 2024). Onemocnění je multisystémové. Postižené jsou především energeticky náročné tkáně – nervový systém, srdeční sval, endokrinní buňky pankreatu, sítnice (Keita et al., 2022).

Genetické testování FA je součástí základního panelu 10 genů pro spinocerebelární ataxie. Indikaci ke genetickému vyšetření Friedreichovy ataxie může v odůvodněných případech napsat každý lékař. Je nutné si uvědomit, že se jedná o tripletové onemocnění, a ještě v oblasti intronu, proto klasické celoexomové vyšetření toto onemocnění nezachytí. Rychlost diagnostiky je důležitá vzhledem k nově dostupné léčbě FA od roku 2024. Čím dříve je léčba zahájena, tím má lepší výsledky pro ovlivnění progresu (Lynch et al., 2023). Lékař, který má podezření na tuto chorobu, vyplňuje žádanku na genetické vyšetření a zasílá ji společně s odebraným vzorkem krve ve zkumavce EDTA, kopií informovaného souhlasu a klinickými údaji o pacientovi na Ústav biologie a lékařské genetiky

v rámci Fakultní nemocnice v Motole. Všechny potřebné informace lze nalézt na internetových stránkách této kliniky. Je možné i daného pacienta konzultovat přímo s Centrem pro hereditární ataxie FN Motol.

Friedreichova ataxie je nejčastější dědičnou ataxií, která je zároveň jednou z nejzávažnějších. Diagnostikována bývá nejčastěji u mladých pacientů do 25 let věku. Odhadovaná prevalence tohoto vzácného onemocnění je v Evropě 2–4/100 000 obyvatel. V České republice je prevalence kolem 1/200 000 obyvatel. Vysvětlením může být nižší frekvence přenašečů či nedostatečná diagnostika (Zumrová et Šťovíčková, 2024).

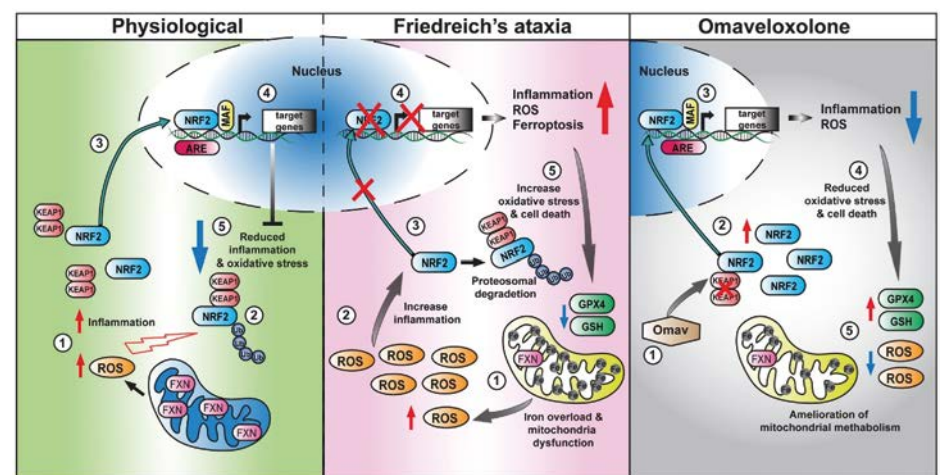
Tradičně je k FA přistupováno jako k neurodegenerativnímu onemocnění s hlavním projevem ataxie, ale důležité je si uvědomit, že onemocnění je multisystémové a vyžaduje komplexní péči (Keita et al., 2022). Ataxie je kombinovaná mozečková, senzická i vestibulární. S dominancí na dolních končetinách se rozvíjí smíšená paréza, axonální neuropatie s absencí šlachookosticových reflexů, pozitivita pyramidových iritačních jevů v důsledku degenerace kostikospinální dráhy. Časně se rozvíjí dysartrie. U většiny pacientů je přítomna skolióza a deformita chodidel ve formě pes cavus. Z ostatních projevů dochází relativně často k postižení zrakového nervu, k přítomnosti abnormálních očních pohybů, postižení sluchu. Manifestuje se srdeční onemocnění ve formě dilatační kardiomyopatie nebo arytmie,

Tab. 1. Postup vyšetření u pacientů s nově zjištěnou chronicky probíhající ataxií (Vyháňková et al., 2019)

Postup	Vyšetření
1. krok	anamnestické údaje – osobní a rodinná anamnéza (třígenerační rodokmen)
	neurologické vyšetření
	základní laboratoř – biochemické vyšetření včetně vitamínu B ₁₂ , hormonů štítné žlázy, cholesterolu, jaterních testů, dále krevní obraz a diferenciál, serologie lues
	MRI mozku a krční míchy
2. krok	rozšířené laboratorní vyšetření – vitamin E, alfafetoprotein, ceruloplasmin, měď v moči, laktát, albumin, kreatinináza, paraneoplastické protilátky, anti-GAD, antigliadinové protilátky
	vyšetření likvoru
	elektrofyziologické vyšetření – EEG, EMG, evokované potenciály
	oční vyšetření
3. krok	genetické vyšetření
	1. základní panel 10 genů pro dědičné spinocerebelární ataxie
	2. sekvenování nové generace
	eventuálně selektivní vyšetření genů, nebo vyšetření dědičných metabolických poruch

diabetes mellitus (Keita et al., 2022; Delatycki et al., 2012). Od prvních příznaků při klasické formě je většina pacientů do deseti let upoutána na invalidní vozík. Následkem nemoci je snížena i průměrná délka života, která se pohybuje mezi 40–50 lety (Keita et al., 2022). Příčinou úmrtí bývá nejčastěji srdeční dysfunkce (Delatycki et al., 2012).

Obr. 1. Patofyziologie dráhy Nrf2 a ovlivnění omaveloxolenem; u FA vlivem porušené transkripce proteinu frataxinu v mitochondrii dochází ke snížení Fe-S klastrů; to zapříčiní zvýšenou tvorbu reaktivních forem kyslíku (ROS); dále prostřednictvím neznámých mechanismů je ovlivněna dráha Nrf2 a buňka má následkem toho sníženou obranyschopnost k poškození kyslíkovými radikály; postupně dochází k buněčné smrti; lék omaveloxolon dokáže zasáhnout do tohoto procesu a ovlivnit zvýšenou dostupnost Nrf2; díky tomu se obnovuje redoxní homeostáza a zlepšuje se mitochondriální metabolismus (Pilotto et al., 2024)



Trends in Molecular Medicine

Po téměř 160 let, co je Friedreichova ataxie známá, jí provázal pesimismus. V roce 2024 ale přišla pro pacienty nová naděje v podobě prvního schváleného specifického léku pro pacienty s FA. Jedná se o molekulu s názvem omaveloxolon. Je to semisyntetický triterpenoid na bázi kyseliny oleanolové. Lék zvyšuje obranyschopnost buněk před poškozením oxidačním stresem a zabraňuje apoptóze (Dayalan et al., 2023; La Rosa et al., 2020).

V praxi i ve studiích se pro hodnocení FA používá speciální škála – skóre FARS (z anglického Friedreich's ataxia rating scale), či modifikovaná verze mFARS (Rummey, 2019). Skóre pak koreluje s délkou trvání onemocnění a s mírou narušení každodenních činností.

Lék omaveloxolon ve studii MOXle prokázal pokles skóre mFARS oproti kontrolní skupině s placebem. Zlepšení bylo dosaženo u chodících i nechodících pacientů. Zároveň bylo prokázáno zpomalení progresy oproti historickým kohortám (Lynch et al., 2021).

Typická forma Friedreichovy ataxie začíná v období dospívání. V případě pacientů se začátkem onemocnění v pozdějším věku se na diagnózu FA často nemyslí. U dospělých je větší apel, aby si co nejdéle zachovali svoji soběstačnost, možnost pečovat o rodinu a byli schopni ji i sebe finančně zajistit. Proto je nutné při podezření na FA co nejvíce zkrátit čas od začátku příznaků po stanovení diagnózy provedením genetického vyšetření. Časné zahájení inovativní terapie dokáže zlepšit kvalitu života těchto nemocných.

V následující kazuistice bychom Vám představili příběh pacienta s pozdním nástupem onemocnění, kterého jeho povolání dovedlo k diagnostice pomalu progredujících příznaků.

Kazuistika

45letý, doposud zdravý muž, přichází na rutinní kontrolu k závodnímu lékaři. Povoláním je řidič nákladního vozu. Lékařka zjišťuje celkovou instabilitu při chůzi a zjevnou dysartrii a zvažuje zdravotní způsobilost k řízení motorových vozidel (řidič profesionál – dle přílohy č. 3 k vyhlášce č. 277/2004 Sb. skupina 2) a odesílá pacienta k vyšetření neurologem.

Nejprve svoji cestu začíná v ambulantní sféře. Pacient do této doby nijak vážněji nesto-

nal, není sledován pro běžné civilizační choroby jako vysoký krevní tlak, diabetes nebo dyslipidemie. Léky neužívá. V rodině prvostupňoví příbuzní jsou zdraví, bez závažnějších onemocnění v anamnéze, nejsou známy problémy s koordinací. Z odebrané anamnézy vyplývá, že se u pacienta potíže s chůzí a stabilitou postupně zhoršují již čtyři roky. Zpočátku si všiml pocitů náhlého „vybočení“ do strany, nejistoty ve tmě. Příznaky nestability výrazněji neprogredují, chodí bez opory, ujde několik kilometrů. Běh je pro pacienta obtížný, již není schopný hrát fotbal ve svém volném čase. Má velmi lehké potíže s řečí, bez poruchy polykání. Subjektivně vnímá i zhoršenou jemnou motoriku pravé ruky.

Objektivní neurologické vyšetření odhaluje lehkou dysartrii, řeč je setřelá a sakadovaná, jinak inervace hlavových nervů je intaktní. Na horních končetinách je hybnost normální, taxe je nepřesná bilaterálně, reflexy jsou nižší symetricky. Na dolních končetinách je normální svalová síla, pyramidové jevy iritační jsou negativní, akrálně jsou vyhaslé reflexy, bilaterálně je lehká dystaxie a vymizelé vibrační cití. Taktilní cití je povšečně zachovalé. Stoj je o širší bázi, chůze je spastická, Rombergův test pozitivní s pádem, tandemovou chůzí nezvládá. Na páteři je pozorována lehká skolióza, jiné deformity přítomné nejsou. Souhrnně je klinicky přítomen lehký neocerebelární i paleocerebelární syndrom, syndrom zadních provazců, lehká dysartrie, lehká paraparéza dolních končetin, skolióza.

Jsou odebrány základní krevní testy. Je doplněno EMG a MR mozku. Je zjištěna hyperlipidemie, MR mozku je s normálním nálezem. EMG výsledek je v závěru popsán jako normální. Základní screening tedy neodhaluje etiologii symptomů. Z ambulantní sféry je pacient směřován na krajské pracoviště k dovyšetření.

Vzhledem k chronicky progredující ataxii je pacient odeslán k dalšímu rozšířeným krevním testům, včetně imunologického profilu, paraneoplastických protilátek, anti-GAD protilátek, HIV a lues screeningu. Vše je bez nálezu patologie. EEG vyšetření je v normě. Likvorové vyšetření se dále neprovádí, je však ke zvážení. Přistupuje se k dalšímu kroku, který zahrnuje genetické vyšetření. Pacient je objednan ke genetickému poradenství v rámci krajského pracoviště klinické genetiky. Genetik má

k dispozici popis neurologických projevů, s pacientem doplňuje rodokmen. Na základě těchto informací je indikováno nejprve vyšetření panelu deseti genů pro spinocerebelární ataxie. Takto je nalezena expanze tripletů GAA více než 65x v genu pro mitochondriální protein frataxin bez přítomnosti normální alely. Na alelách jsou přítomny buď dvě expanze, anebo na jednom chromozomu je přítomna expanze a na druhém delece. Genetické vyšetření tak potvrzuje diagnózu Friedreichovy ataxie.

Po zjištění diagnózy je pacientovi navíc doplněno kardiologické a diabetologické vyšetření, vzhledem k vyšší frekvenci onemocnění srdce a pankreatu v rámci multisystémového postižení při FA. Diabetes ani srdeční poruchy nejsou u pacienta prokázány.

Z krajského pracoviště s výsledky vyšetření a s potvrzenou diagnózou je pacient referován do Centra pro hereditární ataxie FN Motol, kde následně bude probíhat další dispenzarizace. V centru je upřesněna klasifikace onemocnění na tzv. very late-onset formu FA, je požádáno o schválení léčby lékem omaveloxolonem. Zdravotní způsobilost k řízení motorových vozidel je uznána do konce roku 2025, kdy bude další přezkoumání.

Diskuze

Friedreichova ataxie s pozdějším nástupem v dospělosti patří mezi atypické formy tohoto onemocnění. Jedná se o late-onset formu se začátkem po 25. roku věku, nebo very late-onset formu se začátkem po 40. roku. Počty jedinců s těmito formami jsou nízké – asi 15 % z celkového počtu FA (Lecocq et al., 2016). I když nemocní mají nález na obou alelách, začátek prvních příznaků je posunutý do dospělého věku a zároveň progresy je výrazně pomalejší oproti typické formě. Zde se uplatňuje tzv. fenomén anticipace. Obecně platí, že čím více amplifikací tripletů obsahuje mutovaný gen, tím dříve se nemoc manifestuje a také rychleji progreduje.

Pozdní formy mají odlišný klinický obraz, proto jsou náročnější na rozpoznání a také velice často je stanovena špatná diagnóza (Fearon et al., 2020). Méně se u pacientů objevuje těžká dysartrie, snížená výbavnost reflexů, amyotrofie, svalová slabost, axonální senzorická neuropatie. Také je menší výskyt extraneurálních

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
- Včasně potvrzení diagnózy uspokojí poskytnutí specializované multidisciplinární péče vašim pacientům. Ta jim může pomoci udržet jejich nezávislost delší dobu.⁵

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}

SKYCLARYS™
(omaveloxolone) 50 mg capsules

ZKRÁCENÁ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU SKYCLARYS

Název přípravku: Skyclarys 50 mg tvrdé tobolky. **Složení:** Jedna tvrdá tobolka obsahuje 50 mg omaveloxolonu. Úplný seznam pomocných látek je uveden v SPC. **Terapeutické indikace:** Přípravek Skyclarys je indikován k léčbě Friedreichovy ataxie u dospělých a dospívajících ve věku od 16 let. **Dávkování a způsob podání:** Léčbu omaveloxolonom má zahájit a sledovat lékař se zkušenostmi v léčbě pacientů s Friedreichovou ataxií. Doporučená dávka je 150 mg omaveloxolonu (3 tvrdé tobolky, jedna o síle 50 mg) jednou denně. Pokud po užití přípravku dojde ke zvracení, nemá být lék nahrazen další dávkou. Pokud dojde k vynechání dávky, má být další dávka užitá následující den jako obvykle. Nemá se užívat dvojnásobná dávka, aby se nahradila vynechaná dávka. Přípravek je určen k perorálnímu podání. Omaveloxolon se má užívat nalačno nejmenší 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 zkonzumovat nalačno nejmenší 1 hodinu před jídlem nebo 2 hodiny po jídle. Připravená směs se nesmí uchovávat k dalšímu použití. **Porucha funkce jater:** U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (třída A dle Childa-Pugha) není nutná úprava dávky. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (třída B dle Childa-Pugha) se má dávka snížit na 100 mg jednou denně, přičemž je nutné pečlivě sledovat nežádoucí účinky. Pokud se objeví nežádoucí účinky, má se zvážit snížení dávky na 50 mg jednou denně. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C dle Childa-Pugha) se nemá přípravek používat. Bezpečnost a účinnost přípravku Skyclarys u dětí a dospívajících ve věku do 16 let nebyly dosud stanoveny. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** **Zvýšení hladin aminotransferáz:** Léčba omaveloxolonom v klinických hodnoceních s pacienty s Friedreichovou ataxií byla spojena se zvýšením hladin alaninaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST). Hladiny ALT, AST a bilirubinu mají být před zahájením léčby 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 započkat 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 započkat 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 omaveloxolonomu. Pokud se nelze vyhnout souběžnému používání silných nebo středně silných inhibitorů CYP3A4, je třeba zvážit snížení dávky omaveloxolonomu a monitorování stavu pacienta. Souběžné používání omaveloxolonomu se silnými nebo středně silnými induktory CYP3A4 může významně snížit expozici omaveloxolonomu, což může snížit účinnost omaveloxolonomu. Pacienti, kteří jsou léčeni omaveloxolonomem, je třeba upozornit, aby se při užívání omaveloxolonomu 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 hladin BNP, ale bez současného zvýšení krevního tlaku nebo přidružených příhod přetížení organismu tekutinami nebo městnavého srdečního selhání. Kardiomyopatie a diabetický 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 související 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. **Hypersenzitivní reakce:** Přípravek Skyclarys je spojen s rizikem rozvoje hypersenzitivních reakcí zahrnujících kopřivku a vyrážku. Pokud dojde k výskytu hypersenzitivní reakce, je nezbytné v případě potřeby přijmout vhodná opatření. Pacienti mají být informováni o známkách a příznacích hypersenzitivity. **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. karbamazepitu, fenobarbitalu, fenytoinu, primidolu, rifampicinu, třezalky tečkované a efavirenzu) ovlivní farmakokinetiku omaveloxolonomu. 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 omaveloxolonomu v lidském mateřském mléce nejsou k dispozici. Riziko pro kojené 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 omaveloxolonomu se může objevit únava. **Nežádoucí účinky:** **Velmi časté:** chřipka, hypersenzitivita zahrnující kopřivku a vyrážku, 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 uchovávání:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Balení:** 50 mg: Balení obsahující 90 (1 lahvička) tvrdých tobolek. Lahvička z HDPE s polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem zapečetěná indukční fólií. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Biogen Netherlands B.V., 1171 LP Badhoevedorp, Nizozemsko. **Reg. číslo:** EU/1/23/1786/001. **Způsob úhrady a výdeje:** Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **Datum revize textu:** 02/2025.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Před předepsáním léku se prosím seznámte s úplnou informací o přípravku. Biogen (Czech Republic) s.r.o., Na Pankráci 1683/127, 140 00 Praha 4, tel.: 255 706 200, www.biogen.com.cz

Reference: 1. SKYCLARYS, Souhrn údajů o přípravku, datum poslední revize textu 02/2025. 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, březen 2025

postižení jako skolióza, deformita nohou, kardiomyopatie. Naopak více se objevuje spastická ataxie (Lecocq et al., 2016).

Náš pacient se stanovenou very late-onset formou FA odpovídá zmiňované atypické formě. Jeho příznaky jsou lehké až středně těžké, není jasný nálezu neuropatie na EMG, prozatím kromě skoliózy nebyly zjištěny jiné extraneurální příznaky. Signifikanční je i pomalá progresie. Tento fenotyp mohl uniknout pozornosti a pacient by po dlouhá léta neznal svoji diagnózu. I když příznaky mohou být mírné, tak pro nemocné představují různý stupeň disability, což má pro pacienty a jejich rodiny významné socioekonomické konsekvence. Nihilismus, který provázel stanovení diagnózy FA, se nyní rozplynul v podobě nového léku, jenž může zpomalit progresi onemocnění a prodloužit období, kdy je pacient soběstačný.

O to důležitější roli hraje právě možnost genetického vyšetření pacientů, které je klí-

čové při diagnostice FA. Základní panel deseti genů pro spinocerebelární ataxie, který zachytí amplifikace tripletů GAA, potvrdí onemocnění v 96 % případů. Pokud vychází negativní, nebo byla nalezena amplifikace jenom na jedné alele, je potřeba přistoupit k sekvenování nové generace (NGS), anebo k cílené analýze genů, které odhalí bodové mutace. Některé mutace byly objeveny teprve nedávno a předpokládá se, že se mohou objevovat další. Proto pokud i přes negativní výsledek dříve provedené genetiky, klinické podezření na FA trvá, pak je důvod genetické vyšetření zopakovat. (Zumrová et Štovičková, 2024).

Pacienty po stanovení diagnózy, anebo i před vlastním genetickým vyšetřením, je nutné odeslat do specializovaného Centra pro hereditární ataxie v rámci Fakultní nemocnice v Motole, kde pak probíhá komplexní multidisciplinární péče, kterou všichni pacienti s FA potřebují.

Závěr

Friedreichova ataxie je nejčastější hereditární ataxie. Typická forma začíná v období dospívání, projevy jsou dominantně neurologické, ale postižení je i extraneurální. Má těžce progredující průběh a mladé pacienty v průběhu deseti let upoutá na invalidní vozík. Existují však i atypické formy s rozdílným fenotypem, jejichž příznaky začínají až v dospělém věku. Tito pacienti mohou často uniknout naší pozornosti a stanovení jejich diagnózy může být chybné. Proto všichni jedinci s klinickým podezřením na FA, bez ohledu na věk i aktuální disabilitu, zasluhují naši plnou pozornost a řádné vyšetření. Časně potvrzení diagnózy FA umožňuje inovativní léčbou pozitivně ovlivnit klinické projevy i kvalitu života nejen pacientů, ale i jejich potomků. Genetické vyšetření, které může indikovat každý lékař, hraje v diagnostice klíčovou roli.

LITERATURA

1. Andermann F, Nicolaus Friedreich and degenerative atrophy of the posterior columns of the spinal cord. *Can J Neurol Sci.* 1976;3(4):275-7. doi: 10.1017/s0317167100025452.
2. Bidichandani SI, Delatycki MB, Napierala M, et al. Friedreich Ataxia. In: Adam MP, Feldman J, Mirza GM, et al. *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; December 18, 1998.
3. Campuzano V, Montermini L, Moltò MD, et al. Friedreich's ataxia: autosomal recessive disease caused by an intronic GAA triplet repeat expansion. *Science.* 1996;271(5254):1423-7. doi: 10.1126/science.271.5254.1423.
4. Dayalan Naidu S, Dinkova-Kostova AT. Omaveloxolone (Skyclarys™) for patients with Friedreich's ataxia. *Trends Pharmacol Sci.* 2023;44(6):394-395. doi: 10.1016/j.tips.2023.03.005.
5. Delatycki MB, Corben LA, Maria BL. Clinical Features of Friedreich Ataxia. *J Child Neurol.* 2012;27(9):1133-1137. doi:10.1177/0883073812448230.
6. Fearon C, Lonergan R, Ferguson D, et al. Very-late-onset Friedreich's ataxia: diagnosis in a kindred with late-onset cerebellar ataxia. *Pract Neurol.* 2020;20(1):55-58. doi:10.1136/practneurol-2019-002368.
7. Keita M, McIntyre K, Rodden LN, et al. Friedreich ataxia: clinical features and new developments. *Neurodegener Dis Manag.* 2022;12(5):267-283. doi: 10.2217/nmt-2022-0011.
8. La Rosa P, Petrillo S, Turchi R, et al. The Nrf2 induction prevents ferroptosis in Friedreich's Ataxia. *Redox Biol.* 2021;38:101791. doi: 10.1016/j.redox.2020.101791.
9. Lecocq C, Charles P, Azulay JP, et al. Delayed-onset Friedreich's ataxia revisited. *Mov Disord.* 2016;31(1):62-69. doi:10.1002/mds.26382.
10. Lee A. Omaveloxolone: First Approval. *Drugs.* 2023;83(8):725-729. doi: 10.1007/s40265-023-01874-9.
11. Lynch DR, Chin MP, Boesch S, et al. Efficacy of Omaveloxolone in Friedreich's Ataxia: Delayed-Start Analysis of the MOXle Extension. *Mov Disord.* 2023;38(2):313-320. doi: 10.1002/mds.29286.
12. Lynch DR, Chin MP, Delatycki MB, et al. Safety and Efficacy of Omaveloxolone in Friedreich Ataxia (MOXle Study). *Ann Neurol.* 2021;89(2):212-225. doi: 10.1002/ana.25934.
13. Paulasová Schwabová J, Danková M. Ataxie. *Cesk Slov Neurol N.* 2018;81/114(2):131-149. doi: 10.14735/amcsnn2018131.
14. Pilotto F, Chellapandi DM, Puccio H. Omaveloxolone: a groundbreaking milestone as the first FDA-approved drug for Friedreich ataxia. *Trends Mol Med.* 2024;30(2):117-125. doi:10.1016/j.molmed.2023.12.002.
15. Rummey C, Corben LA, Delatycki MB, et al. Psychometric properties of the Friedreich Ataxia Rating Scale. *Neurol Genet.* 2019;5(6):371. doi: 10.1212/NXG.0000000000000371.
16. Vyhnálková E, Mušová Z, Zumrová A, et al. Dědičné cerebelární ataxie u dospělých. *Neurol. praxi.* 2019;20(5):344-350. doi: 10.36290/neu.2019.139.
17. Zumrová A, Štovičková L. Friedreichova ataxie. *Cesk Slov Neurol N.* 2024;6:385-401. ISSN 1803-6597.

S NÁMI SE NEZTRATÍTE

Časopis je indexován v databázi EBSCO

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



Jak pacientka a neurologové dokázali zvítězit nad chronickou formou cluster headache – případ z naší praxe

MUDr. Evgeni Kavrakov

Neurologické oddělení, Karlovarská krajská nemocnice, Karlovy Vary

V tomto článku je prezentován případ s chronickou formou cluster headache z naší praxe. Jedná se o vzácné onemocnění. Jde o pacientku ženského pohlaví s tímto těžkým neurologickým onemocněním. Obecně byly zmíněny obtížnosti při porozumění patogeneze cluster headache. Naše pacientka během dlouhého sledování vyzkoušela různé druhy klasické medikace, ale žádný lék nevedl k dostačujícímu efektu a kvalita jejího života byla během dlouhé doby dost nízká. U ní ani léčba lithiem, jakožto preventivním způsobem léčby cluster headache, nepomohla. Později byl nasazen galcanezumab s. c., což pacientce přineslo výrazné snížení frekvence a intenzity bolesti hlavy. Naše pacientka trpěla mimo jiné i projevy deprese, které výrazně regredovaly, když se symptomy cluster headache zmírnily. V daném okamžiku se pak dokázala po delší době pracovní neschopnosti vrátit na své pracovní místo, a to dokonce na plný úvazek. K dispozici jsou různé vědecké publikace, které ukazují na pozitivní efekt galcanezumabu u pacientů s cluster headache, avšak většina z nich byla uskutečněna u lidí s epizodickou formou. V tomto textu jsou uplatněna konkrétní vědecká data z různých studií týkajících se galcanezumabu s touto indikací.

Klíčová slova: léčba cluster headache, chronická forma, galcanezumab, kvalita života, lithium v cluster headache.

How the patient and her neurologists managed to win the fight against the chronic form of cluster headache – a case report

This case report describes a rare disease – the chronic form of cluster headache. Here a female patient with this severe neurological disorder is discussed. The difficulties in understanding the pathogenesis of cluster headache in general are noted. Our patient tried different types of “classical” treatment but none of those led to a sufficient effect and her quality of life was very low for a long period of time. Lithium therapy also did not help. Later, galcanezumab was prescribed in our outpatient clinic, which led to a significant decrease in headache frequency and headache intensity. Our patient also suffered from symptoms of depression, which significantly improved at the time when the cluster headache manifestations improved. Thus, at some point, she returned to her full-time job after a very long period of disability. There are different publications which show the positive effect of galcanezumab in patients with cluster headaches. However, most of the studies were conducted on people with the episodic form. In this text concrete scientific data from different studies about galcanezumab with this indication are also discussed.

Key words: cluster headache treatment, chronic form, galcanezumab, quality of life, lithium in cluster headache.

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.* 2025;26(3):249-252

<https://doi.org/10.36290/neu.2025.008>

Článek přijat redakcí: 21. 11. 2024

Článek přijat k publikaci: 17. 1. 2025

MUDr. Evgeni Kavrakov

e.kavrakov@gmail.com

Cluster headache (dále jen CH) neboli syndrom nakupených bolestí hlavy je neurologic-

ká diagnóza, která patří do skupiny primárních bolestí hlavy a je vždy spojena s významným

dopadem na kvalitu života nemocného (Marková et Kotas, 2018). Etiopatogeneze tohoto onemocnění není stále úplně dobře objasněna. Jedním z důvodů může být skutečnost, že CH je vzácné onemocnění, které postihuje zhruba 0,1 % populace. Jedná se někdy o sporadické onemocnění, i když v literatuře jsou popsány i některé případy, kde se v dané rodině vyskytuje autosomálně-dominantní dědičnost CH nebo jiný typ dědičnosti (Waung et al., 2020). Genetické epidemiologické studie prokázaly, že riziko CH u příbuzných prvního stupně je zvýšeno 14–48× ve srovnání s normální všeobecnou populací a u příbuzných druhého stupně 2–8× vyšší. Segregační analýzy prokázaly autosomálně dominantní typ dědičnosti pravděpodobně s neúplnou penetrací v některých rodinách nebo autosomálně recesivní či multifaktoriální dědičnost v jiných rodinách (Kotas, 2015). Dosud však nebyly zjištěny specifické geny, které by měly jasnou souvislost s tímto onemocněním. Bolesti při tomto onemocnění jsou vnímány jako jeden z nejkrutějších druhů bolesti, které člověk může zažít. Aktuálně lze akceptovat vědecké představy o postižení „biologických hodin“ (tj. hypothalamus) a o roli patologické aktivace trigeminovaskulárního komplexu v patogenezi CH (Hoffmann et May, 2023).

První projevy typicky vznikají ve věku do 40 let. Diagnózu stanovujeme na základě anamnézy a status praesens podle konkrétních diagnostických kritérií International Headache Society (Tab. 1). V některých případech se však může stát, že je pacient s CH registrován a léčen neurologem jako migréna. Vazba na jedno

konkrétní roční období nemusí být přítomna u všech nemocných s CH.

Zde je prezentován případ nemocné, která se narodila v roce 1972 a byla původně léčena v Praze v jednom z Center bolestí hlavy. Později byla přesměrována k dalšímu sledování do Karlových Varů, protože trvale žije v Karlovarském kraji a nepreferuje cestování do Prahy.

První potíže nemocné se objevily v roce 1999, bolesti hlavy začaly náhle, bez provokujícího momentu. Původně lékaře nehledala vůbec, později byla vyšetřena neurologem v Karlovarském kraji, který po určité době indikoval vyšetření ve fakultní nemocnici.

Jednalo se o ataky bolesti hlavy, vždy vpravo, více v oblasti pravého oka, ale i nad okem, méně často i okcipitálně vpravo, na začátku obtíže pozorovala jen v jarních měsících. Během řady let zůstával charakter stejný, ale intenzita obtíží se věkem zhoršovala, stejně jako frekvence. Zpočátku měla pacientka jen jedno období s bolestí hlavy ročně, trvající zpravidla 15 dnů, a to na podzim. Potíže vlevo nikdy neměla. Pacientka popisuje intenzitu bolesti jako VAS 9 nebo 10. Do 45 min. od vzniku většinou dochází k významnému zlepšení intenzity bolesti. Při takovém paroxysmu referuje ucpanou nosní dírkou vpravo, pravé oko vždy nadměrně slzí a kromě toho pozoruje zarudnutí spojivky. Obvykle začíná být neklidná a musí chodit sem a tam, vleže nedochází k žádnému zlepšení. Při této bolesti hlavy často zvrací. Byl vyzkoušen Indomethacin, který ale neměl dostačující efekt. Pacientka absolvovala zobrazovací vyšetření (MR mozku, krční páteře a MR angiografie mozkových tepen) a nebyla nalezena žádná relevantní patologie. Na začátku roku 2015 byl realizován první kontakt s lékařem specializovaného centra v Praze. Bylo registrováno zhoršení frekvence (zhoršila se nejen délka trvání jednotlivých clusterů, ale i počet paroxysmů za 24 hodin). Potíže velmi často začínaly v druhé polovině noci. V roce 2015 byl tento případ definitivně uzavřen jako cluster headache (epizodická forma), i když původně byla zvažována diagnóza migréna bez aury. Již tehdy bylo zaznamenáno počínající nadužívání akutní medikace. Po odeznění daného clusteru nemocná trpěla na menší bolesti hlavy, často bez vegetativních projevů – mohlo se jednat o medication

overuse headache jako komplikace při těžkém průběhu CH. V roce 2016 byla tato nemocná dokonce hospitalizována na neurologii kvůli nezvladatelnému období s CH. Kolegové v Praze indikovali mimo jiné i vyšetření klinickým psychologem (pro úzkosti a depresivní syndrom, který však mohl být jen následek primární bolesti hlavy). Závěr psychologického konzilia tehdy byl následující: Výrazně hypersenzitivní osobnost sociálně introvertovaná, aktuálně depresivní, zahlcena úzkostí.

V roce 2016 byl nasazen valproát (500 mg denně) jako preventivní medikace, která má ještě anxiolytický efekt. Takový efekt Valproátu na psychické potíže byl pozorován dokonce i u farmakorezistentních nemocných ve sledování psychiatrem pro anxiózní poruchu (Vayisoglu, 2017). Terapie valproátem v uvedené dávce po půl roce užívání nevedla ke zlepšení frekvence ani zmírnění intenzity bolesti, a proto byl tento lék vysazen. Později byl v průběhu indikován prednison. Je nutné zdůraznit, že prednison je dobře známá z dávné minulosti a zároveň recentně vědecky prokázaná léčba epizodické formy syndromu nakupených bolestí hlavy (Obermann et al., 2021). Stejná studie informuje i o nežádoucích účincích tohoto léku u pacientů s CH. U naší pacientky ale tolerance nebyla problémem, nicméně nebylo dosaženo snížení frekvence CH po 30denní léčbě prednisonem, který byl pro neúčinnost vysazen. Časem došlo k velmi výraznému abúzu akutní medikace u této pacientky, nejdříve byl registrován abúzus eletriptanu a poté Indomethacinu v kombinaci s eletriptanem, později bylo nadužívání sumatriptanu ve formě nosního spreje v kombinaci s Intomethacinem. Od roku 2022 byl zaznamenán přechod z epizodické do chronické formy CH. Jednalo se o velmi těžký průběh CH s téměř každodenními bolestmi hlavy v roce 2023. V této situaci byla používána výše uvedená léčba, která však již neměla sufficientní efekt na akutní potíže, i když intenzita jednotlivých atak mírně klesala. Jinými slovy rozvinul se těžký medication overuse headache. V průběhu onemocnění bylo pacientce doporučeno nasadit antidepresivum. Venlafaxin v denní dávce 150 mg denně užívala po dobu déle než tři měsíce, ten však nepřinesl pozitivní efekt stran bolesti hlavy (i když venlafaxin u ní byl doporučen původně více z psychiatrických

Tab. 1. Diagnostická kritéria cluster headache

A. Alespoň 5 atak (paroxysmů) splňujících kritéria B–D
B. Intenzivní unilaterální orbitální, supraorbitální a/nebo temporální bolesti trvající 15–180 minut
C. Alespoň jeden z následujících příznaků na straně bolesti:
■ překrvení spojivky
■ lakrimace
■ rhinorea
■ hyperhydróza čela či obličeje
■ mióza
■ ptóza
■ edém víček
■ kongesce nosní sliznice
D. Frekvence atak 1–8× denně
E. Anamnéza, neurologické vyšetření ani pomocné vyšetřovací metody nesvědčí pro sekundární bolest hlavy, nebo je sekundární bolest hlavy přítomna, ale cluster headache nevznikl poprvé v souvislosti s tímto onemocněním

indikací). Je vhodné uvést, že venlafaxin není standardní preventivní medikace u CH, ale je indikován například při migréně.

Tento komplikovaný průběh nemoci způsobil vážné sociální a finanční problémy – zaměstnavatel nemocné neprodloužil její pracovní smlouvu. O něco později nemocná podepsala novou pracovní smlouvu jinde, avšak i v nové práci často chyběla právě kvůli projevům CH. Od konce září roku 2022 do prvního kontaktu s neurologem v Karlových Varech (první konzultace u nás byla v únoru 2023) nemocná nechodila do práce vůbec. Když byla doma nebo na veřejnosti, nebyla kvůli bolesti hlavy schopna různých aktivit (částečně nebo úplně). Patientka už měla potíže absolutně každý den, často trpěla i v noci. Deprese se zhoršovala i přesto, že byla ve sledování na psychiatrické ambulanci a dostávalo se jí podpory ze strany rodiny. Je nutné poznamenat, že u této nemocné verapamil nebyl nikdy podáván, i když je indikován jako preventivní terapie CH v různých státech. Verapamil je doporučován jako preventivní medikace i podle oficiálních stránek Czech Headache Society a je stále vnímán jako lék první volby v případě CH. Rozhodnutí nenasazovat verapamil v Karlových Varech bylo spojeno hlavně s určitým subjektivním dojmem pacientky, která vyjádřila některé obavy a kromě toho se aktivně ptala na novější možnosti léčby.

Pacientka byla převzata do dispenzární neurologické péče v Karlových Varech v únoru 2023. Při prvním vyšetření u nás byl zjištěn výrazný pokles kvality života. Jiná příčina invalidizace kromě CH u ní nebyla. Headache impact test 6 byl proveden s výsledkem > 60 bodů. Symptomy deprese byly přítomné, byly však vnímány jen jako komplikace CH. Bylo doplněno kontrolní zobrazovací vyšetření – MR mozku a MR krční páteře, kde nebyla nalezena žádná fokální léze a nebyly stenózy páteřního kanálu. Podle anamnézy byl v minulosti vyzkoušen kyslík, který měl dobrý efekt jako akutní léčba bolesti, ale tato pacientka si nemohla dovolit kupovat kyslíkové aparáty na doma (tehdy byla nezaměstnaná). Kromě toho už se nacházela ve fázi chronic daily headache. Vzhledem k těžkému průběhu bylo rozhodnuto nasadit lithium carbonicum. Patientka akceptovala možná rizika takové terapie a byla lékařem plně poučena před nasazením tohoto

léku, co se týká jeho možných nežádoucích efektů. Nejdříve užívala 600 mg denně, za týden už 900 mg lithia denně. V neurologické literatuře lze najít informace o pozitivním efektu lithia na průběh CH už dávno (Klimek et al., 1979). Jsou k dispozici i novější vědecké publikace, které informují o dobrém efektu terapie lithiem v případě CH, a to jak u epizodické, také i u chronické formy (Abdel-Maksoud et al., 2009). Dokonce lze zlepšení očekávat většinou relativně rychle – za 7–14 dnů od nasazení lithia. Vždy je nutné si však uvědomovat rizika takové léčby. Mezi častější nežádoucí účinky lithia (Gitlin et al., 2016) patří polyurie (bývá až u 2/3 případů), selhání ledvin, gastrointestinální potíže, thyreopatie, akutní intoxikace, kdy ale takové případy vedou jen velmi zřídka k úmrtí. Podle některých publikací (Mowry et al., 2012) výrazné obavy z exitus lethalis kvůli léčbě lithiem nejsou opodstatněné. Náš názor je stejný – opírá se o relevantní data, která jsou o tom k dispozici: v USA během roku 2012 bylo registrováno celkem 6 815 lithiových intoxikací, ale jen 11 případů úmrtí (tj. 0,16 %). Naše pacientka udávala výraznou nauzeu a zvracení jako nežádoucí efekt lithia a kromě toho nevnímala žádné zlepšení bolestí hlavy i po 10 dnech léčby. Obvykle je nutné čekat na efekt ještě déle. Třes často bývá prvním projevem nežádoucích příznaků předávkování lithiem, ale v tomto případě k rozvoji třesu nedošlo.

Hladina lithia v krvi u ní byla v mezích normy. Nedošlo k selhání ledvin. Na základě intolerance bylo nutné na konci lithium vysadit.

Je možné zvažovat v neurologické praxi obecně calcitonin gene-related peptide (CGRP) receptorové antagonisty jako spolehlivá léčba u pacientů s CH?

Vědecká data, směřující k indikaci používání CGRP receptorní antagonisty při CH, jsou k dispozici již několik let (Goadsby et al., 2019). Jsou to ale studie, které byly realizovány u pacientů s epizodickou formou CH. Rozsáhlé randomizované studie efektu této anti-CGRP terapie u pacientů s chronickou formou nejsou k dispozici. Galcanezumab je protilátka, která patří do skupiny CGRP receptorových antagonistů. Galcanezumab je preventivní medikace, která byla schválena americkou

organizací FDA k léčbě CH, a toto je nutné zvažovat při volbě léčby u jednotlivých pacientů (Schindler et Burish, 2022). Bylo prokázáno, že 71 % pacientů s epizodickou formou CH při terapii galcanezumabem referuje ≥ 50% snížení počtu paroxysmů během jednoho týdne. Ve skupině pacientů s touto diagnózou, u které bylo podáváno placebo, 53 % referuje ≥ 50% redukci počtu paroxysmů. Vzniká praktická otázka, zda nelze používat galcanezumab i u pacientů s chronickou formou. Účinnost tohoto léčivého přípravku v případech chronické formy syndromu nakupených bolestí hlavy byla potvrzena během recentní studie ze Španělska (Lamas et al., 2024). Je nutné však zdůraznit, že v rámci této studie bylo léčeno a sledováno pouze 21 pacientů, což je dáno i tím, že chronická forma CH je poměrně vzácná choroba. V závěru této španělské studie autoři uvedli, že galcanezumab byl efektivní přibližně u poloviny pacientů (konkrétněji u 10 z 21 pacientů). 75% snížení frekvence bylo pozorováno u 26,6 % pacientů. Nežádoucí účinky referovalo 52 % z těch 21 pacientů, ale byly většinou velmi mírné.

Jedná se o publikaci, která byla zveřejněna později oproti okamžiku nasazení anti-CGRP terapie u zde diskutované pacientky. Na území České republiky je užití galcanezumabu v případě CH off-label indikace. V tomto případě bylo nutné požádat o schválení pojišťovny, která tuto léčbu pro naši pacientku schválila. Bylo zvoleno dávkování 120 mg jednou měsíčně, kdy jsme pouze při první aplikaci podali 240 mg (jednorázově). Jedná se o stejnou dávku galcanezumabu jako při migréně. Za tři měsíce od první aplikace pacientka referovala výrazné zlepšení frekvence (o zhruba 2/3) a kromě toho vyjádřila spokojenost s ještě výraznějším snížením intenzity jednotlivých paroxysmů. Intenzita poklesla o více jak 65 % dle sdělení pacientky. Za šest měsíců od první aplikace byl zaznamenán pokles frekvence o 75 %. Z našeho pohledu je nutné zdůraznit, že za méně jak tři měsíce od první aplikace galcanezumabu nemocná po velmi dlouhé době v pracovní neschopnosti začala opět pracovat. Kromě toho referovala i návrat do společenského života. Depresivní syndrom regredoval rychle. Patientka neudávala žádné nežádoucí efekty při cílených dotazech. V létě 2024 proběhlo další kontrolní neurologické vyšetření a tehdy

byl registrován trvalý suficientní efekt galcanezumabu (pokles frekvence o 80 % přibližně).

Je logické zvažovat i ještě další možnosti kromě galcanezumabu, co se týká preventivní terapie CH obecně. U naší pacientky toto prakticky nutné není, protože efekt aktuální terapie je stále velice pozitivní, ale jak bylo uvedeno výše – nelze očekávat dostačující snížení frekvence u všech pacientů léčených galcanezumabem. Klinicky zajímavé jsou například publikace ohledně onabotulinumtoxinu A, který je často používán v některých evropských zemích, častěji však při migréně. Zde je nutné uvést, že my ho v rámci našeho pracoviště nepoužíváme. Již v roce 2018 ra-

kouská studie diskutovala užití onabotulinumtoxinu A k terapii refrakterního chronického syndromu nakupených bolestí hlavy (Lampl et al., 2018). Tento léčivý přípravek dle autorů vedl k výraznému snížení frekvence a k redukcí intenzity. Jednalo o nerandomizovanou studii pouze v jednom centru a celkový počet pacientů byl pouze 19. Je teoreticky vhodné uvažovat o eventuálním nasazení onabotulinumtoxinu A na základě poznatků z literatury v případech, že bychom pozorovali nedostačnou účinnost galcanezumabu u pacientů s chronickým CH. Nicméně v České republice by mohla být problémem úhrada cestou veřejného zdravotního pojištění.

Jako souhrn této kazuistiky lze zdůraznit, že naše pacientka výrazně profitovala z užití galcanezumabu proti CH a že má díky tomuto léčivému přípravku stále velice dobrou kvalitu života. V českém systému se stále jedná o off-label indikaci galcanezumabu u pacientů s cluster headache. Užívání takových protilátok by mohlo znamenat, že se nacházíme v novém období, co se týká terapie CH. Do nedávna studie a klinické praktické postupy při léčbě CH většinou spoléhaly na princip pokus-omyl (trial-and-error approach), jak zdůraznil relevantní článek ze Skandinávie z roku 2023 (Lund et al.), zdá se však, že už tomu naštěstí tak není.

LITERATURA

1. Abdel-Maksoud MB, Nasr A, Abdul-Aziz A. Lithium treatment in cluster headache, review of literature. *Eur. J. Psychiat.* 2009;23:(1). Available from: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-61632009000100006.
2. Gitlin M. Lithium side effects and toxicity: prevalence and management strategies. *Int J Bipolar Disord.* 2016;4(1):27. doi: 10.1186/s40345-016-0068-y. Epub 2016 Dec 17. PMID: 27900734; PMCID: PMC5164879.
3. Goadsby PJ, Dodick DW, Leone M, et al. Trial of Galcanezumab in Prevention of Episodic Cluster Headache. *N Engl J Med.* 2019;381(2):132-141. doi: 10.1056/NEJMoa1813440. PMID: 31291515.
4. Hoffmann J, May A. Diagnosis, pathophysiology, and management of cluster headache. *Lancet Neurol.* 2018;17(1):75-83. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30405-2. Epub 2017 Nov 23. PMID: 29174963.
5. Klimek A, Szulc-Kuberska J, Kawiorski S. Lithium therapy in cluster headache. *Eur Neurol.* 1979;18(4):267-8. doi: 10.1159/000115087. PMID: 488146.

6. Kotas R. Bolesti hlavy v klinické praxi. Maxdorf Praha, 2015.
7. Lamas Pérez R, Millán-Vázquez M, González-Oria C. Efficacy and safety of galcanezumab as chronic cluster headache preventive treatment under real world conditions: Observational prospective study. *Cephalalgia.* 2024;44(3):3331024231226181. doi: 10.1177/03331024231226181. PMID: 38501892.
8. Lampl C, Rudolph M, Bräutigam E. Onabotulinumtoxin A in the treatment of refractory chronic cluster headache. *J Headache Pain.* 2018;19(1):45. doi: 10.1186/s10194-018-0874-y. PMID: 29915913; PMCID: PMC6006000.
9. Lund NLT, Petersen AS, Fronczek R, et al. Current treatment options for cluster headache: limitations and the unmet need for better and specific treatments – a consensus article. *J Headache.* 2023;24:121. <https://doi.org/10.1186/s10194-023-01660-8>.
10. Marková J, Kotas R. Primární bolesti hlavy – léčba dnes a zítra. *Neurol. praxi.* 2018;19(3):193-198. DOI: 10.36290/neu.2018.050.
11. Mowry JB, Spyker DA, Cantilena LR Jr, et al. 2012 Annual Report of the American Association of Poison Cont-

- rol Centers' National Poison Data System (NPDS): 30th Annual Report. *Clin Toxicol (Phila).* 2013;51(10):949-1229. doi: 10.3109/15563650.2013.863906. PMID: 24359283.
12. Obermann M, Nägel S, Ose C, et al. Safety and efficacy of prednisone versus placebo in short-term prevention of episodic cluster headache: a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2021;20(1):29-37. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30363-X. Epub 2020 Nov 24. PMID: 33245858.
13. Schindler EAD, Burish MJ. Recent advances in the diagnosis and management of cluster headache. *BMJ.* 2022;376:e059577. doi: 10.1136/bmj-2020-059577. PMID: 35296510.
14. Vayisoglu S. Treatment response to valproate in case with generalized anxiety disorder resistant to antidepressants. *Psychiatry and Clinical Psychopharmacology.* 2017;27(2):202-204. <https://doi.org/10.1080/24750573.2017.1317382>
15. Waung MW, et al. Family History of Cluster Headache: A Systematic Review. *JAMA Neurol.* 2020;77(7):887-896. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.0682. PMID: 32310255; PMCID: PMC7644512.

Připravujeme do příští Neurologie pro praxi

2025

4

- **Hlavní téma – Vertigo**
- **Přehledové články – Funkční/disociativní záchvat vs. epileptický záchvat – jak je rozlišit bez EEG?**
Genová terapie v neurologii; Autoimunitní encefalitidy v dětském věku
- **Trendy v neurofarmakoterapii – Jaké možnosti nám dnes poskytují moderní protizáchvatové léky?**
Léčba RS šitá na míru: ocrelizumab mezi průkopníky individualizované expozice?
- **Z pomezí neurologie – Myastenia gravis v péči urologa, Role střevní dysbiózy v patogenezi neurodegenerativních onemocnění**
- **Sdělení z praxe – Subakutně progredující polyneuropatie jako projev Churg-Straussovy syndrómu; Jak se z imunologie stává neurologie: případ pacienta s běžnou variabilní imunodeficiencí; NMOSD jako komorbidita klinicky němého Sjögrenova syndromu**
... a spoustu dalších zajímavých témat

VYJDE
V ZÁŘÍ

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

I neobvyčejné věci mohou být obyčejnými: případ vaskulárně-karenčního postižení napodobujícího atypickou neurodegeneraci

**MUDr. Matyáš Sýkora^{1,2}, RNDr. Eva Parobková, Ph.D.^{2,3}, prof. MUDr. Robert Rusina, Ph.D.^{2,3,4},
prof. MUDr. Radoslav Matěj, Ph.D.^{2,3,5,6}**

¹Neurologická klinika 3. LF UK a FTN, Praha

²Mozková banka FTN, Praha

³Ústav patologie a molekulární medicíny, 3. LF a FTN, UK Praha

⁴Neurologická klinika LF UK a FN, Hradec Králové

⁵Ústav patologie, 3. LF a FN Královské Vinohrady, UK Praha

⁶Ústav patologie, 1. lékařská fakulta a Všeobecná FN, UK Praha

Klinická diagnostika neurodegenerativních onemocnění je u vzácnějších forem s polymorfním klinickým obrazem mnohdy obtížná a neuropatologické vyšetření může přinést překvapení. V případě naší kazuistiky jsme zachytili pacienta v preterminálním stadiu onemocnění, jehož průběh zpočátku imitoval akutní kmenovou cévní mozkovou příhodu, dále hypoaktivní delirium a posléze byla zvažována frontotemporální lobární degenerace (FTLD). *Post mortem* neuropatologickým a imunohistochemickým vyšetřením bylo prokázáno kombinované toxometabolické a vaskulární postižení (chronická Wernickeova encefalopatie a angiosklerotická encefalopatie) na pozadí konkomitantního neurodegenerativního onemocnění s depozity tau proteinu (FTLD-tau). Naše kazuistika dokumentuje důležitost neuropatologické verifikace diagnóz neurodegenerativních onemocnění, zejména při neobvyklém průběhu a atypické klinické manifestaci.

Klíčová slova: neurodegenerativní onemocnění, FTLD-tau, angiosklerotická encefalopatie, Wernickeova encefalopatie.

Even extraordinary things could be ordinary: a case report of atypical neurodegeneration due to vascular and malnutrition components

Establishing the correct clinical diagnosis of neurodegenerative diseases can be a real challenge, particularly in rare forms with a complex clinical presentation. In such cases, neuropathological examination may reveal unexpected findings. In our case study, we observed a patient in the preterminal stage of a neurodegenerative disease that initially mimicked acute brainstem stroke, followed by hypoactive delirium, and finally frontotemporal lobar degeneration (FTLD). Neuropathological and immunohistochemical examination after autopsy revealed combined toxic-metabolic and vascular damage (chronic Wernicke's encephalopathy and angiosclerotic encephalopathy) with a concomitant neurodegenerative disorder with tau protein deposits (FTLD-tau). Our case study highlights the importance of neuropathological verification of neurodegenerative disorders, particularly in cases with an unusual course and atypical clinical manifestation of the disease.

Key words: neurodegenerative disease, FTLD-tau, angiosclerotic encephalopathy, Wernicke encephalopathy.

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.

Tato studie vznikla za podpory MZ ČR–DRO: Koncepční rozvoj výzkumné organizace, Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha (TUH, 00064190) a Všeobecná Fakultní nemocnice Praha (VFN, 00064165) a Univerzitou Karlovou (Projekt Cooperatio Medicínská diagnostika) a projektem Národní ústav pro neurologický výzkum LX22NPO5107.

Poděkování: autoři děkují rodině pacienta za souhlas s publikací.

Cit. zkr.: *Neurol. praxi.* 2025;26(3):253-257

<https://doi.org/10.36290/neu.2025.020>

Článek přijat redakcí: 8. 1. 2025

Článek přijat k publikaci: 14. 3. 2025

prof. MUDr. Radoslav Matěj, Ph.D.
radoslav.matej@ftn.cz

Úvod

Demence je syndrom asociovaný s řadou onemocnění, která jsou charakteristická typickými neuropatologickými změnami v mozkové tkáni, kdy dochází k získané a progresivní kognitivní deterioraci. Mezi primární příčiny se řadí neurodegenerativní onemocnění způsobená depozity specifických proteinů v mozkové tkáni (např. Alzheimerova nemoc, synukleinopatie, tauopatie apod.) a vaskulární demence. Sekundárních příčin je podstatně více, ale jsou také relativně vzácnější, jedná se například o infekce, orgánová postižení, nádorové či autoimunitní procesy, otravy či karenční vlivy.

Neurodegenerativní onemocnění jsou diagnostickou výzvou, zejména pokud se manifestují mnohdy polymorfním klinickým obrazem. Vzácnější formy neurodegenerací jsou nosologicky často velice obtížně zařaditelné a diagnóza vyslovena *ante mortem* může být mnohdy mylná, to i na specializovaných pracovištích. Dalším stěžejním faktorem je, že se klasifikace s pokroky neuropatologie a komplexních genetických vyšetření v čase zásadním způsobem mění a up-to-date klasifikace bývá stále komplexnější, zejména u frontotemporálních lobárních degenerací (FTLD) (Rascovsky et al., 2011).

Z klinického pohledu můžeme FTLD rozdělit do tří podskupin: behaviorální variantu frontotemporální demence (bvFTD); primární progresivní afázie (PPA) a kombinaci demence s postižením hybnosti (kortikobazální degenerace, progresivní supranukleární obrna, nebo demence doprovázející onemocnění motorického neuronu). Neuropatologická klasifikace vycházející z průkazu klíčového peptidu rozlišuje dvě hlavní skupiny FTLD: depozita tau proteinu (FTLD-tau/tauopatie) a TDP-43 proteinopatie (FTLD-TDP) (Rusina et al., 2021; Grossman et al., 2023).

Všechna výše uvedená onemocnění mají klinicky definovaná diagnostická kritéria a neuropatologické koreláty, nicméně v klinické praxi se jednotlivé fenotypy mohou prolínat, eventuálně jsou často doprovázeny i dalšími komorbiditami.

Kognitivním a behaviorálním postižením se typicky projevuje bvFTD. Charakteristický je zde obraz změny osobnosti pacienta, s poruchami chování a inhibice, s různě vyjádře-

ným dysexekutivním syndromem, časté jsou kompulzivní projevy, hyperoralita, emoční oploštění v kombinaci s poruchou kontroly emocí, postižením řeči a relativním zachováním epizodické paměti. V průběhu nemoci se pacienti mohou stát náruživými abuzéry (zejména alkoholiky), sběrateli či gamblery (Boeve, 2020; Ranasinghe et al., 2016).

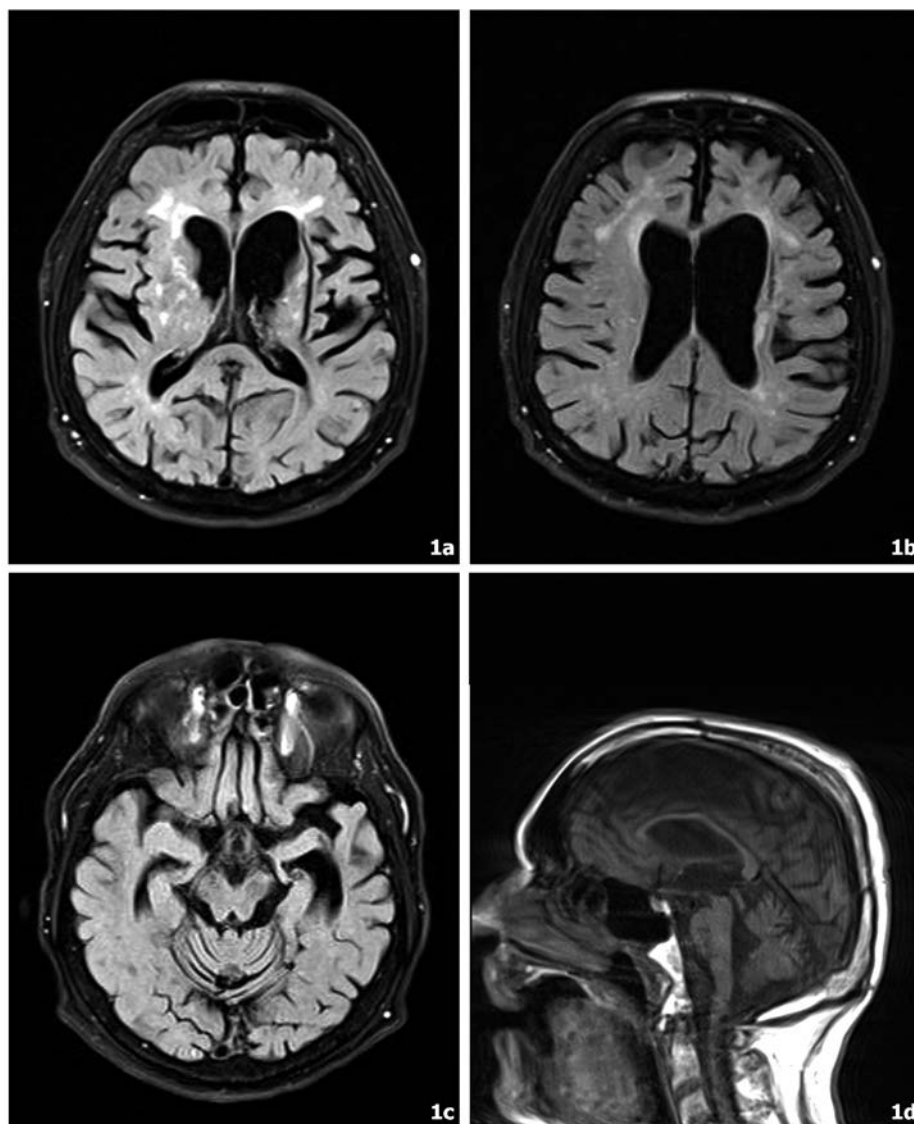
K podporujícím kritériím patří fronto-temporální neuropsychologický profil, výrazná a často asymetrická atrofie frontálních a temporálních oblastí na CT/MR nebo kauzální mutace v některých genech, především *C9orf72* (momentálně považován za nejčastější kauzální mutaci u ALS/FTLD spektra), dále *GRN* (gen pro progranulin) nebo *MAPT* (gen pro tau

protein). Definitivní diagnózu potvrdí s jistotou až *post mortem* neuropatologické vyšetření mozkové tkáně (Mathuranath et al., 2010).

Vaskulární demence je podmíněna cévními změnami mozku. Dle kalibru postižených cév lze odlišit postižení cév velkého kalibru, tzv. strategické infarkty s iktovitým rozvojem korové demence dle vzniklé fokální léze nebo obraz multiinfarktové demence. Při postižení cév malého kalibru vzniká, zpočátku indolentně, sukcesivně obraz subkortikální ischemické vaskulární demence (SIVD), dříve označované jako Binswangerova nemoc (Zanon et al., 2021).

Wernickeova encefalopatie je potenciálně fatální neuropsychiatrický syndrom, vznikající v důsledku kritického deficitu thiaminu (vita-

Obr. 1. 1a: vaskulární změny v MR obraze: reziduální nález po hemoragické CMP a četné postischemické hyperintenzity včetně mozkového kmene a mozečku (axiální FLAIR sekvence); 1b, 1c: atrofie kortikosubkortikální na MR s mírně asymetrickou frontální a temporální predilekcí (axiální FLAIR sekvence); 1d: atrofie v zadní jámě: navzdory pohybovým artefaktům je patrna atrofie horního kmene a mozečku (sagitální T1 vážené sekvence)



min B₁) s charakteristickým postižením corpora mammillaria, thalamu, periventrikulární šedé hmoty (především v blízkosti III. komory), hypothalamu, horního kmene a mozečku. Syndrom se typicky rozvíjí u chronických alkoholiků, chronicky nemocných s malnutricí a pacientů se závažným malabsorbčním syndromem. Klinicky se projevuje typickou trias oftalmoparéza, ataxie a delirium s konfabulacemi.

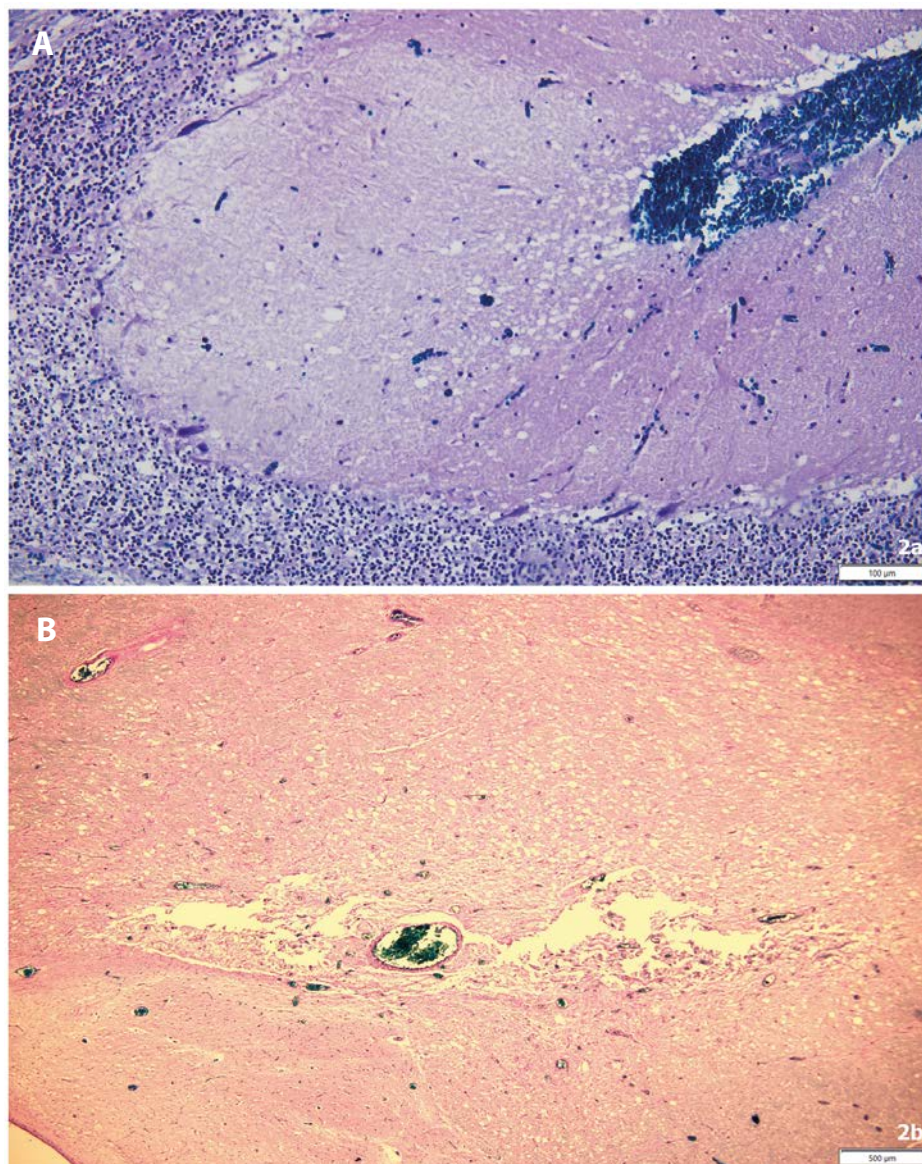
Stav někdy může progredovat až do Korsakovova syndromu, který je charakteristický anterográdní a retrográdní amnézií provázenou konfabulacemi s anosognosií. Pokud dojde k výraznému postižení corpora mammillaria a předních thalamických jader, má stav tendenci k chronicitě a ve většině případů je pak ireverzibilní (Zahr et al., 2011; Bir et al., 2021).

Kazuistika

Šedesátiletý polymorbidní pacient s anamnézou opakovaných cévních mozkových příhod (CMP), chronického ethylismu s toxonutritivní hepatopatií a epizodami delirium tremens, respirační insuficiencí po aspirační pneumonii a chronického srdečního selhání byl hospitalizován pro subakutní zhoršení reziduální pravostranné hemiparézy a dysartrie po ischemické CMP prodělané v roce 2018. Objektivně byla patrna celková kachexie, reziduální lehká pravostranná hemiparéza včetně lící a dysartrie. Vstupní laboratorní vyšetření neprokázala, vyjma hraniční makrocytózy, významnější patologii. Vstupně CT mozku včetně angiografie bylo bez akutních ložiskových změn či hemodynamicky významné stenózy, bez známek intrakraniálního krvácení. Ve srovnání se staršími snímky nadále přetrvávají poměrně rozsáhlá leukoaraióza a mnohočetné lakuny v bílé hmotě periventrikulárně a v bazálních gangliích (BG) oboustranně. Stacionární je patrný jemný hyperdenzní pruh vlevo zevně od BG a capsula externa (kalcifikace), bez charakteru čerstvé hemoragie. Nápadná byla povšechná atrofie mozku včetně mozkového kmene a mozečku.

Pro anamnézu CMP byla opakovaně nasazena antiagregační terapie, kterou pacient svévolně vysadil. Od příjmu celkový stav pacienta kolísá stran vědomí i spolupráce s převládající somnolencí. Po přijetí byla zahájena

Obr. 2. 2a: pokročilá atrofie mozečku, zejména výrazný úbytek Purkyňových buněk a starší vyvinutá bílá encefalomalacie. Barvení HaE s luxolovou modří, původní zvětšení 200×; 2b: vyvinutá bílá encefalomalacie a výrazný úbytek podkorové bílé hmoty. Barvení HaE, původní zvětšení 100×



důsledná parenterální hydratace a substituce thiaminu, jako prevence deliria byl podáván kontinuálně diazepam. Opakované soporózní stavy byly v úvodu přisuzovány farmakogennímu útlumu při podávání benzodiazepinů u chronického ethylismu s hepatopatií, nicméně i po snížení dávky byl pacient nadále po většinu času obtížně probuditelný, anebo jen bazálně komunikující. Při omezené komunikaci nebylo možné odlišit hypoaktivní delirium od pokročilé demence; MMSE test nebyl pro nespolehlivost proveditelný.

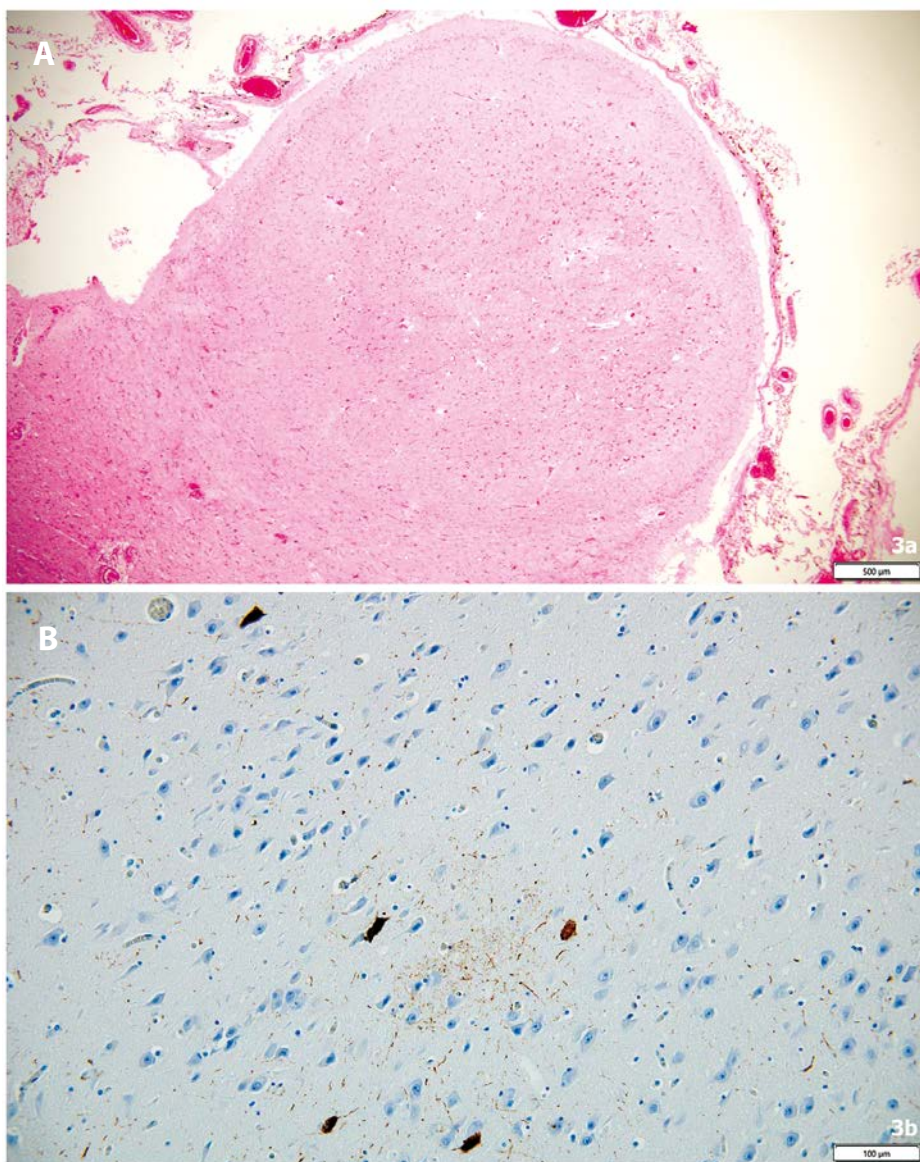
Doplněno bylo logopedické vyšetření k posouzení poruchy řeči a polykání. Shledána byla orofaryngeální dysfagie, smíšená dysartrie a dysfagie, dávivý i polykací reflex byl oslaben, fatické funkce nebylo možné validně

hodnotit, těžký dysartrický verbální projev byl pouze jednoslovný a prakticky nesrozumitelný. Pacient během vyšetření opakovaně propukal v pláč, což bylo v úvodu hodnoceno jak emoční labilita.

Vzhledem k obtížné komunikaci byla anamnéza doplněna rodinou, která potvrdila dlouhodobou dysartrii, nejistou chůzi a těžkou chronickou závislost na alkoholu. Pacient byl však relativně soběstačný a částečně mobilní.

Pro progresi bulbární symptomatologie (dysfagie, dysartrie, pokles měkkého patra, dyspnoické obtíže) bylo doplněno kontrolní CT se stacionárním nálezem starších postischemických změn hemisféralně i v mozkovém kmeni.

Obr. 3. 3a: pokročilá atrofie corpus mamillare, barvení HaE, původní zvětšení 100×; 3b: různé typy inkluzí pozitivních v imunohistochemickém průkazu s protilátkou proti hyperfosforylované formě tau proteinu (klon AT8) v hipokampální formaci, původní zvětšení 200×



Dále byla doplněna MR mozku, která byla bez subakutních ložiskových změn, bez průkazu restrikce difuze na DWI sekvencích a ADC mapě. Patrný byly změny po hemoragické CMP a četné postischemické změny (Obr. 1a) včetně mozkového kmene a mozečku. Atrofie měla mírně asymetrickou frontální a temporální predilekci (Obr. 1b; 1c), rovněž byla zjevná atrofie horního kmene a mozečku (Obr. 1d).

EEG ukázalo intermitentní generalizované zpomalení s převahou frontolaterálně vlevo, bez epileptických grafoelementů, pozadí špatně organizované s větší příměsí beta aktivity, bez trifazických vln, bez podezření na non-konvulzivní status epilepticus.

Základní nález v mozkomíšním moku byl bez známek akutní infekce, preparát hůře hod-

notitelný pro příměs krve, po korekci spíše mírná granulocytární pleocytóza, diskrétní aktivace též v monocytární řadě. Pro nedostatek odebraného materiálu neproběhla analýza na triplet (beta amyloid, tau a fosfo tau) a 14-3-3 protein, nicméně pacient nesplňoval klinická kritéria pro prionové onemocnění. Etiologicky byl stav uzavírán jako zhoršení stavu v terénu chronického ethylismu a vyčerpání rezerv s rozvojem chronického hypoaktivního deliria a pacient byl přeložen na lůžko následné péče.

Postupně dochází k další deterioraci celkového stavu. O několik týdnů později byl pacient zcela ležící, nesoběstačný, brady-psychický, neschopen vertikalizace. Patrný bylo těžké frontální postižení s perseveracemi, redukováná verbální fluence, dezorientace,

odpovědi byly nepřiléhavé s latencí, přítomna byla těžká dysartrie s hypofonií, řeč byla obtížně srozumitelná. Byla patrna okohybná porucha s parézou vertikálního pohledu a centrální paréza lící vpravo. Na končetinách byla zjevná reziduální spastická hemiparéza vpravo, parkinsonský syndrom hypertonicko-hypokinetický, s axiální rigiditou, bez tremoru. V Mingazzinim pacient vpravo neudržel, reflexy byly živější vpravo s difuzí, dále byla zjevná hypotrofie svalová pletencová, v m. deltoideus oboustranně a v m. pectoralis vpravo byly občasné myokymie. Celkový stav byl hodnocen jako preterminální stadium neléčitelného neurodegenerativního onemocnění s vyčerpáním orgánové rezervy a byla poskytnuta terminální paliativní péče.

Neuropatologický nález

Po úmrtí bylo provedeno podrobné neuropatologické a imunohistochemické vyšetření. Nejvýraznějším nálezem byla pokročilá angiosklerotická encefalopatie s početnými encefalomalacemi různého objemu a stáří predominantně v mozečku (Obr. 2a), mezencefalu a striatu v kombinaci s vyvinutou subkortikální vaskulární demencí Binswangerova typu (Obr. 2b) s recentní tříštivou hemoragií v pravé mozečkové hemisféře s patrným subarachnoidálním hematodem v zadní jámě lební. Navíc byla nalezena chronická „vyhořelá“ Wernickeova encefalopatie s podílem pokročilých vaskulárních změn v corpora mamillaria (Obr. 3a).

Kromě toho byly nalezeny známky vývoje onemocnění ze skupiny FTLD s tau pozitivními inkluzemi (FTLD-tau/tauopatie) s převažujícími rysy na věk vázaných tauopatií, zejména na věk vázané astrogliální tauopatie (ARTAG), ale i primární věkově vázané tauopatie (PART) a nemoci s argyrofilními zrny (AGD) s postižením mezencefalických struktur (Obr 3b). Neurogenetické vyšetření neprokázalo žádnou patogenní variaci v genu pro tau protein (MAPT).

Diskuze

Atypický klinický obraz našeho pacienta byl podmíněn kombinací vaskulárně-degenerativně-karenčních změn mozku.

Z důvodu omezené compliance pacienta a adherence k sekundární prevenci iktu byly

u pacienta vyvinuty pokročilé vaskulární změny viditelné i na CT. Popsané změny byly charakteru mikrovaskulárních změn s obrazem SIVD, stejně jako mnohočetných „strategických infarktů“ s obrazem pravostranné spastické hemiparézy a vícečetných kmenových ischemických lézí s bulbárním syndromem. Nápadná atrofie corpora mamillaria nicméně neměla MR korelát.

Neuropatologické vyšetření potvrdilo klinicky zvažované onemocnění ze skupiny FTLD, nicméně bližší zařazení je svízelné z důvodu nespecifického klinického nálezu, a navíc se jednalo o onemocnění vyjádřené spíše iniciálně, a tudíž se podílelo na klinickém obrazu a průběhu v čase jen okrajově.

Na MR snímcích mozku nebyly z prvního čtení popsány přesvědčivé změny typické pro těžký alkoholismus, jako je Wernickeova encefalopatie typická signálovými změnami v corpora mamillaria, thalamu a v sousedství III. komory nebo Marchiafava-Bignamiho syndrom se signálovými změnami v corpus callosum (Zahr et Pfefferbaum, 2017).

Až při cíleném retrospektivním hodnocení snímků v korelaci s *post mortem* nálezem byla shledána asymetrie predilekčně frontotemporálně vlevo, nicméně nález byl limitován těžkou globální atrofií, pokročilými vaskulárními změnami a samotnou kvalitou snímků.

Neuropsychologický profil nebylo možné sestavit, pacient byl vyšetřován již v preterminálním stadiu, kdy byl již omezeně únosný

kognitivnímu vyšetření a nebylo pro nespolepráci technicky proveditelné. Z okruhu FTLD bylo patrné těžké frontální postižení: dysexekutivní a apaticko-abulický syndrom s emoční labilitou a spastickým plácem, umožňující pomýšlet diferenciatně diagnosticky na bvFTD v pokročilém stadiu.

Mírně neobvyklým neuropatologickým nálezem byly zastížené chronické regresivní změny v corpora mamillaria s výraznou vaskulární složkou, nicméně s ohledem na anamnézu pacienta a celkový charakter postižení obou hypothalamických struktur lze předpokládat rovněž karenční etiologii (Arts et al., 2021). Vzhledem k tomu, že morfologický obraz nebyl jednoznačně patognomonický, se tímto kontextu nabízí možnost chronické již regredující fáze Wernickeovy encefalopatie, kde dominovala především pokročilá atrofie a jizevnatá glióza.

Klinické projevy jistými prvky evokovaly bvFTD: zejména dysexekutivní syndrom, apaticko-abulické rysy a výrazná emoční labilita (Seeley, 2019), navíc MR ukazuje výraznou frontální a temporální atrofií s mírnou asymetrií (Whitwell, 2019). Pro fenotyp PSP by mohlo svědčit nápadné dysexekutivní postižení s apatií, parkinsonismus s axiální rigiditou, supranukleární porucha okulomotoriky a atrofie horního kmene na MR (Höglinger et al., 2017). Absence detailnějšího neuropsychologického vyšetření nicméně zůstává výrazným diagnos-

tickým omezením, podobně jako u mnoha pacientů v pokročilých stádiích demence.

Až podrobné neuropatologické vyšetření prokázalo definitivní diagnózu, tedy chronické změny charakteristické pro Wernickeovu encefalopatii (Bagash et al., 2021) a pokročilé vaskulární změny s obrazem SIVD Binswangerova typu v kombinaci s multiinfarktovou demencí (mnohočetné encefalomalacie různého stáří, objemu a lokalizace). Nález jen mírně rozvinuté FTLD-tau patologie s rysy typickými pro věkově vázané tauopatie, především ARTAG a PART, byl spíše doprovodným jevem s pouze částečným dopadem na klinický obraz.

Závěr

Popsaný případ zdůrazňuje úskalí *ante mortem* diagnostiky neurodegenerativních onemocnění a nutnost verifikovat nezvykle probíhající případy neuropatologicky. Je zřejmé, jak se může klinický obraz u takových pacientů výrazně prolínat s dalšími komorbiditami. Pacientův stav byl patrně významně ovlivněn opakovanými cerebrovaskulárními příhodami, neadherencí k sekundární prevenci a dlouhodobým excesivním abúzem alkoholu.

Diagnóza FTLD u pacienta, u kterého se manifestovaly komorbidní vaskulární a karenční faktory, nicméně ukazuje, že přítomnost těchto patologických komponent může modifikovat průběh a prezentaci neurodegenerativních onemocnění.

LITERATURA

1. Arts NJM, Pitel AL, Kessel RPC. The contribution of mamillary body damage to Wernicke's encephalopathy and Korsakoff's syndrome. *Handb Clin Neurol*. 2021;180:455-475.
2. Bagash H, Marwat A, Marwat A, et al. A Case of Chronic Wernicke Encephalopathy (WE): An Underdiagnosed Phenomenon. *Cureus*. 2021;13(10).
3. Bir SC, Khan MW, Javalkar V, et al. Emerging Concepts in Vascular Dementia: A Review. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2021;30(8):105864.
4. Boeve BF. Behavioral Variant Frontotemporal Dementia. *Continuum (Minneapolis)*. 2022;28(3):702-725.
5. Grossman M, Seeley WW, Boxer AL, et al. Frontotemporal lobar degeneration. *Nat Rev Dis Primers*. 2023;9(1):40.
6. Höglinger GU, Respondek G, Stamelou M, et al. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria. *Mov Disord*. 2017;32(6):853-864.
7. Mathuranath P, Aswathy P, Jairani P. Genetics of frontotemporal lobar degeneration. *Ann Indian Acad Neurol*. 2010;13(6):55.
8. Rascofsky K, Hodges JR, Knopman D, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*. 2011;134(Pt 9):2456-2477.
9. Ranasinghe KG, Rankin KP, Lobach IV, et al. Cognition and neuropsychiatry in behavioral variant frontotemporal dementia by disease stage. *Neurology*. 2016;86(7):600-610.
10. Rusina R, Matěj R, Cséfalvay Z, et al. Frontotemporal dementia. *Cesk Slov Neurol N*. 2021;84/117(1):9-29.
11. Seeley WW. Behavioral Variant Frontotemporal Dementia. *Continuum (Minneapolis)*. 2019;25(1):76-100.
12. Whitwell JL. FTD spectrum: Neuroimaging across the FTD spectrum. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2019;165:187-223.
13. Zahr NM, Kaufman KL, Harper CG. Clinical and pathological features of alcohol-related brain damage. *Nat Rev Neurol*. 2011;7(5):284-94.
14. Zahr NM, Pfefferbaum A. Alcohol's Effects on the Brain: Neuroimaging Results in Humans and Animal Models. *Alcohol Res*. 2017;38(2):183-206.
15. Zanon Zotin MC, Sveikata L, Viswanathan A, et al. Cerebral small vessel disease and vascular cognitive impairment: from diagnosis to management. *Curr Opin Neurol*. 2021;34(2):246-57.

Léčba hypomagnezemie jako možné příčiny některých symptomů neurologických poruch

MUDr. Jiří Havel, MSc.

Healthcare Consulting

Magnezium hraje významnou roli v mnoha biochemických procesech v organismu. V energetickém metabolismu je nezbytný k aktivaci mnoha různých enzymů, ovlivňuje hladinu glukózy v krvi, zároveň se podílí na přenosu signálů z nervů do svalů a na svalové kontrakci. Podporuje zdravý imunitní systém, je důležitý i v biochemickém procesu mineralizace kostí. Nedostatek hořčíku může mimo jiné způsobit třes, křeče, zmatenost, srdeční arytmií, snížit sekreci inzulinu, zvyšovat krevní tlak a negativně ovlivňovat stav kostí, až do fáze osteoporózy (www.nzip.cz/clanek/1148-horcik). Využití magnezia v některých oborech medicíny přináší tabulka 1 (Grodza, 2012).

Magnezium není všelék, ve všech výše uvedených medicínských oborech je celá řada jiných příčin vzniku jednotlivých onemocnění, než je deficit hořčíku. Jen je dobré myslet i na možnost deficitu hořčíku v organismu, když se příčina onemocnění nedá vysvětlit jinak.

Role suplementace hořčíku v léčbě neurologických poruch

V oboru neurologie je substituce hořčíkem nezbytná pro prevenci a léčbu téměř většiny neurologických poruch. Hořčík má z neurologického hlediska zcela zásadní roli při vedení nervového vzruchu a v nervosvalovém vedení. Má také ochrannou roli proti nadměrné excitaci, která může vést ke smrti neuronových buněk (excitotoxicita). Využití hořčíku v neurologii je proto zejména u stavů se zvýšenou nervosvalovou dráždivostí s doprovodnými svalovými křečemi, třesem, brněním, necitlivostí a tiky. Zároveň se mohou přidat také problémy s dýcháním (hyperventilace) nebo bolest na hrudi.

Tyto stavy bývají často důsledkem dlouhodobého působení stresu. Stres způsobuje ztrátu hořčíku, dochází k jeho deficitu v těle,

Tab. 1. Využití magnezia v některých oborech medicíny (Grodza, 2012)

Neurologie	zlepšuje stavy u nervosvalových poruch, k léčbě a prevenci migrény, léčba chronické únavy, stresových stavů, kolapsových stavů, nespavosti, zvyšuje efekt analgetik a opiátů
Osteologie	doplňková léčba osteoporózy
Kardiologie	působí antiarytmicky, antiischemicky, zmenšuje rozsah oblastí postižené AIM
Angiologie	působí antispasticky a antiskleroticky, preventuje tranzitorní ischemické ataky
Gynekologie	zlepšuje premenstruální syndrom, zlepšuje toleranci hormonální kontracepce, v graviditě mnohonásobně snižuje výskyt spontánního abortu, prevence eklampsie a preeklampsie
Gastroenterologie	zlepšuje stav při dráždivém tračníku, působí antacidně u vředové choroby, laxativně, ochraňuje buňku při jaterní cirhóze
Urologie	suverénní léčba oxalátové nefrolitiázy
Hematologie	mírný antiagregační účinek

což následně zvyšuje sníženou odolnost organismu na stres se všemi negativními patofyziologickými důsledky, čímž se vytváří jakýsi bludný kruh, který dlouhodobě vede k rozmanitým potížím pacienta, u nichž často nelze najít zdůvodnění v objektivním nálezu i ve výsledcích pomocných vyšetření. Tyto stavy ale pacienti subjektivně velmi zatěžují, i když při nich nedochází k přímému ohrožení života. Souhrnně je někdy označujeme diagnostickým termínem tetanický syndrom nebo latentní tetanie či syndrom zvýšené neuromuskulární dráždivosti (Steidl, 2002).

Tetanický syndrom (latentní tetanie, syndrom zvýšené neuromuskulární dráždivosti) je nejčastější indikací k léčbě hořčíkem v neurologické praxi. Incidence těchto stavů je značná, tyto pacienti jsou ve velké míře v péči praktických lékařů, ale také interních, neurologických, psychiatrických a i jiných ambulancí, podle povahy obtíží. Příznaky tetanického syndromu jsou typicky příznaky zvýšené neuromuskulární dráždivosti, parestezie a svalové spazmy, objevují se i příznaky velmi podobné panické poruše či jiným úzkostným poruchám. Tetanický syndrom se může projevovat ve formě typických záchvatů nebo trvalými obtížemi s měnící se intenzitou v době záchvatu a mezizáchvatového období (Grófik et Mináriková, 2023). Akutní tetanický

záchvat vzniká náhle, většinou na základě stresového podnětu, projevuje se jako nespecifický pocit nevolnosti či úzkosti až strachu (z kolapsu, mrtvice, infarktu nebo i smrti), objevuje se brnění či mravenčení v okrajových částech těla (prsty na rukou a nohou, ve tváři, rty, jazyk). V další fázi mohou vzácně následovat karpopedální spazmy – křečovitě ohnuté v zápěstí a lokti, extenze a addukce prstů a extenzní tonická křeč v dolních končetinách, zvláště v koleně a kotníku. Častější jsou náznaky těchto spasmů, jako křeč kolem úst, tzv. rybí ústa, nebo křeč v masterech, což vyvolává potíže při mluvení nebo kousání stravy, typická je hyperventilace. V období mezi záchvaty mezi klinickými příznaky dominují neuromuskulární symptomy, jako jsou svalové škubání, tiky, parestezie, křeče, často bolestivé tonické křeče v lýtkách zvláště v noci (Steidl, 2002; Grófik, 2023). Suplementace hořčíkem je v léčbě těchto stavů preferovanou terapeutickou možností, protože nemá žádné závažné vedlejší účinky. Hořčík jako důležitý biologický makroprvek má řadu dalších pozitivních účinků na vitálně důležité systémy (kardiovaskulární a nervový) (Steidl, 2002).

Jak ukazují některá klinická data, má dlouhodobá suplementace hořčíkem pozitivní vliv na zvládání stresu tím, že koriguje hormonální rovnováhu a imunoendokrinní funkci, zejmé-

na pokles stresového hormonu kortizolu v séru. Další studie, kdy byl hořčík suplementován po dobu tří měsíců, prokázala signifikantní zlepšení variability srdeční frekvence jako indikátoru reakce autonomního nervového systému na stres (Grófik, 2023).

Suplementace hořčíkem se využívá i u dalších poruch a stavů, jejichž příčinou může být dlouhodobý stres, jako jsou: bolest hlavy s doprovodnými spazmy v oblasti šíje a svalů, migrény, bolesti zad a nespavost. Důležitá je jeho role při léčbě stavů vyčerpanosti, zmatenosti, úzkosti (www.prolekare.cz/tema/metabolismus/detail/magnosolv-a-jeho-vyuziti-v-neurologii-4024). Také u těchto stavů může být příčinou právě nedostatek magnezia. Nemusí se jednat sice o jedinou příčinu tohoto stavu, ale deficit magnezia je vždy podstatná příčina, která převažuje nad možnými dalšími psychogenními a somatogenními faktory (Steidl, 2002). Suplementace magnezia se proto u nich považuje za účinnou léčebnou terapii (Grófik, 2023).

V současné literatuře se často hodnotí vliv suplementace hořčíkem na migrénu, chronickou bolest, epilepsii, Alzheimerovu chorobu, Parkinsonovu chorobu a mrtvici, stejně jako na běžné komorbidní stavy úzkosti a deprese.

Časopis *Nutrients* publikoval v roce 2018 zajímavá data z metaanalýzy zkoumající roli hořčíku u těchto neurologických poruch. Výsledky metaanalýzy byly rozděleny podle onemocnění – migréna, chronická bolest, úzkost a deprese, epilepsie, Parkinsonova choroba, Alzheimerova choroba a mrtvice (Kirkland et al., 2018).

Migréna je podle této metaanalýzy nejčastější neurologickou poruchou v USA s prevalencí lehce přes 16 %. Přesné mechanismy vzniku migrény nejsou objasněny, s migrénou jsou spojeny změny dráždivosti centrálního nervového systému, spontánní depolarizace neuronů a abnormální funkce mitochondrií. Hořčík je navrhovanou možností léčby migrén kvůli jeho blokádě glutamatergního N-methyl-D-aspartátového (NMDA) receptoru, který aktivně přispívá k přenosu bolesti a kortikální šířící se depresi. Hořčík je také známý jako klíčový metabolický faktor v mitochondriálním fungování a snižuje permeabilitu membrán, což snižuje možnost spontánní deprese neuronů v důsledku hy-

perexcitability. Metaanalýza klinických studií z roku 2016 (Chiu et al., 2016) zkoumala účinky i. v. podaného hořčíku na akutní migrény a účinky p. o. hořčíku na profylaxi migrény. Pomocí poměrů šancí výskytu se dospělo k závěru, že i. v. léčba hořčíkem u akutních migrén vedla k významné úlevě během 15–45 minut (OR = 0,23), 120 minut (OR = 0,20) a 24 hodin (OR = 0,27) po podání hořčíku. Podobně perorální léčba hořčíkem vedla k významně snížené frekvenci záchvatů migrény (OR = 0,20) a intenzitě záchvatů (OR = 0,27). Celkově tato metaanalýza představuje důkaz pro užitečnost hořčíku při léčbě migrény, a to jak při i. v. podání, tak i při p. o. podání.

Předpokládá se, že účinky hořčíku na **zmírňování chronické bolesti** mohou být závislé na blokádě NMDA receptorů v míše. Předpokládá se, že hořčík má antinociceptivní a analgetické účinky u pacientů s chronickou bolestí. Na základě přehledu několika studií může být hořčík možností léčby některých typů chronické bolesti. Předběžné údaje týkající se různých hladin systémového hořčíku a suplementace hořčíku orálně, transdermálně a intravenózně pro fibromyalgii a jiné formy chronické bolesti naznačují potenciál hořčíku jako důležitého hráče v léčbě a prevenci chronické bolesti.

Úzkost a deprese jsou běžné komorbidní stavy u neurologických onemocnění, zejména jsou spojené s chronickými bolestivými stavy, včetně migrény. Úzkost a deprese jsou také podobně zprostředkovány změněnou glutamatergní neurotransmisí, která může být příčinou této komorbidity. Protože má hořčík schopnost modulovat glutamatergní neurotransmisi prostřednictvím svého působení na N-methyl-D-aspartátový (NMDA) receptor, může se stát, že hypomagnezemie přispívá jak k neurologickým symptomům, tak k psychiatrickým symptomům. Současný výzkum využívající suplementaci magnezem jako možnost léčby deprese neukázal trvale významné výsledky, i když to neznamená, že to není účinná možnost léčby. Aby bylo možné plně porozumět účinkům hořčíku na depresi, je zapotřebí více dobře navržených randomizovaných klinických studií a prospektivních studií delšího trvání s adekvátními vzorky.

Studie zkoumající **riziko mrtvice** a hladiny hořčíku se zabývaly hypotézou, že hořčík chrání před mrtvicí. Většina přezkoumaných

metaanalýz zjistila, že každý přírůstek příjmu hořčíku v potravě o 100 mg/den poskytuje 2% až 13% ochranu před vznikem ischemické cévní mozkové příhody. Tyto metaanalýzy naznačují, že zvýšený příjem hořčíku, stejně jako vyšší hladiny hořčíku v séru, se zdají být prospěšné při snižování celkového rizika mrtvice. Výzkumy hladin hořčíku u pacientů s mrtvicí naznačily souvislost mezi nízkými hladinami hořčíku a špatnými výsledky po mrtvici. Nedávná studie potvrzuje tento názor a poskytuje důkaz, že nízké hladiny hořčíku v séru v době hospitalizace nezávisle souvisely s hospitalizační mortalitou pacientů s akutní ischemickou cévní mozkovou příhodou.

Z metaanalýzy lze vyvodit, že množství kvalitních údajů o spojení hořčíku s různými neurologickými poruchami se liší. Existují data, která ukazují na příznivou roli suplementace hořčíkem při migréně a depresi, a také nová data naznačují pozitivní účinek hořčíku v léčbě chronické bolesti, úzkosti i akutní ischemické cévní mozkové příhody. Je ale zapotřebí dalšího zkoumání, pokud jde o účinky hořčíku v léčbě epilepsie, včetně klinických studií hodnotících použití hořčíku jako doplňkové suplementace a dále objasnění jeho role u Alzheimerovy a Parkinsonovy choroby.

Léčba hypomagnezemie u neurologických onemocnění

V oboru neurologie je substituce hořčíkem nezbytná pro prevenci a léčbu téměř většiny neurologických poruch. Celkově vzato, mechanismus účinku hořčíku v organismu ukazuje na jeho potenciál při prevenci a léčbě mnoha neurologických onemocnění.

Doporučená denní dávka (DDD) hořčíku se podle různých mezinárodních autorit pohybuje mezi 300 mg až 400 mg. V současné době je pro lékaře i pacienty snadné suplementovat hladinu hořčíku do požadovaných hladin doporučené denní dávky, protože na českém trhu existuje široká nabídka přípravků, ve které však může být pro její značnou heterogenitu – od potravinových doplňků s nejasným účinkem až po hrazené registrované léčivé přípravky – obtížné se dobře zorientovat. V případě léčby hypomagnezemie u neurologických onemocnění je vhodné volit přípravek s vysokým obsahem hořčíku, prokázanou absorpcí, jednoduchým dávkováním

a přijatelnou cenou pro pacienta, protože dostatečná compliance pacienta je v suplementaci hořčíku s ohledem na dlouhodobé používání léčiva základním předpokladem úspěšné léčby. Přehled registrovaných léčivých přípravků pro suplementaci hořčíkem dostupných na českém trhu (ATC skupina A12CC – HOŘČÍK) je uveden v tabulce 2.

Zejména z důvodu lepší adherence pacientů k léčbě je výhodnější volit léčivé příprav-

ky s režimem dávkování 1 dávka 1× denně než např. 6 tablet rozložených do 3 denních dávek. Tomu odpovídá léčivý přípravek Magnosolv 365 mg granule pro perorální roztok v sáčku, který je také jako jediný z na trhu dostupných léčivých přípravků u indikovaných pacientů částečně hrazený z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Jeden sáček tohoto léčivého přípravku obsahuje 670 mg lehkého zásaditého uhličitanu

hořečnatého (= 169 mg hořčíku), 342 mg lehkého oxidu hořečnatého (= 196 mg hořčíku). Celkový obsah hořčíku je 365 mg, což odpovídá 15 mmol hořečnatých iontů (SPC Magnosolv) a doporučené denní dávce podle české legislativy i mezinárodních odborných standardů.

Pro pacienty je forma granulátu rozpustného v 200 ml vody komfortním způsobem podání léčivého přípravku, což zlepšuje jejich adherenci k léčbě díky příjemné chuti

Tab. 2. Přehled registrovaných léčivých přípravků pro suplementaci hořčíkem dostupných na českém trhu (ATC skupina A12CC – HOŘČÍK) (https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/)

Název LP	Úhrada	Léková forma	Složení	Dávkování	Způsob podání
Magne B₆ 470 mg/5 mg obalené tablety	nehrazené	obalená tableta	dihydrát magnesium-laktátu 470 mg (odpovídá 48 mg hořčíku), pyridoxin-hydrochlorid (vitamin B ₆) 5 mg v 1 tabletě	dospělí: 6 tablet 3× denně určeno pro dospělé, dospívající a děti od 6 let	užívat ráno, v poledne a večer, nejlépe během jídla; zapít velkou sklenicí vody léčba má být přerušena, jakmile se sérové hladiny hořčíku vrátí do normálu
Magnerot 500 mg tablety	nehrazené	tablety o průměru 13 mm	magnesium-rotát 500 mg (odpovídá 32,8 mg hořčíku), sodík méně než 1 mmol (23 mg) v 1 tabletě	dospělí: počáteční dávka je 3× denně 2 tablety po dobu jednoho týdne, poté 1 až 2 denně 1 až 2× tablety přípravek je určen pro dospělé, dospívající a děti od 6 let	užívání přípravku musí trvat minimálně 6 týdnů
MAGNESII LACTICI 0,5 tbl. Medicamenta tablety	nehrazené	tableta o průměru asi 13 mm	dihydrát magnesium-laktátu 0,5 g (odpovídá 32,8 mg hořčíku), sodík (množství neuvedeno) v 1 tabletě	dospělí: v indikaci léčby hypomagnezemie 6 tablet denně přípravek mohou užívat dospělí, děti od 6 let věku, dospívající	denní dávku je vhodné rozdělit do 2 až 3 dávek; dospělí polykají tablety celé, nerozdělené a zapíjejí dostatečným množstvím tekutin
Magnesium lactate Biomedica 500 mg tablety	nehrazené	tableta	dihydrát magnesium-laktátu 0,5 g (odpovídá 51 mg hořčíku), 2,6 mg sodíku v 1 tabletě	dospělí: při léčbě hypomagnezemie 6 tablet denně přípravek mohou užívat dospělí, děti od 6 let, dospívající	denní dávku je vhodné rozdělit do 2–3 dávek (ráno, v poledne, večer) a zapíjet dostatečným množstvím tekutiny; tablety se polykají celé, nerozdrcené; obvyklá délka podávání je 3 až 4 týdny
Magnesium/vitamin C Pharmavit 250 mg/150 mg šumivé tablety	nehrazené	šumivá tableta	těžký oxid hořečnatý 420 mg (odpovídá 250 mg hořčíku), kyselina askorbová 150 mg, 198,7 sodíku v 1 šumivé tabletě	dospělí: 2–3× denně 1 šumivou tabletu přípravek není určen pro děti a dospívající do 18 let	šumivá tableta se před užitím rozpustí ve sklenici vody
Magnosolv 365 mg granule pro perorální roztok v sáčku	léčivý přípravek je hrazen v terapii onemocnění s prokázanou či suspektní hypomagnezemií; <u>specializace předepisujícího lékaře</u> : endokrinologie, geriatric, gynekologie a porodnictví, dětská gynekologie, vnitřní lékařství, neurologie, dětská neurologie, klinická onkologie, dětská onkologie a hematologie, radiační onkologie a onkogynekologie, psychiatrie, dětská a dorostová psychiatrie, gerontopsychiatrie	granule pro perorální roztok v sáčku	celkový obsah hořčíku je 365 mg v 1 sáčku ve složení: 670 mg lehkého zásaditého uhličitanu hořečnatého (odpovídá 169 mg hořčíku), 342 mg lehkého oxidu hořečnatého (odpovídá 196 mg hořčíku), 147,5 mg sodíku, 212,85 mg draslíku	dospělí: 1 sáček rozpuštěný ve 200 ml vody 1× denně. doporučovaná střední denní dávka činí 4,5 mg hořčíku (0,185 mmol) na kg tělesné hmotnosti dětí do 6 let mohou užívat Magnosolv s přihlédnutím k jejich tělesné hmotnosti, vztažené na obsah hořčíku v přípravku	obsah sáčku se rozpustí v 200 ml vody; pije se v době mezi jídly užití před jídlem zlepšuje vstřebávání v případě chronického nedostatku hořčíku je nezbytná denní aplikace po dobu minimálně čtyř týdnů

MAGNOSOLV®
Mg2+



K LÉČBĚ STAVŮ PROVÁZENÝCH NEDOSTATKEM HOŘČÍKU



Mg

Mg

Název přípravku: Magnosolv 365 mg granule pro perorální roztok v sáčku. **Složení:** jeden sáček o hmotnosti 5,6 g obsahuje: 670 mg lehkého zásaditého uhličitano-hořečnatého (= 169 mg hořčíku), 342 mg lehkého oxidu hořečnatého (= 196 mg hořčíku). Celkový obsah hořčíku je 365 mg, což odpovídá 15 mmol hořečnatých iontů. **Indikace:** léčba stavů provázených nedostatkem hořčíku, které nevyžadují parenterální substituci, podpůrná léčba u onemocnění koronárních tepen. **Dávkování:** dávkování se řídí mírou nedostatku hořčíku. Doporučovaná střední denní dávka činí 4,5 mg hořčíku (0,185 mmol) na kg tělesné hmotnosti. **Dospělí a dospívající od 14 let:** dospělí a dospívající od 14 let užívají 1 sáček rozpuštěný ve 200 ml vody 1x nebo 2x denně. **Pediatrická populace:** děti ve věku od 10 do 12 let a dospívající ve věku od 12 do 14 let užívají 100 ml až 200 ml roztoku vzniklého po rozpuštění 1 sáčku ve 200 ml vody, a to 1x denně. Děti ve věku od 6 do 9 let užívají 100 ml roztoku vzniklého po rozpuštění 1 sáčku ve 200 ml vody, toto množství může být rozděleno do 2 dávek. Děti do 6 let mohou užívat Magnosolv s přihlédnutím k jejich tělesné hmotnosti, vztažené na obsah hořčíku v přípravku. **Způsob podání:** Obsah sáčku se rozpustí v 200 ml vody. Výše popsané množství roztoku, které vznikne rozpuštěním obsahu 1 sáčku, se pije v době mezi jídly. Užití před jídlem zlepšuje vstřebávání. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku, na kteroukoli pomocnou látku, akutní renální insuficience v anurické fázi, terminální oligurická fáze chronické renální insuficience, dehydratace, hypermagnezémie. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin je nutné provádět pravidelné kontroly sérové hladiny hořčíku v krvi kvůli riziku otravy hořčíkem a může být zapotřebí snížit dávku. V případě rozvoje průjmu je nutno snížit dávku přípravku nebo přípravek dočasně vysadit. Tento přípravek obsahuje 212,85 mg draslíku v jednom sáčku. Je nutno vzít v úvahu u pacientů se sníženou funkcí ledvin a u pacientů na dietě s nízkým obsahem draslíku. **Interakce:** V důsledku tvorby soli, popř. komplexních sloučenin, může dojít ke snížení resorpce železa, tetracyklinů, chlorpromazinu, digoxinu a fluoridu sodného. Tyto látky se proto mají užívat 3 až 4 hodiny před nebo po užití přípravku s obsahem magnezia. Při současně aplikaci kalium šetrných diuretik je třeba zohlednit množství draslíku v přípravku. V tomto případě je vhodné dodržovat dietu s nízkým obsahem draslíku. **Fertilita, těhotenství a kojení:** tento léčivý přípravek má však být používán během těhotenství pouze tehdy, pokud potenciální přínosy pro matku převažují nad potenciálními riziky, včetně rizik pro plod. Vzhledem k nedostatku údajů o léčbě v období kojení je však u kojící ženy třeba vždy zvážit nutnost podávání. **Nežádoucí účinky:** řídká stolice nebo průjem, únava po vysokých dávkách nebo dlouhodobém užívání. **Uchovávání:** uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Dostupné lékové formy a velikosti balení:** 30 sáčků. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Viatrix Healthcare Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, Dublin, Irsko **Registrační číslo:** 39/895/92-C. **Datum revize textu:** 17. 7. 2024. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis a léčivý přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním léčivého přípravku si přečtěte úplnou verzi SPC. Distributor v ČR: MagnaPharm CZ s.r.o., Karla Engliš 6/3201, 150 00 Praha 5, Česká republika. MAG_25_13_CZ. Datum přípravy: 13.5.2025.

nápoje a zlepšuje pitný režim pacienta. Před rozpuštěním je hořčík vázán ve formě oxidu, po rozpuštění ve vodě je přítomen především ve formě citrátu hořečnatého, čímž se významně zvyšuje množství absorpce hořčíku, to prokazuje i řada klinických studií (Lindsberg et al., 1990). Lepší vstřebání

hořčíku je také díky užití tohoto léčivého přípravku před jídlem.

Přípravek neobsahuje cukr a laktózu, je tedy vhodný i pro pacienty s intolerancí k uvedeným složkám. Magnosolv lze podat i dospívajícím a pediatrické populaci, a to i dětem mladším 6 let.

Vzhledem k tomu, že uvedený přípravek je monokomponentním léčivem a neobsahuje další léčivé látky (například pyridoxin), není třeba zvažovat další omezení (lékové interakce, specifické skupiny pacientů, dávkování apod.). Při užívání také není třeba se obávat tvorby ledvinových či žlučových kamenů (SPC Magnosolv).

LITERATURA

1. Grófik M, Mináriková D. Magnézium a stres. *Súč Klin Pr.* 2023;1:17-24.
2. Grodza P. Doplnky stravy s obsahem hořčíku, křeče v dolních končetinách, fakta a mýty. *Prakt. lékař.* 2012;8(3):141-142.
3. Chiu HY, Yeh TH, Huang YC, Chen PY. Effects of intravenous and oral magnesium on reducing migraine: a meta-analysis of controlled trials. *Pain Phys.* 2016;19:E97-E112.
4. <https://www.nzip.cz/clanek/1148-horcik>.
5. https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/.
6. <https://www.prolekare.cz/tema/metabolismus/detail/magnosolv-a-jeho-vyuziti-v-neurologii-4024>.
7. Kirkland A, Sarlo GL, Holton KF. The Role of Magnesium in Neurological Disorders. *Nutrients.* 2018;10:730; doi:10.3390/nu10060730.
8. Lindsberg JS, Lobitz MM, Poindexter JR, et al. Magnesium bioavailability from magnesium citrate and magnesium oxide. *J Am Coll Nutr.* 1990 Feb;9(1):48-55.
9. SPC Magnosolv 365 mg granule pro perorální roztok v sáčku.
10. Steidl L. Tetanický syndrom v interní praxi, jeho obsah, diagnóza a léčba z hlediska metabolismu magnezia. *Inter-ní med.* 2002;3:113-118.

Už máte předplaceno?

PŘEDPLATNÝM ČASOPISU NA ROK 2025 ZÍSKÁTE:

20% slevu na kongresy*
pořádané společností SOLEN

* platí pro kongresy uvedené v seznamu →



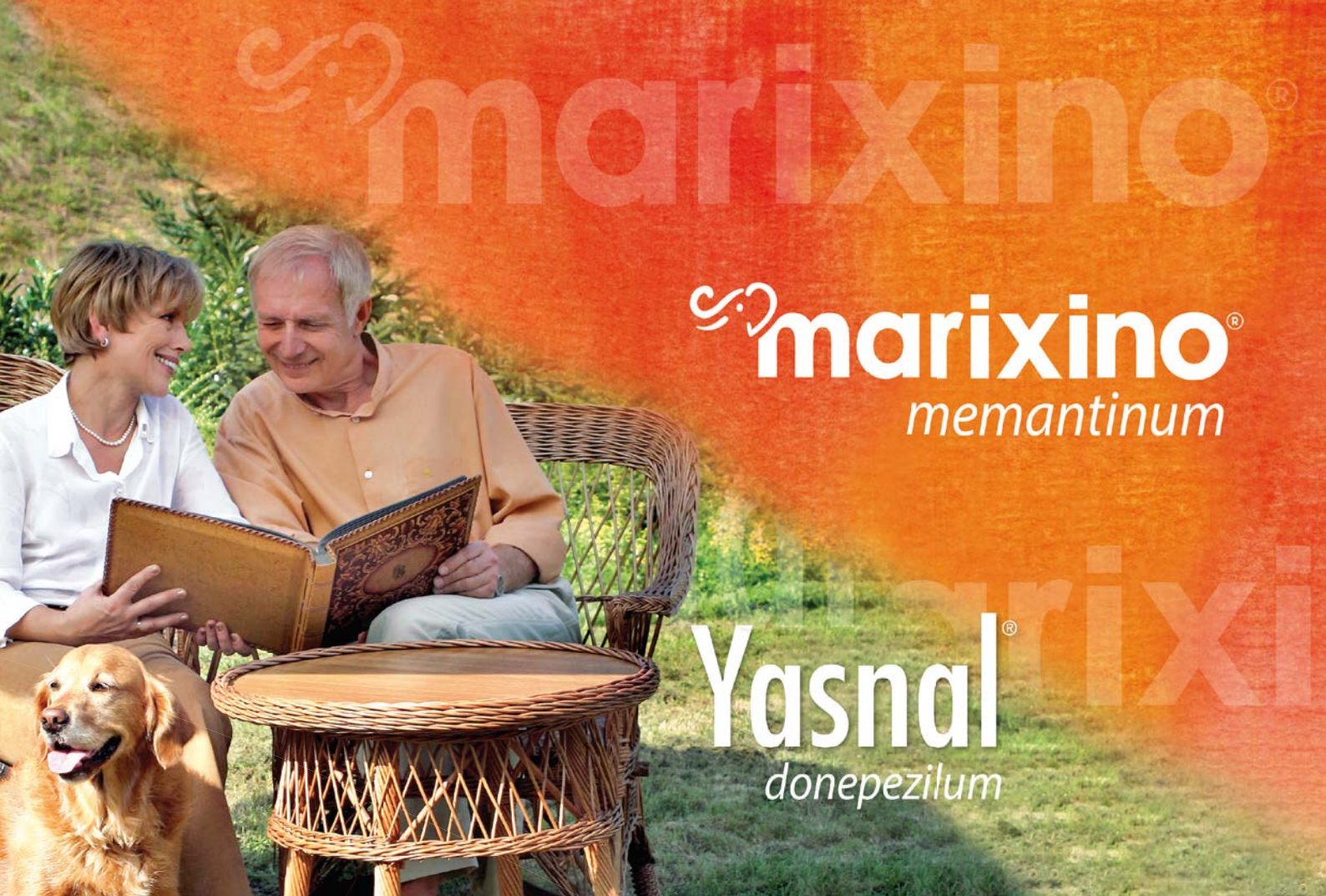
5x Neurologie pro praxi ve vaší schránce
Tematická suplementa
Přístup do archivu časopisu on-line

Cena předplatného na rok 2025
1 980 Kč (5 čísel/rok)

Objednávejte

www.neurologiepropraxi.cz
předplatne@solen.cz





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 mírné 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 klinickém 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. Diagnóza má být provedena v souladu s příjatyými doporučeními (např. DSM IV, ICD 10). Léčba donepezilem má být zahájena pouze, pokud je k dispozici ošetřovatel, který bude pravidelně kontrolovat příjem léku pacientem. Udržovací léčba může pokračovat tak dlouho, dokud přetrvává terapeutický prospěch pro pacienta. Proto má být klinický prospěch donepezilu pravidelně přehodnocován. Přenosení léky má být zvaženo tehdy, pokud již nelze prokázat terapeutický účinek. Při přenosu léky pozitivní účinky donepezilu postupně mizí. Vzhledem k možnosti zvýšené expozice při lehké až středně těžké poruše funkce jater se má zvyšování dávek provádět 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 kteroukoli 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 cholinesteráz, prohloubí v průběhu anestezie svalovou relaxaci sukcinylcholinového typu. Inhibitory cholinesteráz 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 exacerbování nebo indukci extrapyramidových symptomů. V souvislosti s donepezilem byl velmi vzácně hlášen výskyt neuroleptického maligního syndromu. Inhibitory cholinesteráz mají být předepisovány 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 kterykoli z jeho metabolitů neinhubuje u člověka metabolismus theofylinu, warfarinu, cimetidinu nebo digoxinu. Metabolismus donepezil-hydrochloridu není ovlivňován souběžným podáním digoxinu nebo cimetidinu. Ketokonazol (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, fenofenon, karbamazepin a alkohol mohou snižovat hladinu donepezilu. Donepezil-hydrochlorid může interagovat s léky, které mají anticholinergní aktivitu. Existuje také možnost synergického 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 prodlužujícími QTc interval, např. antiarytmika třídy IA (např. chinidin), antiarytmika třídy II (např. amiodaron, sotalol), některá antidepresiva (např. citalopram, escitalopram, amitriptylin), jiná antipsychotika (např. deriváty fenothiazinu, serintol, 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 dávek. Ošetřující lékař musí u pacientů užívajících donepezil pravidelně vyhodnocovat schopnost řídit a obsluhovat složitá zařízení. **Nežádoucí účinky:** Nejčastější nežádoucí účinky jsou průjem, svalové křeče, únava, nevolnost, zvracení a insomnie. **Balení:** 28 tablet. **Doba použitelnosti:** 5 let. **Uchovávání:** Přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Dříve než přípravky předepíšete, seznámte 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. Neplétřitáž 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 memantin 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 Alzheimerovy choroby. Podmínkou zahájení léčby je dostupnost pečovatele, který pravidelně sleduje užívání léčivého přípravku pacientem. Klinický přínos memantinu a snášenlivost léčby pacientem mají být pravidelně posuzovány. Udržovací 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 udržovací dávky postupným zvyšováním denní dávky po 5 mg týdně během prvních 3 týdnů léčby takto: Týden 1: Pacient užívá polovinu 10mg potahované tablety (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 jeden a půl 10mg potahované tablety (15 mg) denně po dobu 7 dnů. Od týdne 4 dále: Pacient užívá dvě 10mg potahované tablety (20 mg) nebo jednu 20mg potahovanou tabletu denně. Doporučená udržovací 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 30–49 ml/min) má být denní dávka 10 mg. Pokud je tato dávka pacientem minimálně týden 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 kteroukoli 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 dexetrometorfan. Pozor na přítomnost některých faktorů, jež mohou zvýšit pH moči. Je zapotřebí opatrnosti u pacientů s nedávno prodělaným infarktem myokardu, nekompenzovaným městnavým srdečním selháním (NYHA II–IV) nebo nelekčnou hypertenzí. Tento léčivý přípravek obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy intolerance galaktosy, vrozené deficiencí 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, dopaminergní agonisté, anticholinergika, barbituráty, neuroleptika, myorelaxancia jako dantrolen nebo baklofen, amantadin, ketamin, dexetrometorfan, fenofenon, cimetidin, ranitidin, prokainamid, chinidin, chinoloni, nikotin, hydrochlořidazid, warfarin. **Těhotenství a kojení:** Memantin se nemá v těhotenství užívat, pokud to není zcela nezbytné. Ženy užívající memantin nemají kojit. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Středně těžká až těžká forma Alzheimerovy choroby obvykle narušuje schopnost řízení motorových vozidel a omezuje ovládání strojů. Navíc Marixino má malý nebo střední vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje, takže by ambulantní pacienti měli být upozorněni, aby věnovali řízení vozidel a ovládání strojů zvýšenou pozornost. **Nežádoucí účinky:** Nejčastější nežádoucí účinky byly: závratě, poruchy rovnováhy, bolest hlavy, zácpa, somnolence, hypertenze, hypersenzitivita na léčivý přípravek, dyspnoe a zvýšené hodnoty jaterních testů. **Balení:** 28 a 98 potahovaných tablet v sáčcích 10 mg nebo 20 mg. **Doba použitelnosti:** 5 let. **Uchovávání:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Seznamte 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. Neplétřitáž 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 et al. EFNS/EANS-EAN guideline of concomitant use of AChEi and memantine in moderate to severe AD. Eur J Neurol. 2015; 22: 889–898. 3. Atri A et al. Memantine in patients with AD receiving donepezil. Res & Ther. 2013; 5:6.

CHTĚJTE ŽIVOT ZPĚT

Bezprecedentní podíl pacientů
bez záchvatů

ONTOZRY®
cenobamát

Mimořádně vysoký podíl pacientů s nekontrolovanými fokálními záchvaty léčených ONTOZRY® dosahuje bezzáchvatovosti^{1,2,3,4}

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

Ontozry 12,5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg

▼ **S:** Cenobamatum 12,5 mg v jedné tabletě, cenobamatum 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg v jedné potahované tabletě. **I:** Přidatná léčba fokálních záchvatů se sekundární generalizací nebo bez ní u dospělých pacientů s epilepsií bez adekvátní kontroly navzdory předchozí léčbě nejméně 2 antiepileptiky. **KI:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Vrozený syndrom krátkého QT. **ZU:** Pacienti mají být sledováni s ohledem na známky sebevražedných myšlenek a chování a pokud se u nich objeví, mají být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc. Při zahájení podávání cenobamátu ve vyšších dávkách a při rychlém zvyšování dávek byla hlášena léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), která může být život ohrožující nebo fatální. V okamžiku předepisování přípravku mají být pacienti poučeni o známkách a příznacích DRESS (např. horečka, vyrážka spojená s postižením dalších orgánových systémů, lymfadenopatie, abnormální jaterní testy a eozinofilie) a mají být pečlivě sledováni s ohledem na kožní reakce. Pokud se objeví známky a příznaky naznačující tyto reakce, cenobamát má být okamžitě vysazen a má být zvážena alternativní léčba. Při podávání cenobamátu bylo pozorováno zkrácení intervalu QTcF závislé na dávce. Lékaři mají postupovat s opatrností při předepisování cenobamátu v kombinaci s jinými léčivými přípravky, u kterých se ví, že zkracují interval QT. Cenobamát nesmí být používán u pacientů s vrozeným syndromem krátkého QT. Obsahuje laktózu. **NÚ:** Velmi časté (≥ 1/10): somnolence, únava, sedace a hypersomie, závrať, vertigo, porucha rovnováhy, ataxie, porucha chůze a abnormální koordinace, bolest hlavy. Časté (≥ 1/100 až < 1/10): stav zmatenosti, podrážděnost, dysartrie, nystagmus, afázie, porucha paměti, diplopie, rozmazané vidění, zácpa, průjem, nauzea, zvracení, sucho v ústech, vyrážka, erytematózní vyrážka, vyrážka na kůži celého těla, makulózní vyrážka, makulopapulózní vyrážka, morbilliformní vyrážka, papulózní vyrážka, svědění vyrážka a zvýšení jaterních enzymů. Méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100): hypersenzitivita, sebevražedné myšlenky. **IT:** Současné užívání cenobamátu s jinými látkami tlumícími CNS (př. alkohol, barbituráty a benzodiazepiny) může zvyšovat riziko neurologických nežádoucích účinků. Při souběžném podávání cenobamátu s fenytoinem nebo fenobarbitalem není nutná úprava dávky cenobamátu, na základě individuální odpovědi během titrace cenobamátu však může být nutné snížit dávku fenytoinu nebo fenobarbitálu. Při souběžném podávání cenobamátu s klobazamem není nutná úprava dávky cenobamátu, může být ale nutné snížit dávku klobazamu. Souběžné podávání cenobamátu s lamotriginem nemělo žádný vliv na expozici cenobamátu, ale vedlo k poklesům koncentrací lamotriginu v závislosti na dávce. Při souběžném podávání s lamotriginem může být zapotřebí vyšších dávek cenobamátu (200–400 mg/den) pro udržení účinnosti. Při souběžném podávání cenobamátu s karbamazepinem, kyselinou valproovou, lakosamidem, levetiracetamem nebo oxkarbazepinem nejsou nutné úpravy dávkování. Cenobamát vykazoval na dávce závislou indukci CYP3A4 a snížení expozice (AUC) substrátu CYP3A4 u zdravých subjektů. Může být proto snížena účinnost hormonální antikoncepce při souběžném podávání s cenobamátem. Při souběžném podávání s cenobamátem může být nutné zvýšit dávky léků metabolizovaných pomocí CYP3A4 (př. midazolam). Při souběžném podávání s cenobamátem může být nutné zvýšit dávky léků metabolizovaných pomocí CYP2B6 (př. bupropion). Při souběžném podávání s cenobamátem může být nutné snížit dávky léků metabolizovaných pomocí CYP2C19 (př. omeprazol). Cenobamát inhibuje transportér OAT3 zapojený do eliminace např. baricitinibu, cefakloru, empagliflozinu, penicilinu G, ritobegronu a sitagliptinu. Proto může souběžné podávání cenobamátu a léčivých přípravků transportovaných OAT3 vést k vyšší expozici těmto léčivým přípravkům. **TL:** Podávání cenobamátu se u žen, které mohou otěhotnět a nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje. Ontozry lze v těhotenství použít pouze tehdy, když klinický stav ženy vyžaduje léčbu cenobamátem. Ženy, které mohou otěhotnět, mají používat účinné antikoncepční metody během léčby cenobamátem a ještě 4 týdny po ukončení léčby. Kojení má být během léčby přípravkem Ontozry přerušeno. **D:** Doporučená počáteční dávka cenobamátu je 12,5 mg denně, s postupnou titrací na doporučenou cílovou dávku 200 mg denně. Na základě klinické odpovědi může být dávka zvýšena na maximálně 400 mg denně. Doporučené titrační schéma je 12,5 mg 1. a 2. týden, 25 mg 3. a 4. týden, 50 mg 5. a 6. týden, 100 mg 7. a 8. týden, 150 mg 9. a 10. týden, cílová dávka 200 mg 11. a 12. týden. V případě nedosažení optimální kontroly záchvatů lze zvyšovat dávku nad 200 mg v krocích po 50 mg/den každé dva týdny až do maximální denní dávky 400 mg. Tabletu lze užít celou nebo ji lze rozdrtit. Rozdrcenou tabletu lze smíchat s vodou a podat ústí nebo nazogastričnou sondou. **DRR:** Angelini Pharma S.p.A, Viale Amelia 70, 00181, Rome – Itálie. **Reg.č.:** Ontozry 12,5mg+25mg: EU/1/21/1530/001, Ontozry 50 mg: EU/1/21/1530/003, Ontozry 100 mg: EU/1/21/1530/006, Ontozry 150 mg: EU/1/21/1530/009, Ontozry 200 mg: EU/1/21/1530/012. **Uchovávání:** Nevýžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Datum poslední revize textu SPC:** 27. 2. 2025 Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen zdravotními pojišťovnami. Seznamte se, prosím, se Souhrnem údajů o přípravku (SPC).

Reference:

1. Specchio N et al. Int J Mol Sci 2021; 22(17): 9339. 2. Krauss GL et al. Lancet Neurol. 2020;19(1):38–48 (incl. Supplementary Appendix). 3. Halford JJ, Edwards JC. Acta Neurol Scand. 2020 Aug;142(2):91–107. 4. Lattanzi S, et al. Drugs. 2022;82(2):199–218.