

Neurologie pro praxi

2025

4

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

HLAVNÍ TÉMA – ZÁVRATĚ A PORUCHY ROVNOVÁHY

Vývoj smyslu pro rovnováhu v živočišné říši – od prvoka po člověka

Akutní závrať a porucha rovnováhy z pohledu zobrazovacích metod

Bilaterální vestibulopatie

Benigní paroxysmální polohové vertigo u seniorů

Cervikální závrať

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Genová terapie (vybraných) neurologických onemocnění

Z POMEZÍ NEUROLOGIE

Role střevní dysbiózy v patogenezi neurodegenerativních onemocnění

Pacienti s onemocněním myastenia gravis z pohledu urologa

TRENDY V NEUROFARMAKOTERAPII

Terapie třesu

Léčba RS šitá na míru: Ocrelizumab mezi průkopníky individualizované expozice?

Jaké možnosti nám dnes poskytují protizáchvatové léky?

Komentář k článku Richarda B. Liptona: Situational prevention:
Pharmacotherapy during periods of increased risk for migraine attacks

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



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

- FA je jedna z nejčastějších dědičných ataxií.^{3, 4}
- FA je závažné onemocnění spojené s progresivní svalovou slabostí, únavou a ztrátou koordinace vedoucí k invaliditě.^{3, 4}
- Diagnózu FA potvrzuje genetický test, který zahrnuje analýzu expanze GAA tripletu.³
- Včasné potvrzení diagnózy uspořádá 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

ZKŘÁCENÁ 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 lžíce 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 omaveloxolonomem. Pokud se nelze vyhnout souběžnému používání silných nebo středně silných inhibitorů CYP3A4, je třeba zvážit snížení dávky omaveloxolonu a monitorování stavu pacienta. Souběžné používání omaveloxolonu se silnými nebo středně silnými induktory CYP3A4 může významně snížit expozici omaveloxolonomem, což může snížit účinnost omaveloxolonu. Pacienti, kteří jsou léčeni omaveloxolonomem, je třeba upozornit, aby se při užívání omaveloxolonu vyhnuli souběžnému používání induktorů CYP3A4. Pokud je to možné, je třeba zvážit alternativní léčiva. **Abnormality hladin lipidů:** Léčba 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 omaveloxolonu. Grapefruit a grapefruitová šťáva jsou inhibitory CYP3A4, proto je třeba pacienty upozornit, aby se jejich konzumací při užívání přípravku Skyclarys vyhnuli. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Přípravek Skyclarys se v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nemá používat. Pacientky mají před zahájením léčby přípravkem Skyclarys, během léčby a po dobu 28 dnů po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci. Používání přípravku Skyclarys může snížit účinnost hormonální antikoncepce. Je třeba doporučit pacientkám, aby se vyhnuly souběžnému používání s kombinovanou hormonální antikoncepcí (např. ve formě tablet, náplastí, vaginálních kroužků). Ženy, které užívají hormonální antikoncepci, mají být poučeny, aby během souběžného používání a po dobu 28 dnů po ukončení užívání přípravku Skyclarys používaly alternativní metodu antikoncepce (např. nehormonální nitroděložní tělísko) nebo další nehormonální antikoncepční prostředky (např. kondomy). Údaje o přítomnosti omaveloxolonu v lidském mateřském mléce nejsou k dispozici. Riziko pro kojení dětí 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 omaveloxolonu 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

Závratě a poruchy rovnováhy

doc. MUDr. Jaroslav Jeřábek, CSc. – editor hlavního tématu

Neuro-otologické centrum 1. a 2. LF UK a FN Motol, Praha

Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Milé čtenářky a milí čtenáři,
závratě a poruchy rovnováhy představují jeden z nejčastějších příznaků v medicíně vůbec. Jejich výskyt s věkem narůstá, ale vyskytují se i u dětí. Tito pacienti představují diagnostický problém u akutních stavů, kdy nesprávná diagnóza může ohrozit jejich život. Nesprávně stanovená diagnóza chronických poruch rovnováhy pak může znamenat neléčení léčitelné patologie, vedoucí ke zhoršení mobility, kvality života a chronifikaci problémů.

Smysl rovnováhy je pro fungování živých organismů, člověka nevyjímaje, velice důležitý. Jde o fylogeneticky velmi starý systém, zpracovávající informace z vestibulárního aparátu, zraku a somatosenzorického systému. Uvědomit si základní aspekty **fylogeneze** tohoto systému může pomoci v pochopení

fyzologie i patologie udržování rovnováhy i závratí.

Pacient s **akutní závratí** je často diagnosticky komplikovaný. Jednou z hlavních otázek je, nakolik nám mohou pomoci zobrazovací metody. Důležité je zdůraznit, že v prvních minimálně dvou dnech po nástupu závratí je zásadní klinická symptomatologie a vyšetření podle doporučených algoritmů.

Bilaterální vestibulopatie je zajímavá už proto, že pacienti nemají závratě, ale poruchu dynamické zrakové ostrosti – oscilopsie. Jedná se o heterogenní skupinu onemocnění od lékově navozených po geneticky definovaná postižení, v nichž bychom se měli umět orientovat.

Benigní paroxysmální polohové vertigo patří k nejčastějším typům závratí. U některých pacientů, zejména seniorů, se můžeme setkat s tím, že, přes jasnou symptomatologii,

nevnímají subjektivně závratě. Mají vestibulární agnózi. U každé poruchy rovnováhy musíme proto na BPPV myslet, a to nejen ve vyšším věku.

Cervikogenní závrať patří stále k nadužívaným diagnózám, a proto jsem se pokusil o shrnutí nejnovějších informací o této kontroverzní problematice.

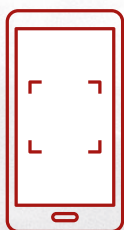
Určitě bychom se mohli věnovat jiným typům závrativých poruch, kognitivnímu aspektu závratí, hormonálním změnám, různým typům manévrů u BPPV, zobrazení hydropsu labyrintu, objevujícím se novým terapeutickým postupům atd. Doufám, že se nám podaří vybrat témata s praktickým dopadem na každodenní klinickou praxi.

Přeji vám podnětné čtení.

doc. MUDr. Jaroslav Jeřábek, CSc.
jaroslav.jerabek@gmail.com

Nabídka Solenu

pro mladé lékaře...



SOLEN MEDICAL EDUCATION

- první **kongres zdarma** pro absolventy
- **40% sleva** pro lékaře do 35 let na:
 - předplatné našich časopisů
 - námi pořádané kongresy
- brigády pro studenty medicíny



SLOVO ÚVODEM

- 267** doc. MUDr. Jaroslav Jeřábek, CSc.
Závratě a poruchy rovnováhy

HLAVNÍ TÉMA – ZÁVRATĚ A PORUCHY ROVNOVÁHY

- 276** MUDr. Rudolf Černý, CSc.
Vývoj smyslu pro rovnováhu v živočišné říši – od prvoka po člověka
- 280** MUDr. Lukáš Martinkovič
Akutní závrat a porucha rovnováhy z pohledu zobrazovacích metod
- 286** MUDr. Michaela Kuzmiak, Ph.D.
Bilaterální vestibulopatie
- 293** doc. PhDr. Ondřej Čákrť, Ph.D., Mgr. Klára Kučerová, Ph.D.
Benigní paroxysmální polohové vertigo u seniorů
- 297** doc. MUDr. Jaroslav Jeřábek, CSc.
Cervikální závrat

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- 302** doc. MUDr. Jana Haberlová, Ph.D., prof. MUDr. Tomáš Honzík, Ph.D., prof. MUDr. Přemysl Jiruška, Ph.D.
Genová terapie (vybraných) neurologických onemocnění



FACEBOOK

[https://www.facebook.com/
SolenMedicalEducation/](https://www.facebook.com/SolenMedicalEducation/)

@SolenMedicalEducation



INSTAGRAM

[https://www.instagram.com/
solen_cz/](https://www.instagram.com/solen_cz/)

@solen_cz



LINKEDIN

[https://www.linkedin.com/
company/solen-medical-education/](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

Uperold®

kalcifediol 255 µg

O KROK NAPŘED¹ V LÉČBĚ I PREVENCI¹ NEDOSTATKU VITAMINU D



JEDNODUCHÉ
DÁVKOVÁNÍ¹



RYCHLEJŠÍ
EFEKT^{1,2}



ÚČINNÁ
LÉČBA^{1,2}

JEDNA TOBOLKA JEDNOU MĚSÍČNĚ
ŘEŠENÍ PRO MNOHO PACIENTŮ^{1,3}



Indikace přípravku Uperold®:¹

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

Zkrácená informace o přípravku Uperold®

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

Reference: 1. Souhrn údajů o přípravku Uperold 255 mikrogramů měkké tobolky, poslední revize textu 17. 10. 2023. 2. Pérez-Castrillon JL, Duenas-Laita A, Brandi ML, et al. Calcifediol is superior to cholecalciferol in improving vitamin D status in postmenopausal women: a randomized trial. J Bone Miner Res. 2021;36(10):1967-1978. 3. Amrein K, Scherkl M, Hoffmann M, et al. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. Eur J Clin Nutr. 2020;74(11):1498-1513.

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

Určeno pouze odborníkům ve smyslu zákona 40/1995 Sb.



Z POMEZÍ NEUROLOGIE

312 Petr Roudenský, MSc., MSc.
Role střevní dysbiózy v patogenezi neurodegenerativních onemocnění

320 MUDr. Eva Burešová, Ph.D.
Pacienti s onemocněním myastenia gravis z pohledu urologa

TRENDY V NEUROFARMAKOTERAPII

324 prof. MUDr. Evžen Růžička, DrSc.
Terapie třesu

332 MUDr. Dominika Šťastná, Ph.D.
Léčba RS šitá na míru: Ocrelizumab mezi průkopníky individualizované expozice?



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



PŘIPRAVENI

NA

NEOČEKÁVANÉ

PŘÍPRAVEK PONVORY® NABÍZÍ UNIKÁTNÍ KOMBINACI:

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

MOŽNOST RYCHLÉHO PŘERUŠENÍ LÉČBY

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

ZKRÁCENÁ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU

Název léčivého přípravku: Ponvory 2/3/4/5/6/7/8/9/10/20 mg potahované tablety. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** jedna potahovaná tableta obsahuje 2/3/4/5/6/7/8/9/10 nebo 20 mg ponesimodu. **Terapeutické indikace:** léčba dospělých pacientů s relabujícími formami roztroušené sklerózy (RRS) s aktivním onemocněním definovaným klinickými nebo zobrazovacími metodami. **Dávkování a způsob podání:** zahájení léčby: léčba musí být zahájena 14denním zahajovacím balením. Léčba začíná jednou 2 mg tabletou podanou perorálně jednou denně. 1. den a zvyšování dávky postupuje podle titračního schématu: 1. a 2. den: 2 mg, 3. a 4. den: 3 mg, 5. a 6. den: 4 mg, 7. den: 5 mg, 8. den: 6 mg, 9. den: 7 mg, 10. den: 8 mg, 11. den: 9 mg, 12., 13. a 14. den: 10 mg. Pokud je titrace dávky přerušena, je nutno postupovat podle pokynů platných pro vynechanou dávku. **Udržovací dávka:** po dokončení titrace dávky se doporučuje udržovací dávka přípravku Ponvory jedna 20 mg tableta užívaná perorálně jednou denně. **Opětovné zahájení léčby po přerušení léčby během titrace nebo po dosažení udržovací dávky:** pokud se vynechají méně než 4 po sobě jdoucí dávky, léčbu obnovte první vynechanou dávkou. Pokud se vynechají 4 nebo více po sobě jdoucích dávek, léčbu znovu 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 betablockátorem z důvodu aditivních účinků na snížení srdeční frekvence. U pacientů léčených stabilní dávkou betablockátoru 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, imunomodulačními ani imunosupresivními terapiemi studován. Při současném podávání je třeba postupovat během takové léčby a v týdnech následujících po jejím podání opatrně kvůli riziku aditivních účinků na imunitní systém. Vakcinace může být méně účinná, pokud je podávána během léčby ponesimodem a až 1 týden po jejím vysazení. **Fertilita, těhotenství a kojení:** přípravek je u žen ve fertilním věku a v těhotenství, které nepoužívají účinnou antikoncepci, kontraindikován. Přípravek se během kojení nemá používat. **Nežádoucí účinky:** nasofaryngitida, infekce horních cest dýchacích, zvýšení hladiny alaninaminotransferázy, infekce močových cest, bronchitida, chřipka, 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 aspartátaminotransferázy, hypercholesterolemie, zvýšení hladin jaterních enzymů, zvýšení hladiny C-reaktivního proteinu, zvýšení hladiny aminotransferázy, 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.

TRENDY V NEUROFARMAKOTERAPII

- 338** MUDr. Dana Vyskočilová
Jaké možnosti nám dnes poskytují protizáchvatové léky?
- 342** MUDr. Rudolf Kotas, Ph.D.
Komentář k článku Richarda B. Liptona: Situational prevention: Pharmacotherapy during periods of increased risk for migraine attacks

SDĚLENÍ Z PRAXE

- 345** MUDr. Pavlína Malá, MUDr. Hana Matulová, MUDr. Olga Hübschová, prof. MUDr. Robert Rusina, Ph.D., MUDr. Pavel Kunc, Ph.D., MUDr. David Matyáš
Hereditární spastická paraparéza typu 6 (SPG6) s fenotypickou konverzí do ALS

FIREMNÍ INFORMACE

- 350** MUDr. Jiří Havel, MSc.
Hypomagnezemie jako nejčastější nediagnostikovaná iontová nerovnováha v klinické praxi a jak ji řešit

Připravujeme do příští Neurologie pro praxi

2025

5

- **Hlavní téma** – Autoimunitně podmíněná neuromuskulární onemocnění
 - Diagnostika a škály u myastenien gravis: vývoj a současné využití v klinické praxi
 - Lennoxův-Gastautův syndrom v dospělém věku
 - Změny farmakokinetiky a úpravy dávkování neurologických léků u pacientů s renální insuficiencí
 - Obraz purulentního zánětu centrálního nervového systému v rámci autoimunitní encefalitis s pozitivitou protilátek proti titinu
 - Paroxysmální slepota u mladého pacienta
 - Neurologická, hepatální a okulární forma Wilsonovy choroby
- ... a spoustu dalších zajímavých témat



VYJDE
V LISTOPADU

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

MIGRÉNA VÁS
OKRÁDÁ
O ŽIVOT

Emgality®
(galkanezumab) injekce

SNÍŽENÍ
MHD

Emgality prokázala ve studiích epizodické migrény vyšší míry odpovědi o 50 %, 75 % a 100 % ve snížení průměrného počtu MHD v každém měsíci oproti placebu^{1,2}
Rychlý nástup účinku v 1. týdnu a setrvalá odpověď do 6. měsíce^{3,4}

Zkrácený souhrn údajů o přípravku:

EMGALITY 120mg injekční roztok v předplněném peru. **Účinná látka:** Galkanezumab 120mg v 1ml.
Indikace: Profylaxe migrény u dospělých, kteří trpí migrénou nejméně 4 dny v měsíci. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** O názvu a šarži podávaného přípravku má být veden jednoznačný záznam z důvodu sledovatelnosti. U pacientů s významnými kardiovaskulárními onemocněními nejsou k dispozici údaje o bezpečnosti. Byly hlášeny závažné hypersenzitivní reakce včetně anafylaxe, angioedému a kopřivky. Tyto reakce se mohou vyskytnout do 1 dne po podání galkanezumabu, byly však také hlášeny případy se zpožděným nástupem (v rozmezí od 1 dne do 4 týdnů po podání). V případě závažné hypersenzitivní reakce ihned přípravek vysaďte a zahajte odpovídající léčbu. Pacienti mají být o možnosti opožděného nástupu hypersenzitivní reakce informováni a mají být poučeni, aby kontaktovali svého lékaře. EMGALITY obsahuje méně než 1mmol (23mg) sodíku ve 120mg dávce. EMGALITY může mít mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. **Nežádoucí příhody:** Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly bolest a reakce v místě vpichu injekce, závrat, zácpa, pruritus, vyrážka a kopřivka. Po 12 měsících léčby se objevily až u 12,5% pacientů protilátky proti léčivé látce, avšak jejich přítomnost neovlivňovala farmakokinetiku, účinnost nebo bezpečnost. **Interakce:** Lékové interakce nebyly hodnoceny, nepředpokládají se farmakokinetické interakce. **Dostupné lékové formy:** Balení s 1 předplněným perem. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je 120mg subkutánně jednou za měsíc, s první úvodní dávkou 240mg. Přínos léčby má být zhodnocen po 3 měsících léčby. Farmakokinetika není ovlivněna věkem. U mírné až středně závažné poruchy ledvin či jater není třeba úprava dávky. Existují jen omezené informace o pacientech ≥65 let. **Těhotenství a kojení:** Z preventivních důvodů je vhodné se podávání EMGALITY v těhotenství vyhnout. Nelze vyloučit riziko pro kojené děti, zejména v prvních dnech po porodu. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C), chraňte před mrazem a před světlem. EMGALITY je možné uchovávat mimo chladničku až po dobu 7 dní při teplotách do 30°C. Roztok neprotřepávat. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nizozemsko. **Registrační číslo:** EU/1/18/1330/001. **Poslední revize SPC:** Březen 2024.

Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění.

Před předepsáním se prosím seznáme s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku - úplné znění obdržíte na www.sukl.cz anebo na adrese: www.lilly.com/cz

ELI LILLY ČR, s.r.o., Pobřežní 12, 186 00 Praha 8, tel.: 234 664 111. PP-GZ-CZ-0250

Pro další informace kontaktujte: Organon Czech Republic s.r.o., sídlo: Národní 135/14, Nové Město, 110 00 Praha 1, Česká republika, e-mail: dpoc.czech@organon.com, tel: +420 233 010 300, webová stránka: www.organoncare.cz. CZ-EMG-110013. © 2024 Lilly and Organon. All rights reserved. EMGALITY, LILLY and the LILLY logo are registered trademarks of Lilly and Company. ORGANON and the ORGANON logo are registered trademarks of N.V. Organon.

Reference:

1. Stauffer VL, Dodick DW, Zhang Q, Carter JN, Ailani J, Conley RR. Evaluation of galkanezumab for the prevention of episodic migraine: the EVOLVE-1 randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2018;75(9):1080-1088. 2. Skjarevski V, Matharu M, Millen BA, Ossipov MH, Kim BK, Yang JY. Efficacy and safety of galkanezumab for the prevention of episodic migraine: results of the EVOLVE-2 phase 3 randomized controlled clinical trial. *Cephalalgia*. 2018;38(8):1442-1454. 3. Emgality SPC. 4. Detke HC, Millen BA, Zhang Q, et al. Rapid onset of effect of galkanezumab for the prevention of episodic migraine: analysis of the EVOLVE studies. *Headache*. 2019;60(2):348-359.

Lilly | ORGANON

Emgality®
(galkanezumab) injekce

Neurologie pro praxi

Ročník 26, 2025, číslo 4

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 Marušič, 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, PhD.
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 excerpován 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
krátit 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.



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

Vývoj smyslu pro rovnováhu v živočišné říši – od prvoka po člověka

MUDr. Rudolf Černý, CSc.

Neurologická klinika 2. lékařské fakulty a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

Práce předkládá stručný přehled fylogenetického vývoje vestibulárního labyrintu u mnohobuněčných živočichů. Přítomnost smyslu pro rovnováhu ve vývojové řadě od nejjednodušších živočichů až po člověka podtrhuje biologický význam vestibulárního systému pro přežití organismu. Během vývoje vzniklo několik paralelních řešení smyslu pro rovnováhu, které využívají stejné fyzikální principy. Článek se zvláště věnuje obrazu vývojových vztahů mezi prehistorickými předky moderního člověka.

Klíčová slova: vestibulární labyrint, vláskové buňky, fylogeneze, člověk neandrtálský, člověk moderní.

The evolution of the sense of balance throughout the animal kingdom – from protozoans to humans

This paper provides a brief overview of the phylogenetic evolution of the vestibular labyrinth in multicellular animals. The presence of a sense of balance in the evolutionary lineage from the simplest animals to humans underscores the biological importance of the vestibular system for organismal survival. During evolution, several parallel solutions to the sense of balance have emerged that use the same physical principles. Article focuses on the picture of the evolutionary relationships between the prehistoric ancestors of modern humans.

Key words: vestibular labyrinth, hair cells, phylogeny, Neanderthal man, modern man.

Úvod

Schopnost efektivního pohybu v trojrozměrném prostoru je zásadně důležitá pro všechny živé organismy. Vnímání polohy v prostoru a tíhového poli je důležité pro přežití živočichů i rostlin na všech úrovních vývojového žebříčku. Z tohoto hlediska představuje percepce polohy významný selektivní evoluční faktor, který se uplatňuje v přírodním výběru. Není proto překvapivé, že smyslové orgány zabezpečující tuto funkci se vyvinuly souběžně v mnoha vývojových liniích současně žijících živočichů. Pro účely předložené série pojednání je nejvýznamnější vývoj smyslu pro rovnováhu u obratlovců, zejména hominidů, ale doufám, že nebude bez zajímavosti povšimnout si, jak byla tato úloha řešena u nižších živočichů. Znalost vývojových stadií

vestibulárního labyrintu není pouhou zajímavostí, ale je významná i pro pochopení funkce a anatomie labyrintu u člověka.

Vzhledem k tomu, že fyzikální charakteristiky prostoru a gravitačního působení jsou v našem životním prostředí univerzálně platné pro všechny životní formy, není jistě překvapivé, že evoluční řešení jsou podobné nejen funkcí, ale často i formou ve velmi vzdálených vývojových liniích.

Vnímání polohy a pohybu v prostoru je zajištěno souhrou několika smyslových systémů.

Kromě labyrintu se na této úloze podílí vizuální vstup, somatosenzorické informace (u člověka dominantně z plosek nohou) a propioceptivní aference ze svalů a ligament pohybového systému. Jednotlivé systémy se

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

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

Ethical principles compliance:

Not applicable

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2025;26(4):276-279

<https://doi.org/10.36290/neu.2025.039>

Článek přijat redakcí: 6. 1. 2025

Článek přijat k publikaci: 20. 4. 2025

MUDr. Rudolf Černý, CSc.

rudolf.cerny@lfmotol.cuni.cz

vzájemně doplňují tak, aby pokryly široké spektrum pohybových nároků za různých situací. Tato redundance zajišťuje zachování funkceschopnosti i při poškození jednoho ze zúčastněných systémů.

Vestibulární labyrint je v několika směrech unikátní: jako jediný je schopen přímého měření směru tíhového vektoru, rychlosti a polohy hlavy při pohybu. Vyniká rychlostí a přesností, je funkční i při velmi rychlých pohybech, při kterých ostatní smyslové systémy selhávají.

Vestibulární systém je nezbytný pro kalibraci vizuálních a somatosenzorických vstupů, ale i pro schopnost správného vnímání tělového schématu.

Jak rovnovážný smysl vznikl a měnil se v průběhu vývoje živých organismů?

Konstrukce smyslu pro rovnováhu je určena fyzikálními zákony, především působením gravitace. Pro určení směru gravitačního vektoru existují dvě možnosti: měření sil působících na tělo při pohybu (somatosenzorický systém) a měření akcelerace v určeném bodě. Druhá možnost vyžaduje specializovaný, strategicky umístěný orgán, u obratlovců v hlavě.

Princip činnosti orgánů registrujících změny akcelerace (lineární i rotační) je vždy stejný – prvek o vysoké měrné hmotnosti (zrno, perlička, kamínek) působí vlastní vahou na smyslové buňky, které zprostředkují informaci o směru působení tíže.

Nejsložitější orgány vnímání pohybu a polohy jsou vyvinuty u lidoopů a člověka, ale jejich základní plán je již plně vyvinut u primitivních obratlovců – ryb a obojživelníků.

Jde tedy o orgány vývojově velice staré, které jen omezeně podléhají evolučním tlakům, protože i malá změna má obvykle následky ovlivňující přežití.

Na druhou stranu mají i drobné změny velký funkční význam a sledování detailů anatomie se ukazuje jako pomůcka pro studium vývoje obratlovců včetně hominidů.

Anatomické detaily labyrintu ukazují na příbuzenské vztahy i na přizpůsobení specifickým pohybovým nárokům.

Roli hraje držení hlavy, postavení očí i velikost, váha a „životní styl“ živočicha.

Biomechanika smyslu pro rovnováhu

Citlivost labyrintu závisí na rozměrech polokruhového kanálku: při zvětšení poloměru se zvyšuje citlivost. Citlivost je nejvyšší v rozsahu pohybů charakteristických pro daného živočicha.

Průměr kanálku určuje pohyb endolymfy – větší průměr znehodnocuje signál tvorbou vírů.

U člověka je poloměr vertikálních kanálků 10 až 12 mm a 12 až 15 mm u horizontálního kanálku. To odpovídá vyšší citlivosti v horizontále. U člověka je průměr kanálku 0,6 mm.

Intenzita odpovědi závisí na sklonu roviny pohybu k rovině kanálku. Pokud je pohyb v rovině kanálku, je odpověď nejsilnější. Čím je odchylka větší, tím je stimulace menší.

Z těchto zákonitostí vyplývají omezení, která musí systém splňovat a určují jeho anatomické uspořádání.

Tři kanálky, pro každou rovinu prostoru jeden, zaručují přesnou registraci pohybů v prostoru.

Lineární zrychlení a gravitaci snímají makulární orgány – vertikální sakulus a horizontální utrikulus.

Vnímání tíže u nejjednodušších živočichů – prvoci, láčkovci, měkkýši

Prvoci se při pohybu v prostředí řídí především světlem (fototaxe) a chemicky (chemotaxe). Při jejich rozměrech a hmotnosti by se dalo předpokládat, že gravitace má pro tyto organismy malý význam. Přesto se u některých prvoků vytvořila nitrobuňčná tělíska, ve kterých roli gravitačního senzoru plní krystaly barytu, ukotvené v síti vláken buněčného skeletu – tzv. Müllerovy vakuoly. Vyskytují se zejména u větších prvoků a těch, kteří žijí v hustším médiu.

Mezi prvoky s prokázanou gravicepcí se řadí bičíkovci *Euglena* a *Chlamydomonas*. Jako gravitační senzor slouží tzv. paramylonská tělíska v bazální části bičíku. U nálevníků rodu *Loxodes* najdeme výše uvedené Müllerovy vakuoly. *Bursaria* je jeden z největších nálevníků, přestože vykazuje gravitaxi, její mechanismus není objasněn. Vnímání gravitace se u prvoků vyvinulo nezávisle na mnohobuněčných organismech. Tyto evoluční konvergence ilustrují, jak se i u jednoduchých organismů mohou

vyvinout sofistikované mechanismy pro percepci prostoru. Percepce gravitace je doložená i u koloniálních bičíkovců, kde slouží koordinaci pohybu bičíků (Romanova et Moroz, 2024).

Medúzy patří do kmene žahavců (Cnidaria). Vnímání polohy zajišťují buňky zvané statocysty umístěné po okrajích zvonu. Statocysty obsahují krystalky – statolity, jejichž gravitační působení buňky stimuluje. To jim umožňuje orientovat se v prostoru, udržovat stabilní polohu a koordinovat pohyby chapadel. Ačkoliv jsou statocysty u medúz méně komplexní než orgány rovnováhy u vyšších živočichů, plní stejnou funkci při vnímání gravitace a udržování rovnováhy. Je to příklad evoluční konvergence, kdy se u organismů z různých vývojových linií vyvinuly podobné struktury a mechanismy.

U nejpokročilejších měkkýšů – hlavonožců – se vyvinul systém pro vnímání lineárního a úhlového zrychlení velmi podobný vestibulárnímu aparátu obratlovců a člověka.

Skládá se ze dvou statocyst umístěných symetricky po stranách mozku. Každá statocysta obsahuje makulární orgán citlivý na vnímání zemské tíže a až devět smyslových proužků (tzv. crista – hřebínek) umístěných v navzájem kolmých pružích, které jsou stimulovány zrychlením při pohybu v prostoru. Toto uspořádání velmi přesně odpovídá labyrintovému orgánu vnitřního ucha obratlovců a je i stejně citlivé.

Studie provedená na chobotnici *Octopus vulgaris* prokázala jejich schopnost vnímat rotaci. Při otáčení chobotnice kolem vertikální osy změny v aktivitě nervových buněk byly závislé na směru a rychlosti rotace.

Rovnováha u členovců – hmyz a korýši

Hmyz využívá pro vnímání prostoru a pohybu smyslové vlásky na zevní kostře tykadel, končetin a hlavy, tzv. *chordotonální* orgány. Vzhledem k nízké hmotnosti musí mít orgány registrující pohyb vysokou citlivost.

Příkladem chordotonálního orgánu je protosternální ploténka – pole vláskových buněk na spoji hlavy a hrudníku, které snímají polohu hlavy vůči zbytku těla. Podobné smysly jsou i na kloubech končetin a jiných tělesných spojích. Jsou doloženy již u nejstarších zástupců hmyzu, např. u vážek. Exoskeleton hmyzu je vybaven senzitivními vlákny, která

měří intenzitu zátěže vznikající při pohybu – takzvané kutikulární orgány. Jde o štěrbinu v podélné ose končetiny, které se při zátěži deformují a mění aktivitu nervových vláken. Podobné orgány mají i jiné organismy se zevní kostrou – pavoukovci a koryši.

Dvoukřídly hmyz (mouchy) využívá ke vnímání pohybu těla za letu vahadlové orgány (zakrnělá zadní křídla) na které působí excentrické síly vznikající při otáčení těla. To jim umožňuje velmi rychlé změny směru letu a propůjčuje to mouchám akrobatické schopnosti např. létání nohama vzhůru. Vibrace křídélků umožňují mouchám udržovat rovnováhu a rychle reagovat na změny směru. Jsou vybaveny smyslovými vlásky, které monitorují polohu těla mouchy a rychlost jejího letu. Mouchy zbavené vahadlék ztrácí schopnost létat (Bender et Frye, 2009).

Jiný systém percepce polohy se vyvinul u koryšů. Jeho konstrukce je zvláště dokonalá u krabů. Jde o pohyblivé živočichy s komplikovaným řízením očních pohybů – oči jsou na stopce a pohyblivé jednotlivě. Stabilizace pohledu během pohybu krabů v prostoru tak představuje složitý úkol, který vyžaduje přesnou percepce polohy, kterou zajišťuje párový orgán složený ze dvou polokruhových kanálů a dvou makul. Jde o orgán velmi podobný labyrintu obratlovců i statocystě hlavonožců.

Tyto smyslové systémy ale vznikly na sobě nezávisle – paralelní vývojové linie (Sandeman et Okajima, 1972).

Vývoj smyslu rovnováhy u obratlovců

Ve fosilních záznamech se zachovaly zka-meněliny štítnatců, bezčelistnatých obratlovců, kteří již měli vestibulární systém vyvinutý. Jejich asi 500 milionů let staré fosilie z období prvohor jsou známy i od nás. Jejich primitivní vestibulární orgán je složený ze dvou kanálků (Janvier, 2008).

Nejprimitivnější labyrint mezi obratlovcy mají sliznatky (Myxina), jde o mořské organismy podobné mihulím. Jejich labyrint je složen z jediného cirkulárního kanálku ve vertikální rovině, který obsahuje dvě řady vláskových buněk bez kupulárního orgánu.

Pokročilejší jsou mihule (Petromyzontiformes), které mají podobně primitivní orgány vnitřního ucha jako štítnatci – jejich

labyrint obsahuje dva polokruhové kanálky a sluchový váček, lagénu.

Ryby mají již plně vyvinutý labyrint se třemi polokruhovými kanálky, utrikulárním a sakulárním váčkem, který ale není zcela oddělen od lagény. U ryb a dalších organismů s chybějícím krkem (tedy nepohyblivou hlavou) jsou relativně menší horizontální polokruhové kanály, které jsou stimulovány laterální rotací hlavy, která je u nich omezená.

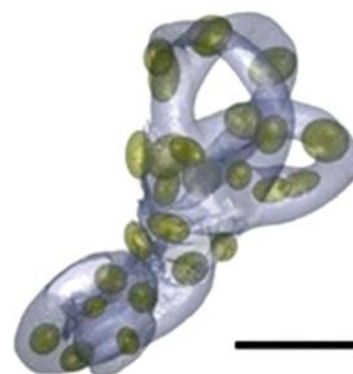
U obojživelníků má vestibulární aparát anatomické uspořádání i funkční význam shodný jako u člověka. Proto se využívají při výzkumu fyziologie rovnovážného systému.

Největší změny prodělává sluchová část labyrintu vnitřního ucha. Původní lagéna se prodlužuje do chodbičky, která se postupným stáčením mění v kochleu.

Mnoho zajímavostí přineslo studium vestibulárního systému u dinosaurů. Ve zkamenělinách dinosaurů se labyrint zachoval velmi dobře. V poměru k velikosti mozku jsou rozměry labyrintů velké a lze je studovat detailně. Anatomie labyrintu umožňuje usuzovat na způsob života a pohybovou aktivitu dinosaurů.

CT měření rozměrů polokruhových kanálků u 26 druhů dinosaurů zjistilo korelaci velikosti vertikálních kanálků, zvláště předního, s předpo-

Obr. 1. Přehled bodů ve kterých se provádělo měření 3D CT na labyrintu:

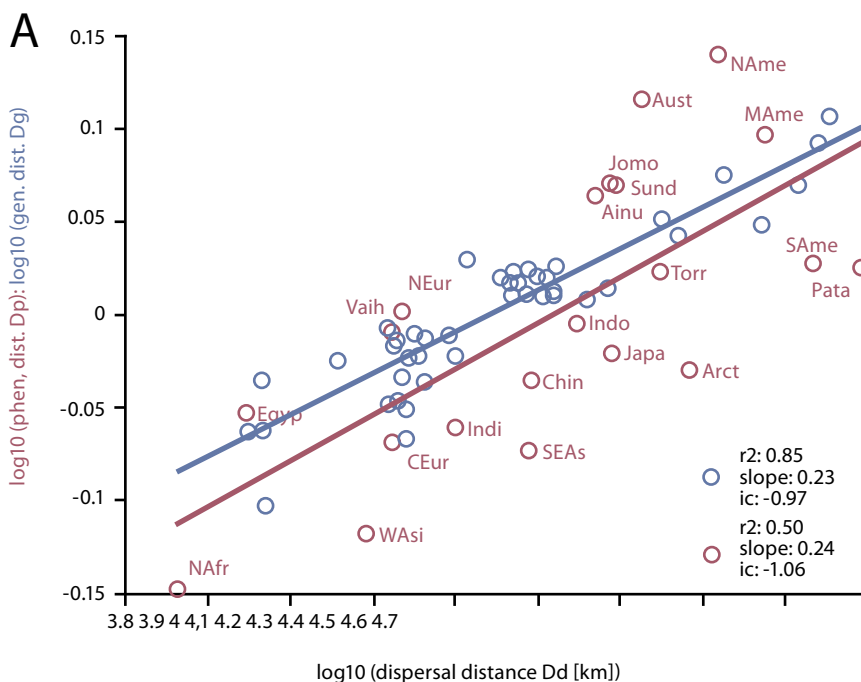


kládanou hmotností hlavy. Tato veličina dokázala spolehlivě rozlišit, zda se jedná o druh s bipedální versus tetrapodní lokomocí. Koreluje tedy se způsobem života, při chůzi po zadních nohou je větší vertikální pohyb hlavy a stabilizace pohledu vyžaduje korekci postavení očí. To zvyšuje nároky na citlivost vertikálních kanálků. Naproti tomu velikost a postavení horizontálních kanálků koreluje lépe s délkou lebky, protože síly působící na horizontální kanálek při otáčení hlavy do stran závisí více na vzdálenosti kanálku od okcipitálních kloubů než na hmotnosti hlavy (Georgi et al., 2013; Paulina-Carabajal et al., 2016).

Kostěný labyrint uvnitř skalní kosti na spodině lebky je dobře zachován i ve fosilním

Obr. 2. Hlavním motorem vývoje labyrintu byl přechod předků člověka ze života na stromech k pohybu na zemi a vznik dvounohé chůze u moderních lidí. Tím došlo také ke změně držení hlavy a úpravě polohy labyrintů. Zajímavé je srovnání nejbližších příbuzných: moderního člověka a neandrtálce

Korelace mezi geografickou vzdáleností na ose x a změnami labyrintu (červeně) a genetických změn (modře). Obě korelace jsou prakticky stejné. Písmena označují geografickou lokalizaci vzorků:



materiálu předků člověka. Je proto využitelný i pro hodnocení vývoje hominidů.

Analýza rozměrů labyrintu (Obr. 1) umožnila sestavit vývojovou linii předků člověka na základě změn mikro-anatomie labyrintu, která odpovídá vývojovým vztahům zjištěným genetickou analýzou. Studie hodnotila 221 lebek z 22 zemí světa reprezentujících vývoj člověka za posledních 100 tisíc let.

Vývojové změny se postupně zesilují v čase, ale i s geografickou vzdáleností – teorie izolace vzdáleností (Obr. 2).

Největší změnu vyvolal přechod ze života na stromech k pohybu na zemi a chůze po dvou. To vedlo ke změně držení hlavy a polohy labyrintů.

Zajímavé je srovnání nejbližších příbuzných: moderního člověka a neandrtálce.

Labyrint neandrtálce má menší průměr obou vertikálních kanálků. Naopak postranní kanálek je relativně větší.

Tyto rozdíly jsou patrné jen při přesném měření rozměrů za použití CT vyšetření lebky. U neandrtálců jsou vertikální kanálky menší a jejich zakřivení je větší než u moderního člo-

věka a Homo erectus. Tyto změny by mohly naznačovat, že neandrtálci měli jiný pohybový repertoár než moderní lidé – citlivost vůči rychlým pohybům hlavy ve vertikálním směru u nich byla nižší. Naproti tomu větší laterální kanálek neandrtálců se vysvětluje jejich robustnější postavou a větší hmotností. Tomu odpovídá i větší rotace labyrintu a níže uložený zadní kanálek. Funkčně významné odlišnosti anatomie labyrintu neandrtálce a moderního člověka vznikly nejspíše v souvislosti s jiným usazením hlavy na robustním krku (Spoor et al., 2003).

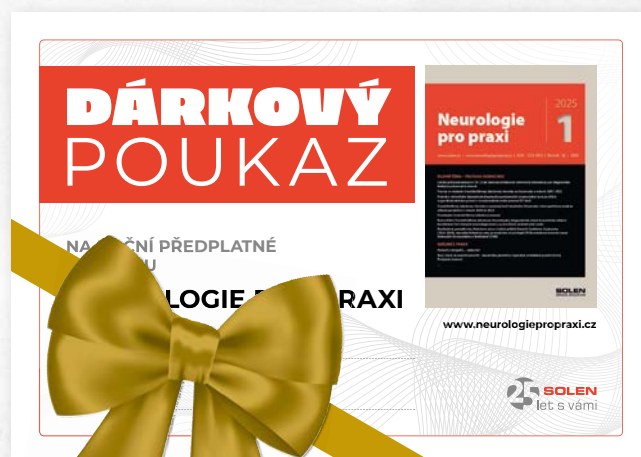
LITERATURA

1. Bender JA, Frye MA. Invertebrate solutions for sensing gravity. *Current Biology*. 2009;19(5):R186-R190. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2008.12.024>.
2. Fritsch B, Straka H. Evolution of vertebrate mechanosensory hair cells and inner ears: toward identifying stimuli that select mutation driven altered morphologies. *Journal of Comparative Physiology A*. 2014;200(1):5-18. <https://doi.org/10.1007/s00359-013-0865-z>.
3. Georgi JA, Sipla JS, Forster CA. Turning Semicircular Canal Function on Its Head: Dinosaurs and a Novel Vestibular Analysis. *PLOS ONE*. 2013;8(3):e58517. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058517.s002>.
4. Janvier P. The brain in the early fossil jawless vertebrates: Evolutionary information from an empty nutshell. *Brain Research Bulletin*. 2008;75(2-4):314-318. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2007.10.024>.
5. León MSP de, Koesbardiati T, Weissmann JD, et al. Human bony labyrinth is an indicator of population history and dispersal from Africa. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2018;115(16):4128-4133. <https://doi.org/10.1073/pnas.1717873115>.
6. Paulina-Carabajal A, Lee YN, Jacobs LL. Endocranial Morphology of the Primitive Nodosaurid Dinosaur Pawpawsaurus campbelli from the Early Cretaceous of North America. *PLOS ONE*. 2016;11(3):e0150845. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150845>.
7. Romanova DY, Moroz LL. Parallel evolution of gravity sensing. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2024;12:1346032. <https://doi.org/10.3389/fcell.2024.1346032>.
8. Sandeman DC, Okajima A. Statocyst-Induced Eye Movements in the Crab Scylla Serrata. The Sensory Input from the Statocyst*. *Journal of Experimental Biology*. 1975;57(1):187-204. <https://doi.org/10.1242/jeb.57.1.187>.
9. Spoor, F, Hublin JJ, Braun M, Zonneveld, F. The bony labyrinth of Neanderthals. *Journal of Human Evolution*. 2006;44(2):141-165. [https://doi.org/10.1016/s0047-2484\(02\)00166-5](https://doi.org/10.1016/s0047-2484(02)00166-5).

Tip na dárek pro zdravotníky

Potěšte své přátele a blízké z řad lékařů či farmaceutů předplatným některého z časopisů vydavatelství SOLEN.

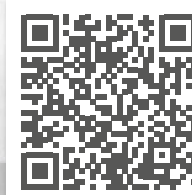
- ČESKÁ A SLOVENSKÁ FARMACIE
- DERMATOLOGIE PRO PRAXI
- MEDICÍNA PRO PRAXI
- NEUROLOGIE PRO PRAXI
- ONKOLOGIE
- PEDIATRIE PRO PRAXI
- PSYCHIATRIE PRO PRAXI
- UROLOGIE PRO PRAXI
- VNITŘNÍ LÉKAŘSTVÍ



Pro obdarovaného si vytisknete dárkový certifikát.



NÁVOD, JAK
POSTUPOVAT



Akutní závrať a porucha rovnováhy z pohledu zobrazovacích metod

MUDr. Lukáš Martinkovič

Neuro-otologické centrum 1. LF UK, 2. LF UK a FN Motol, Praha

Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Závrať a porucha rovnováhy patří mezi časté stížnosti pacientů na akutních ambulan-
cích. Až 15 % z nich je potenciálně v ohrožení života, zejména na podkladě kardio/
cerebro-vaskulárních příhod. Použití zobrazovacích metod je hojně využíváno, nic-
méně jejich výtěžnost v akutní fázi je nízká. CT mozku u pacientů se symptomatikou
ze zadního povodí prokazuje akutní ischemii jen v několika procentech případů,
přesnější MRI je v prvních 48 hodinách zatížena falešně negativními výsledky až ve
20 % případů. Pečlivý odběr anamnézy a provedení základního vestibulárního vyšet-
ření (protokol HINTS+, STANDING) vede ke spolehlivému odlišení centrální a periferní
etiologie. Provádění polohových manévru patří mezi základní vyšetřovací postupy
nejen u pacientů s epizodickým polohově vázaným vertigem.

Klíčová slova: akutní závrať, porucha rovnováhy, cévní mozková příhoda, TIA, vesti-
bulární migréna, HINTS+, STANDING, CT mozku, CT angiografie, MRI.

Acute dizziness and balance disorders: an imaging perspective

Vertigo and balance disorders are among the common patients complaints in emer-
gency rooms. Up to 15 % of them are potentially life-threatening, especially based on
cardio/cerebro-vascular events. The use of imaging methods is widely used, but their
yield in the acute phase is still low. Noncontrast brain CT in patients with symptoms
from posterior fossa shows acute ischemia in only a few percent of cases, more accu-
rate MRI is in the first 48 hours falsely negative in up to 20 % of cases. Careful history
taking and performing a basic vestibular examination (HINTS+, STANDING protocol)
leads to a reliable distinction between central and peripheral etiology. Performing
positional maneuvers is one of the basic examination procedures not only in patients
with triggered episodic vertigo.

Key words: acute dizziness, balance disorder, stroke, TIA, vestibular migraine, HINTS+,
STANDING, Noncontrast brain CT, CT angiography, MRI.

Úvod

Závrať a porucha rovnováhy patří mezi časté
stížnosti pacientů na akutních ambulancích. Dle
epidemiologických dat zahrnují tito pacienti
2,1–4,4 % všech návštěv, což např. v USA odpoví-
dá cca 4,5 milionu pacientů ročně (Cheung et
al., 2010; Ljunggren et al., 2018; Newman-Toker,
2016; Newman-Toker et al., 2008).

Většina pacientů spadá do kategorie ne-
závažných diagnóz, mezi nejčastější příčiny

patří nežádoucí účinky léků a ortostatická
hypotenze. Mezi nejčastější periferní vesti-
bulární příčiny patří benigní paroxysmální
polohové vertigo (BPPV) a vestibulární neu-
ronitida (Zwergal et Dieterich, 2020). Oproti
tomu až 15 % pacientů má potenciálně život
ohrožující onemocnění, zejména kardiovas-
kulární či cerebrovaskulární (Newman-Toker
et al., 2008). Cévní mozková příhoda (CMP)
tvoří 3–5 % případů (Newman-Toker et Edlow,

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

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

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2025;26(4):280-284

<https://doi.org/10.36290/neu.2025.035>

Článek přijat redakcí: 3. 2. 2025

Článek přijat k publikaci: 8. 4. 2025

MUDr. Lukáš Martinkovič

lukas.martinkovic@gmail.com

2015). U pacienta s akutní závratí či poruchou rovnováhy, který nemá poruchu řeči či končetinovou lateralizaci, je záměna centrální příčiny za periferní (a naopak) snadná. Ve snaze předejít těmto situacím lékaři na urgentních příjmech (napříč specializacemi) indikují provedení CT či MRI vyšetření (Chase et al., 2012; Hanna et al., 2019), což dle dostupných dat nevede ke zlepšení diagnostiky (Kim et al., 2012). V následujícím textu se budu věnovat přínosu zobrazovacích metod u pacientů s akutní závratí a/nebo poruchou rovnováhy. V rámci diagnostického algoritmu zároveň doplním význam klinického vyšetření sloužící k identifikaci rizikových pacientů a jejich směřování ke specializované neuro-otologické péči.

Definice a syndromologické rozdělení

V rámci této práce se nebudu podrobněji věnovat pacientům s nevestibulární příčinou závrativých stavů, ačkoliv je třeba si uvědomit, že se jedná o poměrně rozsáhlou skupinu onemocnění. Může se jednat o projevy interních chorob (hypotenze, hypertenze, arytmie, hypoglykemie, anémie apod.), neurologické poruchy (např. periferní neuropatie), psychiatrická onemocnění. Nesmíme opomenout ani vedlejší účinky podávaných léků (antihypertenziva, antipsychotika, hypnotika, protizáchvatová medikace apod.), vazbu na trauma či infekční onemocnění.

Nemocné se zjevnými neurologickými rizikovými faktory, např. „deadly D’s“ (= diplopie, dysartrie, dysfagie, dysestezie, dysmetrie), lateralizací na končetinách, výpadkem zorného pole apod., do této kategorie rovněž neřadím – diferenciatně diagnostická rozvaha cerebrovaskulární příčiny většinou nečiní významnější obtíže. Pacient s těmito symptomy je zpravidla dopředu avizován posádkou záchranné služby na cílové pracoviště v rámci sítě iktových a komplexních cerebrovaskulárních center a další vyšetřování se řídí tzv. iktovým protokolem.

Hlavní pozornost směřuji na pacienty s izolovanou závratí a/nebo poruchou rovnováhy, event. s přidruženou poruchou sluchu. Pro co nejpřesnější zhodnocení klinického stavu pacienta s těmito obtížemi vycházím z jednoduchého postupu zaměřeného na časové hledisko a vyvolávající faktory, tzv. kon-

Tab. 1. Primární hodnocení pacienta s akutní závratí (upraveno dle Newman-Toker et al., 2015)

TiTrATE = Timing, Triggers And Targeted Exams
Timing (charakteristika časového průběhu obtíží) = první x opakovaná epizoda? délka trvání obtíží?
Triggers (vyvolávající událost) = vyvolávající faktory? doprovodné příznaky?
Targeted Exams (klinické testy k rozlišení benigní a závažné příčiny) = HINTS? Dix Hallpike?

cept **TiTrATE** (= Timing, Triggers And Targeted Exams) (Newman-Toker and Edlow, 2015).

Na základě toho můžeme u pacientů rozlišit následující syndromy (upraveno dle Edlow et al., 2023):

- **akutní vestibulární syndrom (AVS)** – akutně vzniklý a následně perzistující stav závratě a/nebo poruchy rovnováhy zahrnující vegetativní obtíže, nystagmus a posturální instabilitu, trvání je zpravidla v řádu dnů, na lůžku urgentního příjmu obtíže trvají i v klidovém stavu,
- **spontánní epizodický vestibulární syndrom (sEVS)** – opakující se epizody spontánního vertiga a/nebo poruchy rovnováhy zahrnující vegetativní obtíže, nystagmus a posturální instabilitu, trvání je v řádu minut či hodin, nejsou známe provokační faktory, na lůžku urgentního příjmu v klidovém stavu obtíže zpravidla přítomny nejsou,
- **polohově vázaný epizodický vestibulární syndrom (pvEVS)** – opakující se krátké (sekundy, minuty) epizody závratě zahrnující vegetativní obtíže a posturální instabilitu, epizodám předchází specifický provokační faktor (záklon/předklon/

rotace hlavy, posazení apod.), na lůžku urgentního příjmu v klidovém stavu obtíže přítomny nejsou, provokačním faktorem lze obtíže vyvolat.

U takto definovaných jednotek se v následujícím textu budu věnovat přínosu zobrazovacích metod a klinického vyšetření na zjištění jejich příčiny.

Akutní vestibulární syndrom (AVS)

Základní diferenciatně diagnostická rozvaha akutního vestibulárního syndromu spočívá v odlišení periferního vestibulárního syndromu (nejčastěji na podkladě vestibulární neuronitidy) od centrálního (největší zastoupení představuje ischemická CMP). **Přínos zobrazovacích metod v prvních hodinách manifestace obtíží je limitovaný.**

Nejčastěji dostupnou zobrazovací modalitou ve zdravotnických zařízeních, opomenu-li rentgen a ultrazvuk, je CT vyšetření. Časně provedené CT mozku je obecně méně senzitivní než později provedené CT, nicméně i tak je senzitivita nativního CT mozku pro zobrazení ischemie mozkové tkáně pouhých 16 % (Chalela et al., 2007). Provedení nativního CT s odstupem 12 hodin od vzniku obtíží zvyšuje senzitivitu až na 41 % (Hwang et al., 2012). Obě tyto studie se zaměřovaly na průkaz ischemie v oblasti všech povodí, při selekci pacientů na symptomatiku ze zadní jámy došlo ke snížení senzitivity CT vyšetření na 1–7 % (Ahsan et al., 2013; Lawhn-Heath

Tab. 2. Diferenciální diagnostika příčin akutní závratí a poruchy rovnováhy na podkladě časového hlediska a vyvolávajících faktorů, vybrány nejčastější jednotky z klinické praxe (upraveno podle Edlow et al., 2023)

Vestibulární syndrom	Běžné „benigní“ příčiny	Potenciálně život ohrožující příčiny	Méně časté příčiny
Akutní vestibulární syndrom (cca 30 %)	Vestibulární neuronitida	iCMP ve VB povodí	hCMP Wernickeho encefalopatie RS Léková toxicita Infekce vnitřního ucha
Spontánní epizodický vestibulární syndrom (cca 40 %)	Vestibulární migréna	TIA ve VB povodí	Arytmie Plicní embolie Panická ataka Menièreova choroba
Polohově vázaný epizodický vestibulární syndrom (30 %)	BPPV Ortostatická hypotenze (benigní příčina)	Ortostatická hypotenze (maligní příčina) Centrální polohová závrat	TIA ve VB povodí na podkladě syndromu okluze vertebrální arterie Syndrom karotického sinu POTS

iCMP – ischemická cévní mozková příhoda; hCMP – hemoragická cévní mozková příhoda; RS – roztroušená skleróza; TIA – tranzitorní ischemická ataka; BPPV = benigní paroxysmální polohové vertigo; POTS – syndrom posturální ortostatické tachykardie; Centrální polohová závrat na podkladě strukturálních změn (CMP, ložiskové poškození)

et al., 2013; Pavlović et al., 2018), přičemž minimum pacientů mělo izolovanou závratě a/nebo poruchu rovnováhy.

Naproti tomu senzitivita CT k prokázání hemoragických příhod je 99 % (Shah et al., 2022). Závratě jakožto dominující symptom u pacientů s hemoragickou CMP byla dle práce Kerbera a kolektivu prokázána v cca 2 % případů z 595 vyšetřených subjektů, u všech pacientů byl navíc patrný ještě jiný neurologický deficit při vyšetření (Kerber et al., 2012).

CT angiografie extra a intrakraniálních tepen přináší informace o cévních strukturách. Jednoznačným nálezem je průkaz okluze či disekce tepny, nicméně u pacientů s izolovaným vertigem a/nebo poruchou rovnováhy byla evidována symptomatická cévní patologie pouze v 1,3 % případů (Fakhran et al., 2013; Guarnizo et al., 2021). U takto závažných vaskulárních patologií lze očekávat významnější klinický nález, nikoliv izolované vertigo. Stenóza či hypoplazie ipsilaterální vertebrální arterie či proximální PICA nejsou nadále jednoznačným rizikovým faktorem pro rozvoj izolované závratě a/nebo poruchy rovnováhy, ačkoliv někteří autoři zmiňují jejich vliv na hypoperfuzi (Choi et al., 2018; Thierfelder et al., 2014). Provedení CT angiografie je přesto doporučováno u pacientů s podezřením na vaskulární etiologii obtíží (Edlow et al., 2023; Kim et al., 2022).

Perfuzní CT prováděné ke stratifikaci rizika/benefitu u pacientů indikovaných k léčbě zejména pozdně akutních iktů v současné době nepřináší přínos v problematice izolované závratě a/nebo poruchy rovnováhy či obecněji průkazu drobných ischemických změn v zadním povodí (Katyal et al., 2021; Lim et al., 2023).

MRI mozku je výhodná k zobrazení nervových struktur a měkkých tkání, využití vysokého rozlišení a speciálních protokolů zlepšuje diagnostiku patologických nálezů v zadní jámě lebni. Pro ischemické změny je senzitivita MRI 83 %, specifická 98 % (Shah et al., 2022). Co se týče pacientů s izolovaným vertigem a/nebo poruchou rovnováhy, v prvních 48 hodinách může být až ve 20 % případů falešně negativní výsledek – jedná se zejména o ložiska ischemie v mozečkové hemisféře menší než 1 cm či v oblasti mozkového kmene (Shah et al., 2022). Z těchto důvodů se doporučuje provádět MRI s tímto časovým odstupem (Edlow et al., 2023), horní časový limit je cca 14 dní (změna signálu

Tab. 3. Diagnostická kritéria pro vestibulární migrénu dle Bárányho společnosti (Lempert et al., 2021)

1. Alespoň 5 epizod vestibulárních symptomů střední nebo vysoké intenzity, trvajících 5 minut až 72 hodin
2. Migréna s auroou/bez aury v současné či dřívější anamnéze
3. Alespoň 50 procent vestibulárních epizod je spojeno s alespoň jedním z následujících tří kritérií pro migrenózní bolest hlavy: ■ bolest hlavy s alespoň dvěma z následujících charakteristik (jednostranná, pulzující, střední nebo vysoká intenzita bolesti, zhoršení běžnou fyzickou aktivitou) ■ fotofobie a fonofobie ■ zraková aura
4. Příznaky nesplňují jinou diagnózu

na difúzně vážené sekvenci (DWI) a na aparentním difúzním koeficientu (ADC)).

Izolovanou ischemii v oblasti vnitřního ucha nelze pomocí dostupných zobrazovacích metod detekovat, stejně tak nebyla jednoznačně prokázána asymetrie syčení vestibulárního nervu kontrastní látkou u pacientů s vestibulární neuronitidou (Eliezer et al., 2019; Kim et al., 2022).

K objasnění etiologie akutního vestibulárního syndromu v prvních 48 hodinách je nezbytné klinické vyšetření (Shah et al., 2023). Zejména se jedná o vyšetření nystagmu, okulomotoriky, postavení očí v orbitě (tzv. skew deviation), funkce vestibulo-okulárního reflexu, stoje a chůze.

Kombinace těchto jednotlivých vyšetření je shrnuta do diagnostických škál, přičemž nejvíce signifikantní jsou tyto:

HINTS (= Head Impulse test, Nystagmus, Test of Skew deviation) vykazující ve studiích průměrnou senzitivitu 93 % a specifitu 83 % (při provádění specialistou senzitivita 98 %, specifita 92 %) (Shah et al., 2023). U pacienta s akutní periferní vestibulární patologií ukazuje směrově stálý spontánní nystagmus s pozitivním head impulse testem (HIT) ke straně léze, není přítomna vertikální divergence očních bulbů. U centrálních lézí je HIT negativní, nystagmus je směrově měnlivý, pozorujeme vertikální divergenci očních pohybů při střídavém zakrytí očí (skew deviation nemusí být vždy patrné, pro centrální původ obtíží je směrodatný měnlivý charakter nystagmu a negativní HIT).

HINTS+ (plus = kochleární příznaky) zahrnuje navíc údaj o náhle vzniklé poruše sluchu, anamnesticky či jednoduchým klinickým vyšetřením u lůžka pacienta. Senzitivita tohoto testu je dle studií 99 %, specifita 85 % (Shah et al., 2023).

STANDING (Spontaneous Nystagmus, Direction, head Impulse test, standiNG) posu-

Tab. 4. Diagnostická kritéria pro Menièreovu chorobu dle Bárányho společnosti (Lopez-Escamez et al., 2015)

1. Dvě a více spontánních epizod závratí, každá trvající od 20 minut do 12 hodin.
2. Audiometricky potvrzená percepční hypakuze na hlubokých a středních frekvencích na postiženém uchu. Hypakuze je zachycena nejméně jednou před, v průběhu nebo po ukončení záchvatu.
3. Fluktuující kochleární příznaky (plnost a tlak v uchu, tinnitus, zhoršení sluchu) na postiženém uchu.
4. Příznaky nesplňují jinou diagnózu.

zuje přítomnost nystagmu a jeho směr, funkci vestibulo-okulárního reflexu a navíc zahrnuje testování stoje a chůze. Jeho senzitivita se napříč studiemi pohybuje mezi 93,4–100 %, specifita od 71,8 % do 94,3 % dle zkušenosti vyšetřujícího (Shah et al., 2023).

Spontánní epizodický vestibulární syndrom (sEVS)

Základní diferenciálně diagnostická rozvaha spontánního epizodického vestibulárního syndromu spočívá v odlišení tranzitorní ischemické ataky (TIA) od vestibulární migrény či Menièreovy choroby. TIA je definována přechodnou poruchou neurologických funkcí trvající méně než 1 hodinu (dle dřívějších kritérií 24 hodin), přičemž na zobrazovacích metodách nenacházíme akutní ischemii (Albers et al., 2002). U vestibulární migrény a Menièreovy choroby je časové hledisko taktéž podstatné, většina pacientů referuje obtíže v řádu několika hodin, u vestibulární migrény však mohou obtíže přetrvávat až 3 dny, více viz diagnostická kritéria v tabulkách 3 a 4.

Pacient se spontánním epizodickým vestibulárním syndromem je na urgentním příjmu často bezpříznakový, v případě přetrvávajících obtíží na něj pohlédneme jako na pacienta s akutním vestibulárním syndromem. Po odeznění obtíží či doplnění vyšetření můžeme diagnózu zpětně přehodnotit. U bezpříznakového pacienta se spontánním

Tab 5. Faktory, které mohou pomoci odlišit vestibulární migrénu od TIA, upraveno podle Edlow et al. (Edlow et al., 2023)

Klinický faktor	Vestibulární migréna	TIA
Věk	mladší pacienti	starší pacienti
Trvání	většinou déle než 1 hodinu	většinou kratší než 1 hodinu
Vznik	může být náhlý, ale také postupný	většinou náhlý
Předchozí anamnéza migrén	často	méně často
Opakované epizody	často (většinou se opakuje po delší době)	málo (pokud se opakují, pak v kratších periodách)
Vaskulární rizikové faktory	méně	často
Souběžná bolest hlavy	běžně	méně často (pozor na bolest krku zvláště po úrazu či námaze – disekce)

epizodickým vestibulárním syndromem nelze vyvolat obtíže provokačními faktory, pokud příznaky obtíže vyvolají, pacient spadá do kategorie „polohově vázaný epizodický vestibulární syndrom“.

Přínos zobrazovacích metod u sEVs je velmi nízký. Nález akutní ischemie na MRI zařazuje pacienta do skupiny „minor stroke“ (ischemická cévní mozková příhoda s NIHSS ≤ 3), negativní nález naopak nediferencuje mezi TIA, vestibulární migrénou či Menièrovou chorobou. K jejich identifikaci je třeba pečlivý odběr anamnézy, zaměřený zejména na vznik, trvání a charakter obtíží, předchozí historii, vaskulární rizikové faktory apod. V tabulce 5 jsou shrnuty základní faktory pomáhající odlišit TIA od vestibulární migrény. Při podezření na vaskulární etiologii obtíží je doporučeno provést vyšetření CT mozku vč. CT angiografie, ev. MRI mozku vč. MR angiografie (Edlow et al., 2023).

Polohově vázaný epizodický vestibulární syndrom (pvEVS)

Základní diferenciálně diagnostická rozvaha pvEVS spočívá v odlišení benigního paroxysmálního polohového vertiga (BPPV) od centrálního polohového vertiga (CPV). Pacienti jsou na urgentním příjmu v klidovém stavu bezpříznakoví, polohovými manévry můžeme jejich obtíže vyvolat.

LITERATURA

- Ahsan SF, Syamal MN, Yaremchuk K, et al. The costs and utility of imaging in evaluating dizzy patients in the emergency room. *Laryngoscope*. 2013;123:2250-2253.
- Albers GW, Caplan LR, Easton JD, et al. Transient Ischemic Attack – Proposal for a New Definition. *N Engl J Med*. 2002;347:1713-1716.
- Chalela JA, Kidwell CS, Nentwich LM, et al. Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. *Lancet*. 2007;369:293-298.
- Chase M, Joyce NR, Carney E, et al. ED patients with vertigo:

Přínos zobrazovacích metod je v problematice pvEVS velmi limitovaný. Pro diagnostiku BPPV, jakožto nejčastější vestibulární příčiny závratí (Zwergal et Dieterich, 2020), prakticky zanedbatelný. Z retrospektivní studie je naopak patrné, že u 36 % pacientů s BPPV bylo provedeno zobrazení mozku, kdežto pouze 41 % pacientům byly provedeny polohové manévry (Neely et al., 2021). Provedení polohových manévru, zejména Dix-Hallpikeova manévru zaměřeného na postižení zadního polokruhového kanálku (při znalosti problematiky i provedení manévru zaměřeného na postižení horizontálního kanálku, tzv. supine-roll test), je doporučováno k diagnostice u pacientů (nejen) s polohově vázanou závratí (Edlow et al., 2023).

Při typickém nálezu u postižení zadního polokruhového kanálku (po položení na postiženou stranu se s latencí několika vteřin objevuje vertikální nystagmus směrem vzhůru s rotační složkou ke spodnímu uchu, nárůst intenzity nystagmu a postupně do cca minuty ustupuje až do úplného vymizení) je diagnóza BPPV takřka stoprocentní. Při správně provedeném repozicičním manévru (Epleyho či Sémontův) u typického BPPV s postižením zadního kanálku dochází po dvou pokusech k až 98% úspěšnosti a odstranění obtíží (Tan et al., 2018).

U pacientů s atypickou polohově vázanou závratí (při Dix-Hallpikeově manévru je patrný vertikální nystagmus bijící směrem dolů, při

supine-roll testu je přítomna apogeotropní forma horizontálního nystagmu, pacient nereaguje na repoziciční manévry, během vyšetření je patrný jiný neurologický nález apod.) je indikováno provedení MRI mozku, s výhodou je doplnění sekvence po aplikaci kontrastní látky.

Shrnutí

Úloha zobrazovacích metod u pacientů s akutní závratí a/nebo poruchou rovnováhy je omezená. Zobrazení struktur zadní jámy pomocí CT či MRI je v časně fázi zatíženo nízkou senzitivitou a poměrně výraznou falešnou negativitou. U cévně rizikových pacientů (kardiovaskulární onemocnění, diabetes mellitus, dyslipidemie, věk ≥ 50 let) se symptomy trvajícími méně než 24 hodin (při recidivujících TIA/minor stroke symptomy i v horizontu několika dní) je doporučeno neodkladné provedení CT mozku vč. CT angiografie k zahájení případné endovaskulární terapie. U epizodického vestibulárního syndromu (zejména vestibulární migrény a BPPV) je nález na zobrazovacích metodách normální, což samozřejmě nevyklučuje patologickou jednotku.

V prvních 48 hodinách od vzniku akutních obtíží je v diferenciální diagnostice centrálního vs. periferního vestibulárního syndromu jednoznačně přínosnější provedení klinického vestibulárního vyšetření (nystagmus, okulomotorika, head impulse test, polohové manévry, vyšetření stoje a chůze) v kombinaci s pečlivým odběrem anamnézy (spouštěč, trvání obtíží, přidružené neurologické a otologické symptomy). Standardizované diagnostické algoritmy (HINTS+, STANDING) dosahují dle dostupných studií takřka 100% senzitivity, přičemž specifita těchto testů dosahuje až 94%. Provádění polohových manévru patří mezi základní vyšetřovací postupy nejen u pacientů s polohově vázaným epizodickým vestibulárním syndromem.

- can we identify clinical factors associated with acute stroke? *Am J Emerg Med*. 2012;30:587-591.
- Cheung CSK, Mak PSK, Manley KV, et al. Predictors of important neurological causes of dizziness among patients presenting to the emergency department. *Emerg Med J*. 2010;27:517.
- Choi J-H, Park M-G, Choi SY, et al. Acute Transient Vestibular Syndrome. *Stroke*. 2018;48:556-562.
- Edlow JA, Carpenter C, Akhter M, et al. Guidelines for reasonable and appropriate care in the emergency department 3 (GRACE-3): Acute dizziness and vertigo in the emergency department. *Acad Emerg Med*. 2023;30:442-486.

- Eliezer M, Maquet C, Horion J, et al. Detection of intralabyrinthine abnormalities using post-contrast delayed 3D-FLAIR MRI sequences in patients with acute vestibular syndrome. *Eur Radiol*. 2019;29:2760-2769.
- Fakhran S, Alhilali L, Branstetter BF. Yield of CT Angiography and Contrast-Enhanced MR Imaging in Patients with Dizziness. *Am J Neuroradiol*. 2013;34:1077-1081.
- Guarnizo A, Farah K, Lelli DA, Tse D, Zakhari N. Limited usefulness of routine head and neck CT angiogram in the imaging assessment of dizziness in the emergency department. *Neuroradiol J*. 2021;34:335-340.

HLAVNÍ TÉMA

AKUTNÍ ZÁVRAŤ A PORUCHA ROVNOVÁHY Z POHLEDU ZOBRAZOVACÍCH METOD

11. Hanna J, Malhotra A, Brauer PR, et al. A comparison of benign positional vertigo and stroke patients presenting to the emergency department with vertigo or dizziness. *Am J Otolaryng.* 2019;40:102263.
12. Hwang DY, Silva GS, Furie KL, Greer DM. Comparative Sensitivity of Computed Tomography vs. Magnetic Resonance Imaging for Detecting Acute Posterior Fossa Infarct. *J Emerg Medicine.* 2012;42:559-565.
13. Katyal A, Calic Z, Killingsworth M, et al. Diagnostic and prognostic utility of computed tomography perfusion imaging in posterior circulation acute ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol.* 2021;28:2657-2668.
14. Kerber KA, Burke JF, Brown DL, et al. Does intracerebral haemorrhage mimic benign dizziness presentations? A population based study. *Emerg Med J.* 2012;29:43.
15. Kim AS, Sidney S, Klingman JG, et al. Practice variation in neuroimaging to evaluate dizziness in the ED. *Am J Emerg Med.* 2012;30:665-672.
16. Kim JS, Newman-Toker DE, Kerber KA, et al. Vascular vertigo and dizziness: Diagnostic criteria. *J Vestib Res.* 2022;32:205-222.
17. Lawhn-Heath C, Buckle C, Christoforidis G, et al. Utility of head CT in the evaluation of vertigo/dizziness in the emergency department. *Emerg Radiol.* 2013;20:45-49.
18. Lempert T, Olesen J, Furman J, et al. Vestibular migraine: Diagnostic criteria (Update)1. *J Vestib Res.* 2021;32:1-6.
19. Lim NE, Chia B, Bulsara MK, et al. Automated CT Perfusion Detection of the Acute Infarct Core in Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cerebrovasc Dis.* 2023;52:97-109.
20. Ljunggren M, Persson J, Salzer J. Dizziness and the Acute Vestibular Syndrome at the Emergency Department: A Population-Based Descriptive Study. *Eur Neurol.* 2018;79:5-12.
21. Lopez-Escamez JA, Carey J, Chung W-Hm, et al. Diagnostic criteria for Menière's disease. *J Vestib Res.* 2015;25:1-7.
22. Neely P, Patel H, Wellings T. Benign paroxysmal positional vertigo in the emergency department: An observational study of an Australian regional hospital's acute clinical practice. *Emerg Med Australas.* 2021;33:1082-1087.
23. Newman-Toker DE. Missed stroke in acute vertigo and dizziness: It is time for action, not debate. *Ann Neurol.* 2016;79:27-31.
24. Newman-Toker DE, Edlow JA. TiTrATE A Novel, Evidence-Based Approach to Diagnosing Acute Dizziness and Vertigo. *Neuro Clin.* 2015;33:577-599.
25. Newman-Toker DE, Hsieh Y-H, Camargo CA, et al. Spectrum of Dizziness Visits to US Emergency Departments: Cross-Sectional Analysis From a Nationally Representative Sample. *Mayo Clin Proc.* 2008;83:765-775.
26. Pavlović T, Milošević M, Trtica S, et al. Value of Head CT Scan in the Emergency Department in Patients with Vertigo without Focal Neurological Abnormalities. *Open Access Maced J Med Sci.* 2018;1664-1667.
27. Shah VP, Silva LOJ e, Farah W, et al. Diagnostic accuracy of the physical examination in emergency department patients with acute vertigo or dizziness: A systematic review and meta-analysis for GRACE-3. *Acad Emerg Med.* 2023. DOI: 10.1111/acem.14630.
28. Shah VP, Silva LOJ e, Farah W, et al. Diagnostic accuracy of neuroimaging in emergency department patients with acute vertigo or dizziness: A systematic review and meta-analysis for the guidelines for reasonable and appropriate care in the emergency department. *Acad Emerg Med.* 2022. DOI: 10.1111/acem.14561.
29. Tan F, Bartels C, Walsh RM. Our experience with 500 patients with benign paroxysmal positional vertigo: Reexploring aetiology and reevaluating MRI investigation. *Auris Nasus Larynx.* 2018;45:248-253.
30. Thierfelder KM, Baumann AB, Sommer WH, et al. Vertebral Artery Hypoplasia. *Stroke.* 2014;45:1363-1368.
31. Zwergal A, Dieterich M. Vertigo and dizziness in the emergency room. *Curr Opin Neurol.* 2020;33:117-125.



Plánované akce pro neurology 2025/2026



18.–19. 9.
1 Ústí nad Labem



2.–3. 10.
2 Třemošnice



17.–18. 10.
3 Lisek



23.–24. 10.
4 Plzeň



7.–8. 11.
5 Karolinka



28.–29. 1. 2026
6 Plzeň

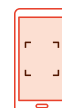


9.–10. 4. 2026
7 České Budějovice



11.–12. 6. 2026
8 Brno

Více informací na www.kongresneurologie.cz



LÉČBA ESENCIÁLNÍHO TREMORU



Vážené kolegyně, vážení kolegové,
obracíme se na Vás s výzvou k účasti na sběru anonymizovaných kazuistik, jejichž cílem je rozšířit naše společné poznatky o léčbě esenciálního tremoru pomocí Propranololu SRC. Tento projekt představuje příležitost zapojit se do odborné spolupráce, která přinese reálná data z praxe a podpoří efektivnější léčbu pacientů s tímto onemocněním.

doc. MUDr. Hana Brožová, Ph.D.
odborná garantka projektu

Co pro účast stačí?

- Jednoduchá registrace na **www.lecbatremoru.cz**
- Vyplnění krátkého dotazníku na základě Vaší zkušenosti s pacienty diagnostikovanými esenciálním tremorem, kteří jsou léčeni Propranololem SRC.

Cíl projektu

- Shromáždit anonymizované údaje z reálné klinické praxe ohledně léčby esenciálního tremoru
- Zhodnotit účinnost, snášenlivost a nežádoucí účinky Propranololu SRC
- Podpořit odbornou diskuzi a sdílet tak zkušenosti s terapií tohoto onemocnění v rámci **celostátního EXPY sjezdu v Litomyšli 16.–17. 10. 2025**

Zapojte se a získejte odměnu!

Každý lékař, který se zúčastní anonymního sběru dat, získává malé poděkování v podobě předplatného časopisu Neurologie pro praxi 2026 nebo volného vstupu na některý z neurologických kongresů v příštím roce.

Více informací na

www.lecbatremoru.cz



Bilaterální vestibulopatie

MUDr. Michaela Kuzmiak, Ph.D.

Neuro-otologické centrum 1. LF UK, 2. LF UK a FN Motol, Praha
Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Bilaterální vestibulopatie je definovaná jako funkční postižení obou vestibulárních labyrintů nebo vestibulárních nervů současně. Projevuje se zejména nestabilitou stoje a chůze zhoršující se ve tmě nebo na nerovném povrchu a rozostřením vizu při pohybu. Pacienti typicky nemívají obtíže za statických podmínek. Klinicky zásadním vyšetřením je head impulse test. K potvrzení diagnózy je nutná kvantifikace oboustranného zhoršení vestibulární funkce pomocí kalorizace, sinusoidální stimulace nebo video head impulse testem. Mezi nejčastější příčiny patří užívání vestibulotoxických léků, oboustranná Menièreova choroba, stav po meningoencefalitidě nebo autoimunitní onemocnění. U velké části pacientů však etiologie bilaterální vestibulopatie zůstává idiopatická.

Klíčová slova: bilaterální vestibulopatie, závrať, nestabilita, oscilopsie, vestibulo-okulární reflex, head impulse test.

Bilateral vestibulopathy

Bilateral vestibulopathy is defined as a dysfunction of both vestibular labyrinths or vestibular nerves simultaneously. It is mainly manifested by stance and gait instability, typically worse in the dark or on uneven surfaces, and blurring of vision when moving. Patients do not have difficulties under static conditions. A clinically essential examination is the head impulse test. Quantification of bilateral impairment of vestibular function using calorization, sinusoidal stimulation, or video Head Impulse testing is required to confirm the diagnosis. The most common causes include the use of vestibulotoxic drugs, bilateral Menière's disease, post-meningoencephalitis, or autoimmune disease. However, the etiology of bilateral vestibulopathy remains idiopathic in a large proportion of patients.

Key words: bilateral vestibulopathy, vertigo, disequilibrium, oscillopsia, vestibulo-ocular reflex, head impulse test.

Úvod

Bilaterální vestibulopatie je heterogenní chronický stav charakterizovaný oboustranně sníženou nebo chybějící funkcí vestibulárních labyrintů a/nebo nervů, která má za následek poruchu rovnováhy, zhoršení stabilizace pohledu, ale i kognitivní deficit, zhoršení prostorové orientace a autonomní symptomy (Lucieer et al., 2016). Jako synonyma se v literatuře používají také pojmy jako bilaterální vestibulární areflexie, hypofunkce, dle konsenzuálního dokumentu se doporučuje jako pre-

ferovaný termín „bilaterální vestibulopatie“ (Strupp et al., 2017).

V závislosti na etiologii se mohou vyskytnout další neurologické příznaky (např. ataxie) nebo sluchové obtíže, jako je ztráta sluchu nebo tinnitus (Kim et al., 2011).

Prevalence bilaterální vestibulopatie není známá, v roce 2008 byla v dospělé populaci USA odhadována na 28 na 100 000 (Ward et al., 2013). Věková distribuce je široká, závislá na etiologii, průměrný věk, ve kterém je stanovena diagnóza získané

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(4):286-291

<https://doi.org/10.36290/neu.2025.028>

Článek přijat redakcí: 21. 1. 2025

Článek přijat k publikaci: 24. 3. 2025

MUDr. Michaela Kuzmiak, Ph.D.

dankova6@gmail.com

bilaterální vestibulopatie, se udává kolem 50–60 let (Zingler et al., 2007).

Příznaky

Bilaterální vestibulopatie je chronický vestibulární syndrom, pro který nejsou typickými příznaky vertigo ani nystagmus, jelikož tyto obtíže obvykle souvisí s akutní asymetrií vestibulární funkce, tedy s akutní jednostrannou vestibulopatií. Vertigo a nystagmus může souviset se základní etiologií (např. Menièreova nemoc), obecně však nejsou známkou bilaterální vestibulopatie samotné. Pacienti s bilaterální vestibulopatií přichází do ambulance zejména pro nestabilitu stoje a chůze, poruchu zrakové ostroty při pohybu, stěžovat si však mohou i na související kognitivní a emoční obtíže.

Nestabilita stoje a chůze je nejčastějším projevem bilaterální vestibulopatie. Zhoršuje se ve tmě či na nerovném terénu, kdy propriocepce nedokáže kompenzovat dysfunkční vestibulo-okulární a vestibulo-spinální reflex. Typickými rysy jsou vyšší oscilace trupu, chůze je charakterizována nižší rychlostí, širší bází, delší dobou, kdy jsou obě chodidla současně na zemi (fází dvojité opory), zvýšenou frekvencí kroků (kadencí) a nepravidelností rytmu (Schniepp et al., 2017).

Asi 30–40 % pacientů s bilaterální vestibulopatií trpí oscilopsií – vjemem rozmazaní, míhání nebo skákání obrazu během pohybů hlavy nebo těla (např. při chůzi), což vede ke zhoršení dynamické zrakové ostroty, tedy schopnosti vidět ostře při pohybu. Oscilopsie je důsledkem dysfunkce vestibulo-okulárního reflexu, kdy během lokomoce nebo pohybu hlavou dochází k sítnicovému skluzu – poruše stabilní fixace obrazu na foveu. Za statických podmínek obvykle pacienti nemají žádné příznaky, ve vzácných případech však oscilopsie může vyvolat i nepatrný pohyb vyvolaný tlukotem srdce. U pomalých a nízkofrekvenčních pohybů hlavy může stabilizovat fixaci např. systém sledovacích očních pohybů (Strupp et al., 2017).

U pacientů s bilaterální vestibulopatií byly popsány i kognitivní a emoční problémy (Nakul et al., 2020), zejména zhoršené vnímání pohybu vlastního těla a porucha prostorové orientace (van Stiphout et al., 2022). Je to z důvodu úzkého propojení vestibulárního systému s hipokampem, parahipokampem,

temporoparietální oblastí a limbickým systémem. Studie navíc ukázaly, že bilaterální vestibulopatie může vést k poklesu objemu šedé hmoty v hipokampu a parahipokampální oblasti, což reflektuje její vliv na kognitivní funkce (Kremmyda et al., 2016).

Klinické podtypy bilaterální vestibulopatie dle časového průběhu

Asi u 60 % pacientů se onemocnění vyvíjí pomalu a progresivně. U zbylých 40 % dochází k opakovaným paroxysmům závratí vedoucích postupně k bilaterální ztrátě vestibulárních funkcí (Zingler et al., 2007). Dle průběhu onemocnění lze bilaterální vestibulopatii rozdělit na 4 podtypy:

- **bilaterální vestibulopatie s anamnézou rekurentního paroxysmálního vertiga**, do které můžeme řadit Menièreovu nemoc, ale i některé genetické poruchy a idiopatickou bilaterální vestibulopatii,
- **rychle progredující bilaterální vestibulopatie**, zejména v důsledku ototoxicity aminoglykosidových antibiotik,
- **pomalou progredující bilaterální vestibulopatie**, většinou bez epizod vertiga; jedná se většinou o geneticky podmíněnou a idiopatickou bilaterální vestibulopatii,
- **pomalou progredující bilaterální vestibulopatie s dalším neurologickým deficitem**, jako je polyneuropatie a/nebo cerebelární ataxie (Jen, 2009; Lucieer et al., 2016; Van De Berg et al., 2015).

Diferenciální diagnóza bilaterální vestibulopatie

Diferenciální diagnostika bilaterální vestibulopatie zahrnuje široké spektrum stavů,

Tab. 1. Nemoci a neurologické příznaky, které mohou imponovat jako bilaterální vestibulopatie

■ Unilaterální vestibulární deficit
■ Intoxikace (ethanol, antikonvulziva – fenytoin, karbamazepin, valproát)
■ Nežádoucí účinky medikace – vestibulární supresanty (benzodiazepiny, cinarizin, antihistaminika)
■ Ortostatický tremor
■ Zrakové poruchy (pokud dominuje oscilopsie)
■ Periferní neuropatie
■ Movement disorders: Parkinsonova nemoc, atypické parkinsonské syndromy, multisystémová atrofie, degenerativní cerebelární ataxie
■ Centrální poruchy chůze (např. frontální apraxie chůze): normotenzní hydrocefalus, subkortikální vaskulární encefalopatie, roztroušená skleróza
■ Funkční závratě: PPPD (persistent postural-perceptual dizziness), fobické posturální vertigo, vizuálně indukovaná závrat

kteří mohou imitovat její příznaky, jako jsou poruchy rovnováhy, oscilopsie nebo nestabilita při chůzi, a zahrnuje jak periferní, tak centrální vestibulární i nevestibulární příčiny – viz tabulka 1.

Diagnostický algoritmus

Diagnostika bilaterální vestibulopatie může být obtížná a často bývá nedostatečně rozpoznána nebo nesprávně diagnostikována. Diagnostický postup se opírá o důkladnou anamnézu, klinické („bedside“) vyšetření a laboratorní testy, které umožňují objektivizovat významné bilaterální narušení vestibulo-okulárního a vestibulo-spinálního reflexu.

Pro sjednocení diagnostických postupů byla v roce 2017 klasifikační komisí Bárányho společnosti publikována diagnostická kritéria, která jsou uvedena v tabulce 2 (Strupp et al., 2017).

Bedside vyšetření

Nejdůležitějším klinickým vyšetřením je **head impulse test (HIT)**, který umožňuje identifikaci poruchy vestibulo-okulárního reflexu po-

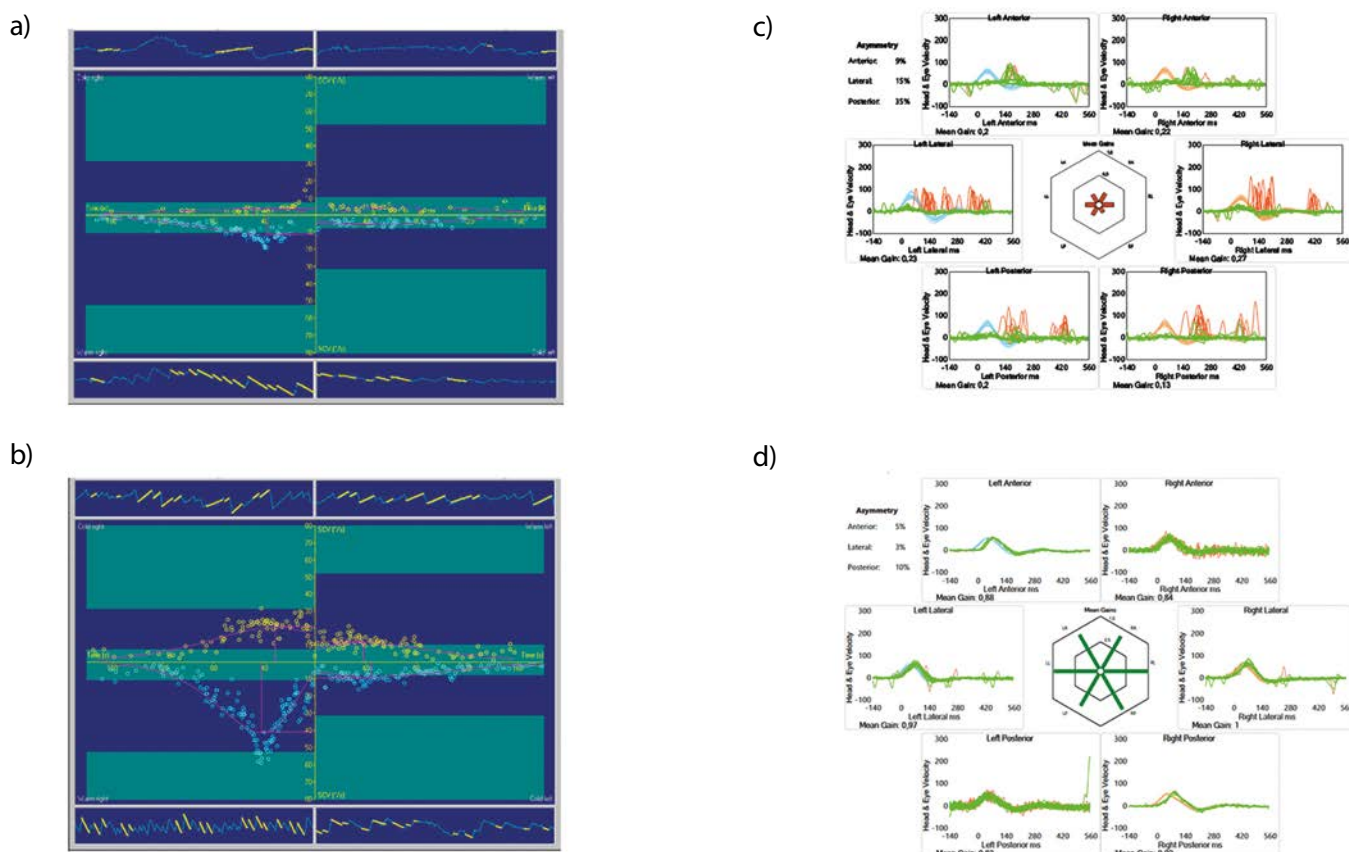
Tab. 2. Diagnostická kritéria bilaterální vestibulopatie (<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9249284/>)

A. Chronický vestibulární syndrom se symptomy	1. Nestabilita při chůzi nebo ve stoji + alespoň jeden ze 2 nebo 3 2. Rozmazané vidění nebo oscilopsie při pohybu hlavy/těla 3. Zhoršení stability ve tmě nebo na nerovném povrchu
B. Absence symptomů v klidu (sezení/ležení)	Bez příznaků v klidových podmínkách
C. Snížená/chybějící bilaterální funkce angulárního vestibulo-okulárního reflexu (VOR)	1. Bilaterální patologický video head impulse test / scleral coil test* (VOR gain < 0,6) a/nebo 2. Bilaterálně redukována kalorická odpověď (sumární maximální rychlost nystagmu < 6°/s) a/nebo 3. Bilaterálně patologická odpověď dle testu sinusové rotace (VOR gain < 0,1)
D. Vyloučení jiné příčiny onemocnění	Symptomy nelze lépe vysvětlit jiným onemocněním

* test využívající elektromagnetický signál z tenké cívky (coil) na měkké kontaktní čočce

Obr. 1. Detekce bilaterální vestibulopatie dle elektronystagografie (kalorizace) a video head impulse testu

a) bilaterální vestibulopatie dle ENG; b) unilaterální vestibulopatie; c) bilaterální vestibulopatie dle vHIT; d) normální vestibulární funkce bilaterálně



zorováním korekčních sakád během pasivního pohybu hlavou v horizontální rovině o vysoké rychlosti a malé amplitudě. Limitem je, že klinickým HIT jsme schopni spolehlivě detekovat pouze významnější deficit vestibulo-okulárního reflexu (gain < 0,4) (Weber et al., 2008).

Dalším klinickým testem je vyšetření **dynamické zrakové ostrosti (DVA)**, kterým se zjišťuje rozdíl mezi statickou zrakovou ostrostí a zrakovou ostrostí během pohybu. Test DVA je pro detekci bilaterální vestibulopatie nejcitlivější (až 95 %), i když je méně specifický. Lze jej testovat čtením optotypů vsedě během pasivního pohybu hlavou nebo při chůzi na běžícím pásu (van Dooren et al., 2019).

Doplňkovým testem hodnotícím vestibulo-spinální reflex je Rombergův test, který je však nespecifický, protože indikuje senzorický deficit vestibulárního i somatosenzorického systému.

Elektrofyzilogická vyšetření

Tradičními způsoby hodnocení vestibulární funkce (resp. vestibulo-okulárního reflexu) jsou kalorizace a rotační testy (sinusová a asy-

metrická rotace), které testují nízký a střední frekvenční rozsah vestibulo-okulárního reflexu. Detekci bilaterální vestibulopatie zlepšilo zavedení video-HIT, který testuje vestibulo-okulární reflex VOR pomocí vysokofrekvenční a vysokorychlostní stimulace. Příklady jsou uvedeny na obrázku 1, včetně srovnání s normálními nálezy (b a d).

Metody video-okulografie, ev. elektronystagografie nám díky vyšetření dalších, centrálně řízených očních pohybů (plynulé sledovací oční pohyby, sakády, optokinetický nystagmus), detekci spontánního a pohledového nystagmu a hodnocení schopnosti suprese vestibulo-okulárního reflexu pomáhají odhalit případnou přidruženou cerebelární dysfunkci.

Funkci otolitů lze testovat pomocí cervikálních a očních vestibulárních evokovaných myogenních potenciálů (Strupp et al., 2017).

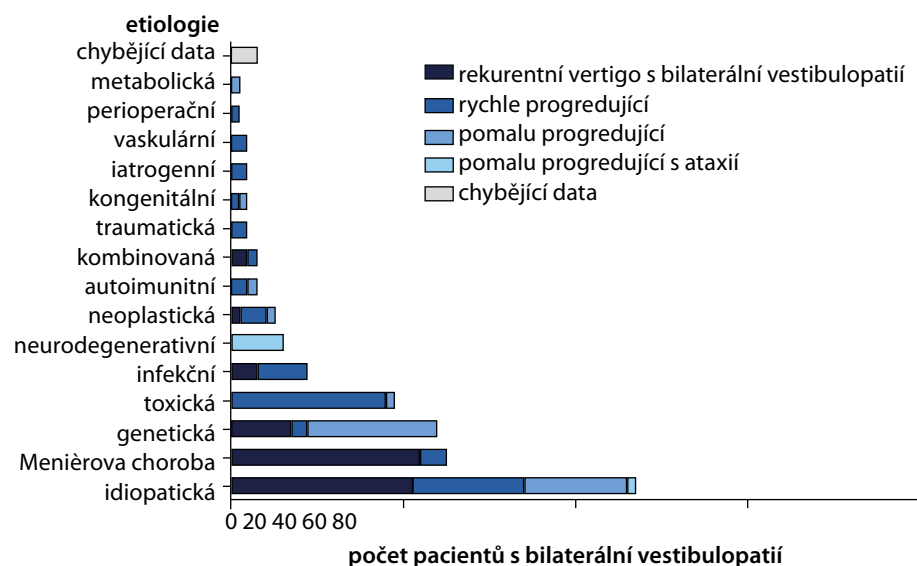
Etiologie bilaterální vestibulopatie

Etiologie bilaterální vestibulopatie je pestrá, avšak přibližně u poloviny pacientů

zůstává příčina nejasná nebo je označena jako idiopatická (Hain et al., 2013; Lee et al., 2020). Asi 40 % případů souvisí s dalšími neurologickými a systémovými poruchami (Lee et al., 2020) a v poslední době se stále častěji daří identifikovat i genetický podklad tohoto onemocnění (Gallego-Martinez et al., 2018; Mei et al., 2021). Rozložení známých příčin bilaterální vestibulopatie je znázorněno na obrázku 2.

Mezi tři nejčastěji **identifikovatelné příčiny** bilaterální vestibulopatie patří **ototoxická léčiva** (13 %; zejména gentamicin, protinádorová chemoterapie, klíčková diuretika, aspirin ve velmi vysokých dávkách) (Lee et al., 2020; Strupp et al., 2003). V diagnostice je klíčová zejména podrobná anamnéza se zaměřením na užívané léky (zejména opakované podávání aminoglykosidů).

Další významnou příčinou je i bilaterální **Menièrova nemoc** (7 %), pro kterou je typická fluktuující senzorineurální ztráta sluchu. Diagnostika se opírá o audiometrické vyšetření, případně MRI s kontrastem pomocí speciálních protokolů (delayed FLAIR sekvence,

Obr. 2. Klinické subtypy bilaterální vestibulopatie s ohledem na etiologii – převzato z Lucieer et al., 2016

3D-real IR protokol, lépe na 3 T MRI), které mohou odhalit endolymfatický hydrops.

Meningitida představuje přibližně 5 % případů bilaterální vestibulopatie. Nejčastěji k vestibulárnímu poškození dochází v důsledku bakteriální meningitidy, která může vést k permanentnímu poškození vestibulárního systému. Mechanismy tohoto poškození zahrnují zánětlivou reakci, neurotoxické procesy a sekundární vaskulární změny v oblasti vnitřního ucha. Meningitida často vede nejen k vestibulární dysfunkci, ale také k senzoryneurální ztrátě sluchu. Pokud existuje podezření na aktivní nebo chronickou infekci, doporučuje se provedení sérologických testů a likvorová analýza.

Nádory mohou být další příčinou bilaterální vestibulopatie, přičemž MRI s kontrastem je klíčová pro diagnostiku. Mezi nejčastější nádorové etiologie patří oboustranný vestibulární schwannom u neurofibromatózy typu 2, dále meningeální karcinomatóza, infiltrace spodiny lební nebo vestibulární poškození po radioterapii.

V případech podezření na autoimunitní příčinu (např. Coganův syndrom, neurosarkoidóza, Behçetova choroba, vaskulitida CNS, systémový lupus erythematoses, granulomatózní polyangiitida) je vhodné cíleně vyšetřit anti-nukleární protilátky (ANA), které jsou pozitivní u systémového lupus erythematoses, a anti-neutrofilní cytoplazmatické protilátky (ANCA), typické pro vaskulitidy (Arbusow et al., 1998; Gluth et al., 2006). Pokud je v diferenciální diagnostice zvažována neuroinfekce, lze doplnit sérologická vyšetření na borrelii

a *Treponema pallidum*. Přesto se rutinní testování všech těchto parametrů současně nedoporučuje pro jejich nízkou výtežnost (Lucieer et al., 2016).

Mezi **metabolické příčiny** bilaterální vestibulopatie patří zejména Wernickeho encefalopatie a superficiální sideróza, které mají typické nálezy na MRI. Pro komplexní metabolické vyšetření se doporučuje stanovení hladiny vitamínu B₁₂, kyseliny listové, glykovaného hemoglobinu (HbA1c) a hormonů štítné žlázy (TSH, fT4).

Mezi vzácnější příčiny patří bilaterální otřes labyrintu, který může vzniknout po předchozím úrazu hlavy (Kang et al., 2015).

Z genetických faktorů je významnější zejména nesyndromová autozomálně **dominantní senzoryneurální ztráta sluchu s vestibulární dysfunkcí typu 9** (DFNA9, způsobena heterozygotními mutacemi v genu *COCH* (koagulační faktor C homologie)) (Gallego-Martinez et al., 2018). Toto onemocnění se typicky projevuje poklesem otolitových funkcí kolem třetí dekády života, následovaných kalorickou parézou v páté dekádě a snížením gainu vestibulo-okulárního reflexu (dle video HIT) v páté až šesté dekádě. Vestibulární dysfunkce u tohoto syndromu často předchází sluchovým poruchám (Janssens de Varebeke et al., 2021).

Bilaterální vestibulopatie je také součástí syndromu **CANVAS** (syndrom cerebelární ataxie, neuropatie a vestibulární areflexie) – autozomálně recesivního neurodegenerativního onemocnění způsobeného bialelickou repetitivní expanzí pentanukleotidu AAGGG v in-

tronu *RFC1* genu (replication factor complex subunit 1). Toto onemocnění postihuje buňky vestibulárních ganglií, mozeček a senzitivní nervy. Syndrom CANVAS může být příčinou až 22 % sporadických cerebelárních ataxií s pozdním začátkem, přičemž frekvence heterozygotního nosičství jedné expandované alely AAGGG v evropské populaci se odhaduje na 0,7 % (Cortese et al., 2019).

Idiopatická bilaterální vestibulopatie je definována jako získaná bilaterální periferní vestibulární dysfunkce neznámé příčiny, projevující se přetrvávající nestabilitou, která není doprovázena senzoryneurální ztrátou sluchu, s výjimkou presbyakuze (Fujimoto et al., 2019). Jedná se o popisný termín a diagnózu per exclusionem, která se stanovuje až po vyloučení všech známých příčin. Přesto ji Bárányho společnost (2017) zařazuje jako samostatnou kategorii.

Klinický průběh může být pomalu progredující (bez anamnézy paroxysmálního vertiga) nebo sekvenční (s anamnézou opakujících se epizod vertiga různé délky trvání). Někteří pacienti uvádí záchvaty vertiga trvající déle než jeden den, což je typické pro vestibulární neuritidu, zatímco jiní trpí opakujícími se záchvaty vertiga trvajícími od 30 minut do několika hodin (Fujimoto et al., 2016).

Při hledání etiologie idiopatické bilaterální vestibulopatie se zvažují autoimunitní mechanismy. Byla popsána přítomnost protilátek proti vnitřnímu uchu, včetně protilátek proti polokruhovým kanálkům, sakulu a utrikulu. Jejich patogenetická role však není jasná – mohou být spíše epifenomenem než přímou příčinou vestibulární dysfunkce (Arbusow et al., 1998; Elstner et al., 2008). Významnou roli může sehrávat i migréna, protože její prevalence u pacientů s idiopatickou bilaterální vestibulopatií je významně vyšší než u pacientů s bilaterální vestibulopatií známé etiologie. Některé studie naznačují, že také v těchto případech by autoimunita mohla být modulačním faktorem (Lucieer et al., 2016).

V tabulce 3 jsou shrnuty možné etiologie bilaterální vestibulopatie rozděleny dle souvisejících nálezů (Lee et al., 2020).

Terapie bilaterální vestibulopatie

Vzhledem k tomu, že vestibulární vláskové buňky u lidí nejsou schopny regenerace, hlav-

Tab. 3. Etiologie bilaterální vestibulopatie podle přidružených nálezů dle Lee et al.

Izolovaná bilaterální vestibulopatie	
Idiopatická	Idiopatická bilaterální vestibulopatie
Ototoxicitá	Antibiotika (aminoglykosidy, glykopeptidy, makrolidy), antituberkulotika, chemoterapeutika, kličková diuretika, antimalarika, NSAIDs, amiodaron, checkpoint inhibitory, uhlovodíky (letecké palivo)
Zánětlivé příčiny	Sekvenční bilaterální vestibulární neuronitida
Kongenitální malformace	Bilaterální dysplazie polokruhových kanálků
Vestibulopatie se současným postižením sluchu	
Menièrova choroba	Bilaterální Menièrova choroba
Ototoxicitá	Antibiotika (aminoglykosidy, glykopeptidy, makrolidy), chemoterapeutika na bázi platiny, kličková diuretika, antimalarika, NSAIDs, amiodaron, checkpoint inhibitory
Infekční	Cholesteatom, meningitida, labyrintitida, otosyfilis
Autoimunitní	Autoimunitní onemocnění vnitřního ucha
Metabolická	Otoskleróza
Neoplastická	Bilaterální vestibulární schwannomy (neurofibromatóza typu 2), metastázy
Genetická	DFNA 9, Usherův syndrom, syndrom rozšířeného vestibulárního akvaduktu
Kongenitální malformace	Hypoplazie labyrintu
Traumatická	Fraktura spánkové nebo skalní kosti / bilaterální kochleární implantace
Bilaterální vestibulopatie + další neurologické postižení	
Toxické	Metronidazol, antiepileptika (fenytoin, pregabalin), styren, povrchová sideróza
Infekční	Meningitida, encefalitida, neurosyfilis
Metabolická	Wernickeova encefalopatie, deficit vitamínů B ₆ , B ₁₂ , folátu
Neoplastická	Metastázy, karcinomatózní meningitida, paraneoplastické procesy
Genetické, degenerativní	CANVAS, některé typy autozomálně dominantní spinocerebelární ataxie, epizodická ataxie typu 2, Friedreichova ataxie, multisystémová atrofie, Usherův syndrom, dědičná senzorkická a autonomní neuropatie typu IV, Gaucherova choroba
Vaskulární	Bilaterální infarkt AICA
Bilaterální vestibulopatie + systémové postižení	
Zánětlivá/autoimunitní	Coganův syndrom, Susacův syndrom, sarkoidóza, Behçetova choroba, Wegenerova granulomatóza, celiakie, Sjögrenova choroba, ulcerózní kolitida, polyarteritis nodosa, systémový lupus erythematosus, antifosfolipidový syndrom, neuromyelitis optica spectrum disorder
Infekční/parainfekční	Lymská borelióza, syfilis, herpes simplex virus
Neoplastická	Metastázy, paraneoplastické procesy
Genetická	Mitochondriální poruchy

ními pilíři léčby pacientů s bilaterální vestibulopatií je vestibulární rehabilitace, prevence a léčba základní příčiny onemocnění.

Vestibulární rehabilitace je zásadní pro zvládnání bilaterální vestibulopatie, i když nevede k plné kompenzaci a její efekt není tak

výrazný jako u jednostranných vestibulárních poruch. Zaměřuje se na posílení centrální kompenzace a smyslové substituce a může být aplikována i pomocí technik virtuální reality (Heffernan et al., 2021). Lze využít i zařízení s vibrotaktilní zpětnou vazbou, zkoušena byla i galvanická vestibulární stimulace (Chen et al., 2021; Kingma et al., 2019).

V současnosti již probíhají studie s vestibulárními implantáty, které stimulují periferní vestibulární nerv prostřednictvím elektrických impulzů a zprostředkovávají pocit rotačních pohybů hlavy u pacientů s bilaterální vestibulopatií (Chow et al., 2021). V blízké budoucnosti tak lze očekávat nové terapeutické možnosti v léčbě bilaterální vestibulopatie.

Závěr

Bilaterální vestibulopatie představuje významnou výzvu v diagnostice i terapii, přičemž její příčiny mohou být velmi různorodé. Přestože u značné části pacientů zůstává etiologie idiopatická, vývoj diagnostických metod, včetně zobrazovacích technik a genetických testů, přináší nové možnosti identifikace příčin. Léčba se zaměřuje na vestibulární rehabilitaci, podporu kompenzačních mechanismů a experimentální techniky, jako jsou vestibulární implantáty. Pokroky v této oblasti slibují zlepšení kvality života pacientů s bilaterální vestibulopatií, ačkoli je stále zapotřebí dalšího výzkumu pro lepší pochopení patogeneze a efektivní terapeutické intervence.

LITERATURA

- Arbusow V, Strupp M, Dieterich M, et al. Serum antibodies against membranous labyrinth in patients with „idiopathic“ bilateral vestibulopathy. *Journal of Neurology*. 1998;245(3):132-136. <https://doi.org/10.1007/S004150050192>.
- Chen PY, Jheng YC, Wang CC, et al. Effect of noisy galvanic vestibular stimulation on dynamic posture sway under visual deprivation in patients with bilateral vestibular hypofunction. *Scientific Reports*. 2021;11(1). <https://doi.org/10.1038/S41598-021-83206-Z>.
- Chow MR, Ayiotis AI, Schoo DP, et al. Posture, Gait, Quality of Life, and Hearing with a Vestibular Implant. *The New England Journal of Medicine*. 2021;384(6):521-532. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA2020457>.
- Cortese A, Simone R, Sullivan R, et al. Biallelic expansion of an intronic repeat in RFC1 is a common cause of late-onset ataxia. *Nature Genetics*. 2019;51(4):649-658. <https://doi.org/10.1038/S41588-019-0372-4>.
- Elstner M, Schmidt C, Zingler VC, et al. Mitochondrial 12S rRNA susceptibility mutations in aminoglycoside-associated and idiopathic bilateral vestibulopathy. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2008;377(2):379-383. <https://doi.org/10.1016/J.BBRC.2008.09.134>.
- Fujimoto C, Kinoshita M, Kamogashira T, et al. Characteristics of vertigo and the affected vestibular nerve systems in idiopathic bilateral vestibulopathy. *Acta Oto-Laryngologica*. 2016;136(1):43-47. <https://doi.org/10.3109/00016489.2015.1082193>.
- Fujimoto C, Yagi M, Murofushi T. Recent advances in idiopathic bilateral vestibulopathy: a literature review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2019;14(1). <https://doi.org/10.1186/S13023-019-1180-8>.
- Gallego-Martinez A, Espinosa-Sanchez JM, Lopez-Escamez JA. Genetic contribution to vestibular diseases. *Journal of Neurology*. 2018;265(Suppl 1):29-34. <https://doi.org/10.1007/S00415-018-8842-7>.
- Gluth MB, Baratz KH, Matteson EL, Driscoll CLW. Cogan syndrome: a retrospective review of 60 patients throughout a half century. *Mayo Clinic Proceedings*. 2006;81(4):483-488. <https://doi.org/10.4065/81.4.483>.
- Hain TC, Cherchi M, Yacovino DA. Bilateral vestibular loss. *Seminars in Neurology*. 2013;33(3):195-203. <https://doi.org/10.1055/S-0033-1354597>.
- Heffernan A, Abdelmalek M, Nunez DA. Virtual and augmented reality in the vestibular rehabilitation of peripheral vestibular disorders: systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*. 2021;11(1). <https://doi.org/10.1038/S41598-021-97370-9>.
- JanssensDeVarebeke SPF, Moyaert J, Franssen E, et al. Genotype-Phenotype Correlation Study in a Large Series of Patients Carrying the p.Pro51Ser (p.P51S) Variant in COCH (DFNA9) Part II: A Prospective Cross-Sectional Study of the Vestibular Phenotype in 111 Carriers. *Ear and Hearing*. 2021;42(6):1525-1543. <https://doi.org/10.1097/AUD.0000000000001070>.
- Jen JC. Bilateral vestibulopathy: clinical, diagnostic, and genetic considerations. *Seminars in Neurology*. 2009;29(5):528-533. <https://doi.org/10.1055/S-0029-1241035>.
- Kang KW, Lee C, Kim SH, et al. Bilateral Vestibulopathy Documented by Video Head Impulse Tests in Superficial Siderosis. *Otology & Neurotology: Official Publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology*. 2015;36(10):1683-1686. <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000000865>.
- Kim S, Oh YM, Koo JW, Kim JS. Bilateral vestibulopathy: clinical characteristics and diagnostic criteria. *Otology & Neurotology: Official Publication of the American Otological Society*. 2021;42(6):1525-1543. <https://doi.org/10.1097/AUD.0000000000001070>.

ety, American Neurology Society [and] European Academy of Otolaryngology and Neurology. 2011;32(5):812-817. <https://doi.org/10.1097/MAO.0B013E31821A3B7D>.

16. Kingma H, Felipe L, Gerards MC, et al. Vibrotactile feedback improves balance and mobility in patients with severe bilateral vestibular loss. *Journal of Neurology*. 2019;266(Suppl. 1):19-26. <https://doi.org/10.1007/S00415-018-9133-Z>.

17. Kremmyda O, Hüfner K, Flanagan VL, et al. Beyond Dizziness: Virtual Navigation, Spatial Anxiety and Hippocampal Volume in Bilateral Vestibulopathy. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2016;10(MAR2016):1-12. <https://doi.org/10.3389/FNHUM.2016.00139>.

18. Lee SU, Kim HJ, Kim JS. Bilateral Vestibular Dysfunction. *Seminars in Neurology*. 202;40(1):040-048. <https://doi.org/10.1055/S-0039-3402066>.

19. Lucieer F, Vonk P, Guinand N, et al. Bilateral Vestibular Hypofunction: Insights in Etiologies, Clinical Subtypes, and Diagnostics. *Frontiers in Neurology*. 2016;7(MAR). <https://doi.org/10.3389/FNEUR.2016.00026>.

20. Mei C, Dong H, Nisenbaum E, et al. Genetics and the Individualized Therapy of Vestibular Disorders. *Frontiers in Neurology*. 2021;12. <https://doi.org/10.3389/FNEUR.2021.633207>.

21. Nakul E, Dabard C, Toupet M, et al. Body-maps of emotions in bilateral vestibulopathy. *Journal of Neurology*. 2020;267(Suppl. 1):104-108. <https://doi.org/10.1007/S00415-020-09888-Z>.

22. Schniepp R, Schlick C, Schenkel F, et al. Clinical and neurophysiological risk factors for falls in patients with bilateral vestibulopathy. *Journal of Neurology*. 2017;264(2):277-283. <https://doi.org/10.1007/S00415-016-8342-6>.

23. Strupp M, Jahn K, Brandt T. Another adverse effect of aspirin: bilateral vestibulopathy. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2003;74(5):691. <https://doi.org/10.1136/JNNP.74.5.691>.

24. Strupp M, Kim JS, Murofushi T, et al. Bilateral vestibulopathy: Diagnostic criteria Consensus document of the Classification Committee of the Bárány Society. *Journal of Vestibular Research: Equilibrium & Orientation*. 2017;27(4):177-189. <https://doi.org/10.3233/VES-170619>.

25. Van De Berg R, Van Tilburg M, Kingma H. Bilateral Vestibular Hypofunction: Challenges in Establishing the Diagnosis in Adults. *ORL; Journal for Oto-Rhino-Laryngology and Its Related Specialties*. 2015;77(4):197-218. <https://doi.org/10.1159/000433549>.

26. van Dooren TS, Lucieer FMP, Duijn S, et al. The Functional Head Impulse Test to Assess Oscillopsia in Bilateral Vestibulopathy. *Frontiers in Neurology*. 2019;10. <https://doi.org/10.3389/FNEUR.2019.00365>.

27. van Stiphout L, Lucieer F, Pleshkov M, et al. Bilateral vestibulopathy decreases self-motion perception. *Journal of Neurology*. 2022;269(10):5216-5228. <https://doi.org/10.1007/S00415-021-10695-3>.

28. Ward BK, Agrawal Y, Hoffman HJ, et al. Prevalence and impact of bilateral vestibular hypofunction: results from the 2008 US National Health Interview Survey. *JAMA Otolaryngology – Head & Neck Surgery*. 2013;139(8):803-810. <https://doi.org/10.1001/JAMAOTO.2013.3913>.

29. Weber KP, Aw ST, Todd MJ, et al. Head impulse test in unilateral vestibular loss: vestibulo-ocular reflex and catch-up saccades. *Neurology*. 2008;70(6):454-463. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000299117.48935.2E>.

30. Zingler VC, Cnyrim C, Jahn K, et al. Causative factors and epidemiology of bilateral vestibulopathy in 255 patients. *Annals of Neurology*. 2007;61(6):524-532. <https://doi.org/10.1002/ANA.21105>.

ON-LINE KURZ

On-line kurz pro praktické neurology 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 kongreseECTRIMS 2024 – doc. MUDr. Pavel Hradílek, Ph.D.
- ▶ Jak sbíráme data v České republice – národní registr ReMuS prof. MUDr. Dana Horáková, Ph.D.

ODBORNÝ 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

ZLATÝ
PARTNER

MERCK





56.

NEUROFARMAKOLOGICKÉ SYMPÓZIUM

17.–18. 10. 2025 | Hotel Skalský dvůr, Lísek u Bystřice nad Pernštejnem

POŘADATEL

- Společnost SOLEN, s. r. o., ve spolupráci s Neurofarmakologickou sekcí ČNS ČLS JEP

ODBORNÁ GARANTKA

- prim. MUDr. Kateřina Matějová
Neurologická klinika 3. LF UK a FTN Praha

REGISTRAČNÍ POPLATEK

- Registrace do 17. 8. 2025: **2 700 Kč**
- Registrace od 18. 8. 2025: **3 200 Kč**
- Lékaři do 35 let **25% sleva** z poplatku

AKREDITACE

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

ORGANIZAČNÍ ZAJIŠTĚNÍ

- Mgr. Andrea Janda Kieu
778 497 427
kieu@solen.cz

Registrace a další informace na
www.neulisek.cz

ODBORNÝ PROGRAM

PÁTEK 17. 10. 2025

10.00 hod. Slavnostní zahájení sympozia

Blok I

předsedající: Matějová K., Polidar P.

- **Problematika zdravotní způsobilosti u pacientů s demencí** – Kotoučová J.
- **Problematika zdravotní způsobilosti k řízení u hybných poruch** – Zimek D., Polidar P.
- **Problematika řídičských a zbrojních průkazů v epileptologii** – Rytířová G.

Blok II

předsedající: Polívka J., Vacovská H.

- **Nové protizáchvatové léky** – Vacovská H.
- Další témata budou doplněna.

Blok III

předsedající: Vodvářka T., Horáček J.

- **Povaha lidského vědomí a psychické poruchy** – Horáček J.

Blok VI

předsedající: Miler M., Vachová M.

- **Léčba kanabinoidy**
 - Kdy konopí pomáhá – Vachová M.
 - Kdy se konopí nehodí – Nežádal T.
- **Co s neurologickým pacientem před operací**
 - Anestezie a neuromuskulární pacient – Matějová M.
 - Anestezie a extrapyramidový pacient – Růžička E.
 - Anestezie a pacient s RS – Vachová M.

SOBOTA 18. 10. 2025

Blok V

předsedající: Marková J., Růžička E.

- **Bazální ganglia v akci: Hádejte a hlasujte** – Růžička E.

Blok VI

předsedající: Houška P., Matějová K.

- **Porucha vědomí s rychlou odpovědí na léčbu kortikoidy** – Holub D.
- **Není encefalitida jako encefalitida** – Zimek D.
- **Když paraplegie předchází kašel** – Sýkora M.
- **Když světlo pohasne – za hranicí běžné migrény** – Reischlová Š.
- **Když ictus není ictus** – Vrecková L.
- **Když se daří, tak se daří** – Rad T.
- **CB syndrom...?** – Boček V.
- **Medicínský detektiv aneb od výstřednosti k diagnóze** – Pinkasová P.

12.00 hod. Předpokládaný závěr sympozia

Program bude nadále aktualizován.

Benigní paroxysmální polohové vertigo u seniorů

doc. PhDr. Ondřej Čákr, Ph.D., Mgr. Klára Kučerová, Ph.D.

Klinika rehabilitace a tělovýchovného lékařství 2. LF UK a FN Motol, Praha

Benigní paroxysmální polohové vertigo (BPPV) je nejčastější vestibulární poruchou, přičemž její výskyt výrazně stoupá s věkem. U seniorů se BPPV často projevuje odlišně než u mladších pacientů – místo typické polohové závratí dominuje spíše pocit nejistoty a posturální instability, což často vede k chybné diagnostice a opožděné léčbě. Základem léčby jsou repositioning manévry, které mají při správném provedení úspěšnost až 80 %, ale u seniorů je často nutné je modifikovat kvůli přidruženým omezením a počítat s výskytem reziduální instability. V praxi je hlavním problémem nedostatečná implementace diagnostických a léčebných postupů, kdy pouze třetina pacientů podstoupí diagnostické manévry a dostane adekvátní léčbu. Pro úspěšnou léčbu je klíčová včasná diagnostika a provedení repositioning manévrů. U pacientů s reziduální instabilitou indikujeme následnou rehabilitaci, která by měla probíhat po dobu 4–6 týdnů.

Klíčová slova: vestibulární systém, závrať, porucha chůze, instabilita, repositioning manévry, reziduální závrať.

Benign paroxysmal positional vertigo in the elderly

Benign paroxysmal positional vertigo (BPPV) is the most common vestibular disorder and its incidence increases significantly with age. In the elderly, BPPV often manifests differently than in younger patients - rather than the typical positional vertigo, a feeling of uncertainty and postural instability dominates, often leading to misdiagnosis and delayed treatment. The basis of treatment is repositioning manoeuvres, which have a success rate of up to 80 % when performed correctly, but in the elderly it is often necessary to modify them due to associated limitations and to take into account the occurrence of residual instability. In practice, the main problem is the lack of implementation of diagnostic and treatment procedures, with only one third of patients undergoing diagnostic manoeuvres and receiving adequate treatment. Early diagnosis and implementation of repositioning manoeuvres are crucial for successful treatment. In patients with residual instability, we indicate follow-up rehabilitation, which should take place over 4–6 weeks.

Key words: vestibular system, vertigo, gait disorders, postural instability, repositioning manoeuvres, residual vertigo.

Epidemiologie

Závratě se vyskytují u 15–35 % dospělé populace, přičemž tento podíl může stoupat až k 50 % u osob ve věku nad 80 let (Fancello et al., 2023). V klinické praxi je benigní paroxysmální polohové vertigo (BPPV) zodpovědné za přibližně třetinu případů, kde jsou závratě způsobeny poruchou vestibulárního systému, a je tak jeho nejčastějším onemocněním v dospělosti (Furman et Cass, 1999). Navzdory

tomu, že BPPV je nejběžnější vestibulární poruchou, je jeho rozpoznání v primární péči často opomíjeno, zejména u seniorů.

Epidemiologická data ukazují, že prevalence BPPV se v celkové populaci pohybuje v rozmezí 10,7–140 případů na 100 000 obyvatel (Bhattacharyya et al., 2017). Podle německé studie využívající telefonický dotazník je celoživotní prevalence BPPV v dospělé populaci 2,4 %, s roční incidencí 0,6 %. Idiopatické BPPV

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(4):293-296

<https://doi.org/10.36290/neu.2025.033>

Článek přijat redakcí: 3. 2. 2025

Článek přijat k publikaci: 3. 4. 2025

doc. PhDr. Ondřej Čákr, Ph.D.

ondrej.cakr@lf2.cuni.cz

je častější u starších osob a u žen (poměr žen k mužům 2–3 : 1) s vrcholem výskytu po šesté dekádě života. V epidemiologii tohoto onemocnění hraje klíčovou roli věk. Průměrný věk nástupu obtíží je 49,4 let a výskyt významně stoupá s přibývajícím věkem. Ve věkové skupině 18–39 let je prevalence 0,5 %, u osob nad 60 let dosahuje 3,4 % a ve věku 80 let se odhaduje až na 10 % (von Brevern et al., 2007).

BPPV nejčastěji postihuje zadní polokruhový kanálek (PC-BPPV) a laterální polokruhový kanálek (LC-BPPV). PC-BPPV představuje 60–90 % všech případů BPPV a LC-BPPV 5–30 % případů. Podíl případů připisovaných LC-BPPV klesá s rostoucím časovým intervalem od nástupu příznaků do stanovení diagnózy, což můžeme pravděpodobně přičíst vyšší míře spontánní úpravy, která je dána anatomickou polohou laterálního kanálku. BPPV jen zřídka postihuje přední polokruhový kanálek (Parnes et al., 2003).

Je zajímavé, že BPPV častěji postihuje pravé ucho, což může souviset s preferencí spaní na pravém boku v populaci. Z hlediska průběhu onemocnění se ukazuje, že BPPV má velmi často rekurentní charakter (až u 56 % pacientů dochází k opakovaným recidivám). Medián trvání obtíží je kolem dvou týdnů, ale až u třetiny pacientů trvají obtíže déle než jeden měsíc. U sekundárního BPPV (po úrazu hlavy, po vestibulární neuronitidě) je medián trvání obtíží kratší ve srovnání s idiopatickou formou onemocnění (Karlberg et al., 2000).

V literatuře byla identifikována řada rizikových faktorů a komorbidit spojených s BPPV. Korelace byla nalezena s výskytem migrény, osteoporózy a nedostatku vitamínu D, arteriální hypertenze, hyperlipidemie a také prodělanou cévní mozkovou příhodou. Některé z těchto faktorů souvisejí s cévním zásobením, což naznačuje možnou roli ischemie struktur vnitřního ucha v patogenezi BPPV (von Brevern et al., 2007). Z literatury víme, že ischemie labyrintu vede k rozvoji degenerativních změn otokonií (Hemenway et Lindsay, 1956). Přestože se jedná o benigní onemocnění, představují pacienti s BPPV významnou zátěž pro zdravotní systém. Data ze Spojených států amerických a Německa ukazují, že až 78 % pacientů vyhledá lékařskou pomoc, přičemž polovina pacientů navštíví více než dva různé specialisty (Li et al., 2000; von Brevern et al., 2007).

Diagnostika a léčba jsou v praxi problematické, protože diagnostické polohové manévry jsou provedeny pouze u třetiny pacientů a účinná léčba repozičními manévry je aplikována pouze u části pacientů. Tyto skutečnosti naznačují, že současná doporučení pro diagnostiku a léčbu BPPV nejsou v naší klinické praxi dostatečně implementována (von Brevern et al., 2007).

Klinický obraz

BPPV je obvykle charakterizováno intenzivní závratí trvající méně než jednu minutu po změně polohy hlavy (při záklonu, otočení se v posteli) (Bisdorff et al., 2009). Nicméně starší lidé s BPPV ve věku nad 65 let si často stěžují spíše na pocit nejistoty a posturální instabilitu ve stoji a při pohybu bez zmínění polohové závratě. Tyto příznaky jsou často chybně diagnostikovány a připisovány jiným zdravotním obtížím či věkově podmíněným změnám. To může vést ke zbytečnému využívání zdravotních služeb, jako jsou nadbytečné diagnostické testy a terapeutická opatření, která nevedou k efektivnímu přístupu k tomuto problému (Batuecas-Caletrio et al., 2013).

Vliv opožděné diagnostiky na účinnost léčby je stále nejasný. Batuecas-Caletrio et al. ve své studii zjistili, že úspěšnost léčby BPPV klesá, pokud zůstávají příznaky neléčeny. Jiní autoři tvrdí, že délka trvání příznaků není pro výsledek léčby relevantní (Laurent et al., 2021).

U seniorů mohou navíc příznaky spojené s výskytem BPPV přispívat k redukci běžných denních činností (ADL), včetně společenského života. To může prokazatelně souviset se zhoršením kvality života a zvýšeným rizikem pádů (Liao et al., 2018). Včasná a přesná diagnostika a léčba BPPV u seniorů jsou důležité pro prevenci rizika pádu a snížení závislosti v běžných denních činnostech. Protože se jednotlivé projevy příznaků liší mezi věkovými skupinami, je pravděpodobné, že se může lišit i účinnost léčby. Nedávno Sim et al. provedli metaanalýzu výsledků léčby BPPV u mladších a starších věkových skupin. Zlepšení závratí bylo prokázáno v obou skupinách, ale ve starší skupině byla horší obnova dynamické rovnováhy (přetrvávala reziduální posturální instabilita) a byl prokázán vyšší výskyt disability (Sim et al., 2019).

Vnímání prostoru, posturální stabilita a pády

Opakovaně bylo prokázáno, že BPPV je onemocnění, které ovlivňuje hned několik oblastí posturální kontroly, jako je vnímání prostoru, senzorická orientace a stabilita při chůzi (Pauwels et al., 2025).

Nové poznatky týkající se patofyziologie tohoto onemocnění ukazují, že u pacientů je negativně ovlivněna schopnost orientace v prostoru, projevující se například narušením vnímání subjektivní zrakové vertikály (Ferreira et al., 2017). Dostupná data ukazují, že existují výrazné rozdíly v charakteristice chůze u pacientů s BPPV v porovnání se zdravými jedinci. Chůze pacientů s BPPV je narušena především v oblasti tempa a rytmiky, naproti tomu prostorové charakteristiky chůze narušeny zpravidla nejsou (Lim et al., 2021). Některé studie ukazují, že u starších osob jsou narušeny také tzv. limity stability (Limits of Stability – LOS). Při vyšetření posturální stability LOS představují maximální vzdálenost, do které může člověk přenést své těžiště těla bez ztráty rovnováhy a bez změny opěrné báze – přešlápnutí či pádu.

Tyto změny mají také negativní dopad na stabilitu chůze. Uvedená zjištění o změnách posturální kontroly mohou vysvětlit zvýšené riziko pádů u pacientů s BPPV. To zdůrazňuje důležitost screeningu a léčby BPPV u seniorů, protože se u nich často projevují i jiné příznaky než samotná polohová závrať (Pauwels et al., 2025).

Pro definitivní závěry je potřeba více výzkumu v této oblasti, ale dosavadní výsledky výzkumů i klinická zkušenost ukazují, že screening a léčba BPPV pomocí repozičních manévru vede ke zlepšení posturální kontroly a prevenci pádů. Některé studie naznačují, že senioři s BPPV jsou náchylnější k přítomnosti reziduální instability, která se zpravidla objevuje po léčbě a může přetrvávat i několik týdnů. Studie Maase et al. uvádí, že u seniorů se také častěji vyskytuje nevolnost jako vedlejší účinek repozičních manévru v prvních dnech po léčbě (Maas et al., 2019).

Léčba

Pro léčbu BPPV se využívají repoziční manévry, které respektují anatomii vnitřního ucha a jejichž cílem je mechanická repoze

uvolněných otokonií z postiženého polokruhového kanálku do utrikulu. Manévry jsou specifické pro každý polokruhový kanálek a musí být prováděny na základě diagnostiky provokačními testy. Popis jednotlivých manévru přesahuje rozsah tohoto sdělení, a proto odkazujeme na práci Clinical Practice Guideline: Benign Paroxysmal Positional Vertigo (Update) z roku 2017, kde jsou všechny v textu zmíněné manévry vyobrazeny a detailně popsány (Bhattacharyya et al., 2017).

Pro léčbu PC-BPPV se využívá Epleyho nebo Sémontův manévr. Oba manévry mají vysokou spolehlivost a mezi jejich účinností nebyl prokázán rozdíl. Úspěšnost léčby pacienta pomocí těchto manévru dosahuje 80 % (Hilton, 2014). Při terapii se doporučuje tyto manévry opakovat vícekrát během jedné návštěvy pacienta, přičemž až 70 % pacientů se vyléčí po provedení dvou reпозиčních manévru (Hilton, 2014).

Při provádění Epleyho manévru u seniorů může být největší limitací omezení extenze v oblasti krční páteře. Ukazuje se, že omezená hybnost krční páteře může snížit účinnost reпозиčního manévru, který se pak musí vícekrát opakovat. Řešením problému může být vypořádání pacienta v oblasti zad pomocí polštáře tak, aby byla provedena extenze nejen krční páteře, ale celé horní části trupu. Případně lze využít sklopení celého lehátka. Alternativou je Sémontův manévr, při kterém není extenze krční páteře tak výrazná. Sémontův manévr však vyžaduje poměrně rychlé změny polohy těla z polohy v leže na boku jedné strany na stranu opačnou, což může být zásadním limitem u pacientů po TEP kyčelního kloubu.

Pro léčbu LC-BPPV se využívá nejčastěji Lempertův manévr (360° barbeque roll) nebo

Gufoniho manévr. Až 80 % pacientů se vyléčí po provedení dvou manévru. Lempertův manévr většinou není potřeba u seniorů modifikovat. Největší limitací může být omezená rotace krční páteře. V takovém případě je možné otáčet pacienta celého s hlavou ve středním postavení. Provedení tohoto manévru může být fyzicky náročné u méně pohyblivých pacientů. Alternativou je použití Gufoniho manévru.

Léčba reziduální instability

I po úspěšném provedení reпозиčních manévru dochází u řady pacientů k recidivám. Častější recidivy bývají u starších pacientů (Hilton et Pinder, 2014). V takovém případě je potřeba reпозиční manévry znovu opakovat, a to do doby, než dojde k vymizení symptomů.

Po úspěšné reposisi může u pacientů s BPPV přetrvávat reziduální instability, která může individuálně trvat od několika dní až po dobu několika měsíců. Její výskyt je vyšší u seniorů. Nejedná se již o závrať, která je vázaná na změnu polohy hlavy, ale jde spíše o instabilitu a pocit nejistoty v prostoru, v jejímž důsledku se může zvyšovat riziko pádů (Lindell et al., 2021).

Mezi rizikové faktory vzniku reziduální instability patří především vyšší věk pacienta, ale také ženské pohlaví, opakované recidivy onemocnění, delší doba trvání onemocnění před zahájením léčby a abnormální nález při vyšetření vestibulárních evokovaných potenciálů. Některé studie naznačují, že i vyšší míra úzkosti může predikovat přítomnost reziduální instability u pacientů s BPPV (Ke et al., 2022; Sim et al., 2019).

Pokud u pacientů přetrvává reziduální instability, je vhodné terapii rozšířit o vhod-

nou rehabilitaci se zařazením prvků cvičení na zlepšení posturální stability stoje a chůze. Cvičení je voleno na základě individuálních obtíží pacienta. Mělo by obsahovat cvičení v různých senzorických podmínkách. Klíčovými prvky jsou nácvik koordinace pohybu hlavy a očí v různých pozicích, kdy měníme širší opěrné báze (Hall et al., 2022).

Vhodná je například kombinace nácviku stoje na pevné/měkké podložce, stoje s užití bází, s otevřenými/zavřenými očima či rotací hlavy v horizontálním/vertikálním směru.

Pro zlepšení stability chůze je možný nácvik chůze po různém povrchu nebo se současným pohybem hlavy v horizontálním či vertikálním směru. Pro zlepšení prostorové koordinace je vhodné trénovat překračování překážek různé velikosti, případně nácvik chůze po schodech bez možnosti vizuální kontroly dolních končetin. Cvičení pro zlepšení reziduální instability by mělo trvat alespoň 20 minut denně a mělo by být prováděno po dobu 4–6 týdnů nejlépe pod supervizí fyzioterapeuta (Hall et al., 2022).

Závěr

Benigní paroxysmální polohové vertigo (BPPV) je nejčastější vestibulární poruchou, přičemž její výskyt výrazně stoupá s věkem a je častější u žen. U seniorů se BPPV často projevuje odlišně než u mladších pacientů – místo typické polohové závratí dominuje spíše pocit nejistoty a posturální instability. Základem léčby jsou reposisiční manévry, které je často nutné modifikovat kvůli přidruženým omezením a počítat s častějším výskytem reziduální instability po léčbě. Reziduální instabilitu lze terapeuticky ovlivnit cílenou rehabilitací.

LITERATURA

1. Batuecas-Caletrio A, Trinidad-Ruiz G, Zschaec C, et al. Benign paroxysmal positional vertigo in the elderly. *Gerontology*. 2013;59(5):408–412. doi:10.1159/000351204.
2. Bhattacharyya N, Gubbels SP, Schwartz SR, et al. Clinical Practice Guideline: Benign Paroxysmal Positional Vertigo (Update). *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017;156(3_suppl):S1–S47. doi:10.1177/0194599816689667.
3. Bisdorff A, Von Brevern M, Lempert T, Newman-Toker DE. Classification of vestibular symptoms: towards an international classification of vestibular disorders. *J Vestib Res*. 2009;19(1–2):1–13. doi:10.3233/VES-2009-0343.
4. Fancello V, Hatzopoulos S, Santopietro G, et al. Vertigo in the Elderly: A Systematic Literature Review. *J Clin Med*. 2023;12(6):2182. doi:10.3390/jcm12062182.
5. Ferreira MM, Ganança MM, Caovilla HH. Subjective visual vertical after treatment of benign paroxysmal positional vertigo. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2017;83(6):659–664. doi:10.1016/j.bjorl.2016.08.014.

6. Furman JM, Cass SP. Benign paroxysmal positional vertigo. *N Engl J Med*. 1999;341(21):1590–1596. doi:10.1056/NEJM199911183412107.
7. Hall CD, Herdman SJ, Whitney SL, et al. Vestibular Rehabilitation for Peripheral Vestibular Hypofunction: An Updated Clinical Practice Guideline From the Academy of Neurologic Physical Therapy of the American Physical Therapy Association. *J Neurol Phys Ther*. 2022;46(2):118–177. doi:10.1097/NPT.0000000000000382.
8. Hemenway WG, Lindsay JR. Postural vertigo due to unilateral sudden partial loss of vestibular function. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1956;65(3):692–706. doi:10.1177/000348945606500311
9. Hilton MP, Pinder DK. The Epley (canalith repositioning) manoeuvre for benign paroxysmal positional vertigo. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(12):CD003162. doi:10.1002/14651858.CD003162.pub3.
10. Karlberg M, Hall K, Quickert N, et al. What inner ear diseases cause benign paroxysmal positional vertigo? *Acta Otolaryngol*. 2000;120(3):380–385. doi:10.1080/000164800750000603.
11. Ke Y, Ma X, Jing Y, et al. Risk factors for residual dizziness in patients with benign paroxysmal positional vertigo after successful repositioning: a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2022;279(7):3237–3256. doi:10.1007/s00405-022-07288-9.
12. Laurent G, Vereeck L, Verbecque E, et al. Effect of age on treatment outcomes in benign paroxysmal positional vertigo: A systematic review. *J Am Geriatr Soc*. 2022;70(1):281–293. doi:10.1111/jgs.17485.
13. Li JC, Li CJ, Epley J, Weinberg L. Cost-effective management of benign positional vertigo using canalith repositioning

14. go. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2017;83(6):659–664. doi:10.1016/j.bjorl.2016.08.014.
15. go. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(12):CD003162. doi:10.1002/14651858.CD003162.pub3.
16. go. *Acta Otolaryngol*. 2000;120(3):380–385. doi:10.1080/000164800750000603.
17. go. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2022;279(7):3237–3256. doi:10.1007/s00405-022-07288-9.
18. go. *J Am Geriatr Soc*. 2022;70(1):281–293. doi:10.1111/jgs.17485.
19. go. *J Neurol Phys Ther*. 2022;46(2):118–177. doi:10.1097/NPT.0000000000000382.
20. go. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1956;65(3):692–706. doi:10.1177/000348945606500311
21. go. *J Clin Med*. 2023;12(6):2182. doi:10.3390/jcm12062182.
22. go. *Acta Otolaryngol*. 2000;120(3):380–385. doi:10.1080/000164800750000603.
23. go. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2022;279(7):3237–3256. doi:10.1007/s00405-022-07288-9.
24. go. *J Am Geriatr Soc*. 2022;70(1):281–293. doi:10.1111/jgs.17485.
25. go. *J Neurol Phys Ther*. 2022;46(2):118–177. doi:10.1097/NPT.0000000000000382.

HLAVNÍ TÉMA

BENIGNÍ PAROXYZMÁLNÍ POLOHOVÉ VERTIGO U SENIORŮ

tioning. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;122(3):334-339. doi:10.1016/S0194-5998(00)70043-X.

14. Liao WL, Chang TP, Chen HJ, Kao CH. Benign paroxysmal positional vertigo is associated with an increased risk of fracture: a population-based cohort study. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2015;45(5):406-412. doi:10.2519/jospt.2015.5707.

15. Lindell E, Kollén L, Johansson M, et al. Benign paroxysmal positional vertigo, dizziness, and health-related quality of life among older adults in a population-based setting. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2021;278(5):1637-1644. doi:10.1007/s00405-020-06357-1.

16. Maas BDJ, Bruintjes TD, van der Zaag-Loonen HJ, et al. Physical and Emotional Burden of the Epley Maneuver in the Elderly. *Otol Neurotol.* 2019;40(8):1082-1087. doi:10.1097/MAO.0000000000002326.

17. Parnes LS, Agrawal SK, Atlas J. Diagnosis and management of benign paroxysmal positional vertigo (BPPV). *CMAJ.* 2003;169(7):681-693.

18. Pauwels S, Casters L, Meyns P, et al. Several components of postural control are affected by benign paroxysmal positional vertigo but improve after particle-repositioning maneuvers: A systematic re-

view and meta-analysis. *Clin Rehabil.* 2025;39(1):3-22. doi:10.1177/02692155241292662.

19. Sim E, Tan D, Hill K. Poor Treatment Outcomes Following Repositioning Maneuvers in Younger and Older Adults With Benign Paroxysmal Positional Vertigo: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc.* 2019;20(2):224.e1-224.e23. doi:10.1016/j.jamda.2018.11.019.

20. von Brevér M, Radtke A, Lezius F, et al. Epidemiology of benign paroxysmal positional vertigo: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;78(7):710-715. doi:10.1136/jnnp.2006.100420.

17. valašsko-lašské neurologické symposium



Více informací na www.vlns.cz

7.–8. 11. 2025
Hotel Soláň, Karolinka

MÍSTO KONÁNÍ

Hotel Soláň

Bzové 339, 756 05 Karolinka



Cervikální závrat'

doc. MUDr. Jaroslav Jeřábek, CSc.

Neuro-otologické centrum 1. LF UK a 2. LF UK a FN Motol, Praha

Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Cervikální vertigo je nadužívanou diagnózou. Nemáme jasně definovaný klinický test, na jehož základě by bylo možné stanovit pozitivní diagnostická kritéria. Jedná se vždy o diagnózu per exclusionem, po vyloučení periferní nebo centrální vestibulární patologie u jiných onemocnění. Konsenzuálně je možné uvažovat o cervikální závratí, když je přítomna: „Ztuhlost krku a bolest zhoršující se pohybem krční páteře. Přechodná nestabilita, presynkopální stavy a iluze pohybu, to vše vyvolané pohybem krční páteře. Terapie C páteře zmírňuje příznaky. Nepřítomnost bolesti krční páteře tuto diagnózu vylučuje, stejně jako spontánně vznikající závrativé potíže“.

Klíčová slova: vertigo, závrat', nestabilita, cervikální, cervikogenní.

Cervical vertigo

Cervical vertigo is an overused diagnosis. We do not have a clearly defined clinical test on which to base positive diagnostic criteria. It is always a diagnosis of exclusion, after ruling out peripheral or central vestibular pathology in other diseases. Cervical vertigo can be considered if the following are present: „Neck stiffness and pain that worsens with neck movement. Transient instability, presyncopal states, illusions of movement induced by cervical spine movement. Cervical spine therapy relieves symptoms. The absence of neck pain excludes this diagnosis, as do spontaneously occurring vertigo symptoms.“

Key words: vertigo, dizziness, instability, cervical, cervicogenic.

Cervikogenní vertigo je nadužívanou diagnózou, stanovenou často bez klinického neuro-otologického vyšetření pacienta. Ve většině případů v klinické praxi se však jedná o „přežívající mýtus, který se snaží vysvětlit neurologický symptom onemocněním kostí“ (Bronstein et al., 2017), kdy je diagnóza stanovena jenom na základě údaje o závratích a nálezů na krční páteři. Ty však spolu většinou nesouvisí. Publikované studie nenalezly ani souvislost závrativých potíží s degenerativními změnami páteře, způsobujícími cervikální myelopatii (Kadaňka et al., 2021).

Diagnóza cervikálního, resp. cervikogenního vertiga, má řadu zastánců i odpůrců. Neexistuje dostatek metodicky správných studií, které by umožnily rozsoudit tento spor na základě metaanalýzy validních dat (Seemungal et al., 2022). Souvisí to se složitostí problematiky řízení rovnováhy.

Rovnováha je „6. smysl“, který je v mozku vytvářen na základě analýzy vstupů z vestibulárního, zrakového a somatosenzorického systému. Ty jsou zpracovány na několika úrovních: v mozkovém kmeni, mozečku, talamu a v několika kortikálních oblastech. Mozek tyto informace používá k zajištění několika reflexních okruhů, percepce a regulaci řady činností jako je orientace v prostoru a lokomoce. Významnou roli hraje krční páteř, která je „spojením“ hlavy a trupu, a tím je zapojena do reflexních mechanismů udržování rovnováhy.

Reflexy stabilizující polohu hlavy

Vestibulární aparát obsahuje receptory, které detekují pouze pohyb a polohu hlavy v prostoru. Cervikální propiocepce, spolu s informacemi z kloubních receptorů, informuje o poloze hlavy ve vztahu k tělu. Jedině

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.

Not applicable.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2025;26(4):297-301

<https://doi.org/10.36290/neu.2025.037>

Článek přijat redakcí: 17. 2. 2025

Článek přijat k publikaci: 13. 4. 2025

doc. MUDr. Jaroslav Jeřábek, CSc.

jaroslav.jerabek@gmail.com

souhra informací z vestibulárního aparátu s informacemi z proprioceptivních a kloubních receptorů páteře a končetin umožňují komplexní a správný vjem pohybu a polohy těla v prostoru. Jedná se o dva propojené koordinátové systémy. Izolované informace pouze z vestibulárního nebo proprioceptivního aparátu by vedly k chybné interpretaci. Vše je navíc korelováno se zrakem.

Cerviko-okulární reflex je vyvolán v situaci, kdy rotujeme krční páteř při fixované hlavě, abychom vyloučili současnou vestibulární stimulaci. U zdravých jedinců může tento pohyb vyvolat nystagmus. Vybavený nystagmus je o nízké amplitudě. Ta se zvyšuje u periferních vestibulopatií a mozečkových lézí. Zdravé osoby s výbavným nystagmem při vyšetření nepociťují závratě. Podobný nystagmus je možné u některých jedinců vyvolat i sinusovým pohybem horní končetiny (artrokinetický nystagmus) (Brandt et al., 1977).

Pro vykonávání motorických funkcí jsou důležité informace z vestibulo-spinální dráhy, ovlivňující tonus paravertebrálního svalstva.

Vestibulokolický reflex stabilizuje polohu hlavy v prostoru změnou napětí šíjných svalů v závislosti na vestibulární aktivitě. Pacienti s vestibulární lézí většinou minimalizují pohyb hlavy a hlava se pohybuje jakoby fixovaná k trupu. U zdravého jedince převažují při běžných pohybových aktivitách pohyby hlavy nezávisle na pohybu trupu.

Všechny tyto reflexní děje umožňují správnou orientaci hlavy i těla v gravitačním poli a při působení různých zevních sil, vznikajících aktivním i pasivním pohybem. Umožňují tak přizpůsobit se gravitaci, udržovat rovnováhu při bipedální lokomoci a určit přímý směr.

Elektrická stimulace šíjných svalů vede k náklonu subjektivní vertikály. Vibrační stimulace pak může vyvolat iluzi náklonu hlavy nebo pohybu vizuálního cíle. Žádný ze stimulů však nevyvolá nystagmus ani subjektivně vnímanou rotační závratě.

Propojení vestibulárního a pohybového systému je obousměrný komplexní děj. Je prokázáno, že pohyb zmírňuje intenzitu příznaků u akutní periferní vestibulopatie. Pacienti s periferní vestibulární lézí mají výraznější nestabilitu ve stoji a při pomalé chůzi. Naopak při rychlé chůzi nebo běhu se jejich stabilita zlepšuje a jsou schopni udržet přímý směr i bez zrakové

kontroly – tzv. Tessa syndrom (Brandt, 1999). Lokomoce aktivuje regulaci rovnováhy a udržování přímého směru selektivním utlumením aferentních vestibulárních informací.

Patofyziologické teorie cervikálního vertiga

Syndrom zadního krčního sympatiku Barré-Lieu

Podle této teorie vedou vertebrogenní změny k podráždění krčních sympatických pletení kolem vertebrálních arterií. Tím dochází k následnému spazmu cév vertebrobasilárního řečiště a k vyvolání závratí (Barré, 1926). Experimenty na zvířatech tuto teorii nepotvrdily a dnes se považuje za zastaralou.

Vaskulární teorie

Vaskulární teorie je plně platná. Vždy jde ale o hypoperfuzi v oblasti vertebrobasilárního povodí a následnou ischemii. Vertebrogenní změny tedy musí vést ke snížení krevního průtoku v oblasti a. vertebralis. K tomu dochází v několika, relativně vzácných situacích:

Komprese vertebrálních arterií osteoproduktivními změnami

Vertebrální arterie může být utlačena při zúžení transverzálních foramin produktivními změnami např. u revmatoidních spondylartritid. Symptomatická jsou zejména oboustranná zúžení, která vedou k útlaku vertebrálních arterií.

Rotační okluze a. vertebralis

Tzv. Bow-Hunter syndrom se projevuje zejména když je jedna vertebrální arterie hypoplastická. Při extrémní rotaci krční páteře dochází k rotační okluzi vertebrální arterie v oblasti atlanto-axiálního skloubení. Ischemie v oblasti vertebrobasilárního povodí je většinou tranzientní. Diagnosticky pomůže dynamické doppleronografické vyšetření (Davis et al., 2025).

Traumatické poškození arteria vertebralis

Zvláštní skupinu představuje poškození a. vertebralis úrazovým mechanismem při traumatech krční páteře, zejména tupých. Může dojít k přímému poškození nebo následně k disekci vertebrální arterie. K poranění arterie může dojít i při chirurgickém zákroku na krční páteři.

Výsledkem všech uvedených změn je hypoxie mozku, případně i/nebo vnitřního ucha, které je zásobeno terminálními větvemi arteria cerebelli inferior anterior (AICA). Ve většině případů dochází k rozsáhlejším neurologickým projevům ischemie, a ne jenom k izolované závratě. Ischemie může mít charakter dokonané léze nebo tranzientní ischemické ataky.

Proprioceptivní (somatosenzorické) cervikální vertigo

Propriocepce z krční oblasti končí na sekundárních neuronech vestibulárních jader. Úvaha, že změněný vstup z propriocepce do tohoto systému může vyvolat subjektivní pocit závratí, se jeví jako logická. Experimentální ovlivnění propriocepce injekcí lokálních anestetik do šíjných svalů vedlo k nestabilitě chůze. U nižších zvířat byl pozorován nystagmus, který ale nikdy nebyl vyvolán u lidí. U zdravého člověka byla popsána iluze náklonu prostoru, prostorová dezorientace a nestabilita v trvání několika hodin (Jong et al., 1977). Závratě nevyvolá ani injekce botulotoxinu do krčních svalů (Castelao et al., 2017).

V roce 2016 popsal Thomas Brandt nový syndrom: „*Pohybem hlavy navozené záchvaty cervikálního vertiga u pacientů s bolestivým cervikálním syndromem*“. Vycházel z předpokladu, že pokud cervikální závratě existují, měly by se projevovat při pohybech hlavy. V observační studii zjistil, že u pacientů s akutní bolestí krční páteře a omezenými rotacemi hlavy se objevují často podobné potíže, a to:

- subjektivní vjem zdánlivého pohybu okolí nebo pocitu nestability a iluze pohybů těla v trvání maximálně několika vteřin,
- tyto symptomy jsou vyvolány pouze rychlými pohyby hlavy, ne však pomalými; dochází k nim pouze ve stoji a při chůzi,
- projevy ustoupily spolu s ústupem algické cervikální symptomatiky (Brandt, 2016).

U žádného z těchto pacientů nebyl popsán nystagmus. Příčinou potíží je pravděpodobně konflikt mezi zamýšlenými rotačními pohyby hlavy a skutečnými pohyby hlavy, které jsou jednostranně omezeny bolestivou cervikální symptomatikou (Huppert et al., 2024).



LÉČBA VESTIBULÁRNÍHO VERTIGA

www.jaknavertigo.cz

Aktuality • Edukace • Ke stažení • Webináře • Podcasty

Základní informace o přípravku: Betaserc 8 mg, 16 mg a 24 mg tablety

Složení: Betahistini dihydrochloridum 8, 16 nebo 24 mg v 1 tabletě. **Indikace:** Ménièrův syndrom, charakterizovaný následující trojicí základních příznaků: vertigo (s nauceou až zvracením), ztráta sluchu (zhoršení sluchu), tinnitus. Symptomatická léčba vestibulárního vertiga. **Dávkování a způsob podání:** Dospělí 24-48 mg denně (8 až 16 mg 3x denně, nebo 24 mg 2x denně). Dávkování má být individuálně upraveno podle odpovědi pacienta. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Feochromocytom. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Pacienti s bronchiálním astmatem a anamnézou peptického vředu by měli být během léčby pečlivě sledováni. **Interakce:** Při užití betahistinu současně s inhibitory MAO (včetně selektivního MAO-B) se doporučuje opatrnost. Vzhledem k tomu, že betahistin je analogem histaminu, může interakce betahistinu s antihistaminiky teoreticky ovlivnit účinnost jednoho z těchto léků. **Těhotenství a kojení:** Používání betahistinu během těhotenství je vhodné se preventivně vyhnout. Není známo, zda je betahistin vylučován do mateřského mléka. **Nežádoucí účinky:** Gastrointestinální poruchy – nauzea, dyspepsie, mírné žaludeční obtíže, které obvykle mizely při užívání přípravku během jídla nebo při snížení dávky. Byla hlášena bolest hlavy, dále hypersenzitivní reakce, např. anafylaxe, projevy přecitlivělosti kůže a podkoží, zvláště angioneurotický edém, kopřivka, vyrážka a svědění. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Balení:** 8 mg x 100, 16 mg x 60, 24 mg x 50 a 100 tablet. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Do 31. 12. 2022: Mylan IRE Healthcare Limited, Unit 35/36, Grange Parade, Baldoy Industrial Estate, Dublin 13, Irsko. Od 1. 1. 2023: Viatris Healthcare Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, Dublin, Irsko. **Registrační čísla:** Betaserc 8: 83/123/89-C, Betaserc 16: 83/309/00-C, Betaserc 24: 83/368/03-C. **Datum schválení:** 8mg 14. 3. 1989.; 16mg 24. 5. 2000.; 24mg 3. 12. 2003. **Způsob výdeje:** Vázaný na lékařský předpis. **Způsob úhrady:** Hrazený z veřejného zdravotního pojištění. **Dříve, než přípravek předepíšete, seznamte se, prosím, s úplnou informací o přípravku (SPC).**

Vestibulární migréna

Může být jednou z příčin současného výskytu závratí a bolestí v okcipitální krajině nebo v oblasti C páteře. Mezi diagnostická kritéria vestibulární migrény patří: „závrť vyvolaná pohybem hlavy, objevující se během pohybu hlavy“.

U migrenózního záchvatu pak typicky dochází ke ztuhlosti šíjních svalů. Nacházíme příznaky centrálního i periferního vestibulárního syndromu (Lempert et al., 2012).

Whiplash injury

U traumat působících mechanismem whiplash injury dochází k současnému poranění nejen krční páteře, ale i hlavy. Postiženy mohou být různé oblasti mozku, zodpovědné za řadu centrálních vestibulárních syndromů. Akceleračně-decelerační mechanismus může poškodit otolitové orgány, a následkem toho může dojít k rozvoji polohově vázaných potíží (BPPV) nebo posturální nestability. U potraumatických BPPV dochází nejen k postižení zadního polokruhového kanálku, ale i horizontálního nebo předního kanálku. Projevy polohově vázaných závratí se mohou objevit i s latencí.

Nejčastější diferenciálně diagnostické omyly

Koincidence různých diagnóz

Z epidemiologických studií vyplývá, že cervikální vertebrogenní bolest má roční prevalenci až 68,4%. Závrativé symptomy až 20% populace (Ashina et al., 2015). Čistě z hlediska statistické pravděpodobnosti se může bolest krční páteře a závratě vyskytnout současně, aniž by nutně musely být v příčinné souvislosti.

Benigní paroxysmální polohové vertigo

Nejčastěji je diagnóza cervikálního vertiga chybně stanovena u pacientů s benigním paroxysmálním polohovým vertigem. Pacienti typicky popisují vznik svých potíží vázaný na otočení v posteli a vysvětlují si je jako důsledek pohybu krční páteře. Navíc si řada pacientů

stěžuje na ztrátu rovnováhy při záklonu nebo předklonu hlavy. Potíže jsou u nich vyvolány změnou polohy hlavy v prostoru, v určité rovině. U každého vertiga je vždy nutné myslet na možnost BPPV a vyšetřit polohové testy.

Periferní vestibulopatie

U každé kompenzované periferní vestibulopatie je přítomný asymetrický tonus šíjních svalů. Ten se projevuje zejména při pohybu a může vést k opakovaným blokádám C páteře, zejména na predisponovaném terénu chronických spondylogenních změn. Pokud přetrvává v rámci vestibulopatie nestabilita, nejistota nebo oscilopsie při pohybu hlavy a v klinickém obraze je blokáda C páteře, může být tato mylně interpretována jako příčina, a ne následek vestibulopatie.

Disekce vertebrální arterie

Nerozpoznání této diagnózy může mít fatální následky. Pacienti často přicházejí se závratí, která může mít charakter centrálního, ale i periferního vestibulárního syndromu. Potíže vznikají často s několika denní latencí po prodělaném úrazu krční páteře (pád, úder). S odstupem si pak pacienti stěžují jak na bolest krční páteře, tak na závrativé potíže. Izolovaná závratě bez jakýchkoliv doprovodných neurologických projevů je u disekce vzácná (<https://www.manual-cmp.cz/disekce/>).

Cervikální závratě – diagnostický konsenzus

Že abnormita v oblasti pohybového aparátu nevyvolá rotační závratě ani nystagmus, věděl na základě své klinické zkušenosti už profesor Lewit. Uvádí, že cervikální závratě je „polymorfní skupina krátce trvajících závratí vyvolaných určitým postavením (pohybem) hlavy proti trupu, při kterém nemocný udává pocit náhlého tahu ke straně, dopředu nebo dozadu s pocitem, že se musí bránit. Nausea a zvracení zpravidla chybí“ (Lewit, 2015).

U cervikálního vertiga chybí jednoznačná pozitivní diagnostická kritéria, která by umož-

nila stanovit diagnózu na základě provedení specifického testu.

S ohledem na klinickou charakteristiku je správnější používat termín *cervical dizziness* než *cervical vertigo*. *Cervikální závratě* je asi nejpřijatelnější český ekvivalent. Rozhodně by neměl být používán termín *cervikogenní závratě*, který implikuje příčinnou souvislost strukturních změn páteře se závrativou symptomatikou. Žádné studie tuto souvislost nepotvrdily (Kadaňka et al., 2021).

Klasifikační komise Bährého společnosti v roce 2022 publikovala konsenzuálně přijatá diagnostická kritéria cervikální závratě (Seemungal et al., 2022). Podle tohoto je diagnóza cervikální závratě/nestability (*cervical dizziness*) diagnózou *per exclusionem*. O diagnóze cervikální závratě/nestability nelze tedy uvažovat bez vyloučení nejen vestibulárních závratí, ale již periferních, či centrálních, ale i nevestibulárních závratí.

Kdy tedy o cervikální závratě uvažovat lze, shrnují níže uvedená diagnostická kritéria, která jsou expertním, celosvětově uznávaným stanoviskem. **The Bárány Society position on „Cervical Dizziness“ (2022) – diagnostická kritéria cervikální závratě/nestability:**

- ztuhlost krku a bolest zhoršující se pohybem krční páteře,
- přechodná nestabilita, presynkopální stavy, iluze pohybu vyvolaná pohybem krční páteře,
- terapie C páteře zmírňuje příznaky.

Cervikální závratě/nestabilitu vylučuje:

- nepřítomnost bolestí krční páteře,
- spontánně se objevující nestabilita (bez pohybu C páteře) nebo jsou potíže vysloveně polohově závislé.

Závěr

Při dodržení diagnostických kritérií a znalosti základního neuro-otologického vyšetření pacienta by neměl být náš pohled na diagnózu cervikální závratě/nestability vůbec kontroverzní.

LITERATURA

1. Ashina S, Bendtsen L, Lyngberg AC, et al. Prevalence of neck pain in migraine and tension-type headache: A population study. *Cephalalgia*. 2015;35(3):211-9.
2. Barré JA. Sur un syndrome sympathique cervical postérieure et sa cause fréquente: l'arthrite cervicale. *Rev neurol*.

- 1926;45:1246-1248.
3. Brandt T, Büchel W, Arnold F. Arthrokinetic nystagmus and ego-motion sensation. *Experimental Brain Research*. 1977;30:2-3.
4. Brandt T, Strupp M, Benson J. You are better off running

than walking with acute vestibulopathy. *Lancet*. 1999 Aug 28;354(9180):746.

5. Brandt T, Huppert D. A new type of cervical vertigo: Head motion-induced spells in acute neck pain. *Neurology*. 2016;86:974-975.

6. Bronstein A, Lempert T. *Dizziness: A Practical Approach to Diagnosis and Management*. 2nd ed. Cambridge University Press. 2017;185.
7. Castel'ao M, Marques RE, Duarte GS, et al. Botulinum toxin type A therapy for cervical dystonia, Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017;12(12):CD003633.
8. Davis DD, Munakomi S, Kane SM. Rotation Vertebral Artery Syndrome. [Updated 2024 Jul 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Availab-

- le from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559022/>.
9. Huppert D, Tsai T, Richter L, et al. Impact of proprioceptive cervical dizziness in chronic neck pain syndromes on gait and stance during active head-turn challenges *Journal of Neurology*. 2024;271:7460-7470.
10. Jong PTVM, Vianney de Jong JMB, Cohen JMB, et al. Ataxia and Nystagmus Induced by Injection of Local Anesthetics in the Neck. *Annals of Neurology*. 1977;3:240-6.
11. Kadanka Z Jr., Kadanka Z, Jura R, et al. Vertigo in patients

- with degenerative cervical myelopathy. *J Clin Med*. 2021; Jun 4;10(11): 2496.
12. Lempert T, Olsen J, Tokor Newman D. Vestibular Migraine: Diagnostic Criteria. 2012;22(4):167-172.
13. Lewit K. Manipulační léčba v myoskeletální medicíně. Sdělovací technika. 2015;418.
14. Seemungal BM, Agrawal Y, Bisdorff A, et al. The Bárány society position on „Cervical Dizziness“. *J Vestib Res*. 2022;32(6):487-499.

KNIŽNÍ NOVINKY

Alzheimerova nemoc a jiné kognitivní poruchy Mezioborová doporučení pro klinickou praxi

Robert Rusina, Hana Vaňková a kol.

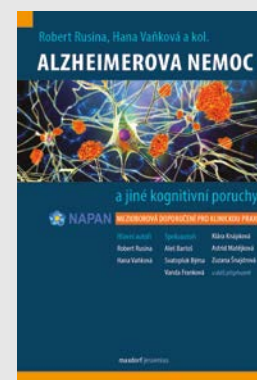
Péče o pacienty s Alzheimerovou nemocí a dalšími kognitivními poruchami je v České republice roztržštěná a v různých regionech nerovnoměrně a nedostatečně dostupná. Podílí se na ní neurologové, psychiatři, geriatři a praktičtí lékaři. V roce 2021 byl vládou ČR schválen Národní akční plán pro Alzheimerovu nemoc a obdobná onemocnění pro roky 2020–2030 (NAPAN). Cílem jeho implementace je vytvořit konsenzuální mezioborová doporučení tak, aby pacient vždy dostal dobrou komplexní péči nezávisle na tom, ke kterému odbornému lékaři a v jakém regionu přijde. Publikace reflektuje dva hlavní strategické cíle: sjednotit diagnostické a terapeutické přístupy tak, aby bylo definováno minimum pro klinickou praxi platné napříč jednotlivými odbornostmi, a navrhnout prostupnost systému s definováním role jednotlivých zainteresovaných odborností. Klinická doporučení jsou založena na analýze mezinárodních doporučených postupů, respektují specifické podmínky zdravotní a sociální péče v ČR a vznikla se souhlasem, podporou a mandátem od výborů příslušných odborných společností.

Maxdorf 2025, 324 str., barevné ilustrace, edice Jessenius

ISBN: 978-80-7345-827-0

Cena: 695 Kč

Formát: 154 × 230 mm, pevná vazba



Průvodce mozkem – Neuroanatomie, II. Anatomie drah míchy, mozečku a mozkového kmene

Veronika Němcová, Ingrid J. Concepción S, Robert Bartoš a kol.

Průvodce mozkem II. díl navazuje na předchozí knihu, která již popsala anatomii drah mozkové hemisféry a kopíruje její formát. V první kapitole však poskytuje odpovědi na otázky o smyslu křížení mozkových drah a popisuje uspořádání nervových systémů živočišné říše, čímž může zaujmout i širší čtenářskou obec ve smyslu popularizace neurověd. V dalších kapitolách opět spojuje mikrofotografie anatomických preparátů se základy anatomie a funkce důležitých struktur – tentokrát mozkového kmene, míchy a mozečku. Vznikla opět v těsné spolupráci neurochirurgů a anatomů a svým cílem spojuje začínající (mediky) i pokročilé (neurology, neurochirurgy) neurovědy. Zcela mimořádná je kapitola detailně popisující a fotograficky dokumentující vnitřní disekční anatomii mozkového kmene metodou dle profesora Klinglera, jejíž autorkou je dr. Ingrid Concepción z Panamy a také atlas bezpečných vstupů do mozkového kmene i popis anatomie mozečkové hemisféry. Proto by neměla chybět v knihovně žádného neurochirurga, kterého jistě obohatí i kazuistiky operací nádorů, respektive kavernomů mozkového kmene i míchy, popsané zkušenými operatéry. Ti svůj text opět doprovázejí operačními fotografiemi a můžete se s nimi ponořit do světa, kde technická chyba v rozsahu zlomku milimetru znamená pro pacienta špatný výsledek a pro chirurga enormní frustraci. Poslední tři kapitoly shrnující anatomii míchy, mozkového kmene a mozečku jsou vhodné jak pro mediky k přípravě na zkoušku z anatomie či opakování neuroanatomie před zkouškami z fyziologie, neurologie a neurochirurgie, tak i pro začínající neurology, neurochirurgy a postgraduální studenty neurověd. Kniha je věnována památce našeho předního neuroanatomy – profesora MUDr. Pavla Petrovického, DrSc.

Maxdorf 2024, 324 str., barevné ilustrace, edice Jessenius

ISBN: 978-80-7345-798-3

Cena: 995 Kč

Formát: 154 × 230 mm, pevná vazba



Genová terapie (vybraných) neurologických onemocnění

doc. MUDr. Jana Haberlová, Ph.D.¹, prof. MUDr. Tomáš Honzík, Ph.D.², prof. MUDr. Přemysl Jiruška, Ph.D.³

¹Klinika dětské neurologie, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

²Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice, Praha

³Ústav fyziologie, 2. lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Praha

Genová terapie dle definice Evropské lékové agentury je léčba na principu vložení rekombinantního genu do těla pacienta za účelem léčby, profylaxe či diagnostiky. V posledních letech narůstá počet klinických studií i počet registrovaných genových terapií, a to zejména u monogenně podmíněných vzácných nemocí. Prvními příklady na poli neurologie je genová terapie pro spinální svalovou atrofii, dále genová terapie pro primární poruchu syntézy biogenních aminů (deficit dekarboxylázy aromatických L aminokyselin – AADC) a genová terapie pro metachromatickou leukodystrofii. V USA je i registrována genová terapie pro Duchennovu svalovou dystrofii a pro X-vázanou adrenoleukodystrofii. V klinických studiích je již genová terapie syndromu Dravetové, Leberovy hereditární optické neuropatie a některých typů mukopolysacharidóz, dále i genová terapie u některých typů pletencových svalových dystrofií a u amyotrofické laterální sklerózy s vazbou na *SOD1* gen. Efektivita ale i profil nežádoucích účinků genové terapie jsou vždy specifické k dané diagnóze i léčivému přípravku. Vysoká finanční nákladnost a etické otázky genové terapie čekají na celospolečenskou diskuzi.

Klíčová slova: genová terapie, virový vektor, efektivita léčby, nežádoucí účinky.

Gene therapy of (selected) neurological diseases

According to the definition of the European Medicines Agency, gene therapy is a treatment based on the insertion of a recombinant gene into a patient's body for therapeutic, prophylactic, or diagnostic purposes. In recent years, there has been a growing number of clinical studies as well as an increasing number of approved gene therapies, particularly for rare monogenic diseases. The first examples in the field of neurology include gene therapy for spinal muscular atrophy, gene therapy for primary disorders of biogenic amine synthesis (aromatic L-amino acid decarboxylase [AADC] deficiency), and gene therapy for metachromatic leukodystrophy. In the United States, gene therapy has also been approved for Duchenne muscular dystrophy and X-linked adrenoleukodystrophy. Clinical studies are already underway for gene therapy targeting Dravet syndrome, Leber's hereditary optic neuropathy, and certain types of mucopolysaccharidoses. Additionally, gene therapy is being investigated for some forms of limb-girdle muscular dystrophies and for amyotrophic lateral sclerosis (ALS) linked to the *SOD1* gene. The effectiveness and side effect profile of gene therapy are always specific to the particular diagnosis and therapeutic product. The high financial cost and ethical considerations surrounding gene therapy remain subjects for broader societal discussion.

Key words: gene therapy, viral vector, treatment effectiveness, side effects.

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(4):302-309

<https://doi.org/10.36290/neu.2025.004>

Článek přijat redakcí: 27. 9. 2024

Článek přijat k publikaci: 9. 1. 2025

Jana Haberlová

jana.haberlova@gmail.com

Úvod

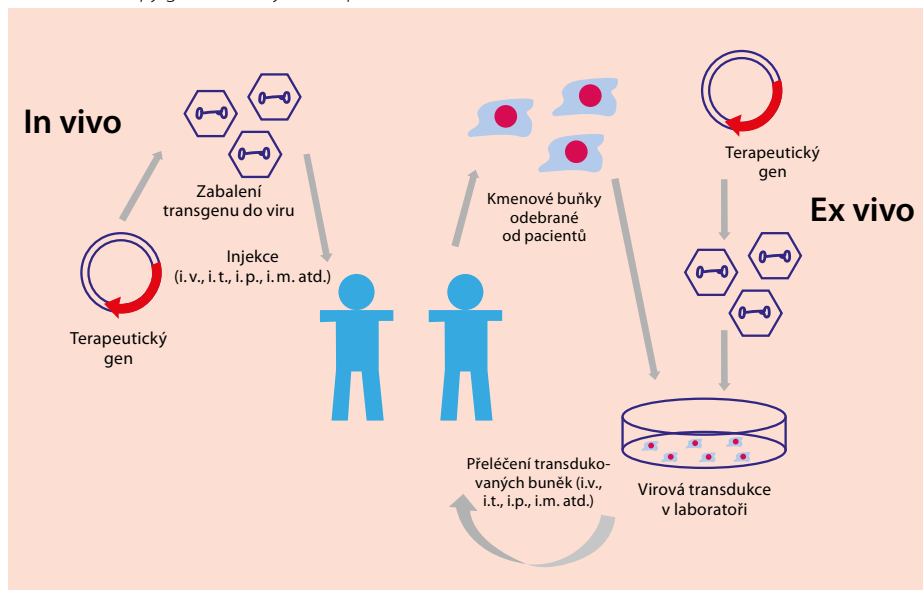
Genová terapie je v posledních letech významně se rozvíjející metoda léčby, a to zejména u monogenně podmíněných nemocí (Vockley et al., 2023). Genová terapie dle definice Evropské lékové agentury je léčba na principu vložení rekombinantního genu do těla pacienta za účelem léčby, profylaxe či diagnostiky (Nařízení Evropského parlamentu, 2007). V literatuře se můžeme potkat i s širší definicí genové léčby včetně modulace přepisu RNA či editace genomu, této léčbě však publikace věnována není.

Neurologie je jedním z oborů medicíny, kde genová terapie je již k dispozici. Prozatím se jedná o jednotlivé diagnózy, přesto probíhající klinický výzkum dává naději i širšímu okruhu nemocí. U některých diagnóz genová terapie již způsobila naprostý převrat. Příkladem je onemocnění spinální svalová atrofie (SMA). Před 7 lety se jednalo o kauzálně neléčitelné onemocnění s časnou letalitou v prvních letech života, dnes je v případě zachytu v presymptomatické fázi, v rámci programu novorozeneckého screeningu, onemocněním s šancí na normální život bez klinických příznaků (Hoon Leen et al., 2022). Tento fakt však nikterak neplatí pro genovou terapii obecně, efektivita genové léčby je vždy specifická k dané diagnóze a léčivému přípravku (LP), nelze tedy standardně předpokládat stejnou efektivitu, jakou má genová terapie u SMA. Kromě efektivy je nutné vždy zvažovat i bezpečnost léčby. Profil nežádoucích účinků má u jednotlivých typů genové terapie společné rysy, přesto má u jednotlivých LP a diagnóz vždy svá specifika. Zejména u systémové genové léčby jsou popsány fatální nežádoucí účinky, léčba proto vyžaduje erudované vedení a multioborový přístup s vysokou obezřetností (www.ema.europa.eu).

Historie genové terapie v medicíně

Genová terapie má v medicíně více než 30letou historii. Jednou z prvních diagnóz, u které byla genová terapie použita, je diagnóza melanomu a léčby modifikovanými T lymfocyty (Rosenberg et al., 1990). Následovaly další diagnózy, jako například těžká kombinovaná imunodeficiency (severe combined immunodeficiency, SCID) či vzácné poruchy metabolismu (Wadbudhe et al., 2023). Pro vývoj genové terapie byl zásadní rok 1999, kdy při klinické studii

Obr. 1. Principy genové léčby (volně převzato dle (Tomatsu et al., 2018))



genové terapie vzácné metabolické poruchy (deficitu ornitintranskarbamylázy, OTC) umírá 19letý chlapec (Stolberg, 1999). Důvodem úmrtí byla imunitní reakce na virový vektor. Tento incident zbrzdil vývoj. V průběhu let se jako nežádoucí účinek genové terapie SCID objevuje i možnost rozvoje leukemie, opět komplikace z důvodu užití virového vektoru (Kohn et al., 2003). Prozatím se stále dominantně v medicíně využívají vektory virové, a to zejména lentiviry, adenoviry či adeno-asociované viry. Důvodem preference virových vektorů je ve srovnání s chemickými vektory vysoká afinita k cílovým buňkám. Vlastnosti virových vektorů jsou specifické pro daný virový druh. Adenoviry a adeno-asociované viry mají na rozdíl od lentivirů výhodu – nezabudovávají se do DNA pacienta, v jádře tvoří samostatnou jednotku, tzv. epizom. Při dělení buněk se již z dceřiných buněk nepřepisují, neboť nejsou součástí DNA. Mají proto ve srovnání s lentiviry nižší riziko onkogenicity. Renesanci genové terapie po roce 2010 přinesl právě pokrok v bioinženýrství, lépe strukturované virové vektory a tím snížení rizika nežádoucích účinků i zvýšení efektivy léčby. Hlavním oborem medicíny využívající genovou terapii je zejména onkologie, v posledních letech se přidávají i jiné oblasti, např. oftalmologie, a právě i neurologie.

Možné principy genové terapie

Dle principu léčby lze genovou terapii rozdělit na dvě hlavní kategorie. *Ex vivo* genová terapie, kdy je cílová buňka vyjmuta z těla

pacienta, do cílové buňky je mimo tělo pacienta vložen rekombinantní gen a následně je buňka opět vpravena do pacienta. Tato metoda se zejména používá v hematologii, v neurologii se například užívá u léčby leukodystrofií, podrobně viz níže. Druhou možností je genová terapie *in vivo*, tzn. genetická informace je pomocí vektoru vpravena přímo do těla pacienta. U *in vivo* metody je možnost vpravení rekombinantního genu pomocí vektoru cíleně do daného orgánu, např. do oblasti basálních ganglií u deficitu AADC (dekarboxyláza aromatických L aminokyselin) LP Upstaza (eladokagen exuparvovek). Druhou *in vivo* možností je systémové podání, např. do žilního řečiště formou infuze – LP Zolgensma (onasemnogen abeparvovek) u SMA (Obr. 1).

Neurologická onemocnění s již registrovanou genovou terapií v Evropské unii

Spinální svalová atrofie a LP Zolgensma (onasemnogen abeparvovek)

SMA je vzácné, geneticky podmíněné neurodegenerativní onemocnění motoneuronů předních rohů míšních, které se projevuje progresivní svalovou slabostí. Onemocnění má autozomálně recesivní typ dědičnosti s vazbou na *SMN1* gen. Frekvence přenašečů vloh pro SMA je v evropské populaci 1 : 40 (Verhaart et al., 2017). V 95 % případů je onemocnění způsobeno homozygotní delecí 7. nebo i 8. exonu

Obr. 2. Sourozenci se stejnou genetickou vlohou pro SMA, homozygotní delece *SMN1* genu a 3 kopie *SMN2* genu. Starší sestra léčena až po rozvoji klinických obtíží, bratr 19. den života přeléčen LP Zolgensma a je klinicky zcela asymptomatický; foto použito s laskavým svolením rodiny i pacientky



SMN1 genu. V ostatních případech jsou pacienti složeni heterozygoti s bodovou mutací a delecí *SMN1* genu. Onemocnění je klinicky variabilní, jedním z hlavních faktorů ovlivňujících tíži nemoci je počet kopií *SMN2* genu, standardně u pacientů se SMA je tento počet mezi 2–4 kopiemi. Dokud neexistovala léčba, onemocnění vedlo ve většině případů k dechové nedostatečnosti a předčasnému úmrtí. V dnešní době však již máme dostupné tři kauzální léky. Dva léky fungují na principu modulace transkripce RNA, LP Spinraza (nusinersen) a Evrysdi (risdiplam). Třetím dostupným lékem je léčba genová, LP Zolgensma (onasemnogen abeparvovek). Jedná se o první systémovou genovou terapii v medicíně vůbec. V Evropské unii (EU) je tato léčba registrována od května 2020 pro SMA pacienty s geneticky potvrzenou kauzální odchylkou v *SMN1* genu s maximálním počtem 3 kopií *SMN2* genu. Princip léčby je jednoduchý. Formou hodinové nitrožilní infuze je do těla pacienta pomoci virového vektoru vpraven rekombinantní lidský *SMN1* gen, čím se kompenzuje genetická příčina nemoci. Jako virový vektor se zde užívá adeno-asociovaný virus typ 9, který prochází hematoencefalickou bariérou a má vysokou afinitu k nervovým buňkám, dále i k buňkám jater a srdce. Množství virových partikulí je řádově 10^{14} . Právě afinita k buňkám jater a množství virových partikulí je příčinou

možné hepatopatie po podání. Druhým nejčastějším nežádoucím účinkem LP Zolgensma je trombotická mikroangiopatie. Nežádoucí účinky se objevují zejména v období dvou až třech měsíců po podání, v tomto intervalu musí být pacienti pravidelně kontrolováni, neboť jsou již popsány i fatální následky, incidence fatálních následků je v řádech jednotek promile (Philippidis, 2022). Jako prevence nežádoucích účinků se u všech pacientů používá kortikoterapie. Právě profil nežádoucích účinků je limitem pro indikační kritéria, prozatím jsou léčeni pouze dětské pacienti, a to zejména děti do 2 let věku (Kirschner et al., 2020). V České republice aktuálně platí indikační kritéria: věk méně jak 3 roky a váha méně jak 13,5 kg. S dobou užívání však přibývá i zkušeností, a proto lze diskutovat rozšíření indikačních kritérií (Kirschner et al., 2024). LP Zolgensma je v EU registrována od května 2020, doposud byla celosvětově podána u více jak 4 000 dětí, v České republice (ČR) bylo léčeno okolo 60 dětí (data z registru REaDY – www.readyregistr.cz). Kauzální léčba již příznakového SMA pacienta vede k zastavení progresu nemoci, příznaky nemoci však již vyléčit neumí. Zásadním milníkem prognózy SMA je proto časnost nasazení léčby, nejvyšší efektivita je u léčby presymptomatické. Z tohoto důvodu byl v roce 2022 spuštěn 2letý pilotní projekt a od ledna 2024 je již SMA zařazena do standardního programu novorozeneckého screeningu. Novorozenecký screeningový test je založen na genetickém testování homozygotní delece exonu 7 *SMN1* genu, tzn. tento test nezachytí složené heterozygoty. Existuje tedy možnost, že bude negativní novorozenecký screeningový test pro SMA, a přesto se u pacienta rozvine onemocnění SMA (5 % případů SMA). V případech pozitivního novorozeneckého screeningu, kdy je zde pravděpodobnost rozvoje nemoci SMA (homozygotní delece 7. exonu *SMN1* genu v kombinaci do 4 kopií *SMN2* genu), je zahájena presymptomatická kauzální léčba. Pravděpodobnosti rozvoje příznaků SMA se odvíjí od počtu kopií *SMN2* genu. Počet kopií tohoto genu je v populaci variabilní. Jedna kopie *SMN2* genu ve srovnání s genem *SMN1* tvoří okolo 10 % SMN proteinu. U pacientů, kteří mají 3 a 4 kopie *SMN2* genu a zahájí léčbu ihned po potvrzení genetické odchylky, je vysoká pravděpodobnost zcela normálního vývoje (Obr. 2). Část pacientů se

2 kopiemi *SMN2* genu má i přes časnou léčbu mírné příznaky. Dle dat z literatury očekáváme v ČR pozitivní záchyt SMA v novorozeneckém screeningu u okolo 10 novorozenců za rok (incidence 1 : 10 000 nově narozených dětí) (Verhaart et al., 2017). V rámci dvouletého pilotního projektu novorozeneckého screeningu SMA bylo v ČR zachyceno 21 pacientů s vlohou pro SMA při účasti 185 355 novorozenců, incidence 1 : 8 800. Klinická zkušenost s léčbou LP Zolgensma (onasemnogen abeparvovek) je nyní již 10letá, efekt terapie je konstantní, nové dlouhodobé nežádoucí účinky pozorovány nejsou (Mendell et al., 2021).

Deficit dekarboxylázy aromatických L aminokyselin (AADC) a LP Upstaza (eladokagen exuparvovek)

AADC je geneticky podmíněné neurotransmiterové onemocnění, kdy je pro nedostatek enzymu porušena tvorba biogenních aminů (dopaminu, serotoninu, noradrenalinu a adrenalinu). Onemocnění má autozomálně recesivní typ dědičnosti. Incidence není známa, je však předpoklad vyššího výskytu v asijských zemích (Yin-Hsiu et al., 2017). Klinicky se onemocnění projevuje opožděním psychomotorického vývoje, hypotonií, dystonií a autonomní dysfunkcí. Onemocnění se typicky projevuje již v prvních měsících života, často pacienti svým vývojem nepřekročí první trimenon (Wassenberg et al., 2017). Diagnóza AADC je stanovena dle charakteristiky profilu metabolitů neurotransmiterů v mozkomíšním moku, zjištěním elevace 3-O-methyldopa v suché krevní kapce. Diagnózu je však nutné potvrdit nízkou hladinou AADC enzymu v séru, což je možné provést například v laboratoři v Zurichu, a na molekulární úrovni vyšetření genu *DDC* (Wassenberg et al., 2017; Brennenstuhl et al., 2020). LP Upstaza je aplikována formou krátké infuze neurochirurgem lokálně při stereotaktickém výkonu do oblasti obou putamen (Obr. 3). Jako virový vektor je zde použit adeno-asociovaný virus typ 2. LP Upstaza je schválena pro AADC pacienty od 18. měsíce věku. Limitem je zde možnost zavedení stereotaktického rámu. V případě léčby symptomatických pacientů i zde platí, že tato kauzální léčba pacienta nevyléčí, ale umožní zmírnění či úplné vymizení dystonií a příznaků autonomní dysfunkce, s odstupem měsíců vede

Kontinuální a setrvalá exprese proteinu SMN po jediné dávce^{*1,2}

zolgensma®
(onasemnogene
abeparvovec)

ZOLGENSMA je genová terapie,
která řeší hlavní příčinu SMA^{*1}
a prokazatelně nabízí:

- **Přetrvávající účinnost díky přežití bez příhod^{+‡2}**
- **Nezávislost na permanentní ventilační podpoře až po dobu 9,6 let od podání dávky^{+‡2}**
- **Udržení dosažených motorických milníků až po dobu 9,6 let od podání dávky^{+§**2}**

**5
let
na trhu¹**

ZOLGENSMA je indikována k léčbě:¹

- pacientů s 5q spinální muskulární atrofií (SMA) s bíalelickou mutací genu *SMN1* a klinicky stanovenou SMA 1. typu, nebo
- pacientů s 5q SMA a bíalelickou mutací genu *SMN1* a až 3 kopiemi genu *SMN2*.

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

Zkrácená informace o léčivém přípravku • **Zolgensma** 2 × 10¹³ genomů vektoru/ml infuzní roztok • **Složení:** Jeden ml obsahuje onasemnogen abeparvovec s nominální koncentrací 2 × 10¹³ genomů vektoru (vg). **Indikace:** Přípravek Zolgensma je indikován k léčbě pacientů s 5q spinální muskulární atrofií (SMA) s bíalelickou mutací genu *SMN1* a klinicky stanovenou SMA 1. typu, nebo pacientů s 5q SMA s bíalelickou mutací genu *SMN1* a až 3 kopiemi genu *SMN2*. **Dávkování:** Pouze k jednorázové intravenózní infuzi. Pacienti dostanou dávku v nominální výši 1,1 × 10¹⁴ vg/kg onasemnogenu abeparvoveku. Celkový objem je dán tělesnou hmotností pacienta. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění/opatření:** Před infuzí onasemnogenu abeparvoveku je třeba provést test na přítomnost protilátek proti AAV9. Pokud bude jejich titer nad 1:50, testování lze opakovat. Zatím není známo, zda a za jakých podmínek lze onasemnogen abeparvovek bezpečně a účinně podávat za přítomnosti protilátek proti AAV9 s titrem nad 1:50. * Během infuze onasemnogenu abeparvoveku a/nebo krátce po ní se objevily reakce související s infuzí, včetně anafylaktických reakcí. U pacientů je třeba pečlivě sledovat klinické známky a příznaky reakcí souvisejících s infuzí. * Při použití onasemnogenu abeparvoveku bylo hlášeno akutní závažné poškození jater a akutní selhání jater, včetně fatálních případů, obvykle do 2 měsíců po infuzi a navzdory podávání kortikosteroidů před a po infuzi. * Po infuzi onasemnogenu abeparvoveku bylo pozorováno zvýšení hladin srdečního troponinu I. Zvýšené hladiny troponinu I, které jsou pozorovány u některých pacientů, mohou znamenat potenciální poškození tkáně myokardu. Na základě těchto zjištění a pozorované srdeční toxicity u myši mají být hladiny troponinu I sledovány před infuzí onasemnogenu abeparvoveku a monitorovány podle klinické indikace. * V souvislosti s podáním onasemnogenu abeparvoveku bylo hlášeno několik případů trombotické mikroangiopatie (TMA). Případy se obecně vyskytly během prvních dvou týdnů po infuzi onasemnogenu abeparvoveku. TMA je akutní a život ohrožující stav charakterizovaný trombocytopenií a mikroangiopatickou hemolytickou anémií. Byly hlášeny případy s fatálními následky. Současně bylo také pozorováno akutní poškození ledvin. V některých případech byla hlášena souběžná aktivace imunitního systému. * Trombocytopenie je klíčovým projevem TMA, proto je třeba pečlivě sledovat počty trombocytů během prvních tří týdnů po infuzi a pravidelně poté. * V případě trombocytopenie je třeba okamžitě provést další vyšetření, včetně diagnostiky hemolytické anémie a renální dysfunkce. Pokud pacienti vykazují klinické známky, příznaky nebo laboratorní nálezy shodné s TMA, je nezbytné se okamžitě poradit s odborníkem, aby byla TMA léčena podle klinické indikace. Pečovatelé mají být informováni o známkách a příznacích TMA a mají být poučeni, aby vyhledali neodkladnou lékařskou péči, pokud se takové příznaky objeví. Existuje teoretické riziko tumorogenity v důsledku integrace vektorové DNA AAV do genomu. **Interakce:** Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Zkušenosti s používáním onasemnogenu abeparvoveku u pacientů užívajících hepatotoxické léčivé přípravky nebo hepatotoxické látky jsou omezené. Bezpečnost onasemnogenu abeparvoveku u těchto pacientů nebyla dosud stanovena. Zkušenosti se souběžným podáváním přípravků cílených na 5q SMA jsou omezené. **Těhotenství a kojení:** Data získaná u člověka týkající se použití během těhotenství a kojení nejsou k dispozici a studie fertility a reprodukční studie u zvířat nebyly provedeny. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: Zvýšení hladiny jaterních enzymů. Časté: Trombocytopenie (zahrnuje trombocytopenií a snížený počet trombocytů), zvracení, hepatotoxicita (zahrnuje fatální případy), pyrexie, zvýšená hladina troponinu. **Další nežádoucí účinky – viz úplná informace o přípravku.** **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte a transportujte zmrazené (≤ -60 °C). Uchovávejte v chladničce (2–8 °C) okamžitě po přijetí. Uchovávejte v původním obalu. Před uložením přípravku do chladničky se musí na původní krabičce vyznačit datum příjmu. Po rozmrazení se nesmí přípravek znovu zmrazovat. Jakmile je objem dávky natažen do injekční stříkačky, musí se během 8 hodin provést aplikace infuze. **Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním:** Tento léčivý přípravek obsahuje geneticky modifikované organismy. Je třeba dodržovat příslušná opatření pro zacházení, likvidaci nebo náhodnou expozici. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** Přípravek se dodává ve dvou různých velikostech objemu injekční lahvičky, 5,5 ml nebo 8,3 ml. Dávka onasemnogenu abeparvoveku a přesný počet injekčních lahviček se vypočítá dle tělesné hmotnosti pacienta. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merriem Road, Dublin 4, Irsko. **Registrační číslo:** EU/1/20/1443/001-037. **Datum registrace/prodloužení registrace:** 18.5.2020/17.5.2022. **Datum poslední revize textu SPC:** 28.03.2025. **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. *Přípravek je poskytován při ústavní péči (hospitalizace) a je plně hrazen ze zdravotního pojištění.* *Všimněte si prosím změny (změn) v informacích o léčivém přípravku.

* ZOLGENSMA je léčivý přípravek pro genovou terapii, který je navržen jako vektor s funkční kopíí genu *SMN1* pro konstitutivní expresi lidského proteinu SMN. Očekává se, že poskytnutím alternativního zdroje pro expresi proteinu SMN se podpoří přežití a funkce transdukovaných motoneuronů. ¹Hlášeno k 1. červenci 2024. Pacienti, kteří obdrželi navrhovanou terapeutickou dávku (1,1 × 10¹⁴ vg/kg; n = 10), byli sledováni až po dobu 9,6 let (průměrná doba sledování 8,3 let). 5 z těchto 10 pacientů předčasně ukončilo sledování ve studii a jsou pro ně k dispozici pouze data do ukončení sledování. ²Všichni pacienti (10/10), kteří obdrželi navrhovanou terapeutickou dávku (1,1 × 10¹⁴ vg/kg), přežili a byli bez trvalé ventilace. ³Při posledním sběru dat všichni pacienti, kteří obdrželi navrhovanou terapeutickou dávku (1,1 × 10¹⁴ vg/kg), udrželi dříve dosažené motorické milníky. ^{2,3}* 70% (7/10) pacientů dostávalo přídatnou léčbu (nusinersen a/nebo risdiplam) před vstupem do nebo během studie; 6 pacientů stále dostávalo přídatnou léčbu při posledním sběru dat.

Reference: 1. Souhrn údajů o přípravku ZOLGENSMA (onasemnogen abeparvovec), datum poslední revize textu 28. března 2025. 2. Waldrop MA, et al. Prezentace posteru #P278 na: Muscular Dystrophy Association Clinical and Scientific Conference: 16-19. března 2025, Dallas, Texas, USA. 3. Mendell JR, et al. Prezentace posteru na: Muscular Dystrophy Association Clinical and Scientific Conference: 19.-22. března 2023, Dallas, Texas, USA. 4. Mendell JR et al. JAMA Neurol. 2021;78:834-41.

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

CZ/FA-11412328/04/2025

NOVARTIS | Reimagining Medicine

Obr. 3. Trajektorie stereotaktické aplikace LP Upstaza; použito s laskavým svolením Univerzitní nemocnice Montpellier



ke zlepšení motorických dovedností. LP Upstaza je v EU registrována, prozatím však v ČR není pacientům hrazena. Jednomu českému pacientovi byla LP Upstaza v lednu 2024 aplikována v zahraničí, ve francouzském centru v Univerzitní nemocnici v Montpellier. Pacientovi bylo v daný čas 30 měsíců. Výkon byl bez komplikací, pacient jednoznačně z léčby profituje. Po 7 měsících od aplikace nemá před aplikací patrné denní projevy dystonií či autonomní dysfunkce, motoricky se pomalu zlepšuje, je nově schopen pást koně, naznačuje vzpor na dlaně a kolena, začíná aktivně uchopovat a slabikovat. Profil nežádoucích účinků Upstazy je zcela odlišný od profilu systémové genové léčby. Nežádoucí účinky jsou dány cestou podání, je zde riziko intrakraniálního krvácení při výkonu, u některých pacientů se po léčbě dočasně objevují dyskineze.

Metachromatická leukodystrofie a LP Libmeldy (atidarsagen autotemcel)

Metachromatická leukodystrofie (MLD) je vzácné, geneticky podmíněné lysosomální onemocnění, jehož nejčastější příčinou je deficit arylsulfatázy A (ARSA), enzymu štěpícího sulfoglykolipidy. V důsledku toho dochází k akumulaci sulfatidů v lysosomech buněk tvořících myelin v centrálním i periferním nervovém systému a v menší míře i v lysosomech buněk jiných orgánů. Onemocnění má autozomálně recesivní typ dědičnosti s prevalencí 1 : 40 až 100 000 (Lugowska et al., 2011). Nástup obtíží a rychlost progresu je variabilní. Důsledkem je porucha centrální i periferní myelinizace. Klinicky dochází

k postupnému rozvoji kvarduspasticity, ataxie, poruchy visu a poruchy kognice. Pacienti mohou mít v terminálních stadiích farmakorezistentní epileptické záchvaty (Shaimardanova et al., 2020). Onemocnění je progresivní, u časných forem pacienti umírají do 5–6 let od objevení se prvních příznaků. Diagnostika je založena na detekci nízké hladiny enzymu ARSA v izolovaných leukocytech, zvýšené hodnotě sulfamidů v moči, finálně je diagnózu nutné potvrdit na molekulární úrovni vyšetřením genu *ARSA*. Libmeldy (atidarsagen autotemcel) je přípravek na bázi geneticky modifikovaných autologních buněk obohacených o CD34+ populaci, která obsahuje hematopoetické kmenové a progenitorové buňky (HSPC) transdukované *ex vivo* pomocí lentivirového vektoru, který exprimuje gen lidské *ARSA*. Transdukcí je přenos genetické informace do buňky pomocí virového vektoru. Léčba je v EU registrována od prosince 2020 pro děti s pozdně infantilní nebo časně juvenilní formou bez klinických projevů onemocnění či pro děti s časně juvenilní formou s časnými klinickými projevy onemocnění, které jsou stále schopny samostatné chůze a nedošlo u nich dosud k poklesu kognitivních funkcí (European Medicines Agency (EMA) (europa.eu)). Včasná terapie vede k zachování kognitivních funkcí a motorického vývoje a zabrání progresi demyelinizace a atrofie mozku (Biffi et al., 2013; Fumagalli et al., 2022; Sessa et al., 2016). Rozbíhají se i první studie s genovou terapií u pacientů s pokročilejší symptomatologií juvenilní MLD (Zhang et al., 2024). Dva čeští pacienti již podstoupili léčbu v zahraničí.

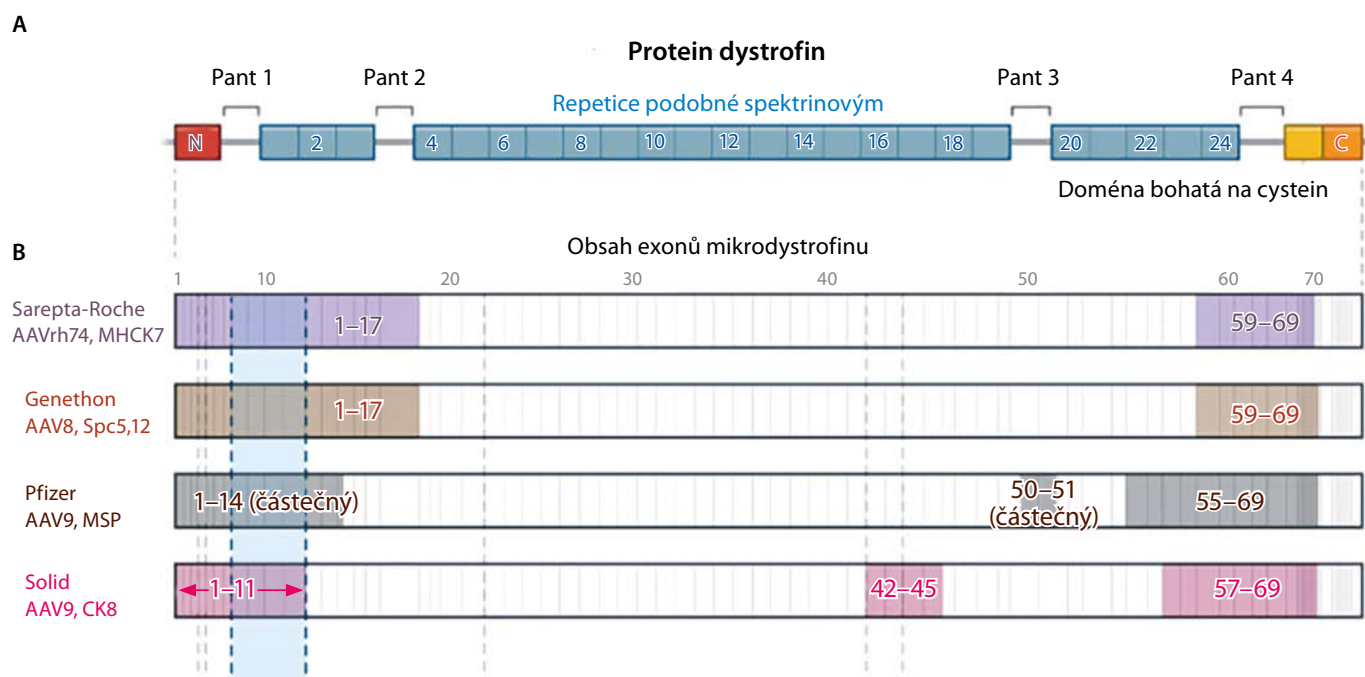
Vybraná neurologická onemocnění s již registrovanou genovou terapií ve Spojených státech amerických (USA)

Genová terapie pro svalovou dystrofii typ Duchenne a LP Elevidys (delandistrogen moxeparvovec)

Svalová dystrofie typ Duchenne (DMD) je vzácné geneticky podmíněné onemocnění s na chromozom X vázaným typem dědičnosti, incidencí 1 : 5 000 u nově narozených chlapců (Aartsma-Rus et al., 2016). Příčinou nemoci je mutace v genu pro dystrofin, která vede k absenci tvorby dystrofinu, membránového proteinu

svalového vlákna. V důsledku absence dystrofinu dochází k postupnému rozpadu svalových vláken, které jsou nahrazovány vazivem a tukem. Klinicky je hlavním příznakem progresivní svalová slabost. První známky slabosti se typicky objevují okolo 2. roku věku. Při řádně vedené příznakové léčbě (kortikoidy, fyzioterapie, prevence kontraktu a další (Birnkranz et al., 2018)) okolo 12. až 14. roku věku dochází ke ztrátě schopnosti chůze. Věk dožití je zkrácen, průměrný věk dožití je současně okolo 35 let (Landfeldt et al., 2020). Od června 2023 je i u této diagnózy v některých zemích světa včetně USA dostupná genová terapie, LP Elevidys (delandistrogen moxeparvovec). Z počátku byla léčba schválena pouze pro věkovou kategorii 4–5 let, v červnu 2024 byla rozšířena nad 4 roky věku (fda.gov). Jedná se o systémovou genovou terapii s využitím ade-no-asociovaného virového vektoru (AAVrh74). Výsledky genové terapie LP Zolgensma vyvolaly na poli nervosvalových nemocí velká očekávání, realita u DMD je však odlišná. Výsledek 3. fáze klinické studie Embark v hlavních kritériích fyziškál (škála North Star Ambulatory Assessment) neprokázal vyšší efektivitu ve srovnání s placebem, efekt byl však patrný v druhotných kritériích (čas vstávání ze země, chůze na čas na 10 metrů, čas nutný k vyjití 4 schodů a další). Dalším pozoruhodným faktem léčby je vysoká variabilita efektivit mezi pacienty hodnocena průkazem exprese dystrofinu ve svalové biopsii, od jednotlivých procent až po desítky procent. Mezi známé důvody odlišné efektivit ve srovnání s LP Zolgensma patří například velikost *DMD* genu. Z důvodu limitu kapacity virového vektoru je do těla pacienta vpraven zkrácený gen pro dystrofin tzv. minidystrofin (cca 32 % dystrofinu) (Obr. 4). Tzn. i teoretická plná efektivita genové terapie DMD by nevedla k úpravě fenotypu, změnila by však fenotyp DMD na fenotyp Beckerovy svalové dystrofie. Dalším faktorem odlišné účinnosti je postupná regenerace svalových vláken a tím pouze dočasná efektivita léčby (episom se při dělení buněk do dceřiných buněk nedostává). Druhým podstatným faktem u LP Elevidys je profil nežádoucích účinků včetně fatálních nežádoucích účinků. Kromě rizik obdobných jako u LP Zolgensma (hepatopatie, trombotická mikroangiopatie) byly u této léčby popsány i fatální myositidy a kardiomyositidy. Nežádoucí účinky genové léčby u DMD prošly revizí expertní skupiny, ze které vyplynulo, že

Obr. 4. Struktura minidystrofinu v klinickém vývoji. Vývoj genové léčby firmy Pfizer byl v roce 2024 pro neprokázání efektivity v klinických studiích zastaven (adaptováno dle (Bönnemann et al., 2023))



pacienti, kteří mají kauzální mutaci *DMD* genu ve vazebném místě transgenu jsou ve zvýšeném riziku negativních účinků NÚ a do budoucna je vhodné, je jak z léčby, tak klinických studií prozatím vyloučit, zejména se to týká oblasti exonu 8 a 9 (Bönnemann et al., 2023). V EU prozatím probíhá jednání o registraci, předběžně výsledek lze očekávat v příštím roce. Do doby registrace je zde snaha firmy otevřít v ČR specifický léčebný program pro DMD chlapce ve věku mezi 4.–5. rokem. Kromě již registrovaného přípravku Elevidys jsou v klinickém vývoji další dva LP genové léčby pro DMD, program firmy Pfizer byl zastaven (Obr. 4).

X-vázaná adrenoleukodystrofie (X-ALD) a LP Skysona (elivaldogen autotemcel)

X-ACD je geneticky podmíněné, vzácné neurometabolické onemocnění s poruchou peroxisomální β -oxidace mastných kyselin s velmi dlouhým řetězcem (C_{24} a C_{26} – VLCFA), postižující nervový systém a kůru nadledvin. Toto onemocnění má na chromozom X vázaný typ dědičnosti, proto jsou závažněji postiženi chlapci. Onemocnění je podmíněno mutací v genu pro *ABCD1* (ATP binding cassette, subfamily D, member 1) protein, který slouží jako přenašeč VLCFA do peroxisomu. Akumulace toxických VLCFA spouští komplex patofyziologických

pochodů (porucha myelin-axonové interakce, ztráta myelinu, oxidační stres a mitochondriální dysfunkce). U cerebrální formy X-ADL se vyznačuje i progresivní zánětlivou složkou v CNS. Cerebrální forma X-ALD se vyskytuje u cca 40 % chlapců a rozvíjí se nejčastěji mezi 4. až 12. rokem věku. Klinicky se tato forma projevuje poruchami chování, kognice, poruchami motorických funkcí, mozečkovou ataxií a adrenální insuficiencí. Postupně se rozvíjí senzorické poruchy vedoucí až ke ztrátě sluchu a visu. Mohou být přítomny epileptické záchvaty. V posledních fázích nemoci je pacient plně imobilní s nutností 24hodinové péče. Onemocnění je rychle progredující, u časných form až 40 % pacientů umírá do 5 let od prvních příznaků. Diagnosticky je zvýšená hladina VLCFA v séru, na MR mozku jsou patrné signálové změny v bílé hmotě mozku s maximem okcipitálně, potvrzením je průkaz patogenní mutace v *ABCD1* genu (<https://rarediseases.org/>). LP Skysona obsahuje syntetický *ABCD1* gen. Jako virový vektor je zde použit lentivirus. U použití tohoto virového vektoru se rekombinantní gen zabudovává do DNA pacienta, je zde zvýšené riziko vzniku malignity. Skysona je aplikována *ex vivo* do hematopoetických kmenových buněk pacienta. Léčba nevede k uzdravení, dle dat z klinických studií zpomaluje progresi nemoci. Tato léčba není registrována v EU, je však registrována v USA (schválení od

září 2022) pro časnou cerebrální formu ve věku od 4 do 17 let (fda.gov).

Příklady neurologických nemocí s probíhajícími klinickými studiemi genové terapie

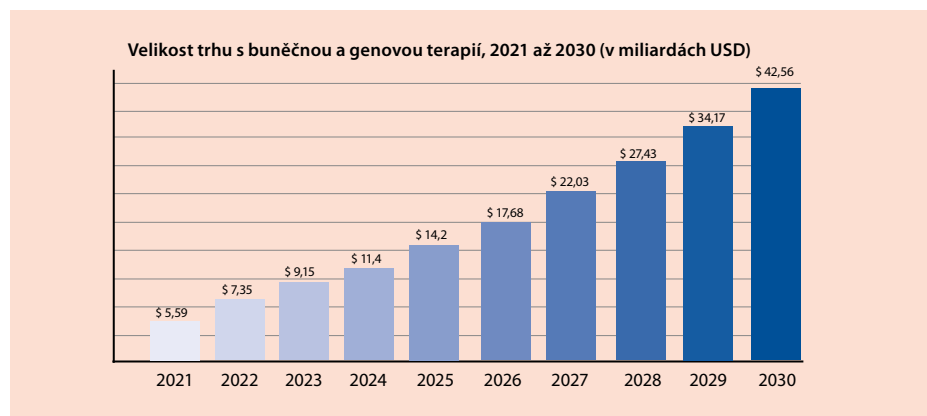
Oblast geneticky podmíněných svalových dystrofií

Aktuálně například probíhají klinické studie genové léčby u svalových dystrofií s vazbou na gen *SGCA*, *SGCB*, *SGCG* a *SGCD*, dle aktuální nomenklatury LGMDR3, 4, 5, 6. Dále svalové dystrofie s vazbou na gen pro dysferlin, LGMDR2, dále s vazbou na *FKRP* gen, LGMDR9.

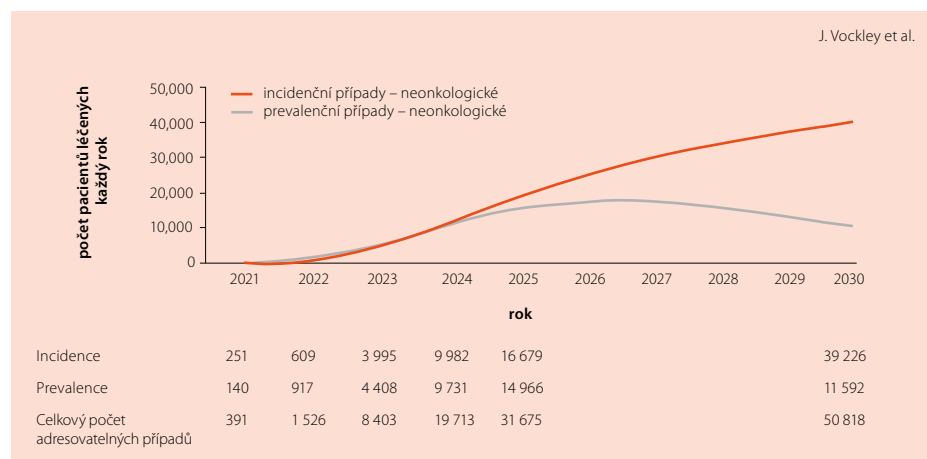
Oblast neurometabolických nemocí

Aktuálně například probíhající klinické studie genové terapie u Leberovy hereditární optické neuropatie s poruchou genu *MT-ND4* (Battista et al., 2024), v mitochondriální DNA kódující podjednotku 4 komplexu I dýchacího řetězce a mukopolysacharidózy typ I (*IDUA*), II (*IDS*), IIIA (*SGSH*) a VI (*ARSB*) (Rossi et Brunetti-Pierri, 2024). V očekávání je iniciace studie s genovou terapií u pacientů s Tay-Sachsovou nemocí (*HEXA*) a fenylketonurií (*PAH*).

Obr. 5. Velikost trhu s buněčnou a genovou terapií byla v roce 2021 oceněna na 5,9 miliard amerických dolarů a očekává se, že do roku 2030 dosáhne okolo 42,56 miliard USD, přičemž během prognózovaného období 2022 až 2030 poroste podle ukazatele CAGR tempem 39,42 %. (převzato z Vision research, 2022)



Obr. 6. Odhadovaný počet pacientů ve Spojených státech amerických léčených každý rok trvalou ne-onkologickou genovou a buněčnou terapií. Tento údaj předpokládá, že nabídka genové terapie nebude v průběhu času doplňována (Převzato od Younga et al., 2022)



Genová léčba geneticky podmíněných epilepsií

Genová léčba epilepsií představuje komplexní problematiku v důsledku vysoké heterogenity epilepsií, jejich genetických příčin a rozdílech v patofyziologických procesech vedoucích k endogenní epileptogenitě neuronálních okruhů. V současnosti probíhají první tři klinické studie (ClinicalTrials.gov; <https://clinicaltrials.gov/>). První studie je zaměřena na pacienty se syndromem Dravetové na podkladě mutace v *SCN1A* genu, kdy cílem léčby je zvýšení exprese *SCN1A* genu v inhibičních neuronech. Druhá klinická studie je zaměřena na využití lokálního zvýšení modifikovaného draselného kanálu v léčbě farmakorezistentní fokální epilepsie. Poslední klinická studie je zaměřena na léčbu temporální epilepsie cestou genetického potlačení exprese genu *GRIK2* a snížení exprese kainátových receptorů obsahující GluK2 podjednotku.

Genová terapie u amyotrofické laterální sklerózy

Aktuálně od roku 2024 probíhá 1./2. fáze klinické studie genové terapie u pacientů s diagnózou amyotrofické laterální sklerózy s vazbou na gen *SOD1*. Jedná se o intratékální podání transgenu, který svou microRNA moduluje expresi *SOD1* genu.

Genová terapie a její finanční nákladnost

Genová terapie je vysoce inovativní léčba pro vzácné nemoci, což přináší extrémní finanční nákladnost léčby. Ceny jednotlivých LP se pohybují v řádech desítek milionů Kč. Prozatím nejdražší cena je dle znalostí autorů u LP Upstaza, cca 100 mil. Kč. Z pohledu jednotlivých pacientů proto nelze očekávat návratnost nákladů. Z pohledu pacientů se však jedná o jedinou možnost léčby u závažné progresivní a často fatální nemoci. Je tedy zce-

la pochopitelná potřeba společenské diskuze, jaká léčba a zejména v jaké fázi nemoci má být hrazena z veřejného pojištění.

Genová terapie a její etické otázky

Genová terapie přináší četné etické otázky. Zásadní otázka je možnost modulační DNA a přenos změny DNA na budoucí generace. Prozatímni genová terapie v klinických studiích i léčba registrovaná nikterak nemodifikuje pohlavní buňky, tzn. i léčení, a dokonce u SMA bezpříznakoví pacienti, mají stále riziko přenosu genetické abnormality na potomky. Probíhá však již celosvětová diskuze nad možnostmi editace genomu pohlavních buněk či embryí u závažných monogenně podmíněných nemocí (International Commission on the Clinical Use of Human Germline Genome Editing, 2020).

Výhled do budoucna

Genová terapie v medicíně je již realitou a obrovskou nadějí zejména pro monogenně podmíněné vzácné nemoci. Každým rokem přibývá počet klinických studií ale i registrovaných LP na principu genové terapie. Od roku 1994 do současnosti je registrováno více než 350 studií s genovou terapií s cílovým orgánem játra, mozek či oko. Tento vývoj a jeho finanční nákladnost dokresluje zpráva kanadsko-indické marketingové společnosti Vision (Obr. 5) (Vision research report, 2022). Postupně jsou však již publikována i data o změně trajektorie exponenciálního růstu (Obr. 6) (Vockley et al., 2023). Tento budoucí vývoj má přesah i celospolečenský. Je třeba veřejné diskuze na téma financování zdravotní péče a diskuze etických otázek genové léčby. Aktuálně nelze předpokládat, že by se vývoj genové léčby zastavil, a proto nelze očekávat, že se problém financování, a i etické otázky genové terapie bez veřejné diskuze vyřeší. Z pohledu pacientů a rodin je aktuálně zásadní absence jasných pravidel úhrady této vysoce finančně nákladné léčby, což přináší zdoluhavé diskuze a nejistoty, někdy i soudní jednání, která často vedou nejen k frustraci rodin a pacientů, ale také k neobdobné a často i zavádějící společenské diskuzi.

LITERATURA

1. Aartsma-Rus A, Ginjaar IB, Bushby K. The importance of genetic diagnosis for Duchenne muscular dystrophy. *Med Genet*. 2016;53:145-151.
2. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy. *Lancet Neurology*. 2018.
3. Bönnemann CG, Belluscio BA, Braun S, et al. Dystrophin Immunity after Gene Therapy for Duchenne's Muscular Dystrophy. *N Engl J Med*. 2023;388(24):2294-2296.
4. European Medicines Agency (EMA) (online) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/libmel-dy-epar-product-information_en.pdf.
5. European Medicines Agency (EMA) (online) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zolgensma-epar-product-information_en.pdf.
6. Hoon Lee B, Deng S, Chiriboga CA, et al. Newborn Screening for Spinal Muscular Atrophy in New York State: Clinical Outcomes From the First 3 Years. *Neurology*. 2022;99(14):e1527-e1537.
7. International Commission on the Clinical Use of Human Germline Genome Editing. Heritable Human Genome Editing. Kniha. 2020.
8. Kirschner J, Butoianu N, Goemans N, et al. European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2020;28:38-43.
9. Kirschner J, Bernert G, Butoianu N, et al. Update: European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2024;51:73-78.
10. Kohn DB, Sadelain M, Glorioso JC. Occurrence of leukemia following gene therapy of X-linked SCID. *Nat Rev Cancer*. 2003;3(7):477-88.
11. Landfeldt E, Thompson R, Sejersen T, et al. Life expectancy at birth in Duchenne muscular dystrophy: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Epidemiology*. 2020;35:643-653.
12. Lugowska A, Poninska J, Krajewski P, et al. Population carrier rates of pathogenic ARSA gene mutations: is metachromatic leukodystrophy underdiagnosed? *PLoS One*. 2011;6(6):e20218.
13. Mendell JR, Al-Zaidy SA, Lehman KJ, et al. Five-Year Extension Results of the Phase 1 START Trial of Onasemnogene Apeparvovec in Spinal Muscular Atrophy. *JAMA Neurol*. 2021;78(7):834-841.
14. Nařízení Evropského parlamentu a rady (ES) č. 1394/2007. Úřední věstník Evropské unie. 2007.
15. Palfi S, Gurruchaga JM, Ralph GS, et al. Long-term safety and tolerability of ProSavin, a lentiviral vector-based gene therapy for Parkinson's disease: a dose escalation, open-label, phase 1/2 trial. *The Lancet*. 2014;383(9923):1138-1146.
16. Philippidis A. Novartis Confirms Deaths of 2 Patients Treated with Gene Therapy Zolgensma. Genetic Engineering & Biotechnology News August 12, 2022.
17. Rare Disease Database. X-linked adrenoleukodystrophy. National Organization for Rare Diseases. <https://rarediseases.org/rare-diseases/adrenoleukodystrophy/>. Published 2019. Accessed October 26, 2022.
18. Rosenberg SA, Aebbersold P, Cornetta K, et al. Gene Transfer into Humans – Immunotherapy of Patients with Advanced Melanoma, Using Tumor-Infiltrating Lymphocytes Modified by Retroviral Gene Transduction. *N Engl J Med*. 2003;349:1222-1234.
19. Sehara Y, Fujimoto KI, Ikeguchi K. Persistent Expression of Dopamine-Synthesizing Enzymes 15 Years After Gene Transfer in a Primate Model of Parkinson's Disease. *Hum Gene Ther Clin Dev*. 2017;28(2):74-79.
20. Shaimardanova AA, Chulpanova DS, Solovyeva VV, et al. Metachromatic Leukodystrophy: Diagnosis, Modeling, and Treatment Approaches. *Front. Med.*, 2020.
21. Shaimardanova AA, Chulpanova DS, Mulagovova AL, et al. Gene and Cell Therapy for Epilepsy: A Mini Review. *Front. Mol. Neurosci.*, 11 May 2022.
22. Stolberg, Sheryl Gay (November 28, 1999). "The Biotech Death of Jesse Gelsinger". *The New York Times Magazine*.
23. Turner TJ, Zourray C, Schorge S, et al. Recent advances in gene therapy for neurodevelopmental disorders with epilepsy. *J Neurochem*. 2021;157(2):229-262.
24. US Food and Drug Administration (online) <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/skysona>.
25. US Food and Drug Administration (online) <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-gene-therapy-children-metachromatic-leukodystrophy>.
26. US Food and Drug Administration (online) <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/tissue-tissue-products/elevydis>.
27. Verhaart ECI, Robertson A, Wilson IJ, et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy – a literature review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2017;12:124.
28. Vision research report (online) <https://www.visionresearchreports.com/cell-and-gene-therapy-market/39387>.
29. Vockley J, Brunetti-Pierri N, Chung WK, et al. The evolving role of medical geneticists in the era of gene therapy: An urgency to prepare. *Genetics in Medicine*. 2023;25:100022.
30. Wassenberg T, Molero-Luis M, Jeltsch K, et al. Consensus guideline for the diagnosis and treatment of aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2017).
31. Wadbudhe AM, Meshram RJ, Tidke SC. Severe Combined Immunodeficiency (SCID) and Its New Treatment Modalities. *Cureus*. 2023 Oct;15(10): e47759.
32. Wassenberg T, Molero-Luis M, Jeltsch K, et al. Consensus guideline for the diagnosis and treatment of aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2017;12:1229.
33. Yin-Hsiu Ch, Ni-Chung L, Sheng-Hong T, et al. Efficacy and safety of AAV2 gene therapy in children with aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency: an open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Child Adolesc Health*. 2017 Dec;1(4):265-273.
34. Young CM, Quinn C, Trusheim MR. Durable cell and gene therapy potential patient and financial impact: US projections of product approvals, patients treated, and product revenues. *Drug Discov Today*. 2022;27(1):17-30.

Právě jste dokončili studium medicíny?

Máme pro vás odborný kongres zcela zdarma.



SOLEN MEDICAL EDUCATION



JEDNÁ SE O AKUTNÍ JATERNÍ PORFYRII (AJP)?

Příznaky AJP* zahrnují¹⁻³:

TĚŽKÁ, DIFÚZNÍ BOLEST BŘICHA +

1 NEBO VÍCE Z NÁSLEDUJÍCÍHO:

PERIFERNÍ NERVOVÝ SYSTÉM	CENTRÁLNÍ NERVOVÝ SYSTÉM	AUTONOMNÍ NERVOVÝ SYSTÉM	KOŽNÍ PŘÍZNAKY
Slabost nebo bolest končetin	- Úzkost - Zmatenost - Deprese - Nespavost	- Nevolnost - Zvracení	Kožní léze na místech vystavených slunci

32 % pacientů s AJP může mít hyponatrémii⁹

* Existují 4 podtypy AJP. Přibližně 80 % případů tvoří akutní intermitentní porfyrie (AIP), následuje

hereditární koproporfyrie (HCP), variantní porfyrie (VP) a extrémně vzácná porfyrie s deficitem ALA dehydratázy (ADP)¹⁻⁴

* Kožní příznaky se vyskytují pouze u HCP a VP¹⁻³



92%
pacientů s AJP
uvádí bolest břicha

(napodobuje náhlou břišní příhodu, ale bez specifické lokalizace a bez známek peritoneálního dráždění)^{3,5}

Nespecifické příznaky mohou vést
k nesprávným diagnózám

- ✗ Syndrom dráždivého tračníku
- ✗ Endometrióza
- ✗ Idiopatické střevní záněty
- ✗ Fibromyalgie
- ✗ Psychiatrické poruchy
- ✓ AJP

Potvrďte podezření pomocí
jednoduchých testů moči (spot testy)¹⁻³

- ✓ PBG
(porfobilinogen)*
- ✓ ALA
(delta-aminolevulová kyselina)*
- ✓ Porfyriny[§]
Test moči na porfyriny je nespecifický a neměl by být použit samostatně k diagnostice AJP[§]

* PBG a ALA jsou prekurzory porfyrinů, které se přirozeně vyskytují v biosyntetické dráze hemu v játrech, ale u pacientů se symptomatickou AJP dosahují neurotoxických hladin.^{1,2}

§ Analýzy porfyrinů mohou pomoci rozlišit specifický typ AJP.¹

Akutní jaterní porfyrie (AJP)

Zvýšené hladiny ALA a PBG mohou VYSVĚTLIT BOLEST

Rodina vzácných genetických onemocnění

AJP se vyznačuje akutními, potenciálně život ohrožujícími atakami a u některých pacientů chronickými, oslabujícími příznaky. Může způsobit roky trápení a snížení kvality života.^{1-3,5}

AJP je způsobena enzymatickou poruchou v různých stupních biosyntetické dráhy hemu v játrech. Tyto poruchy vedou ke kompenzační nadprodukci ALA syntázy 1, což způsobuje neurotoxické hromadění ALA a PBG a vede k projevům onemocnění.^{1,3}

Neurotoxické působení ALA a PBG

ALA a PBG jsou normální prekursori syntézy porfyrinů, ale ve vysokých koncentracích jsou neurotoxické.¹ ALA je považována za hlavní neurotoxin odpovědný za chronické příznaky, akutní ataky a dlouhodobé komplikace. PBG je méně toxický, ale citlivý diagnostický marker AJP.^{2,3}

ALA a PBG by měly být testovány spolu s odpady celkových porfyrinů do moči pro potvrzení diagnózy AJP. Normální hladina PBG v moči u symptomatických pacientů vylučuje 3 nejběžnější podtypy AJP jako příčinu příznaků. Protože ALA a PBG jsou nejvíce zvýšené v době symptomů nemoci, je načasování testování zásadní.^{1,2,6}

Oslabující příznaky, převážně u žen

Symptomatické onemocnění se nejčastěji vyskytuje u žen v reprodukčním věku. Hlavní příznaky jsou způsobeny účinky na nervový systém.^{2,3}

Onemocnění je v projevech velmi variabilní, ale hlavním příznakem bývá těžká, difúzní bolest břicha až u 92 % pacientů. Mezi další běžné příznaky patří nevolnost a zvracení, tmavá nebo načervenalá moč, zmatenost a úzkost, bolest nebo slabost končetin.^{3,5}

V kohortě pacientů s častými exacerbacemi až 65 % pacientů uvádělo chronické příznaky a 46 % každodenní příznaky nemoci.⁵

Důsledky opožděné diagnózy

AJP často uniká diagnóze, protože příznaky jsou nespecifické a překrývají se s mnoha běžnými onemocněními.³ Bez včasné diagnózy mohou být pacienti vyšetřováni řadou různých specialistů, být opakovaně hospitalizováni a v některých případech i zbytečně operováni. Nepoznané onemocnění přináší dlouhodobé komplikace jako například onemocnění ledvin a hypertenze.^{2,3}

Pacienti s opakovanými atakami mohli být dříve diagnostikováni jako:

Virová gastroenteritida, syndrom dráždivého tračníku, cholecystitida, apendicitida, endometrióza, deprese, psychóza, stres, epilepsie, Guillain-Barrého syndrom, otrava olovem nebo abstinční příznaky.^{2,6-8}

Pokud příznaky naznačují možnost AJP, objednejte tyto testy moči¹⁻³



PBG
(porfobilinogen)*



ALA
(delta-aminolevulová kyselina)*



Porfyriny
nespecifický test, neměl by být
použit samostatně

Reference: 1. Balwani M, Wang B, Anderson KE, et al; for the Porphyrrias Consortium of the Rare Diseases Clinical Research Network. Acute hepatic porphyrias: recommendations for evaluation and long-term management. *Hepatology*. 2017;66(4):1314-1322. 2. Bissell DM, Anderson KE, Bonkovsky HL. Porphyrria. *N Engl J Med*. 2017;377(9):862-872. 3. Anderson KE, Bloomer JR, Bonkovsky HL, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of the acute porphyrias. *Ann Intern Med*. 2005;142(6):439-450. 4. Simon A, Pompilus F, Querbès W, et al. Patient perspective on acute intermittent porphyria with frequent attacks: a disease with intermittent and chronic manifestations [published online June 19, 2018]. *Pat ent*. doi: 10.1007/s40271-018-0319-3. 5. Gouya L, et al. EXPLORE: A Prospective, Multinational, Natural History Study of Patients with Acute Hepatic Porphyrria with Recurrent Attacks. *Hepatology*. 2020; May;71(5):1546-1558. 6. Bissell DM, Wang B. Acute hepatic porphyria. *J Clin Transl Hepatol*. 2015;3(1):17-26. 7. Alfadhel M, Saleh N, Alenazi H, Baffoe-Bonnie H. Acute intermittent porphyria caused by novel mutation in HMBS gene, misdiagnosed as cholecystitis. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014;10:2135-2137. 8. Kondo M, Yano Y, Shirataka M, Urata G, Sassa S. Porphyrrias in Japan: compilation of all cases reported through 2002. *Int J Hematol*. 2004;79(5):448-456. 9. Ventura P, Cappellini MD, Biolcati G, Guida CC, Rocchi E; Gruppo Italiano Porfiria (GrIP). *Eur J Intern Med*. 25(6):497-505.

Vyvinuto a vyrobeno společností Alnylam Pharmaceuticals a Medison.

© 2020 Alnylam Pharmaceuticals Inc. Všechna práva vyhrazena. AS1-CEMEA-00159 Říjen 2020. Medison, CZ-ALN-033-08/2025.

Medison Pharma s. r. o.

Scott.Weber Workspace, Plynární 10/1617, 170 00 Praha 7

email: office.czech@medisonpharma.com

 **Alnylam**
PHARMACEUTICALS

MEDISON

Role střevní dysbiózy v patogenezi neurodegenerativních onemocnění

Petr Roudenský, MSc., MSc.

The University of Sheffield: Neuroscience – Neurodegeneration, Velká Británie

Střevní mikrobiom hraje zásadní roli v regulaci centrálního nervového systému prostřednictvím osy střevo–mozek, přičemž zejména v poslední dekádě se objevují nová zjištění, implikující klíčovou roli jeho nerovnováhy – dysbiózy – v patogenezi řady neurodegenerativních onemocnění, zejména Alzheimerovy choroby, Parkinsonovy choroby a amyotrofické laterální sklerózy. Základní mechanismy zahrnují zvýšenou střevní permeabilitu, neuroinflamaci, metabolity mikrobioty a narušení neurotransmiterové signalizace. Experimentální studie naznačují, že modulace střevního mikrobiomu, například prostřednictvím fekální mikrobiální transplantace, může ovlivnit klinický průběh těchto nemocí. K objasnění kauzality a potenciálu terapeutických intervencí je nutný další a důkladnější výzkum.

Klíčová slova: neurodegenerace, střevní mikrobiom, mikrobiota, dysbióza, osa střevo–mozek.

The role of gut dysbiosis in the pathogenesis of neurodegenerative diseases

The gut microbiome plays a crucial role in the regulation of the central nervous system through the gut-brain axis, and especially in the last decade, new findings have emerged suggesting a key role of its imbalance – dysbiosis – in the pathogenesis of a number of neurodegenerative diseases, particularly Alzheimer's disease, Parkinson's disease and amyotrophic lateral sclerosis. Underlying mechanisms include increased intestinal permeability, neuroinflammation, microbiota metabolites and disruption of neurotransmitter signalling. Experimental studies suggest that modulation of the gut microbiome, for example through fecal microbial transplantation, may influence the clinical course of these diseases. Further and more rigorous research is needed to elucidate the causality and potential of therapeutic interventions.

Key words: neurodegeneration, gut microbiome, microbiota, dysbiosis, gut-brain axis.

Mikrobiom a střevní dysbióza

Termín „lidský mikrobiom“ označuje kolektivní genom všech mikrobů přítomných v lidském těle, přičemž většina mikrobioty – tj. společenství samotných mikrobů – sídlí ve střevech (Boddy et al., 2021). Složení střevní mikrobioty je formováno řadou faktorů, včetně pohlaví, genetiky, věku, hladiny stresu, stravy a vlivů životního prostředí, jako je expozice znečišťujícím látkám, antibiotikům a dalším prvkům, které jsou součástí exposomu (Vineis et al., 2020).

Zejména v posledním desetiletí došlo ke značnému pokroku v chápání zásadního vlivu střevní mikrobioty na lidské zdraví. Nerovnováha nebo změny ve složení střevní mikrobioty (jež se mohou odrážet i v mikrobiomu) se běžně označují jako střevní dysbióza a soustavně přibývá důkazů o její souvislosti s gastrointestinálními i extra-intestinálními onemocněními, jako jsou diabetes, malignity, autoimunitní poruchy a neurodegenerativní onemocnění (Zheng et al., 2020).

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(4):312-317

<https://doi.org/10.36290/neu.2025.036>

Článek přijat redakcí: 12. 2. 2025

Článek přijat k publikaci: 10. 4. 2025

Petr Roudenský, MSc., MSc.

proudensky1@sheffield.ac.uk

Osa střevo–mozek a neurodegenerace

Střevní mikrobiota je považována za zásadní pro fyziologické procesy v mozku, jako je myelinizace, neurogenese a zrání a aktivace mikroglií, které hrají klíčovou roli v neuroinflamaci a dalších mechanismech, jež jsou podkladem neurodegenerace (Zhang et al., 2022).

Osa střevo–mozek (GBA), klíčový koncept propojující střevní mikrobiotu s centrálním nervovým systémem (CNS), se objevila již v roce 1980 (Track, 1980). GBA je komplexní obousměrná komunikační síť propojující gastrointestinální trakt a mozek prostřednictvím neuroanatomických, imunologických a neuroendokrinních signálních drah.

Poruchy GBA, často v důsledku střevní dysbiózy, se podílejí na patogenezi několika neurologických poruch, včetně Parkinsonovy choroby (PD), Alzheimerovy choroby (AD), roztroušené sklerózy (RS), Huntingtonovy choroby (HD) (Zhang et al., 2022) a ALS (Boddy et al., 2021).

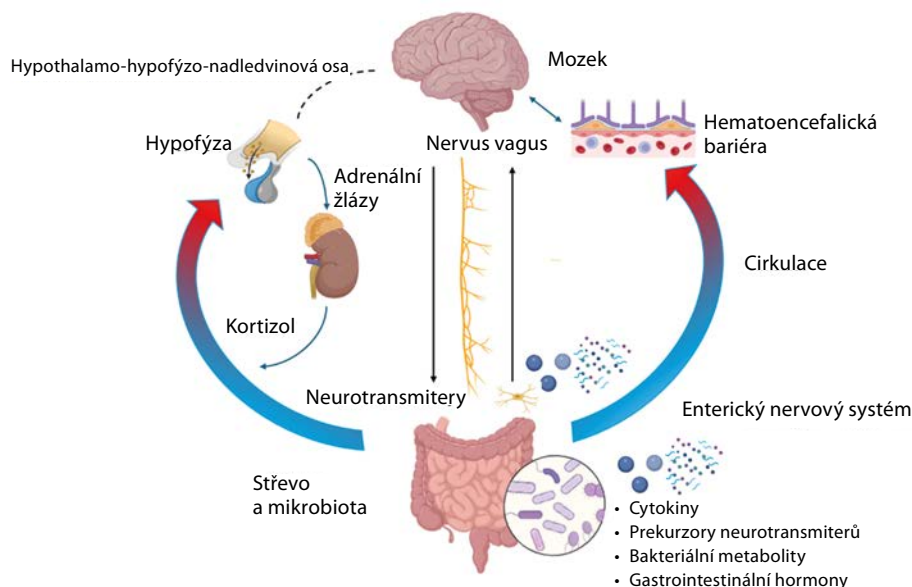
Obecně se předpokládají dva hlavní mechanismy, jakými střevní dysbióza působí: prostřednictvím zánětu vyvolávaného střevní mikrobiotou nebo prostřednictvím jí uvolňovaných metabolitů. V prvním případě zvýšená střevní permeabilita umožňuje mikrobiálním složkám aktivovat systémové imunitní reakce, což podporuje chronickou neuroinflamaci a poškození neuronů. V druhém případě metabolity produkované střevní mikrobiotou ovlivňují CNS skrze krevní řečiště. Například deriváty tryptofanu a transformované žlučové kyseliny mohou ovlivňovat funkci mozku modulací syntézy neurotransmiterů, neuronální signalizace a zánětlivých drah (Sabahat et al., 2024).

Střevní dysbióza a dysfunkce CNS

Vzhledem ke komplexní struktuře GBA je zřejmé, že její narušení – ať už prostřednictvím imunitních, nervových nebo hormonálních cest – může významně ovlivnit zdraví střev i mozku.

Střevní dysbióza může alterovat fyziologii střeva, což vede k abnormální signalizaci GBA a následnému ovlivnění funkce CNS a přispění k chorobným stavům. Stejně je tomu i naopak, kdy stres pocházející z CNS může narušit

Obr. 1. Hlavní elementy drah GBA. Nejrychlejší a nejpřímější cestou v GBA je bloudivý nerv, který přenáší signály z lumenálního prostředí do CNS a slouží jako obousměrná komunikační cesta. Jeho aferenty mohou detekovat různé střevní molekuly, jako jsou vedlejší bakteriální produkty, neurotransmitery nebo gastrointestinální hormony, a proto jsou považovány za polymodální, reagující na mechanické, hormonální nebo chemické signály. Při střevní dysbióze a lokálním zánětu se zánětlivé mediátory, bakterie, metabolity atd. dostávají do systémové cirkulace a způsobují periferní zánět vedoucí k aktivaci osy hypothalamus-hypofýza-nadledviny, základní neuroendokrinní komunikační dráhy v GBA. Následně dochází k uvolňování glukokortikoidů, jejichž odpovídající hladiny jsou klíčové pro vývoj a normální funkci CNS



funkci střeva a destabilizovat tak mikrobiotu (Cryan et Dinan, 2012).

Výzkum na zvířecích modelech ukázal, že změny střevní mikrobioty mohou ovlivňovat patogenezi neurodegenerativních onemocnění, zejména ovlivněním funkce a aktivace mikroglií (Log et al., 2024). Toto zjištění je významné, neboť mezi neurálními a gliovými buňkami se mikroglie zdají být obzvláště citlivé na vliv střevní mikrobioty (Huang et al., 2023). Kromě toho byla osa mikrobiota–střevo–mozek identifikována jako důležitý regulátor gliových funkcí (Erny et al., 2015). Chronická aktivace mikroglií vede k dlouhodobému zánětu nízkého stupně, jež je patologickým rysem stárnutí i neurodegenerativních onemocnění, a zároveň působí nepříznivě na neurony a synapse (Loh et al., 2024).

Na zvířecích modelech bylo prokázáno, že střevní mikrobiota ovlivňuje integritu hematoencefalické bariéry (BBB), kdy bezmikrobní myši vykazovaly zvýšenou permeabilitu BBB, jež byla obnovena po monokolonizaci specifickými kmeny bakterií (Zhang et al., 2022). Jiná studie prokázala zvýšení permeability BBB i střevní stěny po podání nízké dávky penicilinu v raném věku (Leclercq et al., 2017).

Zvýšená permeabilita střeva a BBB – obojí se s věkem zvyšuje – umožňuje bakteriálním produktům a mikrobiálním vzorům pronikat do systémové cirkulace a dostat se do CNS (Zhao et al., 2017). Z těchto látek je zvláště významný lipopolysacharid (LPS), prozánětlivá složka vnější stěny gramnegativních bakterií, který hraje ústřední roli v indukci systémového zánětu nízkého stupně.

Provedené studie demonstují, že aplikace LPS podporuje neuroinflamaci, dále narušuje BBB, spouští neuronální ztráty a aktivuje mikroglii, což vede k uvolňování neurotoxických činitelů (Zhao et al., 2019). Patogenní úloha LPS byla implikována u neurodegenerativních onemocnění, jako je amyotrofická laterální skleróza (ALS), Alzheimerova choroba (AD) (Zhang et al., 2009), nebo Parkinsonova choroba (PD) (Zhao et al., 2023). Produkce LPS podněcovaná střevní dysbiózou tak přispívá k závažným a neurodegenerativním procesům (Li et al., 2023).

Střevní dysbióza dále narušuje produkci mastných kyselin s krátkým řetězcem (SCFA), jako jsou acetát, propionát a butyrát (Liu et al., 2024), jejichž zdrojem je fyziologická střevní mikrobiota. Ty mají antioxidační, antikarcinogenní a protizánětlivé vlastnosti a hrají ústřed-

ní roli v gastrointestinální a imunitní homeostáze (Ciarlo et al., 2016). Důkazy naznačují, že SCFA regulují zrání a funkci mikroglií (Erny et al., 2015), signalizaci prostřednictvím neurotransmiterů, neuroinflamaci a také ovlivňují integritu BBB (Zhang et al., 2022).

Rovněž bylo zjištěno, že střevní mikrobiota ovlivňuje funkci mozku modulací produkce neurotransmiterů a neuromodulátorů (Loh et al., 2021), což je obzvláště významné vzhledem ke skutečnosti, že řada neurodegenerativních onemocnění je spojena s dysfunkcí neurotransmiterového systému.

Střevní dysbióza u neurodegenerativních onemocnění

Přibývá poznatků, že střevní dysbióza sehrává významnou roli při vzniku a progresi neurodegenerativních onemocnění (Rojas-Valverde et al., 2023). Časné změny střevní mikrobioty a narušená integrita střevní bariéry byly zaznamenány u pacientů s prodromální PD, preklinickou AD a ALS (Zhang et al., 2021).

Význam těchto zjištění dále podporují publikované případy pacientů, u nichž po aplikaci fekální mikrobiální transplantace (FMT) došlo ke klinickému zlepšení. FMT je dnes běžně indikována k léčbě rezistentních klostriidových infekcí a zkoumá se její účinnost u dalších onemocnění, jako jsou zánětlivá onemocnění střev či metabolické poruchy. Cílem FMT je obnovení fyziologické mikrobiální rovnováhy prostřednictvím aplikace upravené mikrobioty od zdravého dárce. Významné zlepšení bylo pozorováno například u pacientů s AD (Park et al., 2022), mírné zlepšení motorických symptomů u časné PD (Bruggeman et al., 2024) a – ve dvou případech – i u pokročilé ALS (Yan et al., 2024). Recentní studie u pacientů s PD však nezjistila žádný efekt ve srovnání s placebem (Scheperjans et al., 2024), zatímco další studie uvádějí trvalé subjektivní, avšak pouze dočasné objektivní zlepšení motorických příznaků (Bruggeman et al., 2024). Tyto smíšené výsledky spolu s malými velikostmi vzorků a variabilitou dárců ukazují na potřebu standardizovaných protokolů.

Alzheimerova choroba

Vzhledem k důkazům o roli střevní mikrobioty v procesu neuroinflamace je výzkum

stále více zaměřen na její souvislost s rozvojem a progresí AD. Studie ukazují, že přítomnost nebo nepřítomnost určitých střevních mikrobů ovlivňuje aktivaci mikroglií, což pravděpodobně přispívá k charakteristickým znakům AD: tvorbě amyloid-beta plaků (A β), tauopatii a synaptické dysfunkci. Dále bylo zjištěno, že markery onemocnění v mozkomíšním moku, jako je fosforylovaný tau-181 a A β , korelují se změnami střevní mikrobioty u pacientů s AD (Zhang et al., 2022). Roli střevní dysbiózy dále podporuje nález zvýšených koncentrací LPS v cirkulaci u 18/18 pacientů s AD (Zhang et al., 2009).

Z dostupných poznatků vyplývá, že depozita A β a tau proteinu se začínají kumulovat 10–20 let před nástupem klinických příznaků AD (Zhang et al., 2022). Přechod od kognitivně normálního stavu k preklinické AD a nakonec k symptomatické AD je charakterizován specifickými biomarkery, které lze detekovat pomocí pozitronové emisní tomografie (PET), magnetické rezonance (MRI) a vyšetřením mozkomíšního moku (Ferreiro et al., 2023). Vzhledem k tomu, že jak střevní mikrobiota, tak mikrobiom (respektive vliv exprese genů mikrobioty) jsou stále více považovány za významné faktory v patogenezi AD, identifikace souvisejících biomarkerů se stala předmětem aktivního výzkumu.

Ve studii zahrnující 164 účastníků ve věku 68–94 let byly zkoumány profily střevní mikrobioty ve vztahu k preklinické AD (Ferreiro et al., 2023). Zatímco mezi skupinami zdravých osob a pacientů s preklinickou AD nebyly zjištěny žádné významné rozdíly v celkovém příjmu kalorií ani ve složení živin, profily střevní mikrobioty vykazovaly výrazné rozdíly, přičemž s preklinickou AD silně korelovalo zvýšené množství druhu *Bacteroides intestinalis*. U symptomatických jedinců je pak na úrovni kmene často pozorováno zvýšení *Bacteroidetes* a snížení *Firmicutes*.

Podle autorů by tyto rozdíly mohly u preklinické AD sloužit jako biomarkery, což by zlepšilo přesnost včasného screeningu a umožnilo intervence zaměřené na střevní dysbiózu.

Parkinsonova choroba

Pacienti s PD často uvádějí gastrointestinální příznaky, ale přesné mechanismy, které

spojují střevní mikrobiotu s tímto onemocněním, byly objasněny teprve nedávno. U myši s nadměrnou expresí α -synukleinu (ASO) byl prokázán vliv střevní mikrobioty na aktivaci mikroglií, rozvoj patologie α -synukleinu a motorický deficit, přičemž ASO jedinci bez specifických patogenů vykazovaly větší patologii PD než bezmikrobní myši nebo myši léčené antibiotiky (Loh et al., 2024). Pozoruhodné je, že FMT od pacientů s PD vedla u bezmikrobních myši k obnovení příznaků onemocnění, včetně motorické dysfunkce.

V jiné studii pak FMT od myši léčených 1-methyl-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridinem (MPTP, neurotoxin vyvolávající symptomy podobné PD poškozením dopaminergních neuronů) vedla ke ztrátě neurotransmiterů a motorickým poruchám u zdravých myši, zatímco FMT od zdravých myši na MPTP-myši zmírnila střevní dysbiózu a střevní zánět, aktivaci mikroglií, poruchy neurotransmiterů a motorické poruchy (Loh et al., 2024).

U lidí bylo v řadě studií zjištěno, že pacienti s PD trpí střevní dysbiózou ve srovnání se zdravými jedinci častěji, ačkoli popsané bakteriální kmeny se liší (Qian et al., 2018).

V několika studiích bylo u pacientů s PD pozorováno zvýšené množství bakterií čeledi *Lactobacillaceae*, *Barnesiellaceae* a *Enterococcaceae* a klesající množství bakterií *Clostridium coccooides*, *Bacteroides fragilis* a *Prevotellaceae* ve srovnání se zdravými osobami (Zhang et al., 2022).

Rozsáhlá metaanalýza střevní mikrobioty u pacientů s PD zahrnující 2 269 vzorků poukázala na významné změny mikrobiálního složení v souvislosti s PD (Nie et al., 2022). Bylo zjištěno zvýšení množství prozánětlivých bakterií, genů a drah, zatímco ty protizánětlivé byly sníženy, čímž se pravděpodobně snížily hladiny SCFA a zvýšily potenciální prozánětlivé látky, jako je LSP. Obě metody identifikovaly u PD pět rodů, jejichž četnost je konzistentně snížena, a pět, jež jsou naopak u PD čtenější. Při použití 11 rodů dosáhli autoři v predikci PD přesnosti přes 80 % (Nie et al., 2022).

Recentní metaanalýza využívající 3 analytických přístupů pak identifikovala 5 z 35 bakteriálních rodů jako potenciální mikrobiální biomarkery využitelné pro diagnózu PD (Zhao et al., 2024), neboť jejich množství významně koreluje s tíží PD.



protinádorové působení

protizánětlivé působení

antimikrobiální aktivita

vliv na obezitu

vliv na inzulínovou rezistenci

vliv na kardiovaskulární onemocnění

ČISTÁ OPTIMALIZOVANÁ FORMA BUTYRÁTU V ENTEROSOLVENTNÍ ÚPRAVĚ

Butyrát hraje zásadní úlohu ve výživě epitelálních buněk střeva, udržování pH střevního obsahu a v neposlední řadě může také ovlivňovat regulaci, proliferaci, diferenciaci a apoptózu střevních buněk. Molekula butyrátu se skládá ze tří atomů uhlíku a zbytku kyseliny karboxylové. Hlavními producenty butyrátu ve střevě jsou bakterie druhu *Faecalibacterium prausnitzii* nebo *Eubacterium rectale*.

Protinádorové působení butyrátu

Schopnost butyrátu podporovat proliferaci normálních buněk a u nádorových indukovanou diferenciaci či apoptózu je nazývána butyrátovým paradoxem (Lupton 2004). Předpokladem pro správný účinek butyrátu je jeho dostatečný příjem. Ten se uskutečňuje skrze specializované transportéry. Jeden z nich, SLC5A8, byl popsán jako nádorový supresorový gen, jehož exprese je potlačena až u 60 % nádorů (Li et al. 2003).

Butyrát reguluje buněčné procesy spojené s odbouráváním volných radikálů. Mechanismus, který by za tuto regulaci mohl být zodpovědný, je butyrátem kontrolována zvýšená exprese detoxikačních enzymů, mezi které patří glutathion-S-transferáza. Díky tomu může butyrát chránit buňky před poškozením DNA reaktivními kyslíkovými metabolity, zejména H₂O₂ (Hamer et al. 2008). Butyrát tak může sloužit i jako primární chemoprevence (Schepach and Weiler 2004).

Protizánětlivé působení butyrátu

Butyrát ovlivňuje také transkripci genů pro některé cytokiny, včetně genů pro komponenty signálních drah zapojených do procesu zánětu. Dochází k inhibici aktivace signální dráhy NF- κ B, produkce interferonu γ a zvýšení exprese receptoru aktivovaného peroxizomovými proliferátory γ (PPAR γ) (Hamer et al. 2008, Fung et al. 2012). Tyto vlastnosti předurčují butyrát pro využití v léčbě zánětlivého onemocnění střeva (Van Immerseel et al. 2010). Disbióza v těchto onemocněních hraje velkou roli, protože bylo prokázáno, že pacienti s ulcerózní kolitidou mají výrazně snížený výskyt butyrát produkujících bakterií *Roseburia inulinivorans* a *Faecalibacterium prausnitzii* (Machiels et al. 2014).

Butyrát zřejmě hraje svoji úlohu i ve zmírňování příznaků atopického ekzému. Vědci charakterizovali mikrobiom

u 6-ti měsíčních dětí, které trpěly tímto onemocněním. Závažnost postižení ekzémem nepřímo korelovala s mikrobiální diverzitou a s množstvím bakterií produkujících butyrát.

Vliv na obezitu, inzulínovou rezistenci a kardiovaskulární onemocnění

Je známým faktem, že strava bohatá na vlákninu pomáhá chránit před obezitou a rezistencí na inzulín. V nedávné metagenomické studii vědci zjistili, že obézní lidé mají výrazně snížený počet bakterií produkujících butyrát (Qin et al. 2012). Diabetes I. je spjat s velmi nízkým věkem nástupu onemocnění. Ještě před tím však dochází k vytvoření autoprotilátů proti β buňkám Langerhansových ostrůvků pankreatu, které produkují inzulín. Dětem ve věku 6 měsíců byl analyzován střevní mikrobiom a rozdělení dětí podle těchto výsledků odhalilo propojení mezi stravou, mikrobiomem a vývojem autoprotilátů. Jedna skupina dětí vykazovala velký výskyt bakterií rodu *Akkermansia* a méně *Bacterioides*. Druhá skupina kojenců, u které převažovaly bakterie rodu *Bacterioides*, byla charakteristická brzkým zavedením bez mléčné stravy, zvýšeným rizikem vytvoření autoprotilátů proti β buňkám Langerhansových ostrůvků pankreatu a zároveň nižším výskytem genů pro produkci butyrátu. Na základě těchto výsledků vytvořili vědci hypotézu, že butyrát má ochrannou funkci před vývojem autoprotilátů proti β buňkám Langerhansových ostrůvků pankreatu a tím pádem i před rozvinutím diabetu I. (Endesfelder et al. 2016).

Vliv butyrátu na dědičná onemocnění

Butyrát byl vyhodnocen jako potenciální přístup v léčbě cystické fibrózy (Zeitlin 2000). Zdá se, že exprese funkčního chloridového transportéru CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) může být znovu obnovena pomocí butyrátu. Proces zatím není plně objasněn, ale zřejmě zahrnuje modulaci transkripční hladiny a správné poskládání CRFT proteinu (Zeitlin 2000). Na X chromozom vázaná adrenoleukodystrofie je porucha lipidového metabolismu, projevující akumulací nevětvených mastných kyselin s velmi dlouhým řetězcem. Její příčinou je mutace ABCD1 genu pro lipidový transpor-

tér. Inhibitory HDAC, jako butyrát, snižují oxidativní poškození tkáně a navíc, jsou schopné kompenzovat nedostatek funkčního ABCD2 u pacientů s tímto onemocněním (Berger et al. 2010).

Antimikrobiální aktivita butyrátu

Butyrát podporuje těsná spojení střevního epitelu a tím pomáhá zajišťovat bariérovou funkci střeva v obraně před patogeny (Plöger et al. 2012).

Neuroprotektivní efekt butyrátu

Butyrát má dlouhodobý přínos při ischemickém poškození a zřejmě proto najde uplatnění v léčbě cévní mozkové příhody. Preklinická studie ukazuje, že léčba butyrátem stimuluje proliferaci, migraci a diferenciaci buněk u potkanů vystavených permanentní cerebrální ischemii (Kim, Leeds and Chuang 2009).

Butyrát má velmi silný neuroprotektivní efekt u transgenického myšího modelu Huntingtonovy choroby a zdá se tedy být velmi slibným terapeutickým přístupem v léčbě tohoto onemocnění. Mutantní Huntingtinův protein reaguje s transkripčními faktory, což vede ke snížené acetylaci histonů. Podávání phenylbutyrátu při prvním nástupu symptomů onemocnění vede ke zmírnění atrofie neuronů a prodloužení života transgenických myší (Gardian et al. 2005).

Další zajímavý efekt butyrátu je jeho vliv na paměť. Blokování aktivity HDAC ovlivňuje synaptickou plasticitu a paměť, což naznačuje, že HDAC mohou sloužit k návratu chromatinu do represivního stavu a mohou umlčovat transkripci potřebnou pro tvorbu dlouhodobé paměti. HDAC mohou sloužit jako zásadní supresorové geny pro paměť a inhibitory HDAC, jako butyrát, mohou pomoci generovat mnohem trvalejší formy dlouhodobé paměti, což otevírá zcela nový terapeutický potenciál butyrátu (Vecsey et al. 2007).

favea +
pro vaše zdraví

Amyotrofická laterální skleróza

Přestože historicky byla ALS považována za onemocnění postihující výhradně motorický nervový systém, v současné době je dobře známo, že se jedná o multisystémové onemocnění s mnoha extramotorickými rysy, od kognitivně-behaviorálních příznaků, cerebelárních a senzorických abnormalit až po gastrointestinální postižení, které bylo na zvířecích modelech zjištěno dokonce dříve než samotná degenerace motorických neuronů (Zhang et al., 2021).

Gastrointestinální symptomy jsou u pacientů s ALS běžné a i ti, kteří nemají subjektivní potíže, mohou vykazovat gastrointestinální motorické dysfunkce, jako je prodloužený čas střevního průchodu a žaludečního vyprazdňování (Toepfer et al., 2000).

V jedné ze studií hodnotících zdraví gastrointestinálního traktu a mikrobiální profily u malé skupiny pacientů s ALS byla u všech z nich zjištěna alterovaná střevní mikrobiota, vyznačující se sníženou mikrobiální diverzitou ve srovnání se zdravými jedinci, a to i přes relativně neporušenou celkovou četnost. Většina pacientů navíc vykazovala známky gastrointestinálního zánětu (Rowin et al., 2017).

Několik studií ukázalo, že poměr mezi kmeny Firmicutes/Bacteroidetes (F/B), který je považován za známku střevní homeostázy (Noor Eddin et al., 2024), je u pacientů s ALS často nižší (Rowin et al., 2017), ovšem výsledky dalších studií nebyly konzistentní (Zhai et al., 2019).

Autoři se domnívají, že střevní dysbióza u pacientů s ALS, charakterizovaná přemnožením patogenů a snížením prospěšných organismů, může vést k alteraci produkce klíčových

molekul, jako je oxid dusnatý (NO), kyselina gamma-aminomáselná (GABA), SCFA a LPS, což v konečném důsledku přispívá k patogenezi ALS.

Na základě experimentů s FMT se v posledních letech objevily přímé klinické důkazy podporující klíčovou roli střevní dysbiózy u ALS.

Prvním z nich byla kazuistika pacientky s ALS, již byla provedena FMT. Následně došlo ke zlepšení svalového tonu a stabilizaci funkčního skóre. Mikrobiální analýza ukázala změnu střevní mikrobioty směrem k mikrobiotě zdravých dárců (Lu et al., 2023).

V jiné studii se dvěma pacienty (Yan et al., 2024) vedla FMT k výraznému zlepšení respiračních funkcí, což umožnilo odpojení od mechanické ventilace, a ke zvýšení svalové síly do takové míry, že pacienti dokázali s pomocí stát a omezeně se pohybovat. Analýza odhalila zvýšení počtu prospěšných mikrobů, zvýšení metabolitů biosyntézy argininu a snížení metabolitů aminokyselin s rozvětveným řetězcem.

Slibné výsledky těchto prací je však třeba interpretovat v kontextu jejich významných omezení, tj. velmi malých velikostí vzorků, absence kontrol a nedostatečného dlouhodobého sledování.

V tomto ohledu by měla průkaznější výsledky přinést randomizovaná, dvojitě zaslepená, multicentrická studie Fecal Microbiota Transplantation Effect on Amyotrophic Lateral Sclerosis Patients (FETR-ALS), jež měla být ukončena v únoru 2025.

Závěr

Rostoucí množství důkazů naznačuje, že střevní dysbióza hraje významnou roli v pato-

genezi neurodegenerativních onemocnění. Mechanismy, jako je neuroinflamace, změněná metabolická signalizace a narušení osy střevo–mozek, propojují střevní mikrobiotu se vznikem a progresí těchto poruch. Přestože experimentální i klinické studie naznačují, že modulace střevní mikrobioty – například pomocí probiotik, prebiotik nebo FMT – může ovlivnit průběh onemocnění, dosavadní výsledky jsou smíšené a vyžadují další ověření. Mezi omezení dosavadních zjištění patří zejména skutečnost, že velká část studií používá zvířecí modely, jež nemohou plně postihnout komplexnost lidské střevní mikrobioty a její interakce s CNS. Z toho vyplývají následné komplikace, kterými jsou rozdíly ve složení střevní mikrobioty, neurofyzilogii a reakcích imunitního systému. Jiným problémem je jasné určení, zda jsou pozorované změny ve složení střevní mikrobioty kauzální, nebo naopak vznikají až následně. Konkrétně pak tvrzení o kauzalitě uváděné u modelů hlo-
davců zkoumajících účinky lidské mikrobioty vyžadují další validaci, zejména vzhledem k pozoruhodně vysoké míře pozitivních výsledků (95 %), jež tyto studie udávají (Loh et al., 2024).

Budoucí výzkum by se měl dále zaměřit na optimalizaci terapeutických intervencí a hlubší pochopení mechanistických souvislostí mezi střevní mikrobiotou a neurodegenerativními procesy, což by v případě potvrzení dat z omezeného množství klinických studií umožnilo využívat modulaci střevní mikrobioty v prevenci a léčbě neurodegenerativních onemocnění.

LITERATURA

1. Boddy SL, Giovannelli I, Sassani M, et al. The gut microbiome: a key player in the complexity of amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *BMC Medicine*. 2021;19(1). doi:https://doi.org/10.1186/s12916-020-01885-3.
2. Bruggeman A, Vandendriessche C, Hamerlinck H, et al. Safety and efficacy of faecal microbiota transplantation in patients with mild to moderate Parkinson's disease (GUT-PARFECT): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 2 trial. *EClinicalMedicine*. 2024;71:102563-102563. doi:https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.102563.
3. Ciarlo E, Heinonen T, Herderschee J, et al. Impact of the microbial derived short chain fatty acid propionate on host susceptibility to bacterial and fungal infections in vivo. *Scientific Reports*. 2016;6(1). doi:https://doi.org/10.1038/srep37944.
4. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the Gut Microbiota on Brain and Behaviour. *Nature Reviews Neuroscience*. 2012;13(10):701-712. doi:https://doi.org/10.1038/nrn3346.

5. Erny D, Hrabě de Angelis AL, Jaitin D, et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nature Neuroscience*. 2015;18(7):965-977. doi:https://doi.org/10.1038/nn.4030.
6. Ferreira A, Choi J, Ryou J, et al. Gut microbiome composition may be an indicator of preclinical Alzheimer's disease. *Science Translational Medicine*. 2023;15(700). doi:https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abo2984.
7. Huang Y, Wu J, Zhang H, et al. The gut microbiome modulates the transformation of microglial subtypes. *Molecular Psychiatry*. Published online March 13, 2023;1-11. doi:https://doi.org/10.1038/s41380-023-02017-y.
8. Leclercq S, Mian FM, Stanis AM, et al. Low-dose penicillin in early life induces long-term changes in murine gut microbiota, brain cytokines and behavior. *Nature Communications*. 2017;8(1):1-12. doi:https://doi.org/10.1038/ncomms15062.
9. Li T, Chen H, Xu B, et al. Deciphering the interplay between LPS/TLR4 pathways, neurotransmitter, and deltamethrin-induced depressive-like behavior: Perspectives from

- the gut-brain axis. *Pesticide Biochemistry and Physiology*. 2023;197:105697-105697. doi:https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2023.105697.
10. Liu L, Yi Y, Yan R, et al. Impact of age-related gut microbiota dysbiosis and reduced short-chain fatty acids on the autonomic nervous system and atrial fibrillation in rats. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2024;11. doi:https://doi.org/10.3389/fcvm.2024.1394929.
11. Loh JS, Mak WQ, Tan LKS, et al. Microbiota–gut–brain axis and its therapeutic applications in neurodegenerative diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2024;9(1):1-53. doi:https://doi.org/10.1038/s41392-024-01743-1.
12. Lu G, Wen Q, Cui B, et al. Washed microbiota transplantation stopped the deterioration of amyotrophic lateral sclerosis: The first case report and narrative review. *Journal of Biomedical Research*. 2022;37(1):69-76. doi:https://doi.org/10.7555/JBR.36.20220088.
13. Nie S, Wang J, Deng Y, et al. Inflammatory microbes and genes as potential biomarkers of Parkinson's disease. *npj Biofil-*

ms and Microbiomes. 2022;8(1). doi:https://doi.org/10.1038/s41522-022-00367-z.

14. Noor Eddin A, Alfuwais M, Noor Eddin R, et al. Gut-Modulating Agents and Amyotrophic Lateral Sclerosis: Current Evidence and Future Perspectives. *Nutrients*. 2024;16(5):590. doi:https://doi.org/10.3390/nu16050590.

15. Park SH, Lee JH, Kim JS, et al. Fecal microbiota transplantation can improve cognition in patients with cognitive decline and *Clostridioides difficile* infection. *Aging*. 2022;14(16):6449-6466. doi:https://doi.org/10.18632/aging.204230.

16. Qian Y, Yang X, Xu S, et al. Alteration of the fecal microbiota in Chinese patients with Parkinson's disease. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2018;70:194-202. doi:https://doi.org/10.1016/j.bbi.2018.02.016.

17. Rojas-Valverde D, Bonilla DA, Luis Mario Gómez-Miranda, et al. Examining the Interaction between Exercise, Gut Microbiota, and Neurodegeneration: Future Research Directions. *Biomedicines*. 2023;11(8):2267-2267. doi:https://doi.org/10.3390/biomedicines11082267.

18. Rowin J, Xia Y, Jung B, Sun J. Gut inflammation and dysbiosis in human motor neuron disease. *Physiological reports*. 2017;5(18):e13443. doi:https://doi.org/10.14814/phy2.13443.

19. Syeda Elezeh Sabahat, Saqib M, Talib M, Shaikh TG, et al. Bile acid modulation by gut microbiota: A bridge to understanding cognitive health. *Annals of Medicine and Surgery*. 2024;86(9):5410-5415. doi:https://doi.org/10.1097/ms9.0000000000002433.

20. Scheperjans F, Levo R, Bosch B, et al. Fecal Microbiota Transplantation for Treatment of Parkinson Disease. *JAMA Neurology*. 2024;81(9):925. doi:https://doi.org/10.1001/jama-neurol.2024.2305.

21. Toepfer C, Folwaczny A, Klauser, RLM. Gastrointestinal dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Disorders*. 2000;1(1):15-19. doi:https://doi.org/10.1080/146608299300079484.

22. Track NS. The gastrointestinal endocrine system. *Can Med Assoc J*. 1980;122(3):287-292.

23. Vineis P, Robinson O, Chadeau-Hyam M, et al. What is new in the exposome? *Environment International*. 2020;143:105887. doi:https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.105887.

24. Yan J, Chen H, Zhang Y, et al. Fecal microbiota transplantation significantly improved respiratory failure of amyotrophic lateral sclerosis. *Gut Microbes*. 2024;16(1). doi:https://doi.org/10.1080/19490976.2024.2353396.

25. Zhai CD, Zheng J, An BC, et al. Intestinal microbiota composition in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Chinese Medical Journal*. 2019;132(15):1815-1822. doi:https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000000351.

26. Zhang H, Chen Y, Wang Z, et al. Implications of Gut Microbiota in Neurodegenerative Diseases. *Frontiers in Immunology*. 2022;13. doi:https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.785644.

27. Zhang L, Zhuang Z, Zhang G, et al. Assessment of bidirectional relationships between 98 genera of the human gut microbiota and amyotrophic lateral sclerosis: a 2-sample

Mendelian randomization study. *BMC Neurology*. 2022;22(1). doi:https://doi.org/10.1186/s12883-021-02522-z.

28. Zhang R, Miller RG, Gascon R, et al. Circulating endotoxin and systemic immune activation in sporadic amyotrophic lateral sclerosis (sALS). *Journal of Neuroimmunology*. 2009;206(1):121-124. doi:https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2008.09.017.

29. Zhang Y, Ogbu D, Garrett S, et al. Aberrant enteric neuromuscular system and dysbiosis in amyotrophic lateral sclerosis. *Gut Microbes*. 2021;13(1). doi:https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1996848.

30. Zhao J, Bi W, Xiao S, et al. Neuroinflammation induced by lipopolysaccharide causes cognitive impairment in mice. *Scientific Reports*. 2019;9(1). doi:https://doi.org/10.1038/s41598-019-42286-8.

31. Zhao Y, Cong L, Jaber V, Lukiw WJ. Microbiome-Derived Lipopolysaccharide Enriched in the Perinuclear Region of Alzheimer's Disease Brain. *Frontiers in Immunology*. 2017;8. doi:https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01064.

32. Zhao Z, Chen J, Zhao D, et al. Microbial biomarker discovery in Parkinson's disease through a network-based approach. *npj Parkinson's Disease*. 2024;10(1). doi:https://doi.org/10.1038/s41531-024-00802-2.

33. Zheng D, Liwinski T, Elinav E. Interaction between microbiota and immunity in health and disease. *Cell Research*. 2020;30(6):492-506. doi:https://doi.org/10.1038/s41422-020-0332-7.



13.

konference Neurologie pro praxi

28.–29. 1. 2026
PLZEŇ



www.visitplzen.eu

MÍSTO KONÁNÍ

Parkhotel Congress Center Plzeň,
U Borského parku 31, Plzeň



Hereditární ATTR amyloidóza: život ohrožující, multisystémové onemocnění¹⁻⁴

Hereditární ATTR (hATTR) amyloidóza je dědičné, rychle progredující a život ohrožující onemocnění.^{2,3,5} Je zapříčiněná mutací v transthyretinovém (TTR) genu, která vede k tvorbě chybných TTR proteinů. Následkem je ukládání amyloidních vláken (tzv. amyloidu) na mnoha místech včetně nervů, srdce a gastrointestinálního traktu.^{2,6,7} Pacienti s hereditární amyloidózou mohou vykazovat různé symptomy, jež zahrnují periferní senzitivně-motorickou polyneuropatii, autonomní dysfunkci a kardiomyopatii.^{2,4,5}

Příznaky a symptomy hATTR amyloidózy^a



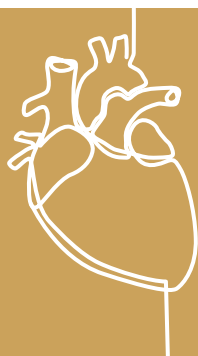
Senzitivně-motorická polyneuropatie (tzv. Length-dependent polyneuropathy)^{2,9}

- Neuropatická bolest a necitlivost
- Porucha čítí
- Slabost
- Potíže při chůzi



Autonomní neuropatie^{2,9}

- Ortostatická hypotenze
- Průjem, zácpa, nauzea a zvracení
- Neúmyslná ztráta hmotnosti (postupná kachektizace)
- Opakované infekce močových cest
- Sexuální dysfunkce



Srdeční projevy¹⁰

- Poruchy vedení vzruchu
- Arytmie
- Srdeční selhání
- Hypertrofie levé komory

Klinické projevy se mohou lišit u jedinců se stejnou mutací, dokonce i ve stejné rodině. Výskyt jednoho či více symptomů může upozornit na diagnózu hATTR amyloidózy.^{2,9}

^aNejedná se o úplný seznam všech symptomů spojených s hereditární amyloidózou.

Rozpoznejte varovné příznaky (tzv. „red flags“). Myslete i na hereditární transthyretinovou amyloidózu.

Pacienti s hereditární transthyretinovou amyloidózou vyžadují včasnou a přesnou diagnózu z důvodu rychlé progresy onemocnění^{2,11,12}

Klinická manifestace hereditární amyloidózy se může velice lišit a rozpoznání příznaků může být zásadní pro včasné stanovení diagnózy.²

Kombinace periferní polyneuropatie s autonomní dysfunkcí nebo srdečním postižením mohou indikovat hereditární transthyretinovou amyloidózu²



Progresivní symetrická senzitivně - motorická polyneuropatie a ≥ 1 z následujících příznaků²:



Oboustranný
syndrom
karpálního tunelu



Renální abnormality
(např. albuminurie nebo mírná
azotemie)



Early (časná) autonomní
dysfunkce
(např. erektilní dysfunkce nebo
posturální hypotenze)



Gastrointestinální potíže
(např. chronický průjem, zácpa
nebo průjem/zácpa)



Neúmyslná
ztráta hmotnosti



Kardiovaskulární příznaky
(např. srdeční hypertrofie,
ventrikulární bloky,
kardiomyopatie nebo arytmie)



Opacity ve sklivci



Pozitivní rodinná
anamnéza

Dodatečné projevy: Rychlá progresy onemocnění nebo nedostatečná odpověď na předchozí terapii¹

Převzato z Conceição I, et al. *J Peripher Nerv Syst.* 2016;21(1):5-9.

V případě podezření na hereditární transthyretinovou amyloidózu se doporučuje genetické testování, které pomůže při včasné diagnostice a rychlému skrínungu rodiny.

Reference:

1. Adams D, Tournev IL, Taylor MS, et al. Efficacy and safety of vutrisiran for patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: a randomized clinical trial. *Amyloid.* 2022; doi: 10.1080/13506129.2022.2091985; 2. Conceição I, González-Duarte A, Obici L, et al. *J Peripher Nerv Syst.* 2016;21(1):5-9; 3. Hanna M. *Curr Heart Fail Rep.* 2014;11(1):50-57; 4. Mohty D, Damy T, Cosnay P, et al. *Arch Cardiovasc Dis.* 2013;106(10):528-540; 5. Shin SC, Robinson-Papp J. *Mt Sinai J Med.* 2012;79(6):733-748; 6. Adams D, Coelho T, Obici L, et al. *Neurology.* 2015;85(8):675-682; 7. Damy T, Judge DP, Kristen AV, et al. *J Cardiovasc Transl Res.* 2015;8(2):117-127; 8. Hawkins PN, Ando Y, Dispenzeri A, et al. *Ann Med.* 2015;47(8):625-638; 9. Ando Y, Coelho T, Berk JL, et al. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:31; 10. Dharmarajan K, Maurer MS. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60(4):765-774; 11. Adams D, Suhr OB, Hund E, et al. *Curr Opin Neurol.* 2016;29(suppl 1):S14-S26; 12. Obici L, Kuks JC, Buades J, et al. *Curr Opin Neurol.* 2016;29(suppl 1):S27-S35

Určeno pouze pro zdravotnické pracovníky

Medison Pharma s. r. o., Plynární 10/1617, 170 00 Praha 7, e-mail: office.czech@medisonpharma.com

Pacienti s onemocněním myasthenia gravis z pohledu urologa

MUDr. Eva Burešová, Ph.D.

Urologická klinika LF UP a FN Olomouc

Myasthenia gravis je neurologické autoimunitní onemocnění, pro které je typická svalová únava. Vyskytuje se jako oční a generalizovaná forma. Diagnostika a terapie by měla probíhat v myastenických centrech. Myastenici mívají příznaky močových cest, proto je z pohledu urologa důležité rozpoznat příznaky zatím nediagnostikované myastenie gravis. V terapii urologických onemocnění je třeba se u těchto pacientů vyhnout medikaci, která je kontraindikována, respektive by mohla vést ke zhoršení příznaků myastenie.

Klíčová slova: myasthenia gravis, acetylcholinový receptor, antimuskarinika.

Patients with myasthenia gravis as seen by a urologist

Myasthenia gravis is a neurological autoimmune disease characterized by muscle fatigue. There are two clinical forms: ocular and generalized. The disease should be both diagnosed and treated in myasthenia centres. Myasthenia patients tend to have urinary tract symptoms; therefore, for a urologist, it is important to recognize the symptoms of myasthenia gravis that has not yet been diagnosed. In the treatment of urological diseases in these patients, avoid medication that is contraindicated and/or could lead to worsening of myasthenia symptoms.

Key words: myasthenia gravis, acetylcholine receptor, antimuscarinic drugs.

Myasthenia gravis

Myasthenia gravis (MG) je raritní autoimunitní neurologické onemocnění. Projevuje se nadměrnou svalovou slabostí a unavitelností kosterního svalstva. Prevalence je 200 pacientů na 1 milion obyvatel (Conti-Fine, Milani et Kaminski, 2006). Postihuje častěji mladé ženy a starší muže. Základem přenosu signálu na nervosvalové ploténce je správná funkce acetylcholinového receptoru (AChR). Při MG dochází ke tvorbě protilátek, které funkci toho receptoru poškozují. Kromě autoprotilátek proti AChR byly detekovány další imunoglobuliny namířené proti svalové specifické tyrozinkináze (MuSK-muscle specific kinase), která je nutná pro shlukování a fosforylaci acetylcholinového receptoru (Huijbers et al., 2014). U mladých pacientů se může na vzniku onemocnění podílet thymus, ve kterém se nacházejí myoidní buňky, které exprimují na svém povrchu antigenní epitopy AChR. Tyto

jsou rozpoznávány T buňkami jako cizorodé. Dochází k autoimunitní reakci aktivací T a B lymfocytů s následnou tvorbou protilátek. Další typem MG je paraneoplastická forma asociována s thymomem v oblasti mediastinu (Sieb, 2014). Nezávisle na typu protilátek dochází k redukci počtu funkčních AChR. Při opakované stimulaci nebo trvalé kontrakci dochází rychleji k depleci jejich zásob acetylcholinu, klesá amplituda potenciálů ve svalové buňce, která není dostatečná k vygenerování svalové kontrakce. Výsledkem je oslabení svalové síly. Touto slabostí může být postižen jakýkoli příčně pruhovaný sval.

V klinickém obraze dominuje kolísající svalová slabost a únava, zhoršená po zátěži a zlepšující se po odpočinku. Pacienti mívají zachovalou senzickou inervaci, nebývá přítomna necitlivost, svalové bolesti nebo chvění. Mezi rizikové faktory zhoršující svalovou slabost patří: hormonální změny, emoční stres,

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(4):320-323

<https://doi.org/10.>

Článek přijat redakcí: 7. 7. 2024

Článek přijat k publikaci: 30. 12. 2024

MUDr. Eva Burešová, Ph.D.

eva.buresova@fnol.cz

Přehodnoťte možnosti léčby pro své pacienty s AChR-Ab pozitivní gMG

První a jediná cílená terapie založená
na Fc-fragmentu u gMG, která prokazuje
rychlé, významné a trvalé zlepšení
schopnosti vykonávat každodenní činnosti.¹⁻⁵

VYVGART je indikován jako přídatná léčba ke standardní léčbě dospělých pacientů s generalizovanou myasthenia gravis (gMG), kteří mají pozitivní nález protilátek proti acetylcholinovým receptorům (AChR).¹

Reference: 1. Vyvgart EMA SmPC https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/vyvgart-epar-product-information_cs.pdf, June 2025. 2. Zhu LN, et al. Neural Regen Res. 2023;18:1637-1644. 3. Cavalcante P, et al. Front Immunol. 2024;15:1404191. 4. Howard JF, et al. Lancet Neurol. 2021;20:526-536. 5. Bril V, et al. Poster Presented at the (AAN) Annual Meeting; April 13-18, 2024; Denver, Colorado.

Zkratky: AChR-Ab – protilátka proti acetylcholinovému receptoru; gMG – generalizovaná myasthenia gravis; Fc – krystalizovatelný fragment protilátky.

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

Název přípravku: Vyvgart 20 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok • **Složení:** Jedna injekční lahvička o objemu 20 ml obsahuje 400 mg efgartigimodu alfa (20 mg/ml). • **Léková forma:** koncentrát pro infuzní roztok • **Terapeutická indikace:** Přídatná léčba ke standardní léčbě dospělých pacientů s generalizovanou myasthenia gravis (gMG), kteří mají pozitivní nález protilátek proti acetylcholinovým receptorům (AChR). • **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je 10 mg/kg v podobě 1hodinové intravenózní infuze podávané v cyklech jednou týdně po dobu 4 týdnů. U pacientů s tělesnou hmotností 120 kg nebo vyšší je doporučená dávka 1 200 mg (3 injekční lahvičky) na infuzi. Frekvence léčebných cyklů se může u jednotlivých pacientů lišit. • **Nežádoucí účinky:** * **Velmi časté** ($\geq 1/10$): infekce horních cest dýchacích. **Časté** ($\geq 1/100$ až $< 1/10$): infekce močových cest, bronchitida, nauzea, myalgie, bolest hlavy spojená s výkonem. **Není známo** (z dostupných údajů nelze určit): anafylaktická reakce. • **Obsah balení:** Koncentrát v jednodávkových 20 ml skleněných injekčních lahvičkách.

Název přípravku: Vyvgart 1 000 mg injekční roztok • **Složení:** Jedna injekční lahvička obsahuje 1 000 mg efgartigimodu alfa v 5,6 ml (180 mg/ml). • **Léková forma:** injekční roztok • **Terapeutická indikace:** * Přídatná léčba ke standardní léčbě dospělých pacientů s generalizovanou myasthenia gravis (gMG), kteří mají pozitivní nález protilátek proti acetylcholinovým receptorům (AChR). Monoterapie k léčbě dospělých pacientů s progresivní nebo recidivující aktivní chronickou zánětlivou demyelinizační polyneuropatií (CIDP) po předchozí léčbě kortikosteroidy nebo imunoglobuliny. • **Dávkování a způsob podání:** * **Generalizovaná myasthenia gravis:** Doporučená dávka je 1 000 mg podávaná subkutánní injekcí v cyklech jednou týdně po dobu 4 týdnů. **Chronická zánětlivá demyelinizační polyneuropatie:** Doporučená dávka je 1 000 mg podávaná subkutánní injekcí jednou týdně. Léčba se zahajuje týdenním dávkovacím režimem a může být upravena na každý druhý týden. • **Nežádoucí účinky:** * **Velmi časté** ($\geq 1/10$): infekce horních cest dýchacích, reakce v místě injekce. **Časté** ($\geq 1/100$ až $< 1/10$): infekce močových cest, bronchitida, nauzea, myalgie. **Není známo** (z dostupných údajů nelze určit): anafylaktická reakce. • **Obsah balení:** 5,6 ml roztoku v 6 ml skleněné injekční lahvičce.

Informace o přípravcích Vyvgart 20 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok, Vyvgart 1 000 mg injekční roztok: Účinná látka: efgartigimod alfa • **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo pomocnou látku. • **Upozornění pro použití:** * **Pacienti třídy V podle Americké nadace pro myasthenia gravis (MGFA)** – Léčba efgartigimodem alfa u pacientů třídy V podle MGFA (tj. myastenická krize), s výjimkou podmínek rutinní pooperační péče, nebyla studována. **Infekce** – Vzhledem k tomu, že efgartigimod alfa způsobuje přechodné snížení hladin IgG, může se zvýšit riziko infekcí. Pacienti mají být během léčby sledováni s ohledem na klinické známky a příznaky infekcí. Pokud se objeví závažné infekce, je třeba zvážit odložení léčby efgartigimodem alfa, dokud infekce neodezní. **Reakce na infuzi a hypersenzitivní reakce** – Může dojít k reakcím na infuzi, jako je vyrážka nebo svědění. Pokud se objeví reakce, infuze má být na základě závažnosti reakce podávána pomaleji, přerušena nebo zastavena. Byly hlášeny případy anafylaktické reakce. V případě podezření na anafylaktickou reakci má být podávání přípravku Vyvgart okamžitě zastaveno a má být zahájena vhodná léčba. **Reakce na injekci a hypersenzitivní reakce** – Byly hlášeny reakce na injekci, jako je vyrážka nebo svědění. Pacienti mají být po dobu 30 minut po podání sledováni, zda se u nich neobjeví klinické známky a příznaky reakce na injekci. V případě podezření na anafylaktickou reakci má být podávání přípravku Vyvgart okamžitě zastaveno a má být zahájena vhodná léčba. **Imunizace** – U pacientů, kteří jsou léčeni efgartigimodem alfa, se imunizace živými nebo živými oslabenými vakcínami nedoporučuje. Pokud je imunizace živými nebo živými oslabenými vakcínami nutná, mají být podávány nejméně 4 týdny před léčbou a nejméně 2 týdny po poslední dávce efgartigimodu alfa. Jiné vakcíny mohou být během léčby podávány kdykoli podle potřeby. **Imunogenita** – U pacientů s gMG se mohou vyskytnout protilátky, které se vážou na efgartigimod alfa. Protilátky proti efgartigimodu alfa byly zjištěny u 35 % pacientů léčených efgartigimodem alfa subkutánně ve srovnání s 20 % pacientů léčených intravenózní lékovou formou. **Léčba imunosupresiv a anticholinesterázou** – Pokud dojde ke zredukování nebo ukončení léčby nesteroidními imunosupresivy, kortikosteroidy a anticholinesterázou, je třeba pacienty pečlivě sledovat s ohledem na známky exacerbace onemocnění. **Polysorbáty** – Tento léčivý přípravek obsahuje polysorbát. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. • **Lékové a jiné interakce:** Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Efgartigimod alfa může snižovat koncentrace látek, které se vážou k lidskému neonatálnímu Fc receptoru (FcRn), tj. imunoglobulinových přípravků, monoklonálních protilátek nebo derivátů protilátek obsahujících lidskou Fc doménu podtypu IgG. Výměna plazmy, imunoabsorpce a plazmaferéza mohou snižovat hladinu efgartigimodu alfa v krevním oběhu. • **Fertilita, těhotenství a kojení:** Je známo, že protilátky včetně terapeutických monoklonálních protilátek jsou aktivně transportovány přes placentu (po 30 týdnech těhotenství) v důsledku vazby na neonatální Fc receptor. Efgartigimod alfa může přecházet z matky na vyvíjející se plod. Předpokládá se, že efgartigimod alfa snižuje hladiny mateřských protilátek a potlačuje přenos mateřských protilátek na plod, proto se očekává snížení pasivní ochrany novorozence. O léčbě těhotných a kojících žen efgartigimodem alfa by se mělo uvažovat pouze tehdy, pokud klinický přínos převáží nad riziky. • **Inkompatibility:** Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v SmPC. • **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. • **Držitel rozhodnutí o registraci:** argenx BV, Industriepark-Zwijnaarde 7, 9052 Gent, Belgie • **Registrační číslo:** EU/1/22/1674/001, EU/1/22/1674/002 • **Datum první registrace:** 10. srpna 2022 • **Datum revize textu:** 06/2025.

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

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

Medison Pharma s. r. o., Plynární 10/1617, 170 00 Praha 7, e-mail: office.czech@medisonpharma.com

CZ-VYV-014-08/2025-R01, datum přípravy: 8/2025

infekce, vyšší teplota okolí, medikace ovlivňující nervosvalový přenos a fyzická zátěž. U pacientů s MG bývá postiženo více svalových skupin, ale existují i monofokální formy. Prvními příznaky nejčastěji bývají asymetrická diplopie anebo ptóza víčka. Pokud jsou ovlivněny jen okohybné svaly, tak se jedná o extraokulární MG. U generalizované formy MG mohou být postiženy další svalové skupiny – orofaryngeální, šjiové, pletencové, ale i respirační. Zejména u starších pacientů je typickým příznakem porucha artikulace (dyssartrie, rinolalie, event. dysfonie). Rychlá progresse slabosti orofaryngeálních a respiračních svalů může vyústit do myastenické krize s respirační insuficiencí.

Diagnostika MG je založena na klinickém obraze, vyšetření protilátek a EMG. U mladých pacientů se doporučuje vyloučit patologii thyemu pomocí nativního CT vyšetření mediastinu. Při podezření na MG se jako základní vyšetření provádí Simpsonův test: při usilovném minutovém pohledu vzhůru dojde k asymetrické diplopii a ptóze víčka (Riggs, Riggs et John, 2004). Terapie MG je symptomatická. Konzervativní je založena na podávání inhibitorů acetylcholinesterázy, která enzymaticky hydrolyzuje acetylcholin na nervosvalové ploténce. Její bloádou dochází k prodloužení účinku na acetylcholinu. Nejčastěji se používá pyridostigmin anebo neostigmin. Nežádoucí účinky vyplývají z prodloužení účinku na muskarinových receptorech hladkých svalů a žláz se sekrecí, tento stav může vyvolávat průjmy, nauzeu, zvracení, slinění, slzení a někdy i bronchospasmus. Navíc aktivací svalových nikotinových receptorů dochází ke svalovým křečím a fascikulacím. Kumulací vysokých dávek může dojít až k cholinergní krizi s respiračním selháním (slabost dýchacích svalů a bronchospasmus). Další možností je imuno-modulační terapie pomocí kortikoidů a po jejich selhání jsou indikována imunosupresiva, resp. biologická léčba (azathioprin, cyklosporin A, takrolimus, rituximab). U akutních stavů v případě myastenické krize je nutné podstoupit plazmaferézu, resp. intravenózní podání imunoglobulinů. MG mívá často nepředvídatelný průběh. I bez léčby se mohou střídát aktivní a klidová fáze onemocnění, kdy mohou být přítomny pouze mírné oční symptomy. Asi v 25 % případů bývá popisována spontánní remise onemocnění celková nebo částečná (s dobou trvání 4,6–17 let) (Grob, 1993).

Příznaky dolních cest močových u pacientů s MG

Při MG jsou postiženy kosterní svaly, zatímco na vznik LUTS (lower urinary tract symptoms) se spíš podílí hladká svalovina. Proto z pohledu urotraktu se jeví nejrizikovější dopad MG na zevní externí sfinkter a svalové dno pánevní. V kazuistikách byly publikovány případy pacientů s OAB (over active bladder) symptomy a inkontinencí moči, ale také retenční stavy (Antonίου et al., 2016; Marouani et al., 2012). U starších pacientů je obtížné odlišit, zda mohou být LUTS způsobeny MG či subvezikální obstrukcí při zvětšené prostatické žláze, komplikacemi diabetu anebo změnami močového měchýře v rámci stárnutí mužů a žen (Sakakibara et al., 2005; Sakakibara et al., 2014). V klinické studii, která hodnotila přítomnost LUTS u pacientů s MG v porovnání s kontrolní zdravou populací, se na základě dotazníků a hodnocení kvality života zjistilo, že u pacientů s MG byl zaznamenán vyšší výskyt jímácích příznaků – frekventního močení, nykturie a inkontinence moči v porovnání se zdravou populací. Výsledky navíc ukázaly, že kvalita života vztažená k LUTS byla u pacientů s MG hodnocena jako významně horší (Tateno, Sakakibara et Aiba, 2021). V této skupině se stresová inkontinence moči vyskytla jen u žen, s vyšším rizikem vzniku u pacientek s vyšším stupněm závažnosti MG hodnocené pomocí MGFA skóre (hodnotí klinický stav myastenické) (Tateno, Sakakibara et Aiba, 2021). S ohledem na typ farmakoterapie MG byl u pacientů užívajících inhibitory acetylcholinesterázy a kortikoidy zaznamenán vyšší výskyt OAB symptomů. Detruzorová hyperaktivita (DO – detruzor overactivity) bývá způsobená částečnou lézí periferních nervů (zejména iritace a transmise jednotlivých nervových vláken). U pacientů léčených pyridostigminem může docházet k DO stimulací svalů detruzoru (Obara et al., 2017). Stresová inkontinence byla popsána jen u žen, což se vysvětluje zvýšenou únavností zevního sfinkteru, který je inervován somatickými i sympatickými nervy (Dixon, Christmas et Chapple, 1990). Pro vznik nykturie je rizikovým faktorem noční polyurie vyvolaná kortikoidy (Joles et al., 1980). U pacientů s MG byly popsány i retence moči. Nicméně úloha inervace zevního sfinkteru jako příčiny obstrukčních příznaků zatím není jasná. Zevní

svěrač je inervován somatickými a sympatickými nervy (alfa1 adrenergní receptor). Iritace periferních nervů vede k zesílení transmise lumbosakrálních autonomních vláken, s rizikem zánětlivých změn a autoimunitní reakcí na tato vlákna (Sakakibara et al., 2007).

Rizikové léky z pohledu urologa

Celá řada léků a toxinů může způsobit exacerbaci MG. Jedná se o myorelaxancia, některá antibiotika, analgetika, interní léky, psychofarmaka (Piřha, 2004). Penicilamin, indikovaný v terapii revmatoidní artritidy, může vyvolat přímo manifestaci MG. V onkologii mohou vyvolat příznaky MG monoklonální protilátky používané při biologické léčbě. Obecně je zakázáno používat látky ovlivňující přenos na nervové svalové ploténce. Následující odstavce se zabývají farmakoterapií běžně užívanou v urologické praxi.

Terapie LUTS

Anticholinergika jsou u pacientů s MG kontraindikována. Při terapii syndromu hyperaktivního měchýře je možné používat beta3-mimetika. Po aplikaci botulinum toxinu se může objevit svalová slabost i v oblastech vzdálených od místa aplikace. Dokonce byly popsány i případy myastenické krize, proto tato léčba také patří mezi kontraindikovanou (Sakakibara et al., 2007; Staskin et al., 2020). V terapii M-LUTS (příznaky dolních cest močových u mužů) způsobené hyperplazií prostaty se alfa-blokátory považují za méně rizikovou medikaci pro myasteniky (www.mystenia-gravis.cz).

ATB terapie uroinfekcí

V populaci jsou infekce močových cest po respiračních onemocněních druhé nejčastěji se vyskytující, proto je z pohledu urologa nutné vědět, jaké jsou možnosti terapie u pacientů s MG. Mezi zakázanou medikací patří zejména aminoglykosidy, ciprofloxacín, imipenem, markolidy a chinolony. K antibiotikům s relativním rizikem pro MG se řadí amoksiklav, tetracykliny a trimetoprim. Naopak se doporučuje užívat cefalosporiny (18).

Kontrastní látky u vyšetření

Při běžné diagnostice patologických stavů urotraktu i mimo něj by pacientům s MG

neměla být podávána kontrastní jodová látka, protože může vést k exacerbací onemocnění. Obecně se řadí mezi látky s relativní kontraindikací. Nicméně intravenózní podání kontrastní látky je možné u stabilních pacientů s mírnou formou MG (www.mysteniagravis.cz).

Terapie bolesti a výkony v narkóze či lokální anestezii

Mezi kontraindikovanou medikací patří kombinace paracetamolu s psycholeptiky (gu-

ajacuran) a centrální myorelaxancia. Naopak pacienta s MG je možné léčit pomocí nesteroidních analgetik, tramadolu a kodeinu (www.mysteniagravis.cz). Jakákoli operace i plánovaná představuje pro myasteniky riziko zhoršení klinického stavu. Základní podmínkou je proto stabilní pacient, který je řádně připraven a celková narkóza by měla být vedena zkušeným anesteziologem. Mezi zakázanou medikací patří především nedepolarizující myorelaxancia. Ze skupiny anestetik je kontraindikován prokain

a lidokain. Mezi bezpečnou medikací se řadí mesokain a novokain (www.mysteniagravis.cz).

Závěr

Myasthenia gravis je v urologii především známá jako kontraindikace použití antimuskulinik. Jedná se o relativně raritní neurologické onemocnění. Tito pacienti často mívají LUTS, proto je můžeme v ambulanci potkávat. Z toho důvodu je nutné znát doporučení, jak tyto pacienty léčit a které farmakoterapie se vyvarovat.

LITERATURA

1. Antoniou A, Mendez Rodrigues J, Comi N. Successful treatment of urodynamic detrusor over-activity in a young patient with myasthenia gravis using pretibial nerve stimulation with follow-up to two years. *JRSM Open*. 2016;7(8):205-227.
2. Conti-Fine BM, Milani M, Kaminski HJ. Myasthenia gravis: past, present, and future. *J Clin Invest*. 2006;116(11):2843-2854.
3. Dixon PJ, Christmas TJ, Chapple CR. Stress incontinence due to pelvic floor muscle involvement in limb-girdle muscular dystrophy. *Br J Urol*. 1990;65:653-4.
4. Grob D. Course and management of myasthenia gravis. *J Am Med Assoc*. 1993;269:529-532.
5. Huijbers MG, Lipka AF, Plomp JJ, et al. Pathogenic immune mechanisms at the neuromuscular synapse: the role of specific antibody-binding epitopes in myasthenia gravis. *J Intern Med*. 2014;275(1):12-26.
6. Joles JA, Rijnberk A, van den Brom WE, et al. Studies on the mechanism of polyuria induced by cortisol excess in the dog. *Vet Q*. 1980;2:199-205.
7. Marouani I, Kraoua I, Benrhouna H, et al. Seronegative myasthenia gravis with bladder dysfunction. *Rev Neurol*. 2012;168:299-300.
8. Obara K, Kobayashi Y, Chino D, et al. Effects of distigmine on electrical field stimulation-induced contraction of mouse urinary bladder smooth muscles. *Pharmacology*. 2017;99(3-4):106-13.
9. Pitha J. Farmakologické ovlivnění nervosvalového přenosu u myasthenia gravis. *Remedia*. 2004;14(6):485-494.
10. Riggs AJ, Riggs JE, John A. Simpson and myasthenia gravis: the role of analogy in science. *Neurology*. 2004;62(3):465-7.
11. Sakakibara R, Hamano S, Uchiyama T, et al. Do BPH patients have neurogenic detrusor dysfunction? A uro-neurological assessment. *Urol Int*. 2005;74:44-50.
12. Sakakibara R, Ito T, Uchiyama T, et al. Effects of milnacipran and paroxetine on overactive bladder due to neurolo-

13. Sakakibara R, Panicker J, Fowler CJ, et al. Is overactive bladder a brain disease? The pathophysiological role of cerebral white matter in the elderly. *Int J Urol*. 2014;21:33-8.
14. Sakakibara R, Uchiyama T, Tamura N, et al. Urinary retention and sympathetic sphincter obstruction in axonal Guillain-Barré syndrome. *Muscle Nerve*. 2007;35:111-5.
15. Sieb JP. Myasthenia gravis: an update for the clinician. *Clin Exp Immunol*. 2014;175(3):408-418.
16. Staskin D, Frankel J, Varano S, et al. International phase III, randomized, double-blind, placebo and active controlled study to evaluate the safety and efficacy of vibegron in patients with symptoms of overactive bladder: EMPOWUR. *J Urol*. 2020;204: 316.
17. Tateno F, Sakakibara R, Aiba Y. Lower Urinary Tract Symptoms in Myasthenia Gravis. *Case Rep Neurol*. 2021;13(2):490-498.
18. www.mysteniagravis.cz.

38. český a slovenský epileptologický sjezd

72. český a slovenský sjezd klinické neurofyzologie



9.-10. 4. 2026

Clarion Congress Hotel
České Budějovice



Terapie třesu

prof. MUDr. Evžen Růžička, DrSc.

Neurologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Třes je nejčastější forma poruchy pohybu a jeho přesná syndromologická klasifikace je klíčem k účinné terapii. Tento přehled shrnuje současné možnosti léčby hlavních klinických jednotek třesu, zejména esenciálního třesu, třesu u Parkinsonovy nemoci, dystonického a funkčního třesu a dalších méně častých příčin včetně Wilsonovy nemoci a roztroušené sklerózy. Zvláštní pozornost je věnována symptomatické farmakoterapii, jejímiž hlavními pilíři u esenciálního třesu zůstávají propranolol a primidon, včetně jejich dávkování, účinnosti a rizik. Popsány jsou i alternativní farmakologické možnosti, neurochirurgické přístupy včetně hluboké mozkové stimulace a novějších lezionálních metod, a nefarmakologické strategie u funkčního třesu. Článek rovněž upozorňuje na úskalí diagnostiky smíšených forem třesu a zdůrazňuje potřebu individualizovaného přístupu k pacientovi.

Klíčová slova: třes, esenciální tremor, Parkinsonova nemoc, dystonický třes, hluboká mozková stimulace, farmakoterapie třesu.

Therapy of tremor

Tremor is the most common type of movement disorder, and its precise syndromological classification is essential for effective therapy. This review summarizes current treatment options for the major clinical tremor syndromes, particularly essential tremor, Parkinsonian tremor, dystonic tremor, and functional tremor, as well as less frequent causes including Wilson's disease and multiple sclerosis. Special attention is given to symptomatic pharmacotherapy, with propranolol and primidone remaining the mainstays of treatment for essential tremor, including considerations of dosage, efficacy, and potential risks. The article also discusses alternative pharmacological options, neurosurgical approaches including deep brain stimulation and newer lesion-based techniques, and non-pharmacological strategies in functional tremor. Diagnostic challenges in mixed tremor syndromes are addressed, and the importance of an individualized treatment approach is emphasized.

Key words: tremor, essential tremor, Parkinson's disease, dystonic tremor, deep brain stimulation, tremor pharmacotherapy.

Úvod

Třes (tremor) je nejčastější abnormální pohyb. Definuje se jako mimovolní oscilační rytmický pohyb části těla (Bhatia et al., 2018). Může výrazně negativně ovlivnit každodenní činnosti a kvalitu života. Odlišení třesu od jiných abnormálních pohybů a rozeznání základních syndromů třesu jsou nutnými předpoklady jeho správné léčby.

Účinky léčby vycházejí z patofyziologických mechanismů třesu. Pravidelný oscilační

pohyb třesu je působený střídavými stahy dvou svalových skupin (agonistů a antagonistů) působících na daný tělesný segment v opačných směrech. Podkladem svalových stahů jsou rytmické podněty tvořící se v oscilačních okruzích nervového systému, zejména ve zpětnovazebních spojích mezi jádrem dolní olivy a hlubokými jádry mozečku (Madelein van der Stouwe et al., 2020). Důležitou roli v kontrole funkce nervových buněk podílejí se na činnosti oscilačních okruhů hraje

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(4):324-330

<https://doi.org/10.36290/neu.2025.057>

Článek přijat redakcí: 3. 5. 2025

Článek přijat k publikaci: 15. 7. 2025

prof. MUDr. Evžen Růžička, DrSc.

eruzi@lf1.cuni.cz

tlumivý přenašečový systém kyseliny gama-amino-máselné (GABA) (Gironell, 2014).

Třes se podle aktuálního konsenzu klasifikuje – podobně jako jiné abnormální pohyby – v první řadě syndromologicky, podle klinických charakteristik třesu (Bhatia et al., 2018; Růžička et al., 2020). Následně, na základě popsaného syndromu, je možná diferenciálně diagnostická rozvaha o etiologii. V údajích z anamnézy a v nálezů klinického vyšetření (Tab. 1.) jsou pro syndromologickou klasifikaci klíčové aktivační podmínky třesu (Tab. 2).

Klinické jednotky třesu lze rozdělit na syndromy a onemocnění, kde je třes jediným či dominantním příznakem (esenciální třes, akcentovaný fyziologický třes), a onemocnění, kde je třes častý, ale nikoli jediný či hlavní příznak (dystonický třes, třes u Parkinsonovy nebo Wilsonovy nemoci, spinocerebelární ataxie aj.) (Lenka et al., 2021). V následujícím přehledu jsou uvedeny současné možnosti symptomatické léčby třesu se zaměřením na nejčastěji se vyskytující syndromy a nejzávažnější onemocnění s projevy třesu.

Esenciální tremor

Esenciální tremor (ET) je nejčastější chorobnou příčinou třesu a jedním z nejčastějších neurologických onemocnění dospělého věku – s prevalencí kolem 1 % z celé populace a více než 4 % osob starších 65 let je až desetkrát častější než Parkinsonova nemoc. Platná diagnostická kritéria definují ET jako syndrom oboustranného akčního třesu horních končetin (HK), případně s přidruženým třesem dalších částí těla (hlava, hlas, dolní končetiny). Izolovaný třes hlavy nebo hlasu bez třesu HK tedy nesplňuje diagnostická kritéria ET a je nutno uvažovat o jiné diagnóze (např. dystonický třes). Podmínkou definitivní diagnózy ET je trvání příznaků nejméně tři roky (Bhatia et al., 2018). Přítomnost dalších neurologických příznaků, jako je dystonie či parkinsonský syndrom, vylučuje diagnózu ET. Přesto se u části pacientů objevují lehké doprovodné projevy, jako je mírná dystonie, poruchy jemné motoriky, poruchy rovnováhy nebo kognitivní zpomalení, což vedlo k zavedení pojmu „esenciální třes plus“ (ET plus) (Bhatia et al., 2018).

Třes u ET je obvykle symetrický, ale může začínat jednostranně. Má frekvenci v rozmezí

Tab. 1. Klinické charakteristiky třesu

Anamnestické údaje	- věk na začátku (dětství a mládí – střední a starší věk) - vývoj v čase (náhlý vznik nebo postupná progresse) - výskyt dalších případů třesu v rodině - efekty medikace (vznik nebo ústup třesu v souvislosti s léky)
Popis třesu	- tělesná distribuce (jedna nebo více částí těla, symetrie nebo jednostranná převaha třesu, třes hlavy, hlasu) - amplituda - frekvence třesu
Aktivační podmínky	klidový či akční tremor (Tab. 2)
Přidružené příznaky	neurologické, systémové ...
Laboratorní nálezy	elektromyografie, akcelerometrie, zobrazování ...

Tab. 2. Aktivační podmínky a syndromy třesu

Aktivační podmínky	Syndromy, onemocnění
Klidový třes (v klidové poloze postižené části těla)	PN – třes bývá zpočátku jednostranný (jedna HK, ev. DK), s progresí onemocnění bilateralizuje, obvykle stále s jednostrannou převahou, může být i třes rtů, brady
Akční třes posturální (ve statické poloze) kinetický intenční (s převahou na začátku a na konci cíleného pohybu nebo během specifické činnosti)	ET, AFT, DT ET, AFT, DT mozečkový tremor – zároveň příznaky ataxie

AFT – akcentovaný fyziologický tremor; DK – dolní končetina; DT – dystonický tremor; ET – esenciální tremor; HK – horní končetina; PN – Parkinsonova nemoc

6–12 Hz, přičemž s věkem a trváním onemocnění má tendenci zpomalovat. V řadě případů dochází ke zhoršení při psychické zátěži a naopak ke zmírnění po požití alkoholu – u přibližně 50 % pacientů.

Léčba ET je symptomatická, přičemž výběr terapeutické strategie závisí na závažnosti symptomů, postižení každodenních aktivit a individuální odpovědi pacienta (Ferreira et al., 2019; Skorvanek, 2020; Zesiewicz et al., 2011).

Farmakologická léčba ET

Léky první linie

■ **Propranolol** (neselektivní beta-blokátor): Snižuje amplitudu třesu, je účinný především u posturálního a akčního třesu horních končetin. Redukce třesu o 50–70 % se udává u 50–60 % pacientů. U třesu hlavy a hlasu je méně účinný. Dávka se titruje dle tolerance a efektu počínaje 10–20 mg 1–3× denně (t. č. v ČR dostupné jen magistraliter), případně 80–240 mg v jedné denní dávce v tabletách s prodlouženým uvolňováním (nově v ČR dostupné ve zvláštním preskripčním režimu).

Propranolol je nevhodný u pacientů s astmatem, bradykardií nebo AV blokem II.–III. stupně.

■ **Primidon** (gabaergní antiepileptikum): je vhodný u pacientů, kteří netolerují propranolol. Metabolizuje se na fenobarbital a fenyletylmalonamid a je účinný v podobném rozsahu jako propranolol. Dávkování: titrace od 12,5–25 mg na noc, se zvyšováním o 25–50 mg týdně, do cílové dávky 250 mg/den (někdy až 750–1 000 mg/den).

Vedlejší účinky: sedace, zmatenost, ataxie a nauzea, zvláště u starších nemocných, při rychlém nasazení. Chronické NÚ: deprese, hepatotoxicita, megaloblastová anémie. Nevhodná je kombinace s alkoholem nebo jinými sedativy. Nutno monitorovat jaterní funkce a krevní obraz.

■ **Propranolol + primidon:** kombinovaná terapie může být u pacientů s nedostatečnou odpovědí na jednotlivé léky účinnější než monoterapie. Je **zvýšené riziko sedace a hypotenze**; nutné pečlivé monitorování.

Alternativní a doplňkové léky

(dávkování a další detaily v tabulce 3)

■ **Topiramát:** některými doporučeními řazen do první linie, u části pacientů snižuje třes, ale je spojen s rizikem *kognitivních nežádoucích účinků, osteoporózy, ledvinových kamenů, je kontraindikovaný*

Tab. 3. Přehled farmakoterapie esenciálního třesu

Lék	Úvodní dávka	Cílová dávka	Nežádoucí účinky	Poznámky
Propranolol	10–20 mg 2× denně	60–240 mg/den	Bradykardie, únava, hypotenze, deprese	Nevhodný při astmatu, srdečních blokáдах
Primidon	12,5–25 mg na noc	250–750 mg/den	Sedace, ataxie, zmatenost, nauzea	Pomalá titrace – snižuje nežádoucí účinky
Topiramát	25–50 mg/den	200–400 mg/den	Kognitivní poruchy, úbytek váhy, parestezie	Pozor u žen v reprodukčním věku na ledvinové kameny
Gabapentin	300 mg/den	900–1 800 mg/den	Ospalost, závratě, přibývání na váze	Méně účinný, ale dobře tolerovaný
Alprazolam	0,25 mg 1–2× denně	0,5–1,5 mg/den	Sedace, závislost, kognitivní poruchy	Krátkodobé použití
Klonazepam	0,25 mg 1–2× denně	0,5–2 mg/den	Sedace, závislost, kognitivní poruchy	Alternativa k alprazolamu

v graviditě (teratogenita, zvl. rozštěpové vady).

- **Gabapentin, levetiracetam:** off-label léčba, obvykle poměrně dobře snášena, ale málo účinná.
- **Klonazepam, alprazolam** a další benzodiazepiny: mohou zmírnit zvláště třes spojený s úzkostí, ale riziko závislosti omezuje jejich dlouhodobé použití.
- **Botulotoxin:** je potenciálně účinný u třesu hlavy, hlasu nebo horních končetin, který nereaguje dostatečně na perorální léčbu. Rizikem je slabost svalů v místě aplikace. Funkčního zlepšení lze dosáhnout za předpokladu správné identifikace dominantních svalů, opatrné titrace dávek a aplikace s pomocí EMG nebo ultrazvukové navigace. Botulotoxin tedy zůstává doplněním léčby u pečlivě vybraných pacientů, nikoli rutinní modalitou (Motavasseli et al., 2024).

Stereotaktická neurochirurgická léčba ET

Hluboká mozková stimulace (Deep Brain Stimulation, DBS) je u ET indikovaná, pokud se jedná o invalidizující akční třes HK rezistentní na farmakoterapii, bez významné komorbidit (Deuschl et al., 2011). Primárním cílem je ventrální intermediální (VIM) jádro thalamu. DBS VIM je zlatým standardem v léčbě farmakorezistentního ET, počet indikací v ČR však dosud neodpovídá množství potenciálně vhodných případů. Účinné jsou i lezionální stereotaktické výkony – viz dále v rámečku 1 a v tabulce 5.

Alternativní nefarmakologická léčba ET

U pacientů s těžkým farmakorezistentním třesem a s axiálním postižením může být přínosná fyzioterapie zaměřená na zlepšení koordinace pohybů a na stabilitu při chůzi. Ergoterapeut může přispět doporučením

Tab. 4. Léky a látky akcentující fyziologický třes

Látka / léková skupina	Mechanismus akcentace
Stimulanty (kofein, teofylin, nikotin)	Stimulace CNS, zvýšení neuronální excitability
Sympatomimetika (salbutamol, efedrin, pseudoefedrin)	β-adrenergní stimulace, zvýšení svalového tonu
Antidepresiva (SSRI, TCA)	Modulace serotoninergního a noradrenergního přenosu, centrální aktivace
Lithium	Narušení iontové rovnováhy, cerebelární toxicita
Kortikosteroidy	Katabolický efekt, centrální aktivace
Amiodaron	Neurotoxicita, interakce s iontovými kanály, zvláště cerebelární
Inhibitory AChE (např. donepezil)	Zvýšení cholinergní aktivity v CNS
Valproát	I přes GABAergní účinek může indukovat tremor, patrně cerebelárního původu
Cisplatina a další cytostatika	Neurotoxicita, periferní neuropatie, cerebelární dysfunkce
Tyreotoxikóza (endogenní příčina)	Zvýšený adrenergní tonus, metabolická stimulace CNS

kompensačních pomůcek (např. těžší přístroje, zápěstní závaží). Amplitudu třesu může také snížit mechanicky navozená vibrace končetiny nebo rytmická transkutánní stimulace periferních nervů (Isaacson et al., 2020; Okelberry et al., 2024). Byla zkoušena také centrální neu-

romodulační léčba, transkraniální elektrická stimulace cerebela fázově vázaná na oscilace třesu (Schreglmann et al., 2021). Jedná se však vesměs o dosud nedostatečně ověřené postupy, které nejsou součástí doporučených léčebných algoritmů.

Rámeček 1. Neurochirurgická léčba třesu

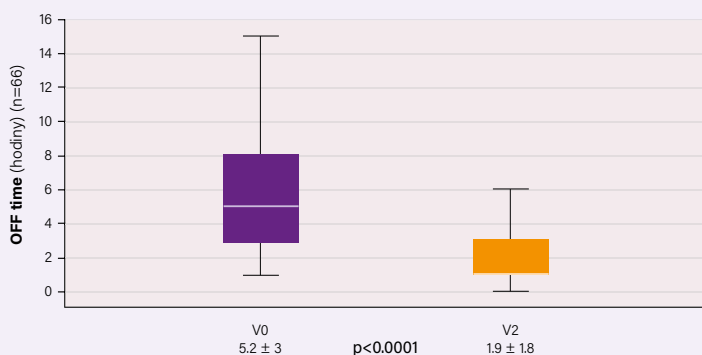
Hluboká mozková stimulace Hluboká mozková stimulace (DBS) je neurochirurgická metoda, při které jsou do specifických hlubokých struktur mozku implantovány elektrody, které jsou spojeny s podkožně umístěným neurostimátorem. Elektrody dlouhodobě stimulují vybranou mozkovou oblast vysokofrekvenčními elektrickými impulzy, a tím potlačují nebo modifikují patologickou neuronální aktivitu. Implantace DBS probíhá stereotakticky, obvykle za využití magnetické rezonance (MR), peroperačního testování a neurofyziologického monitorování. Cílové struktury pro DBS u třesu jsou: ■ ventrální intermediální jádro thalamu (VIM) – hlavní cíl u ET, alternativní cíl u izolovaného jednostranného třesu u PN, ■ globus pallidus internus (GPi) – preferovaný cíl u DT a některých forem PN s výraznou dyskinetickou složkou, ■ subthalamické jádro (STN) – hlavní cíl u PN, DBS STN ovlivňuje nejen třes, ale i rigiditu a bradykinezi; posteromedální subthalamická oblast (tzv. zona incerta) se bere jako alternativní nebo doplňkový cíl u farmakorezistentního třesu u ET a u PN. Lezionální stereotaktické výkony Lezionální stereotaktické výkony jsou nevratné destruktivní zákroky zaměřené na přesně definované mozkové struktury (u třesu jádro VIM) za účelem potlačení patologické neuronální aktivity, podílející se na vzniku třesu. Radiofrekvenční thalamotomie (RFT) je klasická metoda prováděná od 50. let 20. století u farmakorezistentního ET. Při jednostranném provedení (obvykle pro dominantní ruku) s peroperačním testováním účinku stimulace je výkon bezpečný, ale ovlivní třes pouze kontralaterálně. Dnes je indikován pouze tam, kde není dostupná jiná možnost léčby farmakorezistentního třesu (Deuschl et al., 2022). MR-navigovaná fokusovaná ultrazvuková léze (MRgFUS) je moderní minimálně invazivní postup prováděný ambulantně, bez kraniotomie a zavádění elektrod, s využitím soustředěných ultrazvukových paprsků za současné kontroly MR a s předběžným ověřením efektu reverzibilní nízkoteplotní sonifikací (zahřátím tkáně pod práh definitivní léze) (Elias et al., 2016). MRgFUS byl primárně určen pro provedení jednostranné thalamotomie u pacientů s ET, kteří odmítají nebo nemohou podstoupit DBS. Metaanalýza provedených studií ukázala dobrou účinnost s nízkým výskytem nežádoucích účinků po jednom roce od výkonu, ale s tendencí k poklesu efektu po 5 letech od výkonu (Shiramba et al., 2025). Recentně bylo v EU schváleno i oboustranné provedení výkonu (po časovém odstupu), které je však zatíženo vyšším rizikem nežádoucích účinků (většinou přechodné dysartrie a poruchy rovnováhy) (Espay et al., 2019). Jednostranná MRgFUS thalamu byla dále schválena pro registrované studie u farmakorezistentního třesu u PN (Deuschl et al., 2022).
--

Nabídněte svým pacientům s Parkinsonovou nemocí efektivní léčbu^{1,2,3}



LECIGIMON® zkracuje OFF stav i u velmi předléčené populace^{1,2,3}

Změna průměrného času stráveném v OFF stavu z výchozí hodnoty (V0) po následnou kontrolu po 6 měsících léčby (V2) ($p < 0,0001$).



Adaptováno dle Santos-Garcia D, et al. 2024.

Studie LECIPARK

prokázala, že LECIGIMON® umožňuje pacientům průměrně přidat tři extra hodiny ON času denně.

Multicentrická observační retrospektivní studie na 73 pacientech s Parkinsonovou chorobou s průměrnou délkou trvání nemoci 14,4 ± 6,3 let. Po zahájení léčby se průměrný denní OFF čas snížil z 5,2 ± 3 hodin na 1,9 ± 1,8 ($p < 0,0001$).³

Studie ELEGANCE

ukázala, že LECIGIMON® poskytuje pacientům významné a dlouhodobé snížení času stráveném v OFF stavu.

U pacientů, kteří užívali LECIGIMON®, byl průměrný počet hodin denně strávený v OFF stavu výrazně snížen od začátku studie až po následné sledování za 3–6 měsíců ($p < 0,0001$). Toto zlepšení bylo udržováno i po 6–12 měsících léčby.²

Reference:

1. Lecigimon Souhrn údajů o přípravku, datum první registrace: 8.7.2021. 2. ELEGANCE Study interim analysis, February 2025. 3. Santos-Garcia D, et al. Eur J Neurol. 2024;00:e16535.

Zkrácená informace o přípravku: Lecigimon 20 mg/ml + 5 mg/ml + 20 mg/ml intestinální gel

Indikační skupina: antiparkinsonika, dopa a její deriváty. **Složení:** 1 ml obsahuje levodopy 20 mg, carbidopy monohydrát 5 mg (odpovídá carbidopum anhydricum 4,6 mg) a entacaponu 20 mg. 47 ml (1 kazeta) obsahuje levodopy 940 mg, carbidopy monohydrát 235 mg a entacaponu 940 mg. **Indikace:** léčba pokročilé Parkinsonovy nemoci, která reaguje na léčbu levodopou a je doprovázena těžkými motorickými fluktuacemi a hyperkinezi nebo dyskinezi, pokud dostupné kombinace perorálních antiparkinsonik neposkytnou uspokojivé výsledky. **Dávkování a způsob užívání:** k intestinálnímu podání. Dávka má být titrována tak, aby se dosáhlo optimální klinické odpovědi pro konkrétního pacienta. Celková denní dávka přípravku Lecigimon je složena ze tří individuálně přizpůsobených dávek: *ranního bolusu*, *průběžné udržovací dávky* a *dálších bolusových dávek*. Lecigimon lze podávat až 24 hod/den, je-li takové podání lékařsky odůvodněno. Maximální doporučená denní dávka je 100 ml (což odpovídá 2000 mg levodopy, 500 mg monohydrátu karbidopy a 2000 mg entacaponu – viz SPC bod 4.4). **Ranní dávka:** je podávána pumpou pro rychlé dosažení terapeutické hladiny (během 30 minut). Dávka se upravuje v přírůstcích po 0,1 ml (2 mg). Celková ranní dávka je obvykle 5–10 ml, což odpovídá 100–200 mg levodopy a nemá přesáhnout 15 ml (300 mg levodopy). **Kontinuální udržovací dávka:** je podávána pumpou, aby byla udržována terapeutická hladina. Udržovací dávka se upravuje v přírůstcích po 2 mg za hodinu (0,1 ml/h) a je obvykle 0,7–5 ml za hodinu (15–100 mg levodopy za hodinu). Maximální doporučená denní dávka je 100 ml (2000 mg levodopy). **Další bolusové dávky a Titrace během převodu z kombinace levodopa/karbidopa na přípravek Lecigimon – viz SPC bod 4.3.** Lecigimon je gel pro kontinuální intestinální podání (podání do duodena nebo horního jejunu). Pro podávání přípravku smí být používána pouze pumpa Crono LECIG (CE 0476). Návod s instrukcemi pro používání přenosné pumpy je dodáván spolu s pumpou. Kazeta je určena pouze k jednorázovému použití a nesmí se používat déle než 24 hodin. Dávkovací pumpu s vloženou kazetou je možné nosit na těle až 16 hodin. Po otevření je možné kazetu používat i následující den, avšak nejdéle 24 hodin po prvním otevření. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1., glaukom s uzavřeným úhlem, těžká srdeční selhání, těžká srdeční arytmie, akutní cévní mozková příhoda, těžká porucha funkce jater, užívání neselektivních inhibitorů MAO a selektivních inhibitorů MAO typu A, feochromocytom, hypertenze, Cushingův syndrom, neuroleptický maligní syndrom (NMS) a/nebo netraumatická rhabdomyolýza, suspektní neurčené kožní léze nebo melanom v anamnéze. **Interakce:** při používání současně s následujícími léčivými přípravky je třeba opatrnosti: antihypertenziva, antidepresiva, anticholinergika, jiná antiparkinsonika, antagonisté dopaminových receptorů (některá antipsychotika, např. fenothiaziny, butyrofenony a risperidon, a antiemetika, např. metoklopramid), benzodiazepiny, isoniazid, fenytoin a papaverin mohou snižovat terapeutický účinek levodopy. **Hlavní nežádoucí účinky:** snížení tělesné hmotnosti, úzkost, deprese, insomnie, dyskineze, zhoršení Parkinsonovy choroby/ zhoršení parkinsonismu, ortostatická hypotenze, nauzea, zácpa, průjem, bolest svalů a tkání a muskuloskeletální bolest, chromaturie, infekce močových cest. Nežádoucí účinky spojené se systémem k aplikaci a s jeho zavedením do organismu – viz SPC bod 4.8. **Upozornění:** Lecigimon se nedoporučuje k léčbě polékových extrapyramidových účinků. Lecigimon podávat s opatrností pacientům s ischemickou chorobou srdeční, s těžkým kardiovaskulárním nebo pulmonálním onemocněním, bronchiálním astmatem, renálním, hepatálním nebo endokrinním onemocněním nebo s anamnézou žaludeční vředové choroby nebo konvulzí. U všech pacientů má být pečlivě sledován rozvoj změn duševního stavu, deprese s tendencí k sebevraždě a jiné závažné duševní změny. Pacienti mají být pravidelně monitorováni z důvodu možnosti rozvoje impulzivních poruch. Dopaminový dysregulační syndrom (DDS) je návyková porucha, která u některých pacientů léčených kombinací karbidopa/levodopa vede k nadměrnému užívání přípravku. **Těhotenství a kojení:** přípravek se nedoporučuje během těhotenství ani u žen ve fertilním věku nepoužívajících antikoncepci, pokud přínos pro matku nepřevažuje nad možnými riziky pro plod. V průběhu léčby přípravkem je třeba se vyvarovat kojení. **Balení na trhu:** 47 ml gelu v polypropylenové kazetě. Širší konec je opatřen pístovým uzávěrem s polyisoprenovou pryží a otvor vývodu ENFit konektoru je opatřen uzávěrem z polypropyleny. Balení obsahuje 7 kazet. **Podmínky uchování:** uchovávejte a převázejte v chladu (2 – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Datum poslední revize textu:** 5. 12. 2023. **Držitel rozhodnutí o registraci:** LobSor Pharmaceuticals AB, Kålsjögränd 10 D, SE-753 19 Uppsala, Švédsko. **Registrační číslo:** 27/480/20-C. **Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je plně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se seznáme s úplným souhrnem údajů o přípravku.**

Zastoupení v ČR:

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

STADA

Tab. 5. Srovnání neurochirurgických metod u třesu

Vlastnost / Kritérium	MRgFUS	RF thalamotomie	DBS
Invazivita	Neinvazivní	Invazivní (kraniotomie, dočasné zavedení elektrody)	Invazivní (kraniotomie, implantace elektrody + generátoru)
Reverzibilita	Ne (trvalá léze)	Ne (trvalá léze)	Ano
Možnost úpravy efektu v čase	Ne	Ne	Ano (programovatelná stimulace)
Peroperační testování účinku	Ano (test léze)	Ano (stimulace + test léze)	Ano (neurofyziologie, stimulace)
Riziko infekce	Žádné	Nízké (při kraniotomii)	Vyšší (dlouhodobé riziko infekce implantátu)
Riziko krvácení, cévní komplikace	Velmi nízké	Nízké , ale možné	Ano (např. intrakraniální krvácení)
Možnost oboustranného zákroku	Ne (dosud schválena jen unilaterálně)	Ano (s rizikem vyšších NÚ)	Ano (běžně prováděno bilaterálně)
Možnost jednodenní chirurgie	Ano (ambulantní nebo 1 den)	Ne (vyžaduje několikadenní hospitalizaci)	Ne (delší hospitalizace a péče o implantát)
Finanční náročnost	Nákladné vybavení, ale bez dalších nákladů na materiál	Levnější než DBS a MRgFUS	Vysoké náklady (implantace, výměny stimulatorů, další péče)
Dlouhodobá účinnost	Ano	Ano	Ano (dlouhodobý efekt, s možností nastavení)
Dostupnost (v ČR / EU)	V ČR t.č. nedostupná / v EU ve vybraných centrech	Dostupná ve specializovaných centrech	Dostupná ve specializovaných centrech

DBS – hluboká mozková stimulace; MRgFUS – magnetickou rezonancí navigovaný fokusovaný ultrazvuk; RF thalamotomie – radiofrekvenční thalamotomie

Akcentovaný fyziologický třes

Akcentovaný fyziologický třes (AFT) představuje zesílení normálního fyziologického třesu, který vzniká jako důsledek oscilací vznikajících ve zpětnovazebních regulačních okruzích mezi mozečkem, míšními reflexními kličkami a mechanickými vlastnostmi končetin, je však běžně u zdravých osob nepatrný. Zvýraznění tohoto třesu může být způsobeno různými provokacemi faktory, jako je úzkost, únava, hladovění, hypoglykemie, dehydratace, febrilie, hypertyreóza nebo užití některých léků a stimulantů (např. kofein, sympatomimetika) (Tab. 4). Třes je obvykle jemný, rychlý (8–12 Hz), symetrický a postihuje především ruce ve statické poloze.

Léčba se zaměřuje především na odstranění vyvolávajících příčin – např. úprava metabolických poměrů, vysazení příčinného léku nebo zmírnění stresu. V případech, kdy třes přetrvává a omezuje funkci, lze zvážit farmakoterapii, nejčastěji propranolol nebo krátkodobě anxiolytika (Elble, 2009).

Parkinsonský třes

Třes u Parkinsonovy nemoci

Klidový třes je jedním ze čtyř základních motorických příznaků Parkinsonovy nemoci (PN). Nejčastěji se jedná o klidový třes horních končetin, s frekvencí 4–6 Hz, který může být jednostranný nebo asymetrický, a často se zhoršuje při stresu či mentální zátěži. U většiny pacientů je však přítomna i posturální a akční složka třesu, nejčastěji jako tzv. reemergentní tremor, který se objevuje se zpožděním po zaujetí postury, má frekvenci blízkou klidové-

mu třesu a dobře odpovídá na dopaminergní léčbu. U menšiny pacientů se vyskytuje tzv. čistý posturální tremor – vzniká ihned po zaujetí postury, má vyšší frekvenci než klidový třes a neodpovídá na dopaminergní terapii (Dirkx et al., 2018).

Farmakologická léčba třesu u PN

Prvotní léčbou bývá dopaminergní terapie – typicky levodopa, případně agonisté dopaminu. Většina pacientů zaznamenává výrazné zlepšení třesu spolu s ostatními motorickými příznaky. Nicméně u 20–30 % pacientů je třes částečně nebo úplně rezistentní na levodopu v dávkách dostačujících pro úpravu rigidity a hypokineze (Abusair, Elsekaily et Bohlega, 2022). V těchto případech se zvažují alternativní farmaka:

- **anticholinergika** (např. biperiden) – mají efekt na třes, ale s kognitivními a vegetativními nežádoucími účinky, proto jsou nevhodná zejména u starších pacientů,
- **klozapin** – kromě svého antipsychotického účinku má u PN prokázaný účinek na třes rezistentní na levodopu, a to jak na klidový třes, tak na třes s akční složkou. Ke zlepšení třesu dochází již při nízkých dávkách (12,5–50 mg/den), bez negativního ovlivnění ostatních motorických příznaků (Friedman et al., 1997). **Pro riziko agranulocytózy je nutná registrace v národním monitorovacím systému a pravidelný hematologický monitoring** (bílý krevní obraz v prvních 18 týdnech léčby 1× týdně, pak do konce prvního roku 1× za 14 dní, po jednom roce 1× měsíčně),

- **propranolol** – má potenciální efekt na akční složku třesu, často ale jen dočasný, s omezeními a riziky uvedenými výše u ET,
- **klonazepam** a další gabaergní anxiolytika – k potlačování třesu u PN jsou nevhodná pro riziko vzniku závislosti a možné psychotické komplikace zvláště u starších pacientů s kognitivním deficitem.

Stereotaktická neurochirurgická léčba třesu u PN

DBS subthalamického jádra (STN) je účinná na všechny končetinové motorické symptomy PN včetně třesu. DBS VIM thalamu může být zvažována u pacientů s dominantním třesem bez výrazných ostatních motorických symptomů, ale i u nich je obvykle preferována DBS STN, s ohledem na předpokládaný rozvoj hypokineze a rigidity v rámci další progresse PN (Deuschl et al., 2022; Parihar et al., 2015). DBS STN umožňuje individualizované nastavení stimulace a úpravu parametrů dle vývoje onemocnění. Studie potvrzují výrazné zlepšení kvality života a dlouhodobou účinnost v redukci třesu. **Lezionální stereotaktické výkony** mají v současnosti v terapii třesu u PN omezené využití. Mohou být indikovány k jednostrannému ovlivnění těžce invalidizujícího třesu při absenci jiných možností léčby – viz dále v rámečku 1 a v tabulce 5.

Třes u atypických a sekundárních parkinsonských syndromů

Třes se může vyskytovat i u atypických parkinsonských syndromů (např. multisys-

témová atrofie, progresivní supranukleární obrna, kortikobazální degenerace), kde však je méně častý, méně výrazný a obvykle špatně odpovídá na dopaminergní terapii. V těchto případech dominuje spíše rigidita a posturální porucha, zatímco třes bývá klidový jen zřídka a často má akční komponentu.

Samostatnou entitu představuje polékový parkinsonismus, nejčastěji vyvolaný blokátory dopaminových receptorů (typicky antipsychotiky), kde se může objevit i klidový třes. Ten však nebývá izolovaný a typicky odeznívá po vysazení vyvolávající medikace. Diagnóza je klinická, opírá se o farmakologickou anamnézu, symetrický nástup příznaků a ústup po vysazení léku.

Levodopa a agonisté dopaminu mají na třes u atypických parkinsonských syndromů nízký nebo jen přechodný účinek, u polékového syndromu bývají dopaminergní léky bez efektu. V těchto případech mohou být účinná **anticholinergika** (např. biperiden), jejichž použitelnost je ale omezena na mladší pacienty, zatímco u starších osob je vysoké riziko kognitivních a vegetativních nežádoucích účinků. Zvláště při potřebě pokračovat v antipsychotické léčbě může být vhodnou volbou **klozapin**, jak pro svůj antipsychotický, tak antitremorózní účinek.

Dystonický třes a třes asociovaný s dystonií

Dystonický třes (DT) se vyskytuje v oblastech těla postižených dystonií (např. třes hlavy u cervikální dystonie). Obvykle je nepravidelného rytmu i amplitudy, často trhavého rázu, a může být vázán na určitou polohu nebo konkrétní úkon. Na rozdíl od ET se DT často vyskytuje současně s abnormálním držením nebo repetitivními svalovými kontrakcemi, odrážejícími přítomnost dystonické aktivity. DT se obvykle zhoršuje při volném pohybu, a někdy se zmírňuje při použití senzorických triků – tzv. geste antagoniste (např. když se pacient s třesem hlavy u cervikální dystonie dotkne rukou určitého místa na hlavě). Jako třes asociovaný s dystonií (TAD) se označuje výskyt třesu na jiné než dystonií postižené části těla (Bhatia et al., 2018).

Léčba DT závisí na rázu a lokalizaci dystonie. Základním přístupem u DT hlavy je aplikace botulotoxinu do vedoucích svalů dystonie,

případně u izolovaného třesu hlavy do mm. splenii capitis a mm. sternocleidomastoidei oboustranně, což může zmírnit jak dystonii, tak i přidružený třes. Podle recentní randomizované studie však botulotoxin efektivně zmírnil třes hlavy pouze u necelé třetiny pacientů, zatímco nežádoucí účinky (bolest hlavy, blokáda krku, slabost šíje, dysfagie) postihly téměř polovinu nemocných (Marques et al., 2023). Při nedostatečném účinku opakovaných aplikací botulotoxinu a při segmentovém nebo generalizovaném šíření třesu (a dystonie) přicházejí v úvahu také farmaka jako **anticholinergika**, **baclofen** nebo benzodiazepiny, ale jejich účinnost bývá omezená. U farmakorezistentního DT je vhodné zvážit **DBS**, především cílenou na globus pallidus internus, s potenciální efektivitou na třes i dystonické symptomy (Paoli et al., 2023).

Funkční třes

Funkční třes (FT) je nejčastější formou funkčních poruch hybnosti. Vyznačuje se variabilitou a distraktibilitou, často s náhlým nástupem a kolísáním tíže i rázu příznaků. Diagnóza je klinická, založená na pozitivních příznacích, jako je frekvenční a amplitudová nestabilita třesu při specifických manévrech (Serranová, 2022). Frekvence FT se často přizpůsobí rytmu vědomě prováděného pohybu druhé končetiny (tzv. entrainment), někdy FT přechodně zcela vymizí, někdy naopak pacient není schopen správně provádět volní rytmické pohyby nepostiženou končetinou (Serranová, 2022).

Teraeutický přístup u FT začíná již demonstrací účinku distrakčních manévru pacientovi, vysvětlením mechanismu vzniku příznaků a možnosti využít manévry pro fyzioterapeutem vedený nácvik cíleného potlačování třesu (Serranová et Růžička, 2014). Přínos mohou mít také psychoterapeutické metody, z nichž kognitivně-behaviorální terapie (KBT) je u funkčních poruch hybnosti nejvíce doporučovanou metodou (Epsay et al., 2025).

Cerebelární třes

Cerebelární třes vzniká v důsledku léze mozečkových struktur, zejména nucleus dentatus, a jeho výstupních drah, především dentáto-rubro-thalamické projekce. Poškození těchto struktur narušuje jemné ladění pohybů

a vede k dezinhibici thalamo-kortikální aktivity (Elble, 2009; Deuschl et al., 2001). Klinicky se cerebelární tremor projevuje jako nízkofrekvenční intenzívní třes, často doprovázený dysmetrií a ataxií. Třes převládá na proximálních svazech končetin a typicky se zhoršuje při cílených pohybech. Mezi nejčastější příčiny patří roztroušená skleróza, spinocerebelární ataxie, cévní mozkové příhody a nádory mozečku.

Léčebné možnosti jsou omezené. Farmakoterapie, jako je isoniazid, clonazepam nebo primidon, má jen malý efekt. Rehabilitace a fyzioterapie zůstávají základním přístupem. DBS VIM thalamu je většinou málo účinná a může paradoxně zhoršit ataxii.

Neuropatický třes

Neuropatický třes se vyskytuje u pacientů s periferní neuropatií, především demyelinizačního typu, např. u chronické zánětlivé demyelinizační polyneuropatie (CIDP), hereditárních neuropatií nebo amyloidózy. Mechanismus vzniku zahrnuje narušenou aferentní senzorickou zpětnou vazbu, která vede k maladaptivní centrální reorganizaci v thalamo-kortikálních okruzích (Deuschl et al., 2001). Klinicky se jedná o posturální a akční třes horních končetin, často s nestálou amplitudou.

Léčba základní neuropatie (např. imuno-modulace u CIDP) může vést ke zmírnění třesu. Farmakologické ovlivnění samotného třesu je obvykle neuspokojivé – beta-blokátory, primidon či gabapentin mají jen omezený účinek. V ojedinělých případech byl popsán pozitivní efekt DBS VIM (Růžička et al., 2003), ale výsledky jsou proměnlivé a indikace zůstává individuální.

Holmesův třes

Holmesův třes je charakteristický kombinací klidového, posturálního a intenzívního třesu končetiny s nízkou frekvencí (obvykle 2–5 Hz). Objevuje se obvykle několik týdnů až měsíců po strukturálním poškození mezencefala v oblasti nucleus ruber, se současným postižením cerebelotalamických a nigrostriálních nebo palidotalamických spojů (Elble, 2009). Nejčastější příčinou jsou cévní léze, nádory, traumata či zánětlivé procesy.

Léčba je obtížná. U části pacientů může být účinná levodopa, zejména pokud je při-

tomna nigrostriatální denervace. Jiná farmaka, jako je clonazepam nebo propranolol, mají jen omezený efekt. U refrakterních případů lze zvážit DBS (VIM nebo STN), s variabilním výsledkem (Nevrlý et al., 2020). Výběr cílové struktury by měl být veden individuální analýzou pomocí zobrazovacích a neurofyzilogických metod.

Ortostatický třes

Ortostatický třes je vzácná porucha charakterizovaná vysokofrekvenčním třesem dolních končetin (13–18 Hz), který se objevuje výhradně při stoji (Bhatia et al., 2018). Mechanismus zůstává nejasný, předpokládá se porucha v regulaci posturálních reflexů z oblasti mozkového kmene nebo mozečku. Klinicky je třes obtížně pozorovatelný, ale pacienti popisují subjektivní pocit nestability či „vibrování nohou“, které mizí při chůzi nebo vsedě.

Nejčastější formou je idiopatický ortostatický tremor, sekundární formy se mohou objevit u Parkinsonovy nemoci nebo roztroušené sklerózy.

Léčba je často neuspokojivá. Clonazepam a gabapentin jsou nejčastěji používané léky,

ale jejich účinek bývá jen částečný a dočasný. DBS není u ortostatického třesu účinná.

Palatální třes

Palatální třes se projevuje jako vertikální oscilace měkkého patra o frekvenci 1–3 Hz. Vyskytuje se ve dvou hlavních formách – symptomatický palatální třes související s poškozením dentato-olivární dráhy (např. po infarktu dolní olivy nebo mezencefala), a tzv. esenciální palatální třes, který bývá často doprovázen tinnitem a přinejmenším v části případů se předpokládá funkční podklad (Elble, 2009).

Léčba je obtížná. Clonazepam a valproát mohou vést ke zmírnění příznaků, ale jejich efekt je často neúplný. Injekce botulotoxinu do svalů měkkého patra může být účinná, ale bývá spojena s rizikem dysfagie a poruch artikulace.

Třes u Wilsonovy nemoci

Třes je častým projevem pohybového postižení u neurologické formy Wilsonovy nemoci (WN). Patofyziologicky souvisí s ukládáním mědi v bazálních gangliích a mozečku. Třes má variabilní podobu klidového i akčního

třesu, často myoklonického rázu. Typický je pomalý nepravidelný třes HK připomínající plácání křídel („wing-beating“).

Základem léčby WN je chelatační terapie (D-penicilamin, trientin) a zinek, který snižuje absorpci mědi. Úspěšná včas zahájená léčba základní metabolické poruchy vede i ke zmírnění až vymizení pohybových projevů včetně třesu. Symptomaticky lze případně navíc vyzkoušet anticholinergika nebo botulotoxin. V ojedinělém případě těžkého třesu u WN byl zaznamenán příznivý účinek zolpidemu (Maciel et al., 2019). U farmakorezistentního třesu lze zvážit DBS cílenou na VIM thalamu nebo na STN (Low et al., 2019).

Závěr

Třes je heterogenní porucha s různými podkladovými mechanismy a klinickými projevy. Správná syndromologická klasifikace třesu a diferenciální diagnostika onemocnění jsou klíčové pro volbu vhodné terapie. Zatímco farmakoterapie zůstává první linií léčby, pokročilé nefarmakologické metody, jako je DBS, mohou být účinné u pacientů s nedostatečnou nebo komplikovanou odpovědí na medikaci.

LITERATURA

1. Abusir AH, Elsekaily W, Bohlega S. Tremor in Parkinson's Disease: From Pathophysiology to Advanced Therapies. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements*. 2022;12(1):29.
2. Bhatia KP, Bain P, Bajaj N, et al. Consensus Statement on the classification of tremors. from the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society. *Movement Disorders*. 2018;33(1):75–87.
3. Deuschl G, Antonini A, Costa J, et al. European Academy of Neurology/Movement Disorder Society-European Section Guideline on the Treatment of Parkinson's Disease: I. Invasive Therapies. *Movement Disorders*. 2022;37(7):1360–74.
4. Deuschl G, Raethjen J, Hellriegel H, Elble R. Treatment of patients with essential tremor. *The Lancet Neurology*. 2011;10(2):148–61.
5. Deuschl G, Raethjen J, Lindemann M, Krack P. The pathophysiology of tremor. *Muscle and Nerve*. 2001;24(6):716–35.
6. Dirks MF, Zach H, Bloem BR, et al. The nature of postural tremor in Parkinson disease. *Neurology*. 2018 Mar 27;90(13):e1095–e1103.
7. Elble RJ. Tremor: clinical features, pathophysiology, and treatment. *Neurologic Clinics*. 2009;27(3):679–95.
8. Elias WJ, Lipsman N, Ondo WG, et al. A Randomized Trial of Focused Ultrasound Thalamotomy for Essential Tremor. *N Engl J Med*. 2016;375(8):730–9.
9. Espay AJ, Ries S, Maloney T, et al. Clinical and neural responses to cognitive behavioral therapy for functional tremor. *Neurology*. 2019 Nov 5;93(19):e1787–e1798.
10. Ferreira JJ, Mestre TA, Lyons KE, et al. MDS evidence-based review of treatments for essential tremor. *Movement Disorders*. 2019;34(7):950–8.
11. Friedman JH, Koller WC, Lannon MC, et al. Benzotropine versus clozapine for the treatment of tremor in Parkinson's disease. *Neurology*. 1997;48(4):1077–80.
12. Gironell A. The GABA Hypothesis in Essential Tremor: Lights and Shadows. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements*. 2014;4(0):254.
13. Isaacson SH, Peckham E, Tse W, et al. Prospective Home-use Study on Non-invasive Neuromodulation Therapy for Essential Tremor. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements*. 2020;10(0):29.
14. Lenka A, Jankovic J. Tremor Syndromes: An Updated Review. *Front Neurol*. 2021;12:684835.
15. Low HL, Alexander SK, Misbahuddin A, Gillett GT. Posterior subthalamic area deep brain stimulation for treatment of tremor and dystonia in Wilson's disease. *Brain Stimulation*. 2019;12(5):1304–6.
16. Maciel R, Portela DC, Xavier-Souza G, et al. Improvement of "Wing-Beating" Tremor in Wilson's Disease With High Dose of Zolpidem: A Case Report. *Movement Disorders Clin Pract*. 2019;6(7):608–9.
17. Madelein Van Der Stouwe AM, Nieuwhof F, Helmich RC. Tremor pathophysiology: lessons from neuroimaging. *Current Opinion in Neurology*. 2020;33(4):474–81.
18. Marques A, Pereira B, Simonetta-Moreau M, et al. Trial of Botulinum Toxin for Isolated or Essential Head Tremor. *N Engl J Med*. 2023;389(19):1753–65.
19. Motavasseli D, Delorme C, Bayle N, et al. Use of Botulinum Toxin in Upper-Limb Tremor: Systematic Review and Perspectives. *Toxins*. 2024;16(9):392.
20. Nevrlý M, Krahulík D, Otruba P, et al. Treating Holmes tremor with deep brain stimulation. *Neurol. praxi*. 2020;21(2):159–61.
21. Okeberry T, Lyons KE, Pahwa R. Updates in essential tremor. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2024;122:106086.
22. Paoli D, Mills R, Brechany U, et al. DBS in tremor with dystonia: VIM, GPI or both? A review of the literature and considerations from a single-center experience. *J Neurol*. 2023;270(4):2217–29.
23. Parihar R, Alterman R, Papavasiliou E, et al. Comparison of VIM and STN DBS for Parkinsonian Resting and Postural/Action Tremor. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements*. 2015 Jul 6;5:321.
24. Růžicka E, Holý P. Klinická klasifikace třesu. *Neurol. praxi*. 2020;21(6):428–32.
25. Růžicka E, Jech R, Zárubová K, et al. VIM thalamic stimulation for tremor in a patient with IgM paraproteinaemic demyelinating neuropathy. *Movement Disorders*. 2003;18(10):1192–5.
26. Schreglmann SR, Wang D, Peach RL, et al. Non-invasive suppression of essential tremor via phase-locked disruption of its temporal coherence. *Nat Commun*. 2021;12(1):363.
27. Serranová T. Funkční poruchy hybnosti. *Neurol. praxi*. 2022;23(5):348–54.
28. Serranová T, Růžicka E, Roth J. Funkční poruchy hybnosti. *Ces Slov Neurol Neurochir*. 2014;77(110(3)):270–86.
29. Shiramba A, Lane S, Ray N, et al. Efficacy and Safety of Magnetic Resonance-Guided Focused Ultrasound Thalamotomy in Essential Tremor: A Systematic Review and Meta-analysis. *Movement Disorders*. 2025 Jun;40(6):1020–1033.
30. Skovranek M. Farmakologická léčba trasu. *Neurol. praxi*. 2020;21(6):439–42.
31. Zesiewicz TA, Elble RJ, Louis ED, et al. Evidence-based guideline update: Treatment of essential tremor: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2011;77(19):1752–5.

Syndrom neklidných nohou Parkinsonova nemoc



Kontinuální uvolňování účinné látky¹
Dobrá tolerance u pacientů s PN nezávisle na věku²
Nízká míra dyskinezí u pacientů s PN³

Zkrácená informace o přípravku: Neupro® 1 mg/24 h, 2 mg/24 h, 3 mg/24 h, 4 mg/24 h, 6 mg/24 h, 8 mg/24 h transdermální náplast. Neupro je tenká transdermální náplast maticového typu. Náplasti Neupro uvolní 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 6 mg nebo 8 mg rotigotinu za 24 hodin. **Indikace:** Syndrom neklidných nohou: Neupro je indikováno k symptomatické léčbě středně těžkého až těžkého idiopatického syndromu neklidných nohou (RLS - Restless Legs Syndrome) u dospělých. **Parkinsonova nemoc:** Neupro je indikováno jako monoterapie k léčbě projevů a příznaků časného stádia idiopatické Parkinsonovy nemoci (tj. bez levodopy) nebo v kombinaci s levodopou, tj. v průběhu nemoci až do pozdních stádií, kdy se účinek levodopy ztrácí nebo přestává být konzistentní a nastávají fluktuace terapeutického účinku (fluktuace na konci dávky nebo „on/off“ fluktuace). **Dávkování:** Syndrom neklidných nohou: Jednotlivá denní dávka má začínat na 1 mg/24 h. V závislosti na individuální odpovědi pacienta je možné dávku týdně navyšovat o 1 mg/24 h od až do maximální dávky 3 mg/24 h. Potřeba pokračování léčby se má přehodnotit každých 6 měsíců. Neupro se má vysazovat postupně. Denní dávka se má snižovat o 1 mg/24 h, nejlépe každý druhý den, dokud nedojde k úplnému vysazení přípravku Neupro. Při tomto postupu nebyl zatím pozorován tzv. rebound fenomén (zhoršení původních příznaků po ukončení léčby). **Pacienti s časným stádiem Parkinsonovy nemoci:** Jednotlivá denní dávka má začínat na 2 mg/24 h, poté se zvyšovat v týdenních přírůstcích o 2 mg/24 h na účinnou dávku až do maximální dávky 8 mg/24 h. Dávka 4 mg/24 h může být účinnou dávkou u některých pacientů. U většiny pacientů se účinné dávky dosahuje během 3 nebo 4 týdnů při dávkách 6 mg/24 h nebo 8 mg/24 h. Maximální dávka je 8 mg/24 h. U většiny pacientů se účinné dávky dosahuje během 3 až 7 týdnů při dávkách 8 mg/24 h až do maximální dávky 16 mg/24 h. Neupro se má vysazovat postupně. Denní dávka se má snižovat o 2 mg/24 h, nejlépe každý druhý den, dokud nedojde k úplnému vysazení. **Zvláštní skupiny pacientů:** Opatrnost se doporučuje u pacientů se závažnými jaterními poruchami, u kterých může dojít ke snížení clearance rotigotinu. Neočekávaný nárůst hladiny rotigotinu se může objevit v případě akutního zhoršení funkce ledvin. Neexistuje žádné relevantní použití přípravku Neupro u pediatrické populace u Parkinsonovy nemoci. Bezpečnost a účinnost rotigotinu u dětí a dospívajících nebyly ještě stanoveny, nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování u dětí s RLS. **Způsob podání:** Náplast se aplikuje na čistou, suchou, intaktní, zdravou kůži. Je třeba se vyvarovat opakované aplikaci na stejné místo v průběhu 14 dnů. Neupro se nesmí umístit na kůži, která je červená, podrážděná nebo poškozená. Náplast se nesmí stíhat na kusy. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na rotigotin nebo kteroukoliv pomocnou látku, zobrazovací pomocí magnetické rezonance (MRI) nebo kardioverzi. Je známo, že agonisté dopaminu způsobují posturální/ortostatickou hypotenzi, a proto je doporučováno sledování krevního tlaku. Pacienti se závažným kardiovaskulárním onemocněním je nutno se tázat na příznaky synkopy a presynkopy. V případě ospalosti, náhlého usnutí musí lékař zvážit snížení dávky či ukončení terapie. Pacienti mají být pravidelně monitorováni z důvodů možnosti rozvoje impulzivních poruch a souvisejících poruch včetně dopaminového dysregulačního syndromu. Byly zaznamenány impulzivní poruchy jako patologické hráčství, zvýšené libido, hypersexualita, nutkavé utrácení nebo nakupování, záchvatovitě a nutkavě přejídání a dále abnormální myšlení a chování a periferií edém. U některých pacientů byl pozorován dopaminový dysregulační syndrom při léčbě rotigotinem. Při náhlém vysazení dopaminergní terapie byly hlášeny symptomy naznačující neuroleptický maligní syndrom a byly hlášeny symptomy svědčící o syndromu z vysazení agonisty dopaminových receptorů (například bolest, únava, deprese, pocení a úzkost), proto se doporučuje vysazovat léčbu postupně. Byly hlášeny fibrotické komplikace po dopaminergních látkách odvozených z ergotaminu, není známo, zda i jiní antagonisté dopaminových receptorů je mohou způsobovat. Neuroleptika podávaná jako antiemetika by neměla být podávána pacientům užívajícím agonisty dopaminu. Oftalmologické sledování se doporučuje v pravidelných intervalech nebo v případě výskytu abnormalit vidění. Náplast nemá být vystavována vnějším teplem nebo zdrojem. V místě reakce se mohou objevit kožní reakce, místo aplikace je třeba denně obměňovat, objeví-li se reakce, které trvají, jsou závažné nebo se šíří mimo místo aplikace, je třeba zhodnotit léčbu. Při celkové kožní reakci (např. alergická vyrážka včetně erytému, makulární a papulární vyrážky nebo pruritu) se musí léčba ukončit. V klinických studiích byl pozorován výskyt periferií edému. Neupro obsahuje disociční sodný, siřičitan může u citlivých pacientů způsobit alergické reakce zahrnující anafylaktické příznaky a život ohrožující nebo méně závažné astmatické příhody. U pacientů s Parkinsonovou nemocí byly sledovány dopaminergní nežádoucí účinky (halucinace, dyskineze, periferií edém), které byly obecně vyšší při podávání přípravku Neupro v kombinaci s L-dopou. Příležitostně byly po zahájení léčby nebo postupném zvyšování dávky rotigotinu hlášeny dystonické reakce včetně dystonie, abnormálního držení těla, torticollis a pleurotonu (Pisa syndrom). Přestože dystonické reakce mohou být příznakem Parkinsonovy nemoci, tyto příznaky se u některých z těchto pacientů zlepšily po snížení dávky nebo vysazení rotigotinu. Pokud se objeví dystonická reakce, je třeba přehodnotit režim dopaminergní medicíny a zvážit úpravu dávky rotigotinu. U pacientů se syndromem neklidných nohou se může objevit augmentace. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Neupro se nemá používat v těhotenství, ženy ve fertilním věku mají po dobu léčby používat účinnou antikoncepci a kojení má být přerušeno. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Rotigotin může mít výrazný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. **Interakce:** Předpokládá se, že antagonisté dopaminu, jako jsou neuroleptika (např. fenothiaziny, butyrofenony, thioxanteny) nebo metoklopramid, mohou snižovat účinnost přípravku Neupro. Je třeba postupovat opatrně v případě, že pacienti užívají sedativní léčivé přípravky nebo jiné léčivé přípravky tlumící činnost CNS (např. benzodiazepiny, antipsychotika, antidepresiva) nebo alkohol v kombinaci s rotigotinem. **Nežádoucí účinky: Syndrom neklidných nohou: Velmi časté:** bolest hlavy, nauzea, reakce v místě aplikace (včetně erytému, pruritu, podráždění, vyrážky, dermatitidy, vezikul, bolesti, ekzému, zánětu, otoků, ztráty barvy, papul, exfoliace, urtikarie a hypersenzitivit), astenické stavy (včetně únavy, astenie a malátnosti); **Časté:** hypersenzitivita, která může zahrnovat angioedém, edém jazyka a rtů, spánkové ataky/náhlý nástup spánku, poruchy sexuality (vč. hypersexualita a zvýšení libida), insomnie, porucha spánku, abnormální sny, impulzivní poruchy (vč. patologického hráčství, stereotypie/nutkavého jednání, záchvatovitěho přejídání/poruch příjmu potravy, nutkavého nakupování, somnolence, hyperperze, dyspepsie, pruritus, dráždivost, periferií edém. **Parkinsonova nemoc: Velmi časté:** somnolence, závrať, bolest hlavy, nauzea, zvracení, reakce v místě aplikace (včetně erytému, pruritu, podráždění, vyrážky, dermatitidy, vezikul, bolesti, ekzému, zánětu, otoků, ztráty barvy, papul, exfoliace, urtikarie a hypersenzitivit); **Časté:** poruchy vnímání (včetně halucinace, vizuální a sluchové halucinace, bludů), insomnie, poruchy spánku, noční můry, abnormální sny, nutkavé poruchy (včetně patologického hráčství, stereotypie/nutkavého jednání, záchvatovitěho přejídání/poruch příjmu potravy a nutkavého nakupování), poruchy vědomí (včetně synkopy, vazovagální synkopy, ztráty vědomí), dyskineze, posturální dyskineze, letargie, palpitace, ortostatická hypotenze, hypertenze, škytávka, zácpa, sucho v ústech, dyspepsie, erytém, hyperhidroza, pruritus, periferií edém, astenické stavy (včetně únavy, astenie, malátnosti), snížení tělesné hmotnosti, pád. **Uchovávání:** Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C. **Dostupné velikosti balení:** Neupro 1 mg/24 h – 7 náplasti, Neupro 2 mg/24 h – 7 a 28 náplasti, Neupro 3 mg/24 h, Neupro 4 mg/24 h, Neupro 6 mg/24 h a Neupro 8 mg/24 h – 28 náplasti. **Držitel rozhodnutí o registraci:** UCB Pharma S.A., Allée de la Recherche 60, Brusel, Belgie. **Reg. čísla:** EU/1/05/331/038; EU/1/05/331/001; EU/1/05/331/002; EU/1/05/331/049; EU/1/05/331/005; EU/1/05/331/008; EU/1/05/331/011. **Datum revize textu:** 31. 7. 2024. Výdej léčivé přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravky jsou hrazeny z prostředků ZP. Podrobné údaje najdete v Souhrnu údajů o přípravku.

Literatura: 1. Neupro® Souhrn údajů o přípravku, datum poslední revize textu: 31. 7. 2024. 2. Oertel W, et al. Parkinsonism Relat Disord. 2013 Jan;19(1): 37-42. 3. Giladi N, et al. Park & Rel disorders. 2014 Dec; 20(12):1345-1351; **Zkratky:** AD - dopaminergní agonista, PN - Parkinsonova nemoc.

Léčba RS šitá na míru: Ocrelizumab mezi průkopníky individualizované expozice?

MUDr. Dominika Šťastná, Ph.D.^{1,2}

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

²Registr ReMuS, ReMuS, nadační fond, Praha

Léčba roztroušené sklerózy postupuje v posledních letech mílovými kroky. Jedním z nejnovějších trendů je individualizace expozice chorobu-modifikujícím lékům. Dostupné důkazy ukazují, že pacienti s vyšší expozicí ocrelizumabu mají nižší riziko potvrzené progresy disability než ti s nižší expozicí. Zároveň se však ukazuje, že u stabilních pacientů může individuálně prodloužený dávkovací interval pomoci snížit riziko nežádoucích účinků a celkovou léčebnou zátěž. Personalizace dávkování se proto jeví jako potenciálně slibná budoucí strategie ke zlepšení dlouhodobých výsledků léčby. Tento přístup však musí být opatrný a je při něm klíčový pečlivý monitoring a pravidelné přehodnocování postupu.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, ocrelizumab, účinnost, bezpečnost, prodloužený dávkovací interval, chorobu-modifikující terapie, expozice, potvrzená progresie nemoci.

Tailored MS care: ocrelizumab among the pioneers of exposure-based treatment?

Multiple sclerosis treatment has advanced rapidly in recent years. One of the emerging trends is the individualisation of exposure to disease-modifying therapies. Available evidence indicates that patients with higher ocrelizumab exposure have a lower risk of confirmed disability progression compared to those with lower exposure. At the same time, it has been observed that in clinically stable patients, individually extended dosing intervals may help reduce the risk of adverse events and overall treatment burden. Personalised dosing thus appears to be a promising strategy for improving long-term outcomes. However, this approach requires careful monitoring and regular reassessment.

Key words: multiple sclerosis, ocrelizumab, efficacy, safety, extended interval dosing, disease-modifying therapy, exposure, confirmed disease progression.

Terapeutické milníky

Jen málokterý obor medicíny se v posledních dekádách rozvíjí tak překotně jako neuroimunologie. Možnosti léčby roztroušené sklerózy (RS) a s nimi i prognóza pacientů se od 90. let minulého století změnila k nepoznání. Klíčovými byly několik zlomů. Zcela zásadní byl samozřejmě příchod první chorobu-modifikující terapie (disease-modifying treatment – DMT), interferonu beta (The IFNB Multiple Sclerosis Study Group 1993), v roce 1996. Dalším zlomem byl první zástupce vysoce účinné DMT (high-efficacy DMT – HE-DMT) natalizumab (Polman

et al., 2006), který se do našich končin oficiálně dostal v roce 2008. Ve stejném roce se pak na imunopatologické výsledky RS vedle T-lymfocytů dostaly i B-lymfocyty. Svoji účinnost v této populaci totiž prokázala v klinických pokusech první DMT cílící na molekulu CD20 na povrchu B-lymfocytů – rituximab (Hauser et al., 2008).

První zpráva o účinnosti ocrelizumabu, humanizované monoklonální anti-CD20 protilátky, přišla v roce 2010. V roce 2017 pak analýza dvou klinických studií fáze tři – OPERA I a OPERA II – potvrdila snížení ročního výskytu relapsů (Annualised Relapse Rate – ARR) o 47 %

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

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2025;26(4)332-336

<https://doi.org/10.36290/neu.2025.059>

Článek přijat redakcí: 2. 6. 2025

Článek přijat k publikaci: 23. 7. 2025

MUDr. Dominika Šťastná, Ph.D.

dominika.stastna@vfn.cz

a zpomalení progresu postižení o 33 % po 96 týdnech terapie ve srovnání s interferonem beta-1a (Hauser et al., 2017). Následně došlo i na klinickou studii fáze tři potvrzující superiorní efekt ocrelizumabu proti placebo u pacientů s primárně progresivní RS (PPRS) – ORATORIO. Relativní riziko progresu disability po 24 týdnech bylo sníženo u skupiny léčené ocrelizumabem oproti placebo o 29,6 % (Montalban et al., 2017). Ocrelizumab se tak v roce 2018 stal nejen první schválenou léčbou zaměřenou primárně na ovlivnění B-lymfocytů u pacientů s RRRS v České republice (ČR), ale i první hrazenou DMT pro pacienty s PPRS. Další průkopnický moment ocrelizumabu nastal v roce 2022, kdy se ocrelizumab stal první HE-DMT hrazenou v ČR u pacientů s RRRS již po první dokumentované a zaléčené atace, a to v případě přítomnosti negativních MR prognostických markerů (T1 gadolinium enhancující léze a/nebo infratentoriální léze a/nebo spinální léze). Na Slovensku jsou však bohužel zatím u terapeuticky naivních pacientů s RRRS úhradová kritéria poměrně restriktivní. Vyžadovány jsou minimálně dvě invaliditu způsobující zaléčené ataky za rok a současná přítomnost MR aktivity (gadolinium enhancující léze a/nebo signifikantní nárůst počtu T2 lézí). Věříme však, že se do budoucna podaří rozšířit dostupnost této terapie pro širší spektrum pacientů v počátku nemoci i u našich sousedů. Právě terapeuticky naivní pacienti totiž mohou z časného nasazení vysoce účinné léčby nejvíce profitovat (Šťastná, Seňavová et Horáková, 2024; NIH 2024).

Jaký bude další zlom v terapii RS? Trendem napříč obory je personalizovaná medicína. Bude se týkat i personalizace dávkování a intervalů mezi podáváním DMT? Prodloužený dávkovací interval za účelem zvýšení bezpečnosti terapie se již v praxi aplikuje u natalizumabu (Toorop et al., 2024), dávkování založené na hmotnosti je pak standardem u kladribinu (Giovannoni et al., 2010). Stane se standardem i prodloužení dávkovacího intervalu u ocrelizumabu (Novak et al., 2024)? Nebo se ocrelizumab dokonce stane průkopníkem v řízení léčby s ohledem na sérovou koncentraci a nutnost intenzity terapeutického zásahu v kontextu individuálních rizik?

Léčba šitá na míru

Nejstarší ze zástupců anti-CD20 terapie používaný (v ČR off-label) u RS je rituximab,

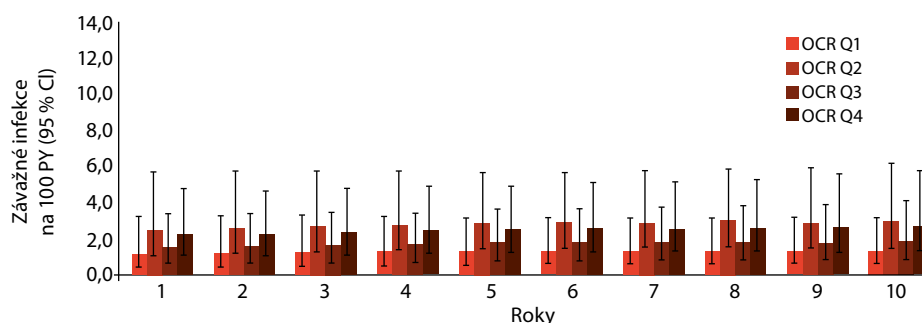
jehož přínosy v této indikaci byly známy již v roce 2008. Původně se však jedná podobně jako u řady dalších DMT o lék využívaný primárně hematologem. Při terapii B buněčných lymfomů je využíván např. v rámci režimu R-CHOP a dávkování je zde primárně řízeno plochou tělesného povrchu. Jako důležitý faktor farmakokinetiky a klinické odpovědi se však ukázalo i pohlaví nebo věk a individualizované dávkování je zde standardem (Morrison, 2021).

První oficiálně schválená monoklonální protilátka proti molekule CD20 v terapii RS, ocrelizumab, je dnes standardně podávána ve fixním dávkování (600 mg intravenózně nebo 920 mg subkutánně každých šest měsíců), tedy bez zohlednění povrchu těla, pohlaví, hmotnosti či jiných proměnných. Rostoucí množství důkazů nicméně naznačuje, že míra expozice tomuto léčivu – tedy koncentrace léčiva v organismu v čase – významně ovlivňuje terapeutickou odpověď. V roce 2023 byla publikována rozsáhlá post-hoc farmakokineticko-farmakodynamická analýza zahrnující data z klinických studií OPERA I, OPERA II a ORATORIO. Do analýzy bylo zahrnuto celkem 1 707 pacientů s RRRS i PPRS a hodnocenými parametry byla jak souvislost expozice ocrelizumabu s účinností, tak s bezpečností terapie. Analýza sice neprokázala rozdíly v ARR napříč skupinami s různou expozicí ocrelizumabu, potvrdila však, že pacienti s vyšší expozicí (tj. s vyšší hodnotou průměrné sérové koncentrace v prvních 96 týdnech léčby) měli signifikantně nižší riziko potvrzené progresu disability (měřeno jako 24týdenní potvrzená progresu – Confirmed Disease Progression – CDP). Konkrétně riziko CDP u pacientů ve čtvrtém kvartilu expozice (nejvyšší průměrné sérové koncentrace) bylo o 26 % nižší než u pacientů v prvním kvartilu (nejnižší průměrné séro-

vé koncentraci ocrelizumabu). Tento příznivý účinek vyšší expozice na zpomalení progresu disability přetrvával i po zohlednění vstupních demografických a klinických charakteristik (věk, pohlaví, výchozí hodnota Expanded Disability Status Score – EDSS, anamnéza relapsů apod.), což naznačuje, že pozorovaný vztah není dán jen vlivem těchto faktorů, ale skutečně souvisí s koncentrací léčiva v těle. Z farmakodynamického pohledu byla vyšší expozice spojena s rychlejší a hlubší deplecí periferních CD19 B-lymfocytů a zároveň u nich byla pozorována delší doba do repopulace v periferní krvi. Snad ještě důležitější než efektivita, je však bezpečnost terapie. Analýza hodnotila výskyt závažných nežádoucích událostí (infekcí, malignit, úmrtí...) a jejich výskyt se mezi jednotlivými kvartily expozice signifikantně nelišil. Poměr přínosu a rizik se tak zdá být u vyšších hladin léčiva příznivý, což je důležitý argument pro případné úvahy o individualizaci dávkování (Hauser et al., 2023).

Naprosto odlišnou otázkou je však bezpečnost dlouhodobá. A tu, s ohledem na expozici ocrelizumabu, hodnotili autoři posterového sdělení prezentovaného na letošním kongresu Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ACTRIMS). V této analýze byli pacienti z klinických studií OPERA I a II rozděleni podle kvartilů průměrné sérové koncentrace ocrelizumabu během prvních 96 týdnů léčby, obdobně jako ve výše uvedené studii. Parametry však byly hodnoceny ve více než desetiletém období. A ani v tomto horizontu nedošlo ve skupině s nejvyšší expozicí ocrelizumabu k signifikantnímu zvýšení výskytu závažných infekcí ve srovnání s pacienty s expozicí nejnižší (rate ratio pro čtvrtý kvartil vs. první kvartil bylo 1,9; 95% CI 0,89–4,37; $p = 0,097$) (Obr. 1). Co se dlouhodobé efektivity týče, pacienti s nejvyšší expozicí

Obr. 1. Výskyt závažných infekcí dle kvartilů expozice ocrelizumabu (Bermel et al., 2025)



PY – pacientorok (Patient-Year; jeden pacient sledovaný po dobu jednoho roku); CI – konfidenční interval (Confidence Interval); OCR – ocrelizumab; Q1-4 – jednotlivé kvartily expozice (Quartils)

(horní kvartil, průměrné koncentrace ocrelizumabu $\geq 22,2 \mu\text{g/ml}$) měli po deseti letech o 40 % nižší riziko CDP ve srovnání s pacienty v nejnižším kvartilu (průměrné koncentrace ocrelizumabu $< 15,4 \mu\text{g/ml}$) (Obr. 2) (Bermel et al., 2025).

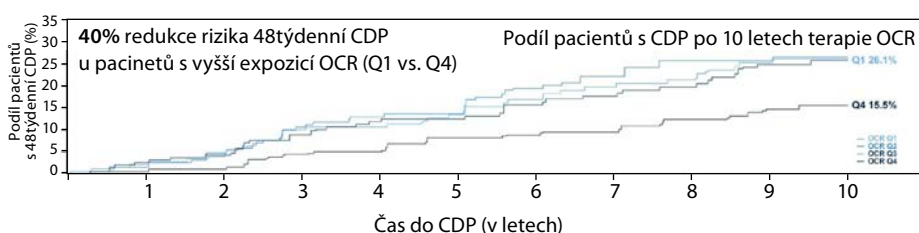
Za zmínku pak jistě stojí studie MUSETTE hodnotící efektivitu a bezpečnost vysoko-dávkovaného intravenózního ocrelizumabu (1 600 mg každých šest měsíců) u pacientů s RRRS, která vyšší efektivitu této fixní dávky ve srovnání se standardní dávkou neprokázala (Roche provides update on Phase III OCREVUS high dose study in people with relapsing multiple sclerosis), a obdobná zatím probíhající studie GAVOTTE (ClinicalTrials.gov ID NCT04548999) u pacientů s PPRS. Uvedené výsledky tak otvírají spíše úvahy stran případné personalizace dávek ocrelizumabu, ať už přímo podle naměřené sérové koncentrace léčiva, nebo s ohledem na tělesnou hmotnost nebo jiné charakteristiky.

Biomarkery jako kompas

Individualizace terapie ocrelizumabem nemusí být založena pouze na odlišném dávkování. V praxi je častěji využívanou a u stabilních pacientů běžně aplikovanou strategií tzv. prodloužený dávkovací interval (Extended Interval Dosing – EID) – typicky s odstupem 6 až 12 měsíců mezi dávkami (Novak et al., 2024). Cílem je především zvýšení bezpečnosti při zachování klinické účinnosti, zejména u pacientů vyššího věku, s komorbiditami, hypogamaglobulinemií nebo s opakovanými infekcemi.

Jedním z vodítek pro takový přístup bývá repopulace CD19+ B-lymfocytů, běžně monitorovaná v klinické praxi. Ta však vykazuje vysokou interindividuální variabilitu a její dynamika nemusí spolehlivě korelovat s relapsy ani progresí disability. Samotné sledování CD19+ lymfocytů se tak nezdá být dostatečně specifické pro rozhodování o dalším načasování dávky (Rodriguez-Mogeda et al., 2023), což podporuje potřebu širšího spektra biomarkerů. Uplatnit by se mohly například sNfL, které jsou citlivým ukazatelem neuroaxonálního poškození a odrážejí subklinickou aktivitu RS. Jejich zvýšené hodnoty mohou upozornit na nedostatečný terapeutický efekt i v době, kdy klinický obraz i MR zůstávají stabilní. Naopak

Obr. 2. Čas do výskytu 48týdenní potvrzené progresy onemocnění dle kvartilů expozice ocrelizumabu (Bermel et al., 2025)



CDP – potvrzená progresy onemocnění (Confirmed Disease Progression); OCR – ocrelizumab; Q1-4 – jednotlivé kvartily expozice (Quartils)

Obr. 3. Doporučený postup individualizovaného podávání antiCD20 terapie dle prof. Mar Tintoré (MS Summit 2025, Barcelona)

Indukční (počáteční) dávka: standardní		
Standardní dávka každých 6 měsíců tak dlouho, dokud není zánětlivá aktivita plně pod kontrolou		
Standardní dávka: každých 6 měsíců - mladší 60 let - EDSS $\leq 5,5$ - normální koncentrace IgG - bez komorbidit - RRRS	EID: do 12 měsíců - starší 60 let - EDSS $> 5,5$ - hypogamaglobulinemie - lymfopenie - bez komorbidit - progresivní RS	Ukončení léčby a monitorace - závažné infekce s hospitalizací - rekurentní infekce
Kdykoliv se objeví zánětlivá aktivita (klinická/MR/vzestup NfL), zvážit standardní dávkování, dokud není opět pod kontrolou.		

nízké nebo klesající hodnoty sNfL během léčby svědčí o efektivním potlačení aktivity nemoci (Sanchez et al., 2025).

Na druhé straně spektra stojí biomarkery potenciálního rizika infekčních komplikací, mezi nimiž bývá tradičně sledována koncentrace imunoglobulinů, především IgG. Retrospektivní francouzská studie porovnávala dvě kohorty pacientů léčených rituximabem nebo ocrelizumabem: jedna ve standardním šestiměsíčním intervalu (Lille), druhá v prodlouženém 12měsíčním intervalu (Marseille). Ve skupině s EID byl pokles IgG pomalejší a zároveň byl pozorován nižší výskyt závažných infekcí, aniž by došlo ke zhoršení účinnosti léčby (Rigollet et al., 2025). Tyto závěry však nejsou zcela v souladu s výsledky rozsáhlé post-hoc analýzy 13 klinických studií, která souvislost mezi koncentracemi IgG a výskytem závažných infekcí nepotvrdila. Naopak jako hlavní rizikové faktory se v této analýze ukázaly být: skóre EDSS $\geq 6,0$ (rate ratio 4,31), snížená koncentrace IgM (1,89), přítomnost dvou a více komorbidit (1,80) a nadváha či obezita (1,46) (Dorfuss et al., 2024). Obecně by tak predikce infekčního rizika neměla být založena pouze na hodnotě IgG, ale spíše na komplexním zhodnocení klinického profilu pacienta.

Zajímavým příkladem praktického přístupu k individualizaci dávkování je osobní

úvaha prof. Mar Tintoré. Zvažuje rozlišovat pacienty vhodné ke standardnímu dávkování každých šest měsíců a pacienty, u nichž by přicházelo v úvahu prodloužení dávkovacího intervalu až na 12 měsíců (např. starší pacienti, pacienti s EDSS $> 5,5$, hypogamaglobulinemií, lymfopenií či progresivní formou RS). Zároveň upozorňuje na potřebu návratu ke standardnímu režimu v případě nové klinické nebo MR aktivity či vzestupu sNfL, a naopak zvažuje dočasné přerušení léčby u pacientů se závažnými nebo opakovanými infekcemi (Obr. 3). Tento návrh představuje užitečný klinický rámec, jak uvažovat o individualizaci intervalu u antiCD20 léčby. Je však třeba jej vnímat jako expertní doporučení vycházející z praxe konkrétního centra, nikoliv jako oficiální konsenzus. Jeho aplikace by měla být vždy individuálně zvážena a v budoucnu bude nezbytné jeho validaci podpořit daty jak z klinických studií, tak z reálné klinické praxe.

Závěr

Léčba roztroušené sklerózy postupuje v posledních letech mílovými kroky. Jedním z nejnovějších trendů je individualizace expozice chorobu-modifikujícím lékům. Ocrelizumab se v tomto směru jeví jako jeden z hlavních kandidátů. Dostupné důkazy ukazují, že pacienti s vyšší expozicí ocrelizu-

RODINA SPOJUJE

Roche

Společně měníme RS

OCREVUS® propojuje možnost plánování rodiny s účinnou kontrolou nad onemocněním RS

OCREVUS® je vysoce účinnou léčbou (HET), která je schválena pro použití během kojení.^{1,2}

OCREVUS® se svým dlouhodobým účinkem přináší klid a léčebné pokrytí během těhotenství bez potřeby aplikace další dávky léku a zároveň nevyžaduje obnovení léčby ihned po porodu.^{1,2}

Jen ~10 minut SC 2krát ročně.¹ Uvidíme se za 6 měsíců!

Reference: 1. SPC Ocrevus (okrelizumab), datum poslední revize 13. 2. 2025. 2. Bove R et al. Presented at ECTRIMS 2024 (Oral O39).

Vysvětlivky: RS – roztroušená skleróza, SC – subkutánně.

Ženy v reprodukčním věku by měly během léčby přípravkem OCREVUS®, a ještě po dobu 4 měsíců od podání poslední dávky, používat antikoncepci. Přípravek OCREVUS® by se měl během těhotenství užívat pouze tehdy, pokud přínos pro matku převáží nad možným rizikem pro plod.¹ OCREVUS® lze užívat během kojení, a to od několika dnů po porodu.¹

Zkrácená informace o přípravku Ocrevus 300 mg koncentrát pro infuzní roztok a Ocrevus 920 mg injekční roztok

Účinná látka: okrelizumab. **Indikace:** Přípravek je indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícími formami roztroušené sklerózy s aktivním onemocněním definovaným klinicky nebo pomocí zobrazovacích metod. Přípravek je indikován k léčbě dospělých pacientů s časnou primární progresivní roztroušenou sklerózou, s ohledem na délku trvání onemocnění, stupeň disability a zobrazovacími metodami prokázanou zánětlivou aktivitu. **Dávkování a způsob podání:** Koncentrát 300 mg pro infuzní roztok a intravenózní podání (i.v.): Úvodní dávka 600 mg se podává jako dvě samostatné 300 mg intravenózní infuze v odstupu dvou týdnů. Následné dávky se podávají jako jedna 600 mg intravenózní infuze jednou za 6 měsíců. Další podrobnosti naleznete v SPC. Injekční roztok 920 mg okrelizumabu ve 23 ml s rekombinantní lidskou hyaluronidázou (rHuPH20) pro subkutánní podání (s.c.): 920 mg podávaných každých 6 měsíců subkutánní injekcí v oblasti břicha po dobu přibližně 10 minut. Úvodní dávku není třeba dělit do více podání. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku, současná aktivní infekce, pacienti v závažném imunokompromitovaném stavu, známé aktivní maligní onemocnění. **Upozornění:** Při podávání se mohou vyskytnout reakce související s infuzí u i.v. podání (IRR) nebo reakce na injekci u s.c. podání (IR). Příznaky mohou nastat v průběhu jakéhokoliv podání, ale nejčastěji během prvního podání a v průběhu 24 hodin od podání. U i.v. podání nejčastěji IRR jako je pruritus, vyrážka, urtika, erytém, iritace hrdla, bolest orofaryngu, dyspnoe, faryngeální nebo laryngeální edém, zrudnutí, hypotenze, horečka, únava, bolest hlavy, závrať, nauzea, tachykardie a anafylaxe. U s.c. podání nejčastěji IR v místě vpichu jako je erytém, bolest, otok a pruritus. Nejčastější systémové IR byly bolest hlavy a nauzea. **Hypersenzitivní reakce** se mohou u obou lékových forem projevit v průběhu jakéhokoliv podání, ale typicky se neprojevují v průběhu prvního podání. U následných podání se mohou objevit závažnější než dříve pozorované příznaky, nebo nové závažné příznaky. Pacienti se známou IgE zprostředkovanou hypersenzitivitou na okrelizumab nebo kteroukoli pomocnou látku nesmějí být tímto přípravkem léčeni. **Infekce:** okrelizumab nesmí být podáván při aktivní infekci a až do jejího odeznění. Těžce imunokompromitovaní pacienti (např. s lymfopenií, neutropenií, hypogamaglobulinemií) by neměli být tímto přípravkem léčeni. **Reaktivace viru hepatitidy B (HBV)** již byla při léčbě anti-CD20 hlášena a měla v některých případech za následek fulminantní hepatitidu, jaterní selhání a smrt. Před zahájením léčby okrelizumabem musí být proveden screening HBV podle místní praxe. Aktivní HBV je kontraindikací léčby okrelizumabem. **Případy pozdní neutropenie** byly hlášeny u s.c. formy nejméně 4 týdny po podání, většinou st. 1 a 2, v několika případech i st. 3 a 4. Při podezření na infekci je doporučeno sledování hodnot neutrofilů v krvi. **Známa aktivní malignita** je kontraindikací léčby okrelizumabem. **Léčba závažně imunokompromitovaných pacientů** nesmí být započata, dokud se stav nevyřeší. **Očkování** živými nebo atenuovanými vakcínami se v průběhu léčby a dokud nedojde k doplnění B-lymfocytů nedoporučuje. Pacienti, kteří potřebují očkování, musí svou imunizaci dokončit nejméně 6 týdnů před zahájením léčby okrelizumabem. Doporučuje se očkovat pacienty sezónními usmrcenými chřipkovými vakcínami. **Lékové interakce** se nepředpokládají, protože okrelizumab se z oběhu odstraňuje katabolismem. **Těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí používat antikoncepci během léčby přípravkem a 4 měsíce po posledním podání. Okrelizumab může být během kojení používán již pár dnů po porodu. **Nežádoucí účinky** byly nejčastěji hlášeny jako IRR, IR a infekce. **Podmínky uchovávání:** Lahvičky uchovávejte v chladničce (2°C–8°C), chraňte před mrazem a světlem. **Balení přípravku:** 10 ml koncentrátu (i.v. podání) a 23 ml injekčního roztoku (s.c. podání) v bezbarvém skleněném injekčním lahvičce. **Držitel registračního rozhodnutí:** Roche Registration GmbH, Grenzach - Wyhlen, Německo. **Registrační číslo:** EU/1/17/1231/001-3. **Datum první registrace:** 8.1.2018. **Datum vytvoření textu Zkrácené informace o přípravku:** 13.2.2025, aktuální verze SPC je dostupná na www.sukl.cz a www.roche.cz/cs/produkty-vois.html.

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se prosím seznáme s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku Ocrevus. Podrobné informace k dispozici na www.ema.europa.eu, případně na adrese: Roche s.r.o., Futurama Business Park Bld F, Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8, telefon 220 382 111.

ROCHE s.r.o., Futurama Business Park Bld F, Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8, tel.: +420 220 382 111, e-mail: prague.info@roche.com, www.roche.cz

OCREVUS®
ocrelizumab

OCREVUS®
ocrelizumab
subkutánní injekce

M-CZ-00004154

mabu mají nižší riziko konfirmované progresie disability než ti s nižší expozicí, a to bez zvýšení výskytu závažných nežádoucích účinků. Personalizace dávkování se proto jeví jako potenciálně slibná budoucí cesta ke zlepšení dlouhodobých výsledků léčby. U stabilních pacientů může individuálně prodloužený dávkovací interval pomoci snížit riziko nežádou-

cích účinků a celkovou léčebnou zátěž. Tento přístup však musí být opatrný a je při něm klíčové pečlivé monitorování průběhu léčby (včetně CD19+ lymfocytů, MR a biomarkerů, např. sNfL) a individuální přístup zohledňující další specifické charakteristiky pacienta. Pro další rozvoj těchto zatím off-label strategií budou klíčová nejen data z klinických studií,

ale také data z reálné praxe. V tomto směru hraje zásadní roli i registr ReMuS (Stastna et al., 2023), který umožňuje sledovat efektivitu a bezpečnost různých terapeutických přístupů napříč širokým spektrem pacientů včetně těch s komorbiditami, vyšším věkem či předléčených jinými imunomodulačními či imunosupresivními léky.

LITERATURA

1. Bermel R, Giovannoni G, Ladeira F, et al. Exposure-response analyses of ocrelizumab in patients with relapsing multiple sclerosis in OPERA I and II over 10 years (P100). ACTRIMS [online], 2025. Retrieved from : <https://medically.roche.com/content/dam/pdmahub/restricted/neurology/actrims-forum-2025/ACTRIMS-Forum-2025-poster-bermel-exposure-response-analyses-of-ocrelizumab.pdf> [accessed 1 June 2025].
2. Derfuss T, Bermel R, Chien-Ju L, et al. Long-term analysis of infections and associated risk factors in patients with multiple sclerosis treated with ocrelizumab: pooled analysis of 13 interventional clinical trials. *Ther Adv Neurol Disord.* 2024;17:1 0.1177/17562864241277736. DOI 10.1177/17562864241277736.
3. 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(5):416-426. DOI 10.1056/NEJMOA0902533/SUPPL_FILE/NEJM_GIOVANNONI_416SA1.PDF.
4. Hause SL, Waubant E, Arnold DL, et al. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2008;358(7):676-688. DOI 10.1056/NEJMOA0706383.
5. Hause SL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2017;376(3):221-234. DOI 10.1056/NEJMOA1601277.
6. Hauser SL, Bar-Or A, Weber MS, et al. Association of higher ocrelizumab exposure with reduced disability progression in multiple sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2023;10(2):e200094. DOI 10.1212/NXI.0000000000200094.
7. Morrison VA. Frontline therapy with R-CHOP for diffuse large B-cell lymphoma: Where have we come (or not

- come)? A Perspective. *J Geriatr Oncol.* 2021;12(2):320-325. DOI 10.1016/j.jgo.2020.09.015.
8. Národný inštitút pre hodnotu a technológií zdravotníctva, 2024. Liečivo okrelizumab (Ocrevus) na liečbu dospelých pacientov s relabujúcou formou sklerózy multiplex s neurologickým deficitom do 5,0 EDSS. [online]. 4 October 2024. Available from: https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Download/CommentAttachment/50070?utm_ [accessed 12 July 2025].
9. Novak F, Bajwa HM, Ostergaard K, et al. Extended interval dosing with ocrelizumab in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2024;30(7): 847-856. DOI 10.1177/13524585241245296.
10. Polman CH, O'Connor, Havrdova E, et al. A randomised, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine.* 2006;354(9):899-910. DOI 10.1056/NEJMOA044397/SUPPL_FILE/NEJM_POLMAN_899SA1.PDF.
11. Rigollet C, Freeman SA, Perriguet M, et al. Extended-interval dosing of rituximab/ocrelizumab is associated with a reduced decrease in IgG levels in multiple sclerosis. *Neurotherapeutics.* 2025;22(3):e00554. DOI 10.1016/J.NEUROT.2025.E00554.
12. Roche provides update on Phase III OCREVUS high dose study in people with relapsing multiple sclerosis, [online]. Available from: <https://www.roche.com/investors/updates/inv-update-2025-04-02b> [accessed 1 June 2025].
13. Rodriguez-Mogeda C, van Lierop ZYGJ, der Pol SMA, et al. Extended interval dosing of ocrelizumab modifies the re-population of B cells without altering the clinical efficacy in

- multiple sclerosis. *J Neuroinflammation.* 2023;20(1):1-17. DOI 10.1186/S12974-023-02900-Z/FIGURES/5.
14. Sanchez A, Sheng E, Eagleman S, et al. Real-world clinical utility of a multi-protein, blood-based biomarker assay for disease activity assessments in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal – Experimental, Translational and Clinical.* 2025;11(2). DOI 10.1177/20552173251331030/SUPPL_FILE/SJ-DOCX-1-MSO-10.1177_20552173251331030.DOCX.
15. Štátná D, Seňavová J, Horáková D. B lymphocyte targeted MS therapy: from theory to a decade of ocrelizumab in practice. *Neurol. praxi.* 2024;25(2):124-129. DOI 10.36290/neu.2024.011.
16. Stastna D, Drahota J, Lauer M, et al. The Czech National MS Registry (ReMuS): Data trends in multiple sclerosis patients whose first disease-modifying therapies were initiated from 2013 to 2021. *Biomed Pap Med Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2024;168(3):262-270. DOI 10.5507/BP.2023.015.
17. The ifnb multiple sclerosis study group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology.* 1993;43(4):655-661. DOI 10.1212/WNL.43.4.655.
18. Toorop, Alyssa A, et al. Prospective trial of natalizumab personalised extended interval dosing by therapeutic drug monitoring in relapsing-remitting multiple sclerosis (NEXT-MS). *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.* 2024;95(5):392-400. DOI 10.1136/JNNP-2023-332119.
19. Montalban X, et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *The New England journal of medicine.* 2017;376(3):30-31. DOI 10.1056/NEJMOA1606468.

S NÁMI SE NEZTRATÍTE
Časopis je indexován v databázi **EBSCO**

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



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 tělisky – 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

Jaké možnosti nám dnes poskytují protizáchvatové léky?

MUDr. Dana Vyskočilová

Neurologická klinika 3. LF UK a Thomayerovy nemocnice, Praha

Cenobamát (CNB) je indikovaný k přidatné léčbě fokálních záchvatů u dospělých pacientů s epilepsií bez adekvátní kontroly navzdory předchozí léčbě nejméně dvěma protizáchvatovými léky. V terapeutických dávkách účinkuje nejspíše prostřednictvím pozitivní alosterické modulace receptorů GABAA na nebenzodiazepinovém vazebném místě a také přednostní inhibicí perzistentních sodíkových proudů a posílením deaktivovaného stavu napěťově řízených sodíkových kanálů. Četné klinické zkušenosti s CNB svědčí pro vysokou účinnost ve smyslu dosažení bezzáchvatovosti, a to i u pacientů dosud farmakorezistentních. Současně se CNB zdá být lékem dobře tolerovaným s minimem nežádoucích účinků, a to i u starších pacientů. Pozornost při jeho užívání nicméně musí být věnována případným farmakokinetickým a farmakodynamickým interakcím a pozvolné titraci při zahájení léčby. Kontraindikován je u pacientů se vzácným familiárním výskytem krátkého QT intervalu. Jeho doporučené dávkování je 200–400 mg užívané v jedné denní dávce. Článek přináší dvě kazuistiky z praxe epileptologické ambulance FTN Praha.

Klíčová slova: epilepsie, cenobamát, doplňková léčba, starší pacient.

What options do anti-seizure medications provide us today?

Cenobamate (CNB) is a third generation anti-seizure medication with a dual mechanism of action indicated for the adjunctive treatment of focal-onset seizures in adult patients with epilepsy inadequately controlled despite prior treatment with at least two anti-seizure drugs. In therapeutic doses, it most likely acts through positive allosteric modulation of γ -aminobutyric acid type A (GABAA) receptors at the non-benzodiazepine binding site, as well as preferential inhibition of persistent sodium currents and enhancement of the deactivated state of voltage-gated sodium channels. Numerous clinical experiences with cenobamate testify to its high effectiveness in terms of achieving seizure freedom, even in patients who are still drug-resistant. At the same time, CNB appears to be a well tolerated drug with a minimum of adverse events, even in elderly patients. However, attention must be paid to potential pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions and gradual titration when starting treatment. It is contraindicated in patients with a rare familial occurrence of a short QT interval. Its recommended dosage is 200–400 mg/d taken in one daily dose. The article presents two case reports from the practice of the epileptology outpatient clinic of FTN Prague.

Key words: epilepsy, cenobamate, adjunctive treatment, elderly patient.

Zásady léčby epilepsie zůstávají v podstatě stále stejné a řídí se platnými epistandards. Správný výběr léku, dobře zvolená iniciační dávka a rychlost titrace, další zvyšování dávky s průběžným hodnocením

efektu a bezpečnosti až do vymizení záchvatů nebo dosažení maximální tolerované dávky (MTP). Cílem terapie epilepsie je vymizení záchvatů, což zásadně zlepšuje kvalitu života pacientů. Pokud epileptické

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(4):338–341

<https://doi.org/10.36290/neu.2025.061>

Článek přijat redakcí: 20. 5. 2025

Článek přijat k publikaci: 4. 8. 2025

MUDr. Dana Vyskočilová

dana.vyskocilova@ftn.cz

záchvaty přetrvávají, hrozí u nemocných riziko předčasného úmrtí (obecně je 2–3× vyšší než u běžné populace), výskytu psychiatrických komorbidit (anxieta, deprese) či nežádoucích účinků vyplývajících z většího množství užívaných protizáchvatových léků. Podle starších publikací dosáhneme kompenzace prvním podávaným lékem přibližně v 50 %, druhým lékem v dalších asi 15 % a třetím lékem v dalších 5 % případů; přitom zhruba 30 % pacientů je refrakterních na léčbu protizáchvatových léků (anti-seizure medications, ASM) (Kwan, 2000; Olafsson, 2005). Toto paradigma však už zcela neplatí. Na samém začátku cesty pacienta je důležité určit správně etiologii epilepsie, abychom mohli pacientovi sdělit konkrétní prognózu. Podstatné změny doznala nabídka léků proti epilepsii. Velký rozmach nastal v devadesátých letech 20. století, dnes se pohybujeme v řádu několika desítek dostupných přípravků (red 2022).

Mění se rovněž doporučení pro terapii epilepsie podle typu záchvatů. K poslední aktualizaci doporučení v Česku došlo v roce 2021, avšak spíše v souvislosti s lepší tolerancí než s větší účinností nových léků (Epistop, 2021).

Práce z roku 2007 se zaměřila na systematické přidávání léků u souboru 155 pacientů s epilepsií trvající déle než pět let, kteří předtím nebyli kompenzováni. Autoři dosáhli u 28 % pacientů stavu bez záchvatů (první lék 17 %, druhý lék 14 %, třetí lék 15 %) (Luciano, 2007). S každým dalším lékem je tedy možné dospět k určitému úspěchu.

Snášelnost nových ASMs je obvykle lepší, než v případě starších léků, avšak je potřeba si uvědomit, že se objevují také nové nežádoucí účinky, na které jsme dosud nebyli zvyklí (např. behaviorální a psychické nežádoucí účinky).

Jedním z nejnovějších přírůstků do rodiny protizáchvatových léků je cenobamát. Jeho uvedení na trh ve Spojených státech amerických bylo schváleno americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) v listopadu 2019 pod firemním názvem Xcopri a na evropský trh vstoupil v březnu 2021 po schválení Evropskou lékovou agenturou (EMA) pod názvem Ontozry. Lék má duální mechanismus účinku, předpokládá se, že v terapeutických dávkách účinkuje nejspíše prostřednictvím

pozitivní alosterické modulace receptorů GABAA na nebenzodiazepinovém vazebném místě a také přednostní inhibicí perzistentních sodíkových proudů a posílením deaktivovaného stavu napěťově řízených sodíkových kanálů (Brázdil, 2022)

Plnit si sny i přes nepřízeň osudu, kazuistika

Paní Jitka, 52 let, výška 168 cm, hmotnost 97 kg

Matka pacientky zemřela na generalizaci gynekologického karcinomu v 58 letech, přičemž prodělala ischemickou CMP v 52 letech. Otec pacientky spáchal v 45 letech sebevraždu otravou neopioidními analgetiky.

Pacientka bydlí sama, má přítele, je bezdětná, pracuje jako administrativní pracovníce, v práci je spokojená. Nikdy neměla žádnou alergickou reakci.

Ve 34 letech prodělala operaci melanomu stehna vpravo.

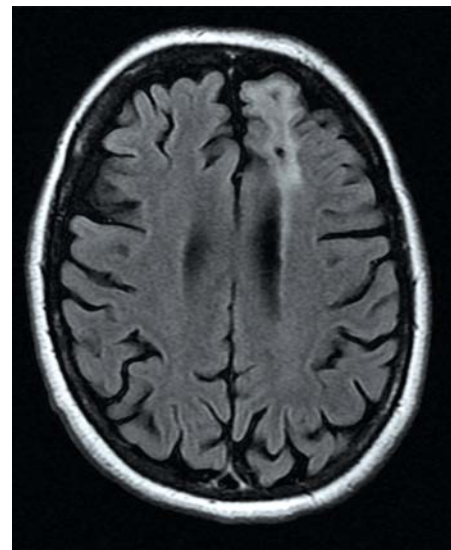
V 37 letech musela podstoupit další operaci, lymfadenektomii v oblasti pravého třísla, tehdy byla nalezena nádorová infiltrace melanomu v jedné uzlině.

V 38 letech následovala operace metastázy maligního melanomu v mozku vlevo frontálně o velikosti 6×3,5×4,5 cm. Tehdy bylo provedeno celotělové PET CT s negativním výsledkem.

V 39 letech byla hospitalizována na Neurologické klinice FTN pro nekonvulzivní epileptický status. Během epileptického statusu byla léčena VPA, LEV a PHE i.v. Domů byla propuštěna s medikací valproát 1 000 mg 1-0-1. Následně byla sledována ambulantně. Pacientka prodělala 2× fokální záchvat s poruchou vědomí (FIAS) během jednoho roku. Do medikace byl přidán lakosamid, na začátku 2×50 mg, titrace proběhla do dávky 2×150 mg, valproát zůstal ve stejné dávce 2×1 000 mg denně.

Ve 49 letech (od 6/2022) u pacientky nastalo zhoršení záchvatů. Byla opakovaně hospitalizována na Neurologické klinice FTN pro fokální epileptický paroxysmus s přechodem do BTCS. Během záchvatu byla popisována převážně tonická postura končetin, porucha řeči ve smyslu zárazu řeči, po záchvatu pacientka bývala dezorientovaná a měla oslabenou motoriku PHK.

Obr. 1. MRI paní Jitky; MRI, axiální FLAIR sekvence; zdroj Radiodiagnostické pracoviště, FTN, Praha



Pacientka své záchvaty popisovala následovně. Před záchvatem věděla, že záchvat přijde. Pociťovala tuhnutí v oblasti PHK, měla pocit, že se jí stáčí hlava doprava, což se opravdu během záchvatu stávalo. Mluvit nedokázala. Po záchvatu si stěžovala, že je velmi unavená. Záchvaty se zhoršovaly stresem, nevyspaním, úplňkem, menstruací. Menstruace byla v poslední době nepravidelná, během roku 2023 nastala v 50 letech menopauza. Je nám známo, že endogenní hormonální změny mohou ovlivnit výskyt, tíži a frekvenci záchvatů a u pacientek s epilepsií se menopauza může dostavit i v dřívějším věku (Zárubová, 2024). Frekvence těchto záchvatů byla 6× ročně.

V roce 2022 po zhoršení záchvatů byla provedena MRI mozku (T2 FSE, FLAIR a DWI a 3D T1 sekvencí) nativně a po aplikaci k. i. Byly popsány pooperační změny frontálně vlevo s gliózou a kalcifikacemi. Neprokázaná restrikce difuze. Nález stacionární. Bez nových ložisek (Obr. 1). Na EEG v roce 2022 byl abnormální nález, trvale pomalé vlny vlevo se superpozicí rychlejších aktivit s maximem F vlevo, kde byly i četnější epileptiformní grafoelementy (EPI GE), pozadí vpravo normální.

Postupně byla na kontrolách navýšena dávka lakosamidu (až na 200-0-300 mg), přidán perampnel 4 mg. Hladiny ASMs byly v terapeutickém rozmezí.

Nadále měla pacientka stavy tuhnutí a brnění PHK, které se šířily směrem k obličeji cca 2× za měsíc. V únoru 2024 byl přidán ke stávající léčbě cenobamát (Ontozry). Lék postupně titrován

tizáchvatovým lékem s vysokou účinností i u farmakorezistentních pacientů. Při správném používání by neměl být problém s jeho tolerabilitou. Důležitá je jeho pomalá titrace (12 týdnů i více) s iniciační dávkou 12,5 mg/den a navyšování dávky každé dva týdny – 25 mg/den, 50 mg/den, 100 mg/den, 150 mg/den, 200 mg/den, případně dále až do 400 mg/den pro dosažení optimálního účinku. Důvodem pro pomalou titraci je možný výskyt nežádoucích účinků. Respektování pomalé titrace je nutné při zahájení léčby z důvodu prevence rozvoje závažné hypersenzitivní reakce DRESS (rash, eozinofilie, lymfadenopatie a další systémová postižení), kterou známe i u jiných léčiv.

Současně tento lék vyžaduje od ošetřujícího lékaře znalost možných farmakokinetických a farmakodynamických interakcí (cenobamát je převážně metabolizován v játrech) a jejich respektování. K možným úpravám konkomitantní medikace již byla publikována řada doporučení (Carreño, 2024; Steinhoff, 2024). Při užívání CNB může být nutné snížit dávky fenytoinu, fenobarbitalu (a jeho proléčiva primidonu), klobazamu a podle svých zkušeností také lakosamidu.

Cenobamát a jeho metabolity jsou vylučovány primárně močí, proto se má používat s opatrností u pacientů s poruchou funkce ledvin.

Je třeba zdůraznit pozitivní přínos nových ASM včetně cenobamátu, které mají mnohem méně nežádoucích účinků, než ASM 1. a 2. generace.

Cenobamát v dostatečné dávce umožní v řadě případů nejen kontrolu záchvatů, ale i snížení ostatních ASM nebo jejich dávek. Čím dříve s přídatnou léčbou cenobamátem začneme, tím dříve můžeme získat efektivní léčbu epilepsie.

Dle svých zkušeností se cenobamát jeví jako účinný lék s dobrým bezpečnostním profilem i u seniorů (starších pacientů), nejedná se tedy o lék určený jen pro mladší a střední generaci.

LITERATURA

1. Brázdil M. Cenobamát. *Cesk Slov Neurol N.* 2022;85(5):417-420.
2. Carreño M, Gil-Nagel A, Serratos JM, et al. Spanish consensus on the management of concomitant antiseizure medications when using cenobamate in adults with drug-resistant focal seizures. *Epilepsia Open.* 2024;9:1051-1058.
3. Kwan P, Brodie MJ. Early Identification of Refractory Epilepsy. *N Engl J Med.* 2000; 342: 314–319.
4. Luciano AL, Shorvon SD. Results of treatment changes in

patients with apparently drug resistant chronic epilepsy. *Ann Neurol.* 2007;62:375-381.

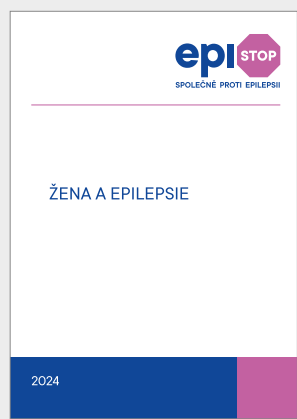
5. Olafsson E, Ludvigsson P, Gudmundsson G, et al. Incidence of unprovoked seizures and epilepsy in Iceland and assessment of the epilepsy syndrome classification: a prospective study. *Lancet Neurol.* 2005;4:627-634.
6. Redakce. Cenobamát – splní nový protizáchvatový lék očekávání neurologů? *Remedia.* 2022;32.
7. Soubor minimálních diagnostických a terapeutických stan-

dardů u pacientů s epilepsií. EpiStop 2021. Available from: https://www.epistop.cz/archiv/15_o_epistopu/492_epistandardy_2021.

8. SPC přípravku Ontozry.

9. Steinhoff BJ, Ben-Menachem E, Klein P, et al. Therapeutic strategies during cenobamate treatment initiation: Delphi panel recommendations. *Ther Adv Neurol Disord.* 2024;17:1-10.

10. Zárubová J. Žena a epilepsie. EpiStop 2024. Perimenopauza a posmenopauza. C: 127-129.



ŽENA A EPILEPSIE

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

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

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

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

Komentář k článku Richarda B. Liptona: Situational prevention: Pharmacotherapy during periods of increased risk for migraine attacks

MUDr. Rudolf Kotas, Ph.D.

Neurologická klinika LF UK a FN Plzeň

Se zájmem jsem přečetl článek Richarda B. Liptona a kol. Situační prevence: farmakoterapie během období zvýšeného rizika migrenózních atak (Lipton et al., 2024).

Autoři popisují relativně nový způsob užití gepantů, konkrétně rimegepantu, ve formě tzv. situační prevence. Podstata léčby spočívá v tom, že pacienti jsou léčeni již v interiktální fázi ještě dříve, než se začnou manifestovat první symptomy migrenózního záchvatu v období výrazně zvýšeného rizika pro vznik záchvatu. Cílem je potlačení vzniku případného očekávaného záchvatu. Jde o preventivní podání léku v období, ve kterém se u pacienta na základě jeho nebo její předchozí zkušenosti zpravidla vyvine disabilizující migrenózní záchvat (Lipton et al., 2024).

Autoři ve svém sdělení navrhuji, že situační prevence by mohla být aplikována na různé stavy, jako jsou migrenózní záchvaty v důsledku stresové životní události, víkendové migrény, záchvaty přicházející v perimenstruačním období, migrény v souvislosti se změnou časového pásma při dlouhých letech letadlem nebo v důsledku jiného spouštěče. Efekt situační prevence je doložen na třech kazuistikách, které ve stručnosti zmíním (Lipton et al., 2024).

Kazuistika 1

Třiatřicetiletá pacientka trpící na migrénu se 4 až 6 MMD (počet migrenózních dnů za měsíc) očekávala stresovou situaci v souvislosti se skládáním licenční zkoušky. V anamnéze měla jako spouštěcí faktor stres. Často zažívala disabilizující migrenózní ataky před a během zkoušek, což negativně ovlivnilo její výkon. Potřebovala absolvovat dvoudenní zkoušku bez migrenózní ataky. Byl jí předepsán rimegepant 75 mg p.o. jednou denně se začátkem den před zkouškou a pak oba dny v průběhu

zkoušky (dohromady tedy dostala tři po sobě jdoucí dávky). Po proběhlé zkoušce pacientka referovala, že situační prevence byla účinná, během celé zkoušky byla bez záchvatu.

Kazuistika 2

Šestačtyřicetiletá žena trpěla na ataky migrény, které se předvídatelně vracely každý týden v časných ranních hodinách po většinu sobot. Diagnóza migrény byla stanovena po 20. roce věku s typickým klinickým obrazem. Ataky se vyskytovaly mezi 2. a 4. hodinou ranní v sobotu a trvaly více než 4 hodiny. Doposud se léčila triptany a nesteroidními protizánětlivými léky, ale měla na ně jen částečnou odpověď a navíc se vyskytovaly vedlejší účinky jako nauzea a ospalost. Trpěla na záchvaty zpravidla ve 3 ze 4 víkendů. Byl jí předepsán rimegepant 75 mg p.o. a byla instruována, aby si vzala jednu tabletu každý pátek před spaním, případně další tabletu pro případ, že by ataka neodezněla během soboty v noci (tj. za 24 hodin po první dávce). V průběhu sledování pacientka uvedla, že léčba byla účinná ve všech třech po sobě následujících víkendech a nebyla probuzena atakami migrény v sobotu ráno. Druhou dávku rimegepantu nikdy nepotřebovala.

Kazuistika 3

Šestatřicetiletá pacientka trpěla na záchvaty migrény spojené s cestováním letadlem, při závažných životních událostech, během menses a spolehlivým spouštěčem migrenózních atak byl alkohol. Migréna byla diagnostikována ve věku 9 let opět s typickým klinickým obrazem. Mnoho let celkem úspěšně léčila ataky bolesti hlavy ibuprofenem 200 mg p.o. po třech tabletách spolu s nealkoholickým nápojem obsahujícím kofein. Během

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(4):342-344

Článek přijat redakcí: 6. 6. 2025

MUDr. Rudolf Kotas, Ph.D.

kotas@fnplzen.cz

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

**MIGRÉNA UŽ VÁŠ
ŽIVOT NEZASTAVÍ**

Dobře tolerovaná léčba pro prevenci migrény.¹

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

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

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

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

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

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

fremanezumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené dítě proto nelze vyloučit. **Fertilita:** Dostupné neklinické údaje nenaznačují vliv na fertilitu (viz bod 5.3). **Nežádoucí účinky:** Často hlášenými nežádoucími účinky léčiva byly lokální reakce v místě aplikace injekce (indurace [17 %], erytém [16 %] a pruritus [2 %]). **Hypersenzitivita a imunogenita:** Ve studiích se u 0,4 % pacientů vyvinuly protilátky (anti-drug antibodies, ADA). Měly velmi nízké titry. Bezpečnost a účinnost fremanezumabu nebyly vývojem protilátek ADA ovlivněny. **Hlášení podezření na nežádoucí účinky:** Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. **Seznam pomocných látek:** histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, sacharóza, dihydrát dinatrium-edetátu (EDTA), polysorbát 80 (E 433), voda pro injekci. **Doba použitelnosti: Inj. pero:** 3 roky, **inj. stříkačka:** 3 roky. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 °C–8 °C). Chraňte před mrazem. Předplněné injekční stříkačky nebo předplněná pera uchovávejte v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. Přípravek AJOVY lze uchovávat mimo chladničku po dobu až 7 dní při teplotě do 30 °C. Přípravek AJOVY se musí zlikvidovat, pokud se nachází mimo chladničku déle než 7 dní. Jakmile začnete přípravek uchovávat při pokojové teplotě, nevraťte jej zpět do chladničky. **Druh obalu a obsah balení:** Předplněná injekční stříkačka obsahuje 1,5 ml roztoku v injekční stříkačce ze skla typu I o objemu 2,25 ml s pístovou zátkou (z brombutylové pryže) a jehlou. Předplněné pero obsahuje 1,5 ml roztoku v injekční stříkačce ze skla typu I o objemu 2,25 ml s pístovou zátkou (z brombutylové pryže) a jehlou. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** TEVA GmbH, Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Německo. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA:** Předplněná injekční stříkačka: EU/1/19/1358/001 – 1 předplněná injekční stříkačka, EU/1/19/1358/002 – 3 předplněné injekční stříkačky. Předplněné pero: EU/1/19/1358/003 – 1 předplněné pero, EU/1/19/1358/004 – 3 předplněná pera. **DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE/AKTUALIZACE TEXTU:** Datum první registrace: 28. března 2019. Aktualizace: 03/2025. Lék je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Výdej na lékařský předpis. Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Literatura: 1. AJOVY 225 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce, AJOVY 225 mg injekční roztok v předplněném peru. SPC, aktualizace textu 03/2025. 2. Cohen-Barak, et al. Cephalalgia 2018;18:1960–1971. 3. Silberstein, et al. The impact of fremanezumab on medication overuse in patients with chronic migraine: subgroup analysis of the HALO CM study. The Journal of Headache and Pain 2020. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01173-8>. 4. Dodick DW, et al. JAMA 2018;319:1999–2008. 5. Nahas SJ, et al. Presented at: American Academy of Neurology (AAN) 2020 Annual Meeting; April 25–May 1, 2020. 6. Suchopár J. Lékové interakce antimigrenik (část 2), Remedia 2021; 31:391–397. AJO-CZ-00440

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

teva

menses, které byly spojeny s migrénou v 75 % případů, však byl efekt jen částečný. Pacientka měla nyní konkrétně obavy v souvislosti s nadcházející svatbou její sestry spojenou s pitím alkoholu v koincidenci s premenstruační fází jejího cyklu. Byl jí opět předepsán rimegepant a byla instruována, aby jej užívala jednu tabletu denně ráno počínaje jedním dnem před odjezdem na svatbu a pak každý den až do návratu ze svatby. V případě záchvatu byla instruována, aby užíla ibuprofen 600 mg a kofeinový nápoj. Pacientka referovala, že situační prevence byla úspěšná. I přes menstruaci a příležitostnou expozici vínem neměla migrenózní ataku a nepotřebovala ibuprofen s kofeinovým nápojem.

Zkušenosti těchto pacientů demonstrují potenciální okolnosti vhodné pro situační prevenci – stresová událost (zkouška), vzorec bolesti hlavy pravidelně se vracějící (bolesti hlavy v sobotu ráno), stresující událost spojená s dalšími spouštěcími faktory (svatba spojená s perimenstruačním obdobím a konzumací alkoholu).

Gepanty – malé molekuly působící jako antagonisté receptoru pro calcitonin gene-related peptid (CGRP) jsou jedinou lékovou skupinou účinnou jak pro akutní, tak pro

preventivní léčbu. Vzhledem k jejich duální schopnosti léčit akutně migrenózní záchvat i působit profylakticky se jeví být ideální pro krátkodobou prevenci obdobnou miniprofylaxi, jak ji známe v případě menstruační migrény. Situační prevence by tedy mohla být dobrým léčebným postupem.

Je třeba si však uvědomit, že definování zvýšeného rizika migrenózního záchvatu je obtížné, protože je velmi různé mezi pacienty. U některých toto riziko připadá v úvahu jednou za rok, u jiného i vícekrát týdně. Navíc jde o velmi subjektivní ukazatel, rozhodnutí užít gepant je zcela v rukou pacienta, což vede k riziku téměř denního užívání. Zatím víme, že gepanty nejsou spojeny s rizikem medication overuse headache po dobu trvání studie. Jak je tomu však při užívání delším než 52 týdnů ukáže teprve čas (Lo Castro et al., 2021).

Rovněž zatím neznáme dobře důsledky dlouhodobého antagonismu CGRP. Klinické studie vyřadily například pacienty s nestabilními kardiovaskulárními chorobami, špatně kontrolovanou hypertenzí a s anamnézou nedávného iktu nebo infarktu myokardu. V této souvislosti stojí za zmínku studie s rimegepantem u myší, který zhoršoval ischemický iktus, snižoval kolaterální oběh a redukoval

reperfuzi (Mulder et al., 2020). I když se pohybujeme zde hodně na experimentální úrovni, přece jen by z toho měla plynout pro situační prevenci zásada uvážlivé a limitované aplikace léku se stanovením horní hranice počtu tablet za měsíc obdobně, jako to známe u akutní medikace, kde je to ovšem z důvodu rizika vzniku MOH.

V reakci na tento článek některé komentáře upozorňují, že prezentované případy nebyly dostatečně reprezentativní pro celou populaci migreniků, neboť řada migreniků již dnes užívá profylakticky jiný inhibitor CGRP. Konečně pozitivní očekávání zmíněných nemocných od této léčby mohlo vést k placebo efektu (Pellesi et al., 2024). Proto dříve než přijmeme používání situační prevence v širším měřítku, měly by být provedeny randomizované placebem kontrolované studie.

Závěrem lze konstatovat, že situační prevenci lze akceptovat pouze u pacientů s jasným a reprodukovatelným výskytem rizikové situace pravidelně vedoucí ke vzniku migrenózního záchvatu za předpokladu vyřešení výše uvedených otázek. Situační prevence by se tak mohla potenciálně stát dobrým nástrojem proti migrenózním záchvatům vznikajícím za těchto specifických okolností.

LITERATURA

1. Lipton RB, Ailani J, Mullin K, et al. Situational prevention: Pharmacotherapy during periods of increased risk for migraine attacks. *Headache*. 2024;64:859-864, doi:10.1111/head.14775.
2. Lo Castro F, Guerzoni S, Pellesi L. Safety and risk of me-

dication overuse headache in lasmiditan and second-generation gepants: a rapid review. *Drug Health Patient Saf*. 2021;13:233/240. <https://doi.org/10.2147/DHPS.S304373>.

3. Mulder IA, Li M, de Vries T, et al. Anti-migraine calcitonin gene-related peptide receptor antagonists worsen cerebral

ischemic outcome in mice. *Ann Neurol*. 2020;88(4):771-784, <https://doi.org/10.1002/ana.25831>.

4. Pellesi L, Martelletti P. Situational prevention in migraine: are we doing the right thing? *The Journal of Headache and Pain*. 2024;25:137, <https://doi.org/10.1186/s10194-024-01841-2>.

Neurologie pro praxi
www.neurologiepropraxi.cz



Hereditární spastická paraparéza typu 6 (SPG6) s fenotypickou konverzí do ALS

MUDr. Pavlína Malá, MUDr. Hana Matulová, MUDr. Olga Hübschová, prof. MUDr. Robert Rusina, Ph.D.,
MUDr. Pavel Kunc, Ph.D., MUDr. David Matyáš

Neurologická klinika LF a FN Hradec Králové

Hereditární spastické paraparézy (HSP) jsou skupinou genetických onemocnění způsobujících degeneraci centrálního motorického neuronu, zatímco amyotrofická laterální skleróza (ALS) postihuje jak centrální, tak periferní motorické neurony a má rychlejší progresi s horší prognózou. V této práci popisujeme případ pacienta se spastickou paraparézou typu 6 (SPG6), vzácnou formou HSP způsobenou mutací v genu *NIPA1*, u kterého došlo k fenotypové konverzi do ALS. Podobná konverze byla vzácně popsána i u jiných typů HSP, jako jsou SPG5 a SPG18. Tento případ naznačuje, že mezi těmito dvěma onemocněními může existovat určité patofyziologické propojení, jehož mechanismy však zůstávají nejasné a vyžadují další zkoumání.

Klíčová slova: hereditární spastické paraparézy, SPG6, gen *NIPA1*, amyotrofická laterální skleróza, fenotypová konverze, neurodegenerativní onemocnění.

Hereditary spastic paraplegia type 6 (SPG6) with phenotypic conversion to ALS

Hereditary spastic paraplegias (HSP) are a group of genetic disorders causing central motor neuron degeneration, while amyotrophic lateral sclerosis (ALS) affects both central and peripheral motor neurons, progressing more rapidly with a poorer prognosis. In this study, we present a case of spastic paraplegia type 6 (SPG6), a rare form of HSP caused by mutations in the *NIPA1* gene, that progressed to ALS. Similar phenotypic conversions have also been reported in other HSP types, such as SPG5 and SPG18. This case suggests that there may be a pathophysiological link between these two disorders, but its mechanisms remain unclear and warrant further investigation.

Key words: hereditary spastic paraplegias, SPG6, *NIPA1* gene, amyotrophic lateral sclerosis, phenotypic conversion, neurodegenerative disorders.

Úvod

Hereditární spastické paraparézy (HSP) tvoří geneticky a v o něco menší míře i klinicky heterogenní skupinu onemocnění centrálního motorického neuronu. Projevují se postupně progredující spastickou paraparézou, která vzniká degenerací axonů kortikospinální dráhy a také zadních provazců míšních.

Onemocnění poprvé popsal v roce 1880 Adolph Strümpell, detailněji pak o osm let později Maurice Lorrain, proto je také známá jako Strümpellův-Lorraineův syndrom.

Téměř o sto let později britská neuroložka Anita Harding zavedla označení HSP a rozdělila ji na formu nekomplikovanou (též čistou) a formu komplikovanou (Harding et al., 1983). Toto dělení se užívá dodnes.

U forem nekomplikovaných odpovídají klinické potíže čistě spinálnímu postižení a zůstávají omezeny pouze na dolní končetiny. Pomalu progreduje spastická paraparéza, ke které se může přidat porucha mikce pramenící z neurogenního močového měchýře. Horní končetiny postiženy obvykle nebývají, avšak

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(4):345-349

<https://doi.org/10.36290/neu.2025.047>

Článek přijat redakcí: 26. 1. 2025

Článek přijat k publikaci: 20. 5. 2025

MUDr. Pavlína Malá

pavlina.mala@fnhk.cz

pokud už tomu tak je, postižení bývá jen velmi mírné. Pseudobulbární (ani bulbární symptomatika) se ani v pozdních stádiích neobjevuje, stejně tak ani kognitivní deficit.

U komplikovaného typu HSP se ke spastické paraparéze a potížím mikčným přidávají další projevy – bývá to například ataxie, kognitivní deficit, extrapyramidová symptomatika, neuropatie, epilepsie, ale i atrofie optiku, hluchota či ichtyóza (Fink et al., 2003; Harding et al., 1983).

Je známo více než 80 genetických variant HSP. Jednotlivé podtypy HSP jsou označovány jako spastické paraparézy (SPG) a jsou klasifikovány na základě specifických genetických mutací.

Popisovány jsou všechny typy dědičnosti – autozomálně dominantní (AD) a recesivní (AR), X vázaná i mitochondriální. Až v 80 % se jedná o HSP s AD dědičností a z toho v polovině případů se jedná o onemocnění SPG4 – spastická paraparéza typu 4 s mutací v genu SPAST (Bürger et al., 2000).

SPG6 je AD dědičná a může se vyskytovat ve formě čisté i komplikované, přičemž komplikovaná forma může zahrnovat například periferní neuropatii (Du et al., 2011).

Amyotrofická laterální skleróza (ALS) je také onemocnění motorického neuronu, avšak jedná se o postižení nejen motorického neuronu centrálního, ale také periferního. Varianta s izolovaným postižením centrálního motorického neuronu, primární laterální skleróza, je vzácná a bývá vyčleňována jako samostatná jednotka. Prognóza ALS je ve srovnání s HSP dramaticky horší a nemocní většinou umírají do tří až pěti let vlivem respiračního selhání. Na rozdíl od HSP genetika v etiopatogenezi ALS nehraje tak zásadní roli. V 90 % případů se jedná o onemocnění sporadické a zbytek případů je familiárních (Schymick et al., 2007).

Uvádíme případ pacienta se vzácným syndromem SPG6 na podkladě mutace v genu *NIPA1* (non-imprinted in Prader-Willi/Angleman syndrom), s kombinací fenotypu spastické paraparézy s rozvojem klinického obrazu ALS.

Kazuistika

Nynější onemocnění

Počátkem roku 2022 jsme hospitalizovali muže narozeného v roce 1956 pro progresivní

jící poruchu hybnosti, která se vyvíjela postupně od druhé dekády života, ale s náhlým a výrazným zhoršením od podzimu roku 2022 (ve věku 62 let). Jinak byl vcelku zdravý, bez závažnějších komorbidit.

Během raného dětství nic nenavštěvovalo rozvoji neurologického onemocnění. Naučil se chodit i běhat, byl sportovně založený, na základní škole si ale sám všiml, že se pohybuje jinak než ostatní děti, méně obratně a kolem 15. roku začal chodit o berlích. Porucha chůze se potom dlouhou dobu zhoršovala jenom velmi pozvolna. Vyučil se krejčím, což svědčí o kvalitní jemné motorice rukou. Rodinu nezaložil, žil sám v bytě, byl vcelku soběstačný.

Okolo 55. roku života se začala lehce horšit i jemná motorika rukou. Od roku 2018 se pohyboval pomocí mechanického invalidního vozíku. Na podzim roku 2021 (v 65 letech) se ale hybnost dolních i horních končetin začala horšit nápadně rychle, přidala se dysartrie a dysfagie pro tuhou sousta. Nově se objevily potíže s kontrolou emocí, projevující se zachvaty situačně nepřiměřeného smíchu nebo pláče. Sfincterové funkce zůstaly zachovány.

Neurologicky řádně vyšetřován nikdy nebyl, v lékařské dokumentaci se objevoval údaj o dětské mozkové obrně.

Objektivní neurologický náález

V objektivním neurologickém nálezu byla přítomna smíšená kvadraparéza a pseudobulbární syndrom s dysartrií, lehkou dysfagií, těžkým spastickým plácem a méně i smíchem. Náález na mozkových nervách byl normální.

Horní končetiny po nastavení do Mingazziniho zkoušky pozvolna klesaly, Trömnerův jev byl oboustranně pozitivní, reflexy C5–8 byly symetricky zvýšené. Byla přítomna lehká spasticita i svalové hypotrofie, a to jak pletenců pažních, tak i drobných ručních svalů. V obou pletencích pažních byly viditelné četné fascikulace. Taxe byla mírně hypometrická při biparézě horních končetin.

Dolní končetiny byly těžce spastické, aktivní pohyb byl možný pouze na akrech nohou. Reflexy L2–S2 byly symetricky živé a oboustranně pozitivní byl Babinskiho příznak. Svaly na dolních končetinách byly povšechně hypotrofičné s prominencí tibii a viditelnými fascikulacemi ve stehenních

svalech. Byla přítomna oboustranná ataxie při paraparéze. Taktilní cití povšechně intaktní.

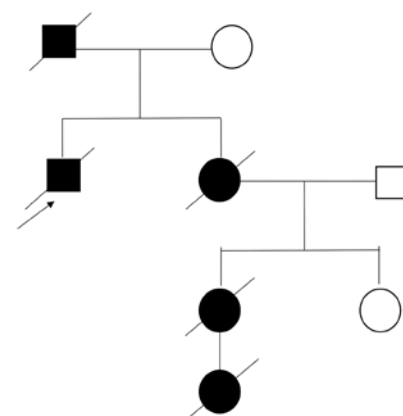
Rodinná anamnéza

Rodinná anamnéza byla zásadní. Porucha hybnosti dolních končetin byla přítomna i u sestry pacienta (1954), která začala hůře chodit přibližně ve věku 7 let, ale byla schopná běhu, lyžování, jízdy na kole, plavání. Postupně začala chodit po špičkách. Následně ve 13 letech podstoupila operaci zkrácených Achillových šlach (ve stejnou dobu byl tentýž zákrok proveden i u našeho pacienta). Porucha hybnosti se potom horšila jen velmi pozvolna. S horními končetinami žádné potíže neměla. Okolo 45. roku začala chodit s oporou francouzských holí, ale od věku 50 let je pro těžkou spastickou paraparézu odkázána na mechanický vozík.

Pacientova sestra má zdravou dceru (1977) a další dceru (1976) se spastickou paraparézou od předškolního věku, od 35. roku je pohyblivá pomocí mechanického vozíku, s horními končetinami žádné potíže nemá. Její dcera (2004) je zdravá.

Rodinnou anamnézu nemoci jsme vysledovali ještě o generaci dříve – u otce našeho pacienta. Ten v mládí žádné potíže neměl, potíže s chůzí začal po 30. roce života, kdy začal chodit o berlích, od 40 let byl pohyblivý pomocí mechanického vozíku, ale hybnost horních končetin byla celý život dobrá. O jeho rodičích, tedy prarodičích našeho pacienta, informace bohužel nemáme – rodina se neseťkávala. Opakované postižení hybnosti dolních končetin v rodině znázorňuje rodokmen (Obr. 1).

Obr. 1. Rodokmen



Vyšetřovací proces

MR mozku a krční míchy byla bez vysvětlujícího nálezu. Onkoscreening (CT trupu, hladina prostatického specifického antigenu, onkoneurální protilátky) byl negativní. Likvorologické vyšetření taktéž negativní.

Byla provedena elektromyografie, při které kondukční studie prokázaly axonální senzitivní polyneuropatii a středně těžký syndrom karpálního tunelu vlevo. Při jehlové elektromyografii byly ve svalectech horních i dolních končetin (m. *interosseus dorsalis* primus vlevo, pravý m. *deltoideus*, levý m. *tibialis anterior* a pravý m. *quadriceps femoris*) nalezeny akutní denervační změny – fibrilace i pozitivní ostré vlny a také neurogenní změny chronické – výskyt polyfazií. Kontrakční křivky byly povšechně redukovány. Ve svalectech inervovaných hlavovými nervy (pravý m. *masseter* a levý m. *mastoideus*) byly nalezeny známky chronické neurogenní léze – četné polyfázie a mírná redukce kontrakční křivky.

Elektromyograficky i klinicky nemocný splnil kritéria pro dg. ALS. Stav jsme tedy uzavírali jako ALS nasedající na chronické hereditární neurodegenerativní onemocnění, nejspíše HSP. Genetickým vyšetřením u pacienta byla následně potvrzena mutace *c.316G>A* (p.Gly106Arg) v genu *NIPA1* v heterozygotním stavu podmiňující HSP 6.

Diskuze

ALS a HSP představují dvě rozdílné neurodegenerativní jednotky, lišící se spektrem postižení motorických neuronů. ALS je charakterizována kombinovanou degenerací horních motorických neuronů (centrálních) a dolních motorických neuronů (periferních), což vede k rozmanitým příznakům, zahrnujícím spasticitu, pozitivitu pyramidových iritačních jevů, svalovou slabost, fascikulace, svalové hypotrofie či atrofie, zvýšení či snížení šlachosti-

cových reflexů. Naproti tomu HSP je omezená na progresivní dysfunkci horních motorických neuronů, což se klinicky projevuje spasticitou a slabostí dolních končetin se zvýšenými šlachookosticovými reflexy a pozitivními pyramidovými iritačními jevy.

Diagnostika ALS se neobejde bez elektromyografie, která verifikuje postižení dolního motoneuronu, odhalí známky akutních neurogenních změn, jako jsou fibrilace, fascikulace, pozitivní ostré vlny i chronických neurogenních změn. Magnetická rezonance vyloučí strukturální lézi CNS a míchy. Standardem je i vyšetření mozkomíšního moku a genetické testování.

Diagnostické metody u HSP zahrnují prodloužené nebo nevýbavné motorické evokované potenciály (MEP) při stimulaci dolních končetin, což odráží postižení centrálních motorických drah. Somatosenzorické evokované potenciály z dolních končetin (SEP) mohou mít sníženou amplitudu. Kondukční studie při elektromyografii jsou u nekomplikovaných forem HSP obvykle normální, ale u pokročilých stadií či komplikovaných forem může být přítomna axonální neuropatie. Zásadní je odebrání podrobné rodinné anamnézy a genetické testování (Uhrová Mészárosová et al., 2016).

NIPA1 gen je velmi čteně exprimován jak v neuronálních, tak epiteliálních buňkách. Přesná funkce *NIPA1* ale není zcela jasná. Zatím víme, že gen kóduje hořčičkový transportér, ale jakým způsobem by defekt právě této funkce mohl vést k degeneraci kortikospinální dráhy, jasné zatím není (Goytain et al., 2007).

Mutace *NIPA1* vede k akumulaci proteinů v endoplazmatickém retikulu (ER), která spouští jeho stres s následnou apoptózou buňky (Zhao et al., 2008). Toto se v endoplazmatickém retikulu děje prostřednictvím tzv. UPR (unfolded protein response), tj. molekulár-

ní dráhy, která odpovídá na stres ER dvojím způsobem – buď zajistí adaptaci buňky, nebo, pokud takový stres trvá dlouho, spouští apoptózu. Třetím možným patogenetickým mechanismem je inhibice signálních drah kostních morfogenetických proteinů (BMP). To je různorodá skupina proteinů mající funkci během vývoje nervové soustavy, reparačních procesů CNS, jako je reaktivní astroglóza, reparační myelinu či axonální regenerace (Hart et al., 2020). BMP proteiny jsou důležité pro správnou funkci axonů a inhibice jejich signálních drah může být jedním z patogenetických mechanismů axonální degenerace u HSP. Jako inhibitory BMP navíc fungují i další dva proteiny, jejichž mutace je s HSP spojená, a sice spartin a spastin (Tsang et al., 2009).

Prevalence AD HSP se udává mezi 0,5–5/100 000 (Ruano et al., 2014). HSP6 podminěná mutací genu *NIPA1* patří právě mezi tyto AD formy HSP. SPG6 je velice vzácný typ HSP, v evropské populaci tvoří pouze 1 % všech AD HSP (v Číně 3,6 % případů) (Klebe et al., 2016; Fu et al., 2022). SPG6 probíhá nejčastěji pod obrazem nekomplikované formy nemoci. Komplikovaných případů je 23 % a nejčastěji se ke spastické paraparéze přidává epilepsie a na druhém místě je to polyneuropatie.

Fenotypová konverze SPG6 do ALS – srovnání s publikovanými případy

Fenotypová konverze hereditární spastické paraparézy typu 6 (SPG6), způsobené mutací *c.316G>A* (p.Gly106Arg) v genu *NIPA1*, do ALS je vzácná. Dosud byly publikovány pouze dva články popisující dvě rodiny, u kterých byla konverze do ALS jednoznačně potvrzena (Martinez-Lage et al., 2012; Tanti et al., 2020).

Oba publikované případy i náš pacient sdílejí stejnou mutaci *c.316G>A* (p.Gly106Arg)

Tab. 1. Srovnání publikovaných případů SPG6 → ALS včetně našeho pacienta

Pacient	Mutace v <i>NIPA1</i>	Věk nástupu spasticity	Věk konverze do ALS	Rodinná anamnéza	Neurologické nálezy při konverzi do ALS
Martinez-Lage et al. (2012), Pacient 1	<i>c.316G>A</i> (p.Gly106Arg)	13 let	53 let	Otec s progresivními změnami osobnosti a řeči	Směšená biparéza horních končetin, zpomalení rychlých pohybů jazyka, kognitivní deficit
Tanti et al. (2020), Pacient 2	<i>c.316G>A</i> (p.Gly106Arg)	32 let	59 let	Rodinná anamnéza HSP, epilepsie a onemocnění motorického neuronu (HSP + ALS u dvou příbuzných)	Dysfonie, dysfagie, chabá paréza horní končetiny, fascikulace jazyka, živý masseterový reflex
Náš pacient	<i>c.316G>A</i> (p.Gly106Arg)	15 let	62 let	Otec, sestra a neteř se spastickou paraparézou	Těžká smíšená kvadruparéza, pseudobulbární syndrom, spastický pláč

v genu *NIPA1*, což může naznačovat určitou genetickou predispozici k fenotypové progresi. Věk nástupu spasticity se pohyboval mezi 13–32 lety, zatímco věk fenotypové konverze do ALS byl mezi 53–62 lety. Klinické projevy při konverzi zahrnovaly progresivní svalovou slabost, bulbární postižení, kognitivní deficit a také rychlou progresi motorických příznaků.

Rodinná anamnéza se mezi pacienty lišila – zatímco u jednoho pacienta (Tanti et al., 2020) byla přítomna rodinná zátěž HSP, epilepsie i onemocnění motorických neuronů (konverze HSP do ALS či koincidence těchto jednotek se vyskytovala u dvou dalších příbuzných), u dalších dvou pacientů (Martinez-Lage et al., 2012) a také u našeho pacienta se v rodině vyskytovala pouze HSP bez známek ALS. Tyto údaje naznačují, že rodinná anamnéza HSP sama o sobě nemusí být prediktorem ALS-like konverze, a že další genetické nebo epigenetické faktory mohou hrát roli v progresi onemocnění.

Fenotypová variabilita u dědičných neurodegenerativních onemocnění je dobře dokumentována a ukazuje, že v některých případech může být klinický obraz i výsledkem **současné přítomnosti dvou genetických mutací**, což je sice vzácná možnost, na kterou je ale třeba myslet.

Například Zumrová et al. uvádějí případ pacienta s **mutací v genu *FRDA* (Friedreichova ataxie) a současnou premutací v genu *FMR1* (FXTAS)**, což vedlo k překrývajícím se neurologickým symptomům (Zumrová et al., 2005).

Zajímavá kazuistika pacienta s nálezem dvou vzácných genetických mutací byla publikována v Polsku v roce 2024. U nemocného s klinickými projevy svalové dystrofie byla identifikována homozygotní mutace v genu *CAPN3*, spojená s limb-girdle muskulární dystrofií typu 2A (LGMD2A), a současně expanze CCTG repetice v genu *CNBP*, charakteristická pro myotonickou dystrofii typu 2 (DM2). Tato kombinace vedla k atypickému fenotypu s překrývajícími se symptomy obou onemocnění (Radziwonik-Frączyk et al., 2024).

V kontextu HSP se ukazuje, že mutace v některých genech mohou predisponovat k progresi do ALS. Tento fenomén byl popsán například u *SPG11*, *KIF5A*, *UBQLN2* a *ERLIN2* (Fang et al., 2023).

Nelze vyloučit, že u našeho pacienta mohla fenotypová variabilita a následná konverze

do ALS být podmíněna nejen **mutací v *NIPA1*, ale i přítomností druhé dosud neidentifikované genetické mutace**.

Panel genů spojených s ALS u pacienta vyšetřen nebyl. Možnost koincidence s ALS byla v rámci diferenciální diagnostiky zvažována, avšak spíše ve smyslu sporadické než hereditární formy. Rozšíření genetického vyšetření i tímto směrem ale jistě stojí za zvážení. V budoucnu může podrobná genetická analýza přinést překvapivé nálezy stran možné koincidence patogenních variant různých genů a zlepšit tak naše pochopení vztahu mezi genotypem a fenotypem u konkrétních pacientů. I v situaci, když pacient nemá pozitivní rodinnou anamnézu a máme podezření na onemocnění z okruhu HSP, je nutné doplnit genetické vyšetření. Může se jednat o autosomálně recesivní onemocnění nebo můžou být obtíže pacienta způsobené i mutacemi de novo (Arkadir et al., 2014). Taktéž nesmíme zapomínat doplnit genetické vyšetření i tam, kde suspektní rodinná anamnéza přítomna není. I když u našeho pacienta hrála rodinná anamnéza velmi důležitou roli a navedla nás k diagnóze HSP, nesmíme zapomínat, že HSP může být způsobena i de novo mutacemi, tedy mutacemi, které nejsou přítomny v rodinné anamnéze pacienta (Arkadir et al., 2014).

Evoluce diagnostiky poruch horního motoneuronu: genetické testování jako klíčový nástroj v diferenciální diagnostice

Ve světle nových poznatků a pokroku v genetickém výzkumu se očekává, že klasifikace nemocí souvisejících s postižením horního motoneuronu, jako jsou primární laterální skleróza, ALS (především s dominujícím postižením horního motoneuronu) a HSP se bude v budoucnu stále více zakládat na genetickém testování.

Článek od autorů Fullama a Statlanda nabízí zajímavý pohled na prolínání těchto syndromů a naznačuje, že přesná genetická diagnostika bude klíčová pro správnou klasifikaci a diferenciaci těchto poruch. Jak ukazuje historický vývoj, například v případě spinocerebelárních ataxií, budou klinická kritéria postupně nahrazována genetickými důkazy, což přinese zásadní změny ve způsobu diagnostiky a případně i léčby těchto pacientů (Fullam et Statland, 2021).

Pokroky v genetickém testování snad mohou přispět i k lepšímu pochopení patofyziologických mechanismů těchto onemocnění a otevřít cestu k novým možnostem léčby. Genetické analýzy budou užitečné také v případech atypických klinických prezentací, u kterých mohou zásadně zlepšit diagnostiku a v budoucnu snad přispět k personalizovaným terapeutickým přístupům.

Závěr

Přesné patogenetické mechanismy, kterými jednotlivé typy mutací vedou k degeneraci kortikospinální dráhy, zatím nejsou známy a známá není ani přesná etiopatogeneze ALS, která je ve většině případů multifaktoriální. Zdá se, že genetické pozadí obou těchto onemocnění motorického neuronu se může do jisté míry prolínat. Mutace některých genů je totiž spojena jak s HSP, tak s ALS. Jedná se například o gen *KIF5A*, jehož mutace působí SPG10 či gen *SPG11* (kódující protein *Spatacin*) podmiňující SPG11, ale i juvenilní ALS. Mutace v genu *UBQLN2* jsou spjaté s ALS, ale byl popsán i fenotyp atypické spastické paraparézy (Tessyou et al., 2017).

Obdobná fenokonverze HSP do ALS již byla popsána i u dvou jiných typů HSP – u SPG5 (gen *CYP7B1*) a SPG18 (gen *ERLIN2*) (Theuriot et al., 2021; Kume et al., 2021; Amador et al., 2019).

V tomto sdělení popisujeme třetí rodinu a páteho nemocného s fenokonverzí SPG6 do ALS a upozorňujeme na vícero možných příčin tohoto jevu. *NIPA1* je jedním ze tří genů spojených s HSP, u kterých byla tato konverze popsána. Proč u HSP dochází k degeneraci centrálního motorického neuronu, zatímco periferní motorický neuron zůstává ušetřen, není jasné. Avšak je možné, že patogenetické mechanismy, byť nejspíše v menší míře, ovlivňují i motoneuron periferní a po mnoha letech trvání nemoci může docházet ke zvratu HSP v ALS. Tyto případy ilustrují jistou podobnost mezi spastickými paraplegiemi a ALS a možnost patofyziologického kontinua degenerace motorických neuronů. Také se může jednat o koincidenci vícero genetických mutací.

Přesná genetická diagnostika a pochopení patofyziologických procesů, které vedou ke vzniku rozličných onemocnění motoneuronů, může v budoucnosti otevřít cesty pro vývoj terapeutických řešení.

LITERATURA

1. Amador MD, Muratet F, Teyssou E, et al. Spastic paraplegia due to recessive or dominant mutations in ERLIN2 can convert to ALS. *Neurol Genet.* 2019;5(6):e374. doi:10.1212/NXG.0000000000000374.
2. Arkadir D, Noreau A, Goldman JS, et al. Pure hereditary spastic paraplegia due to a de novo mutation in the NIPA1 gene. *Epilepsia.* 2014;55(4):e36–e39. doi:10.1111/ene.12284.
3. Bürger JM, Hazan J, Martin JJ. Hereditární spastické paraplegie: Genetická heterogenita a fenotypové projevy. *J Neurol.* 2000;247(Suppl 5):34–42.
4. Du J, Hu Y, Tang B, et al. Expansion of the phenotypic spectrum of SPG6 caused by mutation in NIPA1. *Clin Neurol Neurosurgery.* 2011;113(6):480–482. doi:10.1016/j.clineuro.2011.02.011.
5. Fink J, Klobusiakova P, Balazova Z, et al. Hereditäre spastische Paraplegien. *Nervenarzt.* 2003;74(6):497–504. doi:10.1007/s00115-003-1516-3.
6. Fu J, Ma M, Li G, et al. Clinical and Genetic Features of Chinese Patients With NIPA1-Related Hereditary Spastic Paraplegia Type 6. *Front Genet.* 2022;13:859688. doi:10.3389/fgene.2022.859688.
7. Fullam T, Statland J. Upper motor neuron disorders: primary lateral sclerosis, upper motor neuron dominant amyotrophic lateral sclerosis, and hereditary spastic paraplegia. *Brain Sci.* 2021;11(6):611. doi:10.3390/brainsci11060611.
8. Goytain A, Hines RM, El-Husseini A, et al. NIPA1 (SPG6), the basis for autosomal dominant form of hereditary spastic paraplegia, encodes a functional Mg²⁺ transporter. *J Biol Chem.* 2007;282(11):8060–8068. doi:10.1074/jbc.M610314200.
9. Harding AE, Klobusiakova P, Balazova Z, et al. Classification of the hereditary ataxias and paraplegias. *Lancet.* 1983;1(8334):1151–1155.
10. Hart CG, Karimi-Abdolrezaee S, Klobusiakova P, et al. Bone morphogenetic proteins: New insights into their roles and mechanisms in CNS development, pathology and repair. *Exp Neurol.* 2020;334:113455. doi:10.1016/j.expneurol.2020.113455.
11. Klebe S, Lacour A, Durr A, et al. NIPA1 (SPG6) mutations are a rare cause of autosomal dominant spastic paraplegia in Europe. *Neurogenetics.* 2007;8:155–157. doi:10.1007/s10048-006-0074-9.
12. Kume K, Kamada M, Shimatani Y, et al. Novel monoallelic variant in ERLIN2 causes spastic paraplegia converted to amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci.* 2021;430:119984. doi:10.1016/j.jns.2021.119984.
13. Martinez-Lage M, Molina-Porcel L, Falcone D, et al. TDP-43 Pathology in a Case of Hereditary Spastic Paraplegia with a NIPA1/SPG6 Mutation. *Acta Neuropathol.* 2012;124(3):285–291. doi:10.1007/s00401-012-0947-y.
14. Radziwonik-Frączyk W, Elert-Dobkowska E, Kubalska J, et al. Co-occurrence of CAPN3 homozygous mutation and CCTG expansion in the CNBP gene in a patient with muscular dystrophy. *Adv Psychiatry Neurol.* 2024;33(2):109–114. doi:10.5114/ppn.2024.141382.
15. Ruano L, Melo C, Silva MC, et al. The global epidemiology of hereditary ataxia and spastic paraplegia: A systematic review of prevalence studies. *Neuroepidemiology.* 2014;42:174–183.
16. Schymick J, Talbot K, Traynor B. Genetics of sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Hum Mol Genet.* 2007;16(Suppl 2):R233–R242. doi:10.1093/HMG/DDM215.
17. Tanti M, Cairns D, Mirza N, et al. Is NIPA1-associated hereditary spastic paraplegia always 'pure'? Further evidence of motor neurone disease and epilepsy as rare manifestations. *Neurogenetics.* 2020;21:305–308. doi:10.1007/s10048-020-00619-0.
18. Teyssou E, Chartier L, Amador MD, et al. Novel UBQLN2 mutations linked to amyotrophic lateral sclerosis and atypical hereditary spastic paraplegia phenotype through defective HSP70-mediated proteolysis. *Neurobiol Aging.* 2017;58:239.e11–239.e20. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2017.06.018.
19. Theuriat J, Pegat A, Leblanc P, et al. Phenocconversion from spastic paraplegia to ALS/FTD associated with CY-P7B1 compound heterozygous mutations. *Genes (Basel).* 2021;12(12):1876. doi:10.3390/genes12121876.
20. Tsang HT, Edwards TL, Wang X, et al. The hereditary spastic paraplegia proteins NIPA1, spastin, and spartin are inhibitors of mammalian BMP signalling. *Hum Mol Genet.* 2009;18(20):3805–3821. doi:10.1093/hmg/ddp324.
21. Uhrová Mészárosová A, Mazanec R, Seeman P. Hereditární spastické paraparézy: klinické a genetické aspekty. *Neurol. praxi.* 2016;17(6):373–376.
22. Zhao J, Matthies DS, Botzolakos EJ, et al. Hereditary spastic paraplegia-associated mutations in the NIPA1 gene and its Caenorhabditis elegans homolog trigger neural degeneration in vitro and in vivo through a gain-of-function mechanism. *J Neurosci.* 2008;28(51):13938–13951. doi:10.1523/JNEUROSCI.4668-08.2008.
23. Zumrová A, Mazanec R, Vyhňálek M, et al. Concomitancy of mutation in FRDA gene and FMR1 premutation in 58-year-old woman. *Neuro Endocrinol Lett.* 2005;26(1):71–74.



23.

**symposium
praktické
neurologie**

**11.–12. 6. 2026
BRNO**



**MÍSTO KONÁNÍ:
Hotel International Brno
Husova 200/16, 602 00 Brno**



Hypomagnezemie jako nejčastější nediagnostikovaná iontová nerovnováha v klinické praxi a jak ji řešit

MUDr. Jiří Havel, MSc.
Healthcare Consulting

Hořčík je druhým nejčastějším intracelulárním a čtvrtým nejčastějším extracelulárním kationtem v lidském těle a plní řadu důležitých funkcí (Pham et al., 2014). Také je klíčovým kofaktorem pro syntézu DNA a proteinů, oxidativní fosforylaci, neuromuskulární excitabilitu a buněčnou propustnost, enzymatickou aktivitu a regulaci sekrece parathormonu (PTH).

Zastoupení hořčíku v organismu je odhadováno na 0,043 %, což představuje 535–730 mmol (22–30 g) (Wilhelm, 2007). Přibližně 99 % celkového tělesného hořčíku je intracelulární a je uloženo převážně v kostech (85 %), svalecth a měkkých tkáních, přičemž pouze 1 % je v extracelulárním prostoru. Nízká koncentrace hořčíku v séru obecně ukazuje na celkovou depleci hořčíku v těle, ale je třeba uvést, že koncentrace hořčíku v séru může být normální za přítomnosti celkové deplece hořčíku v těle (Ayuk et Gittoes, 2011), což v klinické praxi stěžuje diagnostiku nedostatku hořčíku v organismu. Klinická symptomatologie hořčíkové deplece je velmi široká od těžko specifikovatelných minimálních obtíží až po život ohrožující srdeční arytmie (Zadák, Tichá et Hyšpler, 2018). **Hypomagnezemie je tak v klinické praxi nejčastější nediagnostikovanou iontovou nerovnováhou (Johnson, 2001).**

Hypomagnezemie

Za hypomagnezemií (deficit hořčíku) označujeme stav, kdy je sérová koncentrace Mg^{2+} v těle $\leq 0,75$ mmol/l (18 mg/l). Koncentrace $Mg^{2+} \leq 0,75$ mmol/l lze považovat za preklinickou hypomagnezemií (<https://www.nzip.cz/clanek/1148-horcik>), neboť fyziologické referenční rozmezí pro Mg^{2+} v séru je 0,76–1,15 mmol/l.

Prevalence hypomagnezemie v běžné populaci se uvádí 2,5 % až 15 %. U hospitalizovaných pacientů se pohybuje v rozmezí od 12 % do 20 % (Gragossian et al., 2023). Některé zdroje uvádějí prevalenci hypomagnezemie v běžné západní populaci dokonce až 33 % (Zadák, Tichá et Hyšpler, 2018).

Prevalence hypomagnezemie je ještě vyšší u kriticky nemocných, v těchto případech je odhadovaná prevalence až 65 % (Gragossian et al., 2023).

Hlavními klinickými příznaky hypomagnezemie jsou svalové křeče, závažné srdeční komorové arytmie, hypokalemie rezistentní na přívod draslíku, psychické deprese, neurologické příznaky (zejména parestzie), zvracení, zmatenost až kóma (<https://www.solen.cz/pdfs/lek/2018/89/05.pdf>).

Doporučená denní dávka hořčíku

Stanovení doporučené denní dávky příjmu hořčíku pro dospělého člověka není v literatuře sjednocené, různé odborné zdroje uvádějí odlišná množství doporučené denní dávky (DDD).

Podle české legislativy (Vyhláška Ministerstva zdravotnictví č. 450/2004 Sb., o označování výživové hodnoty potravin) (<https://mze.gov.cz/public/portal/mze/legislative/vap58266-1324>) je DDD stanovena v hodnotě **375 mg**.

Vzhledem k tomu, že potřeba hořčíku závisí na pohlaví a věku, rozlišuje např. NIH (National Institute of Health) hodnotu DDD hořčíku podle věku a pohlaví, pro **ženy starší 30 let** je to 320 mg, pro **muže starší 30 let** **420 mg** (<https://ods.od.nih.gov/factsheets/Magnesium-HealthProfessional/>).

Panel EFSA pro dietetické produkty, výživu a alergie (NDA) zase obdobně stanovil

DDD pro příjem hořčíku u zdravé populace odlišně pro muže na 350 mg a pro ženy na 300 mg (<https://www.efsa.europa.eu/en/press/news/150728>).

K uvedeným údajům je nutno zdůraznit ještě jeden důležitý fakt, a to že **denní potřeba hořčíku se dále zvyšuje**, zejména při fyzické zátěži, zvýšeném stresu a u žen v těhotenství.

Vstřebávání hořčíku

Míra vstřebávání hořčíku ze střeva závisí na typu chemické sloučeniny, ve které je obsažen a také na dalších faktorech. Mezi ty patří zejména složení současně konzumované stravy, kdy střevní resorpci významně snižuje například vyšší konzumace lipidů a sacharidů, ale také fosfáty, zinek s vápníkem a nedostatek některých vitaminů (thiamin, riboflavin, pyridoxin) (Johnson, 2001; Suter, 2002).

NIH uvádí, že přibližně 30 % až 40 % perorálně přijatého hořčíku je absorbováno do organismu (<https://ods.od.nih.gov/factsheets/Magnesium-HealthProfessional/>).

Homeostáza hořčíku je udržována střevem, kostmi a ledvinami. Hořčík, stejně jako vápník, se vstřebává ve střevě a ukládá se do kostí. Přebytek hořčíku je vylučován ledvinami a stolicí (Obr. 1).

Hořčík se vstřebává převážně v tenkém střevě, i když část je vychytávána také tlustým střevem (Jahnen-Dechent et Ketteler, 2012). Absorpce hořčíku z gastrointestinálního traktu má primárně pasivní charakter paracelulárního mechanismu pomocí koncentračního spádu (<https://www.solen.cz/pdfs/lek/2018/89/05.pdf>).

Z celkového spotřebovaného hořčíku v potravě se pouze asi 24–76 % vstřebá ve střevě.

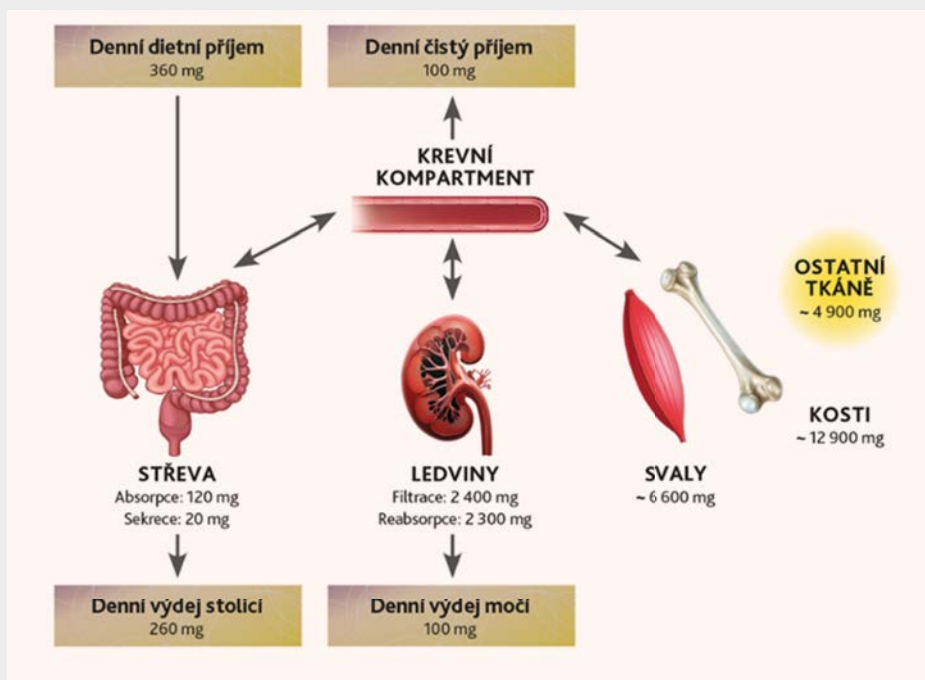
vě a zbytek se vyloučí stolicí. Střevní absorpce není přímo úměrná příjmu hořčíku, ale závisí především na hladině hořčíku v organismu. Čím nižší je hladina hořčíku, tím více tohoto prvku se ve střevě vstřebá, takže relativní absorpce hořčíku je vysoká při nízkém příjmu a naopak (Jahnen-Dechent et Ketteler, 2012). Pravidlo, čím vyšší podaná dávka hořčíku, tím nižší procento resorpce ze střeva, ukazuje tabulka 1.

Pro homeostázu hořčíku jsou klíčové ledviny, protože koncentrace hořčíku v séru je primárně řízena jeho vylučováním močí. Vylučování hořčíku se řídí cirkadiánním rytmem, k maximálnímu vylučování dochází v noci. Za fyziologických podmínek je přibližně 2 400 mg hořčíku v plazmě filtrováno glomeruly. Z filtrované náplně je přibližně 95 % okamžitě reabsorbováno a pouze 3–5 % je vyloučeno močí, tj. přibližně 100 mg. Je pozoruhodné, že transport hořčíku se liší od transportu většiny ostatních iontů, protože hlavním reabsorpčním místem není proximální tubulus, ale tlusté vzestupné rameno Henleovy kličky. Tam se reabsorbuje 60–70 % hořčíku a dalších přibližně 10 % se vstřebá v distálních tubulech. Ledviny mohou značně snížit nebo zvýšit vylučování a reabsorpci hořčíku, renální vylučování filtrované zátěže se může lišit od 0,5 % do 70 %. Na jedné straně jsou ledviny schopny šetřit hořčík v těle během nedostatku hořčíku snížením jeho vylučování; na druhé straně může být hořčík také rychle vylučován v případě jeho nadměrného příjmu. Zatímco reabsorpce závisí hlavně na hladinách hořčíku v plazmě, hormony (např. parathormon, antidiuretický hormon, glukagon, kalcitonin) ovlivňují homeostázu hořčíku v ledvinách jen málo, výjimkou je estrogen (Jahnen-Dechent et Ketteler, 2012).

Aktuální možnosti suplementace hořčíku v České republice

Doporučená denní dávka (DDD) hořčíku se podle různých mezinárodních autorit pohybuje mezi 300–400 mg. Je třeba mít na paměti, že pokrýt deficit hořčíku pouze ze stravy bohaté na hořčík nebo pitím minerálních vod s vyšším obsahem hořčíku není jednoduše dlouhodobě pro pacienty dosažitelné – pro

Obr. 1. Metabolismus hořčíku (Jahnen-Dechent et Ketteler, 2012)



Tab. 1. Závislost mezi vyšší přijaté dávkou Mg^{2+} , procentem resorpce a typem transportu ve střevě (Wilhelm, 2007)

Přijátá dávka Mg^{2+} per os	% resorpce ze střeva	Resorbovaný Mg^{2+} v mg	% transportu transcelulárního	% transportu paracelulárního
100 mg	80	80	75	25
300 mg	38	114	90	10
1 000 mg	20	200	97	3

dostatečnou DDD hořčíku by museli například denně vypít 3 l minerální vody Magnesia, zkonsumovat 0,7 kg sušených meruněk nebo 1,5 kg brokolice či 1 kg banánů (Gragossian et al., 2023).

Jaké jsou tedy možnosti suplementace hořčíku v České republice? Lehce dostupnou variantou jsou potravinové doplňky, kterých je v současné době na trhu, a to nejen v lékárnách, ale i v drogeriích, tzv. zdravých výživách, benzinových stanicích, supermarketech, e-shopech a dalších prodejních místech, obrovské množství. Jaká úskalí jsou skryta v této nabídce? **Doplňky stravy jsou definovány jako potraviny**, které se od potravin pro běžnou spotřebu odlišují vysokým obsahem vitaminů, minerálních látek nebo jiných látek s nutričním nebo fyziologickým účinkem a které byly vyrobeny za účelem doplnění běžné stravy spotřebitelem. **Nejsou tedy určeny k léčbě či prevenci onemocnění.** Co se týče legislativního rámce upravujícího tuto problematiku, pak doplňky stravy v ČR posuzuje a schvaluje Ministerstvo zemědělství ČR. Před uvedením těchto výrobků na trh se posuzuje

pouze jejich zdravotní nezávadnost, nikoli jejich účinnost, to znamená, že neexistují například důkazy o absorpci hořčíku do organismu u jednotlivých přípravků a další důležité informace. Tyto produkty jsou různé kvality a někdy mohou být svým složením a informacemi uvedenými na obalu pro pacienty matoucí a jejich nesprávné užívání může mít v některých případech i negativní dopad na zdraví pacienta (Krajčová, 2019). Z minulosti jsou známy i případy stažení těchto výrobků z prodeje, neboť se zjistilo, že neobsahují deklarované množství látek anebo obsahovaly nadlimitní množství nebezpečných látek. Připomeňme nedávný případ, kdy Státní zemědělská a potravinářská inspekce (SZPI) v rámci kontrol internetového prodeje zjistila nevyhovující doplněk stravy a neprodleně zakázala prodej. Laboratorní analýza u odebraného vzorku doplňku stravy potvrdila přítomnost těžkého kovu rtuť, a to v 6x vyšším množství, než je povolený limit (<https://www.szpi.gov.cz/clanek/potravinarska-inspekce-naridila-stazeni-doplňku-stravy-s-6x-prekročenym-limitem-pro-rtut.aspx>).

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 3x 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 3x denně 2 tablety po dobu jednoho týdne, poté 1 až 2 denně 1 až 2x 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, nerozdrčené; 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: 2–3x denně 1 šumivou tabletu přípravek není určen pro děti a dospívající od 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 uhličitánu 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 1x 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

Existují také, dokonce až soudně řešené, případy, kdy doplňky stravy obsahovaly závažná klamavá sdělení o léčebných účincích přípravku. Podle zákona o regulaci reklamy nesmí reklama na potraviny uvádět v omyl zejména přísuzováním vlastností prevence potravině, ošetřování, léčby nebo vyléčení lidských onemocnění nebo takové vlastnosti naznačovat (https://www.nssoud.cz/stazeni-dokumentu?filepath=SOUDNI_VYKON/2013

/0034_8As__1300038_20141024103609_převvedeno.pdf).

Vhodnější formou suplementace pacientů s hypomagnezemií jsou **registrované léčivé přípravky**, v případě suplementace hořčíku uvedené v rámci farmakoterapeutické skupiny ATC kód: A12CC: minerální doplňky, hořčík (kombinace různých solí).

Na rozdíl od doplňků stravy prochází léčivé přípravky před svým uvedením na

trh registračním řízením, v jehož rámci je **hodnocena kvalita, bezpečnost a účinnost přípravku v konkrétních indikacích. Toto hodnocení musí být podloženo výsledky provedených klinických studií (Krajčová, 2019).** Na rozdíl od potravinových doplňků s hořčíkem je u léčivých přípravků indikovaných pro suplementaci pacientů s hypomagnezemií v rámci klinických studií **také prokázána absorpce hořčíku do organismu.** Co se

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 rozpustný 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 rozpustění 1 sáčku ve 200 ml vody, a to 1x denně. Děti ve věku od 6 do 9 let užívají 100 ml roztoku vzniklého po rozpustění 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 rozpustěním 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.

týče **bezpečnosti léčivých přípravků**, tato je **pravidelně sledována a vyhodnocována po celou dobu přítomnosti léčivého přípravku na trhu**, a to jak ze strany držitele rozhodnutí o registraci, tak ze strany SÚKL (Krajčová, 2019).

I mezi léčivými přípravky pro suplementaci deficitu hořčíku lze najít rozdíly, a to zejména v lékové formě, která úzce souvisí s dávkováním. Co se týče lékových forem léčivých přípravků pro léčbu hypomagnezemie, je na trhu dostupné rozpětí forem od tablet, přes šumivé tablety až po granule pro perorální roztok.

Léčivé přípravky ve formě tablet je třeba užívat **v dávce 6 tablet denně rozdělených do 3 dávek během jídla** (SPC Magne B₆, SPC Magnerot 500 mg tablety), což **může významně snižovat compliance a adherenci pacienta k léčbě, zejména pokud léčba probíhá dlouhodoběji**. Klinická data porovnávající jednotlivé režimy dávkování uvádějí, že režimy 1x denně a 2x denně byly spojeny s významně lepší compliance (73 %, resp. 70 %) než režimy 3x denně (52 %) a 4x denně (42 %). Při tom bylo zjištěno, že dodržování dávkování nesouvisí s vyšší příjmu, sociální vrstvou, povoláním nebo vzděláním pacientů. Je třeba mít také na zřeteli, že neúmyslné chyby v uží-

vání léků dělá obecně 50 % až 90 % pacientů (Greenberg, 1984).

Zejména **z důvodu lepší adherence pacientů k léčbě** je výhodnější volit léčivé přípravky **s režimem dávkování 1x denně**. 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 hrazený z prostředků veřejného zdravotního pojištění (SPC léčivého přípravku Magnosolv 365 granule pro perorální roztok v sáčku).

Jeden sáček tohoto léčivého přípravku obsahuje 670 mg lehkého zásaditého uhličitánu 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 365 mg granule pro perorální roztok v sáčku) a DDD podle české legislativy i mezinárodních odborných standardů. Pro pacienty je forma granulátu rozpuštěného v 200 ml vody komfortním způsobem podání léčivého přípravku. Podání tohoto léčivého přípravku před jídlem ještě zlepšuje vstřebávání hořčíku. Přehled registrovaných léčivých přípravků pro suplementaci hořčíkem dostupných na českém trhu uvádí tabulka 2.

Závěr

Hořčík je vysoce důležitý prvek pro lidské tělo a jeho deficit způsobuje řadu nepříjemných až závažných symptomů, a to jak akutních, tak i chronických. Z klinické praxe známe i prokázanou souvislost hypomagnezemie s některými závažnými onemocněními (např. maligní arytmií), nedostatek hořčíku může také přispívat k rozvoji řady civilizačních chorob, jako jsou chronická žilní onemocnění (CVD), diabetes typu 2, nádorová onemocnění, deprese a jiné.

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. Obtížné pak může být dobře se v této nabídce zorientovat, neboť jednotlivé produkty se významně liší obsahem magnezia, mírou absorpce, dávkováním, cenou, typem produktu (potravina vs. léčivý přípravek) a dalšími aspekty. V případě léčby hypomagnezemie 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 úspěšného řešení hypomagnezemie.

LITERATURA

1. Ayuk J, Gittoes NJL. How should hypomagnesaemia be investigated and treated? *Clinical Endocrinology*. 2011;75:743-746. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04092.x. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2265.2011.04092.x#b6>.
2. Gragossian A, Bashir K, Bhutta BS, et al. Hypomagnesaemia. [Updated 2023 Nov 30]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500003/>.
3. Greenberg RN. Overview of patient compliance with medication dosing: a literature review. *Clin Ther*. 1984;6(5):592-9. PMID: 6383611.
4. Ministerstvo zemědělství. Available from: <https://mze.gov.cz/public/portal/mze/legislativa/vap58266-1324>.
5. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Magnesium-HealthProfessional/>.
6. <https://www.efsa.europa.eu/en/press/news/150728>.
7. <https://www.nzip.cz/clanek/1148-horcik>.
8. https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#.
9. <https://www.szpi.gov.cz/clanek/potravinarska-inspekce-naridila-stazeni-dopluku-stravy-s-6x-prekrocenym-limitem-pro-rtut.aspx>.
10. https://www.nssoud.cz/stazeni=-dokumentu?filepath=SOUNDNI_VYKON/2013/0034_8As__1300038_20141024103609_prevedeno.pdf.
11. Jahnen-Dechent W, Ketteler M. Magnesium basics. *Clin Kidney J*. 2012 Feb;5(Suppl 1):i3-i14. doi: 10.1093/ndtplus/sfr163. PMID: 26069819; PMCID: PMC4455825.
12. Johnson S. The multifaceted and widespread pathology of magnesium deficiency. *Medical Hypotheses*. 2001;56:163-170.
13. Krajčová V. Registrovaný léčivý přípravek a doplněk stravy – rozdíly a dopady na zdraví pacienta. *Remedia*. 2019;29:52-55.
14. Pham PC, Pham PA, Pham SV, et al. Hypomagnesaemia: a clinical perspective. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2014;7:219-30. doi: 10.2147/IJNRD.S42054. PMID: 24966690; PMCID: PMC4062555.
15. SPC léčivého přípravku Magne B₆ 470 mg/5 mg obalené tablety. Available from: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#.
16. SPC léčivého přípravku Magnosolv 365 mg granule pro perorální roztok v sáčku. Available from: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#.
17. SPC Magnerot 500 mg tablety. Available from: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#.
18. Suter PM. Checkliste Ernährung, Georg Thieme Verlag, Stuttgart. 2002:434 s.
19. Wilhelm Z. Co je dobré vědět o hořčíku. *Klinická Fyziologie. Prakt. Lékáren*. 2007;3:132-138. Available form: <https://www.solen.cz/pdfs/lek/2007/03/09.pdf>.
20. Zadák Z, Tichá A, Hyšpler R. Suplementace hořčíku – farmakologické mechanismy, metody podání a pastí. *Praktické lékárenství*. 2018;14:e3-e8. Available from: <https://farmacie-propraxi.cz/pdfs/lek/2018/89/01.pdf>.

SOLEN

**SUPER,
UŽ MÁM PŘEDPLACENO.**

A DOSTALA JSEM NAVÍC:

- 20% SLEVU NA KONGRESY*
- 6x ČASOPIS **NEUROLOGIE PRO PRAXI**
- TEMATICKÁ **SUPPLEMENTA**
- PŘÍSTUP DO **ARCHIVU**
ON-LINE ČLÁNKŮ



**ALE KDE
A JAK?**

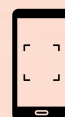


ČASOPIS

**Neurologie
pro praxi**

OBJEDNÁVEJTE:

www.neurologiepropraxi.cz
predplatne@solen.cz



CENA PŘEDPLATNÉHO
(20% SLEVA) NA ROK 2026

Pouze při objednání **do 15. 12. 2025**

~~1 980 Kč~~

1 584 Kč

* platí pro kongresy uvedené v seznamu →



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 nazogastrickou 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.