

Neurologie pro praxi

2023

4

www.solen.cz | www.neurologiepropraxi.cz | ISSN 1213-1814 | Ročník 24 | 2023

HLAVNÍ TÉMA – PAROXYZMÁLNE NEPILEPTICKÉ STAVY V NEUROLÓGII

Paroxyzmálne neepileptické stavy v neurologii

Paroxyzmálne dyskinézy

Epizodické ataxie

Alternující hemiplegie dětského věku

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Zlepšení kognitivních funkcí a zaměstnanosti u pacientů s relabující formou roztroušené sklerózy léčených okrelizumabem

Epilepsie po cévní mozkové příhodě

Diagnostika roztroušené sklerózy: může docházet k chybám a omylům?

Kognitivní deficit u chronických migreniků

Novinky v léčbě myasthenia gravis

Z POMEZÍ NEUROLOGIE

Poruchy stability u pacientů s benigním paroxysmálním polohovým vertigem

Současná doporučení pro využití MR u onemocnění roztroušené sklerózy v klinické praxi

SDĚLENÍ Z PRAXE

Progressivní multifokální leukoencefalopatie jako prvotní oportunní infekce u pacienta s AIDS



Kesimpta® ofatumumab

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

SÍLA S ELEGANCÍ



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

*První dávka by měla být podána pod dohledem lékaře.¹



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

Zkrácená informace • Kesimpta 20 mg injekční roztok v předplněném peru • Složení: Jedno předplněné pero obsahuje ofatumumabum 20 mg v 0.4 ml roztoku (50 mg/ml). **Indikace:** Přípravek Kesimpta je indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícími formami roztroušené sklerózy (RRS) s aktivním onemocněním definovaným klinicky nebo zobrazovacími metodami. **Dávkování:** Doporučená dávka je 20 mg ofatumumabu podávaná subkutánní injekcí s počátečními dávkami v týdnech 0, 1 a 2, pokračující následným měsíčním dávkováním, počínaje týdnem 4. Pokud dojde k vynechání injekce, má být podána co nejdříve bez čekání na další plánovanou dávku. Následující dávky mají být podávány v doporučených intervalech. Tento léčivý přípravek je určen k samoaplikaci pacientem subkutánní injekcí. Obvyklými místy pro podání subkutánní injekce jsou břicho, stehno a horní část paže. První injekce má být aplikována pod vedením zdravotnického pracovníka. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku, pacienti v těžce imunokompromitovaném stavu, závažná aktivní infekce až do jejího odeznění, známá aktivní malignita. **Zvláštní upozornění/varování:** Infekce: Podávání přípravku musí být odloženo u pacientů s aktivní infekcí, dokud infekce neodezní. Ofatumumab se nesmí podávat pacientům se závažným oslabením imunity (např. významná neutropenie nebo lymfopenie). **Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML):** Lékaři by měli být ostražití ohledně anamnézy PML a jakýchkoli klinických příznaků nebo MRI nálezů, které by mohly naznačovat PML. Pokud existuje podezření na PML, musí být léčba ofatumumabem pozastavena, dokud nebude PML vyloučena. Reaktivace viru hepatitidy B: U pacientů léčených anti-CD20 protilátkami došlo k reaktivaci hepatitidy B, což v některých případech vedlo k fulminantní hepatitidě, selhání jater a úmrtí. Pacienti s aktivním onemocněním hepatitidou B nesmějí být ofatumumabem léčeni. Před zahájením léčby má být u všech pacientů proveden screening HBV. Screening má minimálně zahrnovat testování povrchového antigenu hepatitidy B (HBsAg) a testování protilátek proti jadrovému antigenu hepatitidy B (HbCAb). Pacienti s pozitivní sérologií hepatitidy B (HBsAg nebo HbCAb) se mají před zahájením léčby poradit s odborníkem na choroby jater a mají být sledováni a léčeni podle místních lékařských standardů, aby se zabránilo reaktivaci hepatitidy B. Léčba těžce imunokompromitovaných pacientů: Pacienti v těžce imunokompromitovaném stavu nesmí být ofatumumabem léčeni, dokud se tento stav nevyřeší. **Nedoporučuje se užívat současně s ofatumumabem další imunosupresiva kromě kortikosteroidů k symptomatické léčbě relapsů.** **Očkování:** Všechna očkování mají být podána podle imunizačních pokynů nejméně 4 týdny před zahájením léčby ofatumumabem u živých nebo živých oslabených vakcín a pokud je to možné, nejméně 2 týdny před zahájením léčby ofatumumabem u inaktivovaných vakcín. Ofatumumab může ovlivňovat účinnost inaktivovaných vakcín. Očkování živými nebo živými oslabenými vakcínami se během léčby a po ukončení léčby až do doplnění B-buněk nedoporučuje. **Interakce:** Nebyly provedeny žádné studie interakcí, protože nejsou očekávány žádné interakce prostřednictvím enzymů cytochromu P450, jiných metabolizujících enzymů nebo transportérů. Při současném podávání imunosupresivních přípravků s ofatumumabem je třeba vzít v úvahu riziko aditivních účinků na imunitní systém. Při zahájení léčby ofatumumabem po jiném imunosupresivním přípravku s prodlouženými imunitními účinky nebo při zahájení jiné imunosupresivní léčby s prodlouženými imunitními účinky po léčbě ofatumumabem je třeba vzít v úvahu dobu trvání a způsob účinku těchto léčivých přípravků z důvodu možných aditivních imunosupresivních účinků. **Těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku mají během léčby přípravkem Kesimpta a po dobu 6 měsíců po posledním podání přípravku Kesimpta používat účinnou antikoncepci. Údaje o podávání ofatumumabu těhotným ženám jsou omezené. Ofatumumab může podle zjištění ze studií na zvířatech procházet placentou a způsobit depleci B-buněk plodu. Léčba ofatumumabem nemá být zahajována během těhotenství, pokud potenciální přínos pro matku nepřeváží potenciální riziko pro plod. Použití ofatumumabu u žen během kojení nebylo studováno. Není známo, zda se ofatumumab vylučuje do mateřského mléka. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: Infekce horních cest dýchacích, infekce močových cest, reakce v místě vpichu (lokální), reakce související s injekcí (systémové). Časté: Orální herpes, snížený imunoglobulin M v krvi. **Podmínky uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem. *Pokud je to nezbytné, může být přípravek Kesimpta jedenkrát uchovávan nechlazený po dobu až 7 dní při pokojové teplotě (ne vyšší než 30 °C). Pokud se během této doby nepoužije, může být přípravek Kesimpta vrácen do chladničky na maximálně 7 dní*. Uchovávejte předplněné pero v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** Kesimpta je k dispozici v jednotlivých baleních obsahujících 1 předplněné pero a v mnohočetných baleních obsahujících 3 (3 balení po 1) předplněná pera. **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Reg. č.:** EU/1/21/1532/001-004. **Datum registrace:** 26.3.2021 **Datum poslední revize textu SPC:** 09.02.2023. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Ireland Limited, Vista Building, Elm Park, Merion Road, Dublin 4, Irsko. *Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis, přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.*

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

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

CZ2308219649/08/2023

NOVARTIS | Reimagining Medicine

Vážené kolegyně a vážení kolegové,

covidová infekce neskončila, covidová epidemie ano. Tak to bývalo i v minulosti. Epidemie končily po pár letech. Ovšem máme teď, po covidu, válku na Ukrajině. Souvisí snad s epidemií covidu? Nevím, ale podíval jsem se do historie.

Epidemie asi začaly v době neolitu, poté, co lidé přestali být pouze lovci a usadili se jako zemědělci. Rozšířila se tuberkulóza, mor, neštovice a další nemoci. Starořecký historik Thúkydidés (narozen cca 460 př. n. l.) napsal ve své knížce Peloponéská válka, že epidemie v Aténách – asi tyfus nebo neštovice – v 5. století před naším letopočtem vedla k útoku Sparty a následné dlouhotrvající válce, protože Sparta epidemií netrpěla a cítila se proto silnější než Atény. Neštovice v polovině 2. století našeho letopočtu vedly v Římské říši ke konci dlouholetého míru zvaného Pax Romana a k velkým nepokojům. Ve 3. století se Římská říše po epidemii zhroutila do nestability a mezi lety 235–284 říše téměř kolabovala. Východořímský císař Justinian se snažil v 6. století dobýt západní provincie, a tak opět sjednotit Římskou říši, ale extrémně silná epidemie (Yersinia pestis) těžce postihla Konstantinopol a expanzi zastavila. Ve středověku byla největší epidemie – zřejmě moru – ve 14. století. Během pěti let zemřela třetina až polovina evropské populace. Anglická královská vláda se snažila poddané dále udržet pod vládou šlechticů, vedlo to však v roce

1381 k povstání, aristokracie musela hledat kompromisy a v 15. století většina zemědělců byla již svobodná. Anglická společnost se změnila. V 16. století dobyli Španělé Jižní a Střední Ameriku. Armády byly malé, často jen pár stovek vojáků. Jak tedy mohli zvítězit? Díky epidemiím – Španělé nakazili davy Indiánů, asi hlavně neštovicemi. Například když Cortéz dobýval hlavní aztécké město Tenochtitlan (dnes hlavní město Mexika), zvítězil, protože po nájezdu Španělů se rozšířila epidemie neštovic a ve městě zemřela asi polovina obyvatel. Španělé přežili epidemií jako děti, byli tedy odolní. Podobně Pizzaro mohl porazit Inký. Populace Indiánů byla během 16. století epidemiemi redukována, údajně ze 60 na 6 milionů lidí. V Severní Americe a na Karibských ostrovech nejdříve pracovali evropští chudáci, kteří tam byli dovezeni na práci, avšak malárie je zničila. Proto se začali dovážet afričtí otroci. Afričané na tom byli lépe, kontinent byl propojen s Asií i Evropou, malárie sice zabíjela malé africké děti, ale přeživší byli již odolní. Když se Portugalci pokoušeli dobýt část západní Afriky, malárie padla i na ně a mnozí zemřeli. Avšak po zavedení chininu Evropané koncem 19. století ovládli většinu Afriky. Během Krymské války, při obléhání Sevastopole francouzskou, anglickou, tureckou a piemontskou armádou v letech 1853–1856, zahynuly statisíce vojáků, ale jen asi 10 000 Francouzů padlo v boji, většinu mrtvých skolily epidemie, způsobené ka-

tastrofálními hygienickými podmínkami. Avšak při obléhání Sevastopolu se zrodilo i moderní ošetřovatelství, za kterým stála anglická ošetřovatelka Florence Nightingale. Počet mrtvých anglických vojáků se výrazně zmenšil. A také tam začala anestezie.

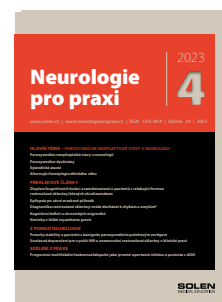
Epidemie tedy nejenom zabíjejí lidi, mají i vliv na politiku, válku... Epidemie mohou ovlivnit myšlení potenciálních útočníků. Nevím, zda covid ovlivnil ruský útok na Ukrajinu, ale při pohledu na historii to vypadá dost pravděpodobně. Izolace špiček ruské vlády mohla vést k nedostatečné informovanosti. Představa rychlého vítězství mohla být iluzí. Tři měsíce před válkou jsem přednášel v Kyjevě (ukázalo se, že jsem byl jediný cizinec, který přijel osobně a nebyl on-line), večer jsme se s ukrajinskými profesory bavili rusky. Mnozí Ukrajinci, například z Charkova nebo Oděsy, mluvili hlavně rusky. Po vypuknutí války jsem však zjistil, že jejich rodná ruština pro ně nebyla podstatná, dali jasně najevo oddanost Ukrajině.

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

předseda redakční rady



www.neurologiepropraxi.cz



SLOVO ÚVODEM

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

HLAVNÍ TÉMA – PAROXYZMÁLNE NEPILEPTICKÉ STAVY V NEUROLOGII

- 247** doc. MUDr. Matej Škorvánek, PhD. – editor hlavního tématu
Paroxyzmálne neepileptické stavy v neurologii
- 248** doc. MUDr. Matej Škorvánek, PhD.
Paroxyzmálne dyskinézy
- 253** MUDr. Ján Necpál, MUDr. Mária Holá, MUDr. Bibiána Jeleňová, MUDr. Marcel Árvai
Epizodické ataxie
- 258** doc. MUDr. Iva Příhodová, Ph.D., prof. MUDr. Soňa Nevšímalová, DrSc.
Alternující hemiplegie dětského věku

» **NEUROLOGIE PRO PRAXI ROČNÍK 24, 2023, ČÍSLO 4** **TIRÁŽ**

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

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

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

Vydavatel:

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

Adresa redakce:

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

Šéfredaktorka:

Mgr. Zdeňka Bartáková, bartakova@solen.cz

Grafická úprava a sazba:

DTP SOLEN, Mgr. Tereza Krejčí

Obchodní oddělení:

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

Citační zkratka: Neurol. praxi.

Registrace MK ČR pod číslem 10340

ISSN 1213-1814 (print)

ISSN 1803-5280 (online)

Časopis je excerpován do:

EBSCO, Bibliographia Medica Českoslovacca.

Články prochází dvojistou recenzí. Vydavatel nenes odpovědnost za údaje a názory autorů jednotlivých článků či inzerátů. Reprodukce obsahu je povolena pouze s přímým souhlasem redakce.

Redakce si vyhrazuje právo příspěvky krátit či stylisticky upravovat. Na otištění rukopisu není právní nárok.

Předplatné šesti čísel časopisu včetně supplement na rok 2023.

ČR: tištěná 1 680 Kč, elektronická 1 008 Kč.

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

SR: tištěná 36€, elektronická 24€.

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



SOLEN
MEDICAL EDUCATION

NOVINKA**100
cps**

LYRICA®

PREGABALINUM

Rychlý nástup. Dlouhodobá kontrola

Jediná 100mg síla pregabalínu dostupná na trhu v ČR*



0029961

Lyrica cps dur

100 × 100 mg

Možnost pomalejší titrace dle individuálních potřeb

- Lyrica® má rychlý nástup účinku a vysokou účinnost při léčbě neuropatické bolesti.^{1,2,**}
- Výrazná úleva od psychických a somatických příznaků GAD^{3,4,***}

Doporučeno Světovou federací společností pro biologickou psychiatrii (WFSBP) pro léčbu GAD^{5,***}

100 mg**Zkrácená informace o přípravku: Lyrica 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 225 mg a 300 mg tvrdé tobolky**

Složení: Pregabalinum 25, 50, 75, 100, 150, 225 nebo 300 mg v jedné tvrdé tobolce; přípravek obsahuje monohydrát laktosy. **Indikace:** Neuropatická bolest: Periferní a centrální neuropatická bolest u dospělých. Epilepsie: Přídavná léčba u dospělých s parciálními záchvaty se sekundární generalizací nebo bez ní. Generalizovaná úzkostná porucha: Léčba generalizované úzkostné poruchy u dospělých. **Dávkování a způsob podání:** 150-600 mg denně rozdělené do 2 nebo 3 dávek, s jídlem nebo bez jídla. **Neuropatická bolest:** zahájení 150 mg denně, po 3-7 dnech lze 300 mg a po dalších 7 dnech lze až na 600 mg denně. **Epilepsie:** zahájení 150 mg denně, po týdnu lze 300 mg a po dalších 7 dnech lze až na 600 mg denně. **Generalizovaná úzkostná porucha:** zahájení 150 mg denně, po týdnu lze 300 mg, po dalším týdnu 450 mg a za dalších sedm dní lze až 600 mg denně. **Vysazení pregabalínu:** Vysazovat postupně, minimálně týden. Pacienti s poruchou funkce ledvin: Dávka dle clearance kreatininu. Pacienti s poruchou funkce jater: Není nutná úprava dávky. Použití u dětí a dospívajících: Bezpečnost a účinnost přípravku Lyrica u dětí mladších 12 let a dospívajících (12-17 let věku) nebyla stanovena. Použití u starších pacientů (nad 65 let): Eventuální úprava dávky dle funkce ledvin. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na léčivou látku či pomocné látky. **Zvláštní upozornění:** Při zvýšení hmotnosti u diabetu upravit léky na snížení glykémie. Při výskytu angioedému ihned vysadit. Existuje riziko závažných kožních nežádoucích účinků (SCAR), vč. SJS a TEN. Hlášeny závratě, somnolence, oční poruchy, selhání ledvin, po vysazení epileptické záchvaty, encefalopatie. Pregabalin může způsobit lékovou závislost, která může vzniknout při terapeutických dávkách. Po vysazení pregabalínu po krátkodobé i dlouhodobé léčbě byly pozorovány příznaky z vysazení. Hlášeny případy městnavého srdečního selhání, příznaky sebevražedného chování, snížená funkce gastrointestinálního traktu při podávání s léky způsobujícími zácpu. Pacienti se zhoršenou respirační funkcí, s respiračním nebo neurologickým onemocněním, s poruchou funkce ledvin, souběžně užívající přípravky tlumící CNS a starší pacienti mohou mít vyšší riziko výskytu respirační deprese. Opatrnost při zneužívání léku v anamnéze. **Interakce:** Pregabalin se vylučuje převážně nezměněn močí, neváže se na plazmatické bílkoviny, farmakokinetické interakce jsou nepravděpodobné. Nejsou klinicky významné farmakokinetické interakce pregabalínu s fenytoinem, kys. valproovou, karbamazepinem, lamotriginem, gabapentinem, lorazepamem, oxykodonem nebo ethanolem, s perorálními kontraceptivy obsahujícími norethisteron a/nebo ethinylestradiol. Pregabalin může zesilovat účinky etanolu a lorazepamu. Při současném užívání s léky tlumícími CNS hlášený případy selhání dýchání, kómatu a úmrtí. Aditivní účinek na zhoršení kognitivních a hrubých motorických funkcí způsobených oxykodonem. **Nežádoucí účinky:** Obvykle mírné až středně závažné. Velmi časté: Závratě, somnolence, bolest hlavy. **Uchovávání:** Žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Balení:** 50 mg x 56, 75 mg x 150 mg x 14, 56 a 112, 100 mg x 100, 225 mg x 300 mg x 56 tvrdých tobolek. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Upjohn EESV, Rivium Westlaan 142, 2909 LD Capelle aan den IJssel, Nizozemsko. **Registrační číslo:** EU/1/04/279/001-046. **Datum poslední revize textu:** 21. 9. 2022. **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).**

Reference: 1. C Chiechio S et al. Pregabalin in the Treatment of Chronic Pain. Clin Drug Invest 2009; 29 (3): 203-213. 2. Ehler E. Farmakologický profil pregabalínu (Lyrica). Neurol. praxi 2014; 15(6): 350-354. 3. Pohl RB et al. Efficacy of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: doubleblind, placebo-controlled comparison of BID versus TID dosing. J Clin Psychopharmacol. 2005 Apr; 25(2): 151-158. 4. Montgomery SA. Pregabalin for the treatment of generalised anxiety disorder Expert Opin Pharmacother. 2006 Oct; 7(15): 2139-54. 5. Bandelow B et al. Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care. Int J Psychiatry Clin Pract. 2012 Jun; 16(2): 77-84.

* dle www.sukl.cz k datu 1. 8. 2023

** vysoká účinnost prokázána zejména u pacientů s diabetickou polyneuropatií

*** GAD - generalizovaná úzkostná porucha

Viatrix CZ s.r.o., Evropská 2590/33C, 160 00 Praha 6, tel.: +420 222 004 400, e-mail: czoffice@viatrix.com, www.viatrix.com

LYR-2023-0907



PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- 264** MUDr. Marek Peterka
Zlepšení kognitivních funkcí a zaměstnanosti u pacientů s relabující formou roztroušené sklerózy léčených okrelizumabem
- 268** MUDr. Eva Zatloukalová
Epilepsie po cévní mozkové příhodě
- 274** doc. MUDr. Zbyšek Pavelek, Ph.D., prof. MUDr. Martin Vališ, Ph.D.
Diagnostika roztroušené sklerózy: může docházet k chybám a omylům?
- 281** MUDr. Petra Migařová
Kognitivní deficit u chronických migreniků
- 286** MUDr. Michaela Týblová, Ph.D.
Novinky v léčbě myasthenia gravis

Z POMEZÍ NEUROLOGIE

- 294** doc. PhDr. Ondřej Čákr, Ph.D., doc. MUDr. Jaroslav Jeřábek, CSc.
Poruchy stability u pacientů s benigním paroxysmálním polohovým vertigem
- 300** prof. MUDr. Manuela Vaněčková, Ph.D., doc. MUDr. Dana Horáková, Ph.D.
Současná doporučení pro využití MR u onemocnění roztroušené sklerózy v klinické praxi

SDĚLENÍ Z PRAXE

- 310** MUDr. Martina Miklušová, MUDr. Dalibor Zimek
Progresivní multifokální leukoencefalopatie jako prvotní oportunní infekce u pacienta s AIDS

KOMENTÁŘ

- 314** MUDr. Martin Nevrlý, Ph.D.
Komentář k článku: Developing consensus among movement disorder specialists on clinical indicators for identification and management of advanced Parkinson's disease: a multi-country Delphi-panel approach

NEUROLOGOVÉ SE PTAJÍ

- 316** Mgr. Marie Kmecová, Ph.D.
Jak a kdy je možné použít omezovacích prostředků?

2^h INFUZE#
x ROČNĚ*1



Moje

JISTOTA A POHODLÍ = žiji svůj ŽIVOT

Uvidíme se za 6 měsíců!

*Zleva: Iva, Soňa, Jakub a Vendula
s diagnózou RR-RS léčeni LP OCREVUS®.*

- **Dlouhodobá účinnost a konzistentní bezpečnost¹⁻⁷**
- **Vysoká adherence a perzistence díky infuzi jen 2krát za rok^{*1,8}**
- **Více než 9 let zkušeností⁹**
- **Celosvětově více než ~260 000 léčených pacientů s RRS a PPRS (k 3/2022)¹⁰**

* Počáteční dávka 600 mg se podává ve dvou samostatných intravenózních infuzích¹. ** www.sukl.cz. # V případech, že se u pacientů nevyskytne u žádné z předchozích infuzí reakce související s infuzí (IRR) stupně 3 a závažnější, lze následně dávky podat kratší (2hodinovou) infuzí. † Žádné zvláštní rutinní testování mezi dávkami.¹

Reference: 1. SPC OCREVUS (ocrelizumab), datum poslední revize textu: 30.3.2023. 2. DL Arnold et al, Long-term Suppression of MRI Disease Activity and Reduction of Global/Regional Volume: Loss results from OPERA OPERA I/II and ORATORIO Open-label Extension, ECTRIMS 2021, Poster P407. 3. Hauser SL et al, B-Cell Subset Depletion Following Ocrelizumab Treatment in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis. AAN 2021 P15.206. 4. Hauser SL, et al. Association of Higher Ocrelizumab Exposure With Reduced Disability Progression in Multiple Sclerosis. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2023;10:e200094. 5. Savelieva et al. Comparison of the B-Cell Recovery Time Following Discontinuation of Anti-CD20 Therapies, ECTRIMS 2017, EP1624. 6. Giovannoni G, et al, Long-Term Reduction of Relapse Rate and Confirmed Disability Progression after 7.5 Years of Ocrelizumab Treatment in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis in the OPERA OLE. ECTRIMS 2021, Poster P723. 7. Hauser SL et al. Safety of Ocrelizumab in Patients With Relapsing and Primary Progressive Multiple Sclerosis. Neurology. 2021;97(16):e1546-e1559. 8. Pineda et al, Adherence and Persistence to Disease-Modifying Therapies for Multiple Sclerosis and Their Impact on Clinical and Economic Outcomes in a US Claims Database, AAN 2021, presentation Number P15.228. 9. Hauser S et al. Poster P326 presented at ECTRIMS, 26-28 October 2022, Amsterdam, the Netherlands. 10. Roche Data on File, August 2022.

Nedílnou součástí inzerce je Zkrácená informace o přípravku uvedená na následující straně.

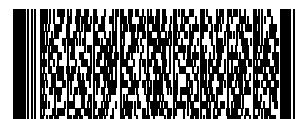
ROCHE s.r.o., Futurama Business Park Bld F, Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8, tel.: +420 220 382 111, e-mail: prague.info@roche.com, www.roche.cz

Zkrácená informace o přípravku Ocrevus 300 mg - koncentrát pro infuzní roztok.

Účinná látka: okrelizumab. **Indikace:** Přípravek Ocrevus je indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícími formami roztroušené sklerózy s aktivním onemocněním definovaným klinicky nebo pomocí zobrazovacích metod. Přípravek Ocrevus je indikován k léčbě dospělých pacientů s časnou primárně progresivní roztroušenou sklerózou, s ohledem na délku trvání onemocnění, stupeň disability a zobrazovacími metodami prokázanou zánětlivou aktivitu. **Dávkování:** Úvodní dávka 600 mg se podává jako dvě samostatné intravenózní infuze; první jako 300 mg infuze, následovaná po dvou týdnech druhou 300 mg infuzí. Následné dávky se poté podávají v podobě jednorázové 600 mg intravenózní infuze jednou za 6 měsíců. Doporučení pro úpravy rychlosti a způsobu dávkování u konkrétních případů naleznete v SPC. **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 okrelizumabu se mohou vyskytnout reakce související s infuzí (IRR). Příznaky mohou nastat v průběhu jakékoli infuze, ale nejčastěji během první infuze a v průběhu 24 hodin od podání (pruritus, vyrážka, urtika, erytém, iritace hrdla, bolest orofaryngu, dyspnoe, faryngeální nebo laryngeální edém, zrudnutí, hypotenze, horečka, únava, bolest hlavy, závrať, nauzea, tachykardie a anafylaxe). Hypersenzitivní reakce se mohou projevit v průběhu jakékoli infuze, ale typicky se neprojevují v průběhu první infuze. U následných infuzí mají závažnější příznaky, než které nastaly dříve, nebo nové závažné příznaky, což má vést k úvahám o možné hypersenzitivní reakci. Pacienti se známou IgE zprostředkovanou hypersenzitivitou na okrelizumab nesmějí být tímto přípravkem léčeni. **Infekce:** Podání okrelizumabu musí být při aktivní infekci odloženo 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 protilátkami 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. Pacienti s aktivní HBV nesmějí být okrelizumabem léčeni. **Pozdní neutropenie:** Byly hlášeny případy pozdního nástupu neutropenie nejméně 4 týdny po podání, většinou st. 1 a 2, ale v některých případech i st. 3 a 4. Při podezření na infekci je doporučeno sledování hodnot neutrofilů v krvi. **Malignity:** Známá 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 musejí během léčby přípravkem a 12 měsíců po poslední infuzi okrelizumabu používat antikoncepci. Okrelizumab je monoklonální protilátka IgG1 a může procházet skrze placentu. Je třeba se vyvarovat podávání okrelizumabu v těhotenství, pokud možný prospěch pro matku převažuje nad možnými riziky pro plod. **Nežádoucí účinky** byly nejčastěji hlášeny jako IRR a infekce. **Podmínky uchování:** Uchovávejte v chladničce (2°C–8°C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičky v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Balení přípravku:** 10 ml koncentrátu ve skleněné injekční lahvičce. **Držitel registračního rozhodnutí:** Roche Registration GmbH, Grenzach - Wyhlen, Německo. **Registrační číslo:** EU/1/17/1231/001, EU/1/17/1231/002. **Datum první registrace:** 8.1.2018. **Datum vytvoření textu Zkrácené informace o přípravku:** 21.9.2022, aktuální verze Souhrnu údajů o přípravku je dostupná na www.sukl.cz.

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

Před předepsáním se prosím seznamte s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku Ocrevus. Podrobné informace k dispozici na www.ema.europa.eu.



Paroxyzmálne neepileptické stavy v neuroológii

doc. MUDr. Matej Škorvánek, PhD. – editor hlavného tématu

Neurologická klinika, Lekárska fakulta UPJŠ a UNLP Košice

Paroxyzmálne ochorenia v neuroológii sa zvyčajne spájajú predovšetkým s epilepsiou. Napriek tomu je táto skupina ochorení podstatne početnejšia a v širšom slova zmysle zahŕňa rôznorodé klinické jednotky od migrény cez tiky, tranzitórne ischemické ataky (TIA) až po zriedkavé ochorenia, ako epizodické ataxie, paroxyzmálne dyskinézy alebo alternujúca hemiplégia v detstve. Práve posledné uvedené jednotky sú v neurologickej komunite vo všeobecnosti relatívne málo známe, nezriedka zamieňané za epileptické stavy alebo funkčné ochorenia, ale v mnohých prípadoch terapeuticky ovplyvniteľné.

Pri paroxyzmálnych ochoreniach v neuroológii je v prvom rade potrebné definovať,

či sú spojené s poruchou vedomia alebo nie, či pravdepodobne ide o ochorenie epileptického alebo neepileptického pôvodu, takisto aká je základná fenomenológia pacienta – či ide o dominujúcu ataxiu (epizodické ataxie), dyskinézy (choreu, dystóniu alebo ich kombináciu – paroxyzmálne dyskinézy), parietické prejavy (podľa klinických súvislostí napr. TIA, hemiplegická migréna, alternujúca hemiplégia v detstve), iné neurologické prejavy (napr. tiky a pod.) a či sa tento stav spája s bolesťami hlavy (súvislosť s migrénou a pod.). Okrem základnej fenomenológie je potrebné detailne analyzovať možné spúšťače uvedených stavov (napr. pohyb, dlhšie cvičenie, stres, únava, užívanie kávy, alkoholu a iné),

ktoré sú veľmi nápomocné pri klasifikácii prítomného ochorenia.

Veľká časť týchto ochorení, najmä so vznikom v detskom veku, je geneticky podmienená a dotiahnutie diagnostiky umožní u pacienta cielený, personalizovaný manažment – vyhýbať sa konkrétnym spúšťačom daných stavov, diétne intervencie alebo špecifická liečba. Ak tieto ochorenia vzniknú v dospelom veku, tak sú častejšie sekundárneho/symptomického alebo funkčného pôvodu. V tomto čísle bližšie analyzujeme problematiku epizodických ataxií, paroxyzmálnych dyskinéz a alternujúcej hemiplégie v detstve, ktoré síce predstavujú zriedkavé, ale z veľkej časti manažovateľné ochorenia.



doc. MUDr. Matej Škorvánek, PhD.
Neurologická klinika
Lekárska fakulta UPJŠ a UNLP Košice
mskorvanek@gmail.com

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(4):247

Článok prijat redakci: 7. 6. 2023

Paroxyzmálne dyskinézy

doc. MUDr. Matej Škorvánek, PhD.

Neurologická klinika a Centrum pre zriedkavé extrapyramídové ochorenia, Lekárska fakulta UPJŠ a Univerzitná nemocnica L. Pasteura, Košice

Paroxyzmálne dyskinézy predstavujú heterogénnu skupinu ochorení, ktoré sú väčšinou genetického pôvodu, avšak môžu byť aj sekundárne/symptomaticky alebo funkčne podmienené. Z hľadiska klinického fenotypu delíme paroxyzmálne dyskinézy na kinezigénne, nekinezigénne, ponámahové a viazané na spánok. Tento článok približuje základnú fenomenológiu, klasifikáciu, nomenklatúru týchto ochorení a kladie dôraz na diferenciálnu diagnostiku a prezentáciu najčastejších ochorení, ktoré sa manifestujú paroxyzmálnymi dyskinézami.

Kľúčové slová: paroxyzmálne dyskinézy, kinezigénne, nekinezigénne, ponámahové, sekundárne, *SLC2A1*, *PRRT2*, *MR1*, *ADCY5*.

Paroxysmal dyskinesia

Paroxysmal dyskinesia presents a heterogeneous group of disorders, mostly of genetic origin, but may be also of secondary/symptomatic or functional etiology. In terms of clinical phenotype paroxysmal dyskinesia are classified as kinesigenic, non-kinesigenic, exercise-induced and sleep-related. This review will outline the clinical phenomenology, classification, nomenclature of these disorders and focus will be placed on the differential diagnosis and manifestation of most common disorders presenting with paroxysmal dyskinesia.

Key words: paroxysmal dyskinesia, kinesigenic, non-kinesigenic, exercise-induced, secondary, *SLC2A1*, *PRRT2*, *MR1*, *ADCY5*.

Paroxyzmálne dyskinézy (PxD) predstavujú heterogénnu skupinu ochorení, ktoré sú charakterizované rekurentnými epizódami abnormálnych pohybov so zachovaným vedomím (Erro, 2019). Ide o neepileptické stavy, avšak ochorenia z tejto skupiny sa často manifestujú aj kombináciou rôznych iných epizodických neurologických prejavov vrátane epilepsie, migrény alebo ataxie. PxD sa môžu prejavovať dominantne choreatickými alebo dystonickými dyskinézami, prípadne ich kombináciou. U časti pacientov je neurologický nález medzi atakami normálny (izolované PxD), zatiaľ čo u iných pacientov môže byť interiktálny nález sprevádzaný ďalšími neurologickými a systémovými prejavmi (komplikované PxD). Pri komplikovanejších formách sa môžu PxD vyskytovať v kombinácii s inými perzistentnými

prejavmi vrátane psychomotorického zaoštvania, mentálnej retardácie, spasticity, hypotónie, ataxie a mnohých iných príznakov. Etiologicky ide o pomerne heterogénnu skupinu ochorení podmienených geneticky, sekundárne/symptomaticky alebo v rámci funkčného neurologického ochorenia.

Delenie, klasifikácia a nomenklatúra PxD

Historicky sa PxD z hľadiska fenotypu a typu spúšťačov delili do 4 skupín na kinezigénne, nekinezigénne, ponámahové a viazané na spánok (Gardiner, 2015).

■ Kinezigénne dyskinézy (PKD) sú charakteristické krátkym trvaním do 1 minúty (väčšinou len niekoľko sekúnd), spúšťa ich náhly alebo krátky pohyb, väčšinou celého tela, niekedy je potrebný trochu

intenzívnejší, ale krátky pohyb, napríklad pár drepov alebo klikov, prebehnutie niekoľkých metrov a pod.

- Non-kinezigénne dyskinézy (PNKD) sú PxD s najdlhším trvaním, štandardne v rozpätí od 10 minút po niekoľko hodín. Ich spúšťačom sú nekinezigénne faktory, ako napríklad kofeín, alkohol, silné emócie, únava, nedostatok spánku alebo stres.
- Paroxyzmálne ponámahové dyskinézy (PED) sú dyskinézy s intermediárnym trvaním, v typickom rozmedzí 5 – 30 minút, ktoré sú spúšťané dlhšou fyzickou aktivitou, napríklad 15 minút chôdze, behu, bicyklovania a pod. PED sa väčšinou prejavujú dominantne na časti tela, ktoré bolo zaťažené cvičením, ale nie je to pravidlo.



doc. MUDr. Matej Škorvánek, PhD.
Neurologická klinika a Centrum pre zriedkavé extrapyramídové ochorenia
Lekárska fakulta UPJŠ a Univerzitná nemocnica L. Pasteura, Košice
mskorvanek@gmail.com

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(4):248-252
Článok prijat redakci: 4. 1. 2023
Článok prijat k publikaci: 7. 2. 2023

■ PxD viazané na spánok sa v historickom koncepte u väčšiny pacientov neskôr spájali s epilepsiou, ale po opísaní PxD spojených s mutáciami v géne *ADCY5* zažili renesanciu, nakoľko tieto mutácie sú pomerne typické pre dané ochorenie.

V čase prvých genetických objavov sa PKD spájali prevažne s mutáciami v géne *PRRT2*, PNKD s mutáciami v géne *MR1* a PED s mutáciami v géne *SLC2A1*. Ukázalo sa však, že fenotyp PxD pri týchto genetických ochoreniach je pomerne heterogénny, pričom napríklad až takmer polovica nositeľov génu *PRRT2* mala ataky spúšťané aj nekinezigénnymi faktormi. Naopak nositelia génu *MR1* mali ataky spúšťané dlhším cvičením alebo mali ataky, ktoré trvali menej ako minútu (Erro, 2014a). Vzhľadom na významnú fenotypovo-genotypovú variabilitu a tiež na základe objavu mnohých ďalších génov, ktoré súvisia s PxD (*ADCY5*, *ECHS1*, *KCNMA1*, *PDGFB*, *XPR1*, *SLC16A2*, *ATP1A3*, *CACNA1A*, *PDHA1*, *SNC8A*, *PDHX*, *DLAT*, *GCH1*, *LMX1B*, *PDE2A*, *KCNA1*, *16p11.2 dupl*, *POLG*, *RHOBTB2*,

TMEM151A), sa dnes aj s prihliadnutím na platnú klasifikáciu dystónií preferuje delenie podľa klinickej osi (na PKD, PNKD, PED alebo PxD viazané na spánok) a podľa etiolologickej osi (genetické vs. sekundárne vs. funkčné) (Albanese, 2013). Vo všeobecnosti ale platí, že primárne genetické formy PxD vznikajú predovšetkým (resp. pri niektorých génoch výhradne) v detskom veku, kým sekundárne/symptomatické a funkčné PxD majú začiatok oveľa častejšie v dospelosti. Z hľadiska kliniky vo vzťahu k etiológii ochorenia je pomerne významná prítomnosť epilepsie, ktorá je najčastejšia u pacientov s kanalopatiami (*SCN8A*, *KCNMA1*), menej častá u pacientov s transportopatiami (*SLC2A1*) a najmenej častá u pacientov so synaptopatiami (*MR1*, *PRRT2*) (Erro, 2017).

Z hľadiska nomenklatúry genetických foriem paroxyzmálnych dyskinéz a ostatných epizodických extrapyramídových prejavov sa v súčasnosti preferuje označenie ochorenia v podobe predpony PxD (paroxysmal movement disorder) v kombinácii s názvom génu alebo ochore-

nia, napr. PxD-PRRT2 alebo PxD-SLC2A1 (Marras, 2016). Výnimkou je ochorenie pri mutácii *ADCY5*, ktoré sa môže prejavovať pomerne širokou fenotypovou paletou, a preto sa podľa nových odporúčaní označuje ako MxMD-*ADCY5* (mixed movement disorder) (Lange, 2022).

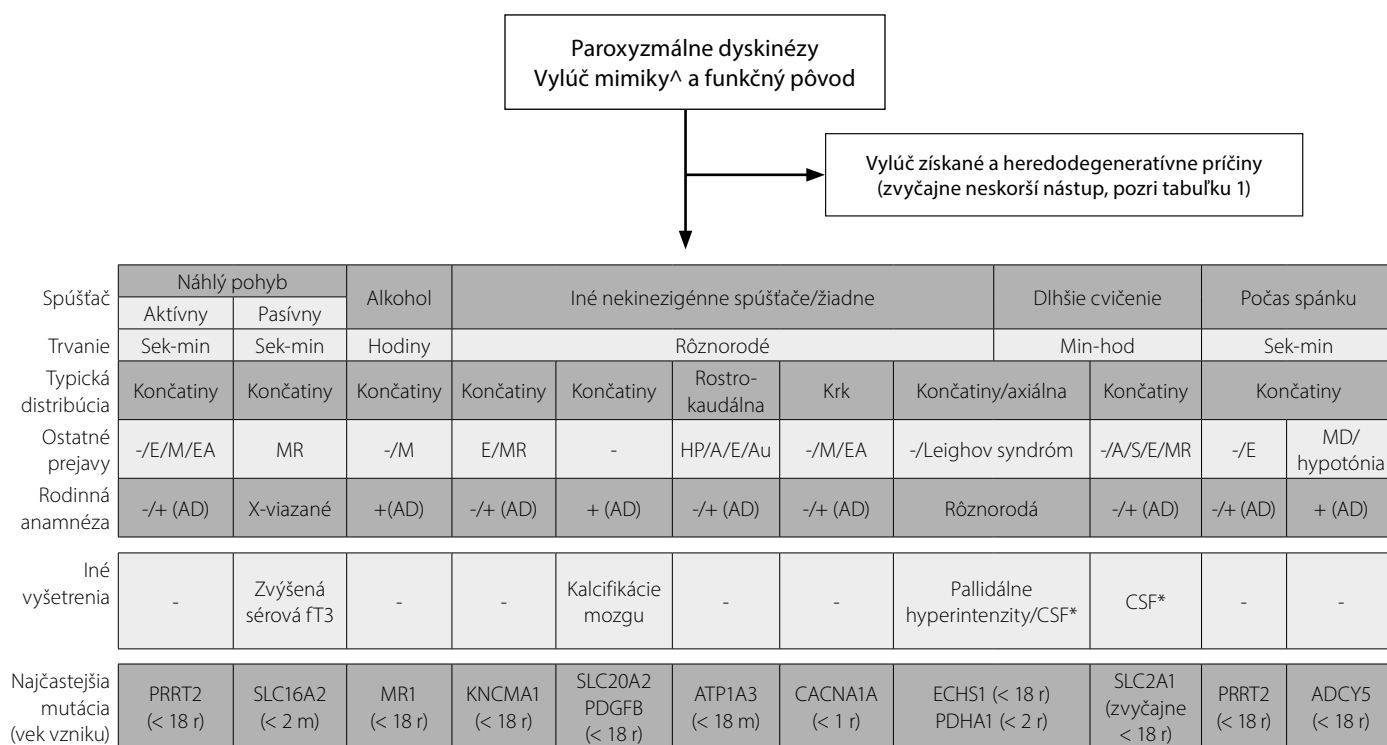
Najčastejšie genetické formy PxD

Genetické formy PxD sú heterogénnou skupinou ochorení s množstvom opísaných génov. Základný diferenciálny diagnostický postup je navrhnutý na obrázku 1 (Erro, 2019). V nasledujúcej časti bližšie definujeme najčastejšie genetické formy PxD.

PxD-PRRT2

Najčastejšou genetickou príčinou PKD sú mutácie v géne *PRRT2* (proline-rich transmembrane protein). Ide o autozomálne dominantne dedičné ochorenie, ktoré postihuje chlapcov častejšie ako dievčatá v pomere 4 : 1. Ochorenie vzniká takmer výhradne v detskom veku, pričom sa prejavuje

Obz. 1. Diferenciálna diagnostika genetických foriem PxD podľa klinických prejavov (adaptované podľa Erro et Bhatia, 2019)



^ mimiky PxD zahŕňajú epilepsiu, tonické spazmy, tetániu, neuromyotóniu, periodickú paralýzu, epizodické ataxie - neprítomné/negatívne

+ pozitívne/prítomné

*malo by zahŕňať glukózu, laktát, pteríny a metabolity dopamínu

A – ataxia, AD – autozomálne dominantný, Au – autonómne funkcie, E – epilepsia, EA – epizodická ataxia, M – migréna, HP – hemiplégia, MR – mentálna retardácia,

MD – non-paroxyzmálne extrapyramídové prejavy, S – spasticita

3 základnými fenotypmi (Ebrahimi-Fakhari, 2015):

1. Paroxysmálne kinezigénne dyskinézy, ktoré majú vo veľkej väčšine prípadov typický kinezigénny spúšťač, trvajú < 1 minútu, zvyknú generalizovať a v priebehu dňa sa u väčšiny pacientov vyskytnú desiatky až stovky takýchto atakov, pričom ich frekvencia sa zväčša v puberte začne znižovať. PxMD-PRRT2 podľa rôznych publikácií zodpovedá za približne 40 – 90 % všetkých prípadov genetických PKD.

2. Benígne familiárne infantilné záchvaty (BFIS), ktoré sa zvyčajne manifestujú krátkymi záchvatmi vrátane motorických zárazov, cyanózy, hypertónie a záškľbov končatín. PxMD-PRRT2 zodpovedá za približne 80 % všetkých prípadov BFIS.

3. Infantilné konvulzie plus choreoatetóza (ICCA) sa prejavujú infantilnými záchvatmi v kombinácii s paroxysmálnymi dyskinézami, ktoré sa väčšinou začínú vyskytovať od 5 rokov veku. PxMD-PRRT2 sa podieľa približne na 90 % všetkých prípadov ICCA.

Okrem týchto dominantných príznakov sa môžu zriedkavejšie mutácie v géne *PRRT2* prejavovať aj fenotypom s PED, PNKD, epizodickou ataxiou, detskou epilepsiou s absenciami, paroxysmálnym tortikolisom alebo febrilnými záchvatmi. Ataky PKD sa manifestujú väčšinou kombináciou chorey a dystónie, približne polovica pacientov opisuje pred atakmi PKD senzorickú auru (Erro, 2014a). Nález pri vyšetrení magnetickou rezonanciou (MRI) mozgu zvykne byť normálny, laboratórne nálezy sú bez pozoruhodností, ochorenie sa potvrdí geneticky. Pacienti s mutáciami v *PRRT2* majú vo väčšine prípadov vynikajúcu odpoveď na podávanie antikonvulzív, najmä karbamazepínu, ktorý je prvou voľbou. Nezriedka dôjde u pacientov po nasadení karbamazepínu prakticky k úplnému potlačeniu PKD atakov. Okrem mutácií génu *PRRT2* môžu byť s fenotypom PKD spojené aj novoopísané gény *TMEM151*, ktoré zodpovedajú za približne 5 % *PRRT2* negatívnych prípadov PKD (Tian, 2022). Tieto ataky sú kratšie, manifestujú sa výhradne dystóniou a nie sú spojené s epilepsiou. Približne 10 % ostávajúcih PKD

sa ďalej vysvetliť mikrodeléciami 16p11.2, ktoré sa okrem PKD prejavujú u väčšiny pacientov aj miernymi vývojovými poruchami a v polovici prípadov aj abnormálnym nálezom pri zobrazovacích vyšetreniach (Chen, 2022). Iné príčiny, ako napríklad mutácie v géne *SCN8A*, sú zriedkavé a prejavujú sa dominantnejšie epilepsiou (Erro, 2017).

PxMD-PNKD

Najčastejšou príčinou PNKD sú mutácie v géne *MR1* (myofibrillonesis regulator) s autozomálne dominantným typom dedičnosti, prakticky vždy s familiárnym výskytom a veľmi skorým vekom nástupu v prvej dekáde (Bruno, 2007). PNKD sú väčšinou kombináciou chorey a dystónie, približne v 50 % prípadov generalizujú. Zriedkavo sa u pacientov vyskytuje aj dyzartria, dysfágia, okulogyrné krízy, neschopnosť hýbať sa počas atakov, prípadne bolesť. Ochorenie sa môže kombinovať s atakmi migrény, ale nikdy nie s epilepsiou (Erro, 2014a). Spúšťačom je najmä alkohol, káva alebo silné emócie, častejšie ako stres, únava alebo dlhšie cvičenie. Záchvaty majú tendenciu ustupovať s vekom bez ohľadu na liečbu. PNKD boli tiež opísané aj v kontexte mutácií génu *KNCMA1*, ktorý sa ale častejšie spája s epilepsiou alebo neurovývojovou poruchou (Erro, 2019). Manažment PNKD je v porovnaní s PKD podstatne náročnejší a liečba máva len parciálny efekt, v terapii sa obvykle skúšajú benzodiazepíny, antikonvulzíva, levodopa, botulotoxín a v refraktérnych prípadoch aj hĺbková mozgová stimulácia. Dôležité je vyhybať sa spúšťačom.

PxMD-SLC2A1 (GLUT-1 deficiencia)

Mutácie v géne *SLC2A1* (solute carrier family 2 member 1) sú spojené s poruchou glukózového transportéra, ktorý je nevyhnutný pre aktívny transport glukózy do mozgu cez hematoencefalickú bariéru (GLUT-1 deficiencia). PED pri PxMD-SLC2A1 sa väčšinou manifestujú kombináciou chorey a dystónie s maximom na dolných končatinách, resp. dolnej polovici tela (Obr. 2) (Škorvánek, 2015). Pri genotypovo-fenotypových koreláciách sa miernejšie missense mutácie v *SLC2A1* spájali s izolovanejšími PED a neskorším vekom nástupu (približne 1/3 prípadov) a závažnejšie mutácie, ktoré viedli k strate funkcie *SLC2A1*,

sú zvyčajne spojené so skorším vekom nástupu ochorenia a komplikovanejším fenotypom vrátane epilepsie, mentálnej retardácie, hypotónie, spasticity a ataxie (Erro, 2019). Len 10 % prípadov má pozitívnu rodinnú anamnézu, ochorenie väčšinou vzniká de novo. GLUT-1 deficiencia je najčastejšou príčinou PED, avšak zriedkavo sa môže prejavovať aj inými dominantnými fenotypmi vrátane PNKD, epizodickej ataxie, myotónie a iných príznakov. PED pri GLUT-1 deficiencii máva častú, ale väčšinou len parciálnu terapeutickú odozvu na ketogénnu diétu. Významnou a pomerne obvyklou príčinou PED sú tiež ochorenia spojené s poruchou metabolizmu dopamínu, jednak pri dopa-repozívnej dystónii v detskom veku, ako aj Parkinsonovej chorobe pri vzniku v mladšej alebo neskoršej dospelosti – v oboch prípadoch typický prejav najmä na dolných končatinách po prolongovanom cvičení alebo záťaži (Erro, 2014 b). V prípade abnormálneho nálezu v oblasti bazálnych ganglií sú najpravdepodobnejšie mutácie génu *ECHS1* alebo pyruvát dehydrogenázy (*PDHA1*) (Oligati, 2016; Erro, 2019). Diferenciálne diagnostický algoritmus pri PED je zhrnutý na obrázku 3 (Erro, 2014 b).

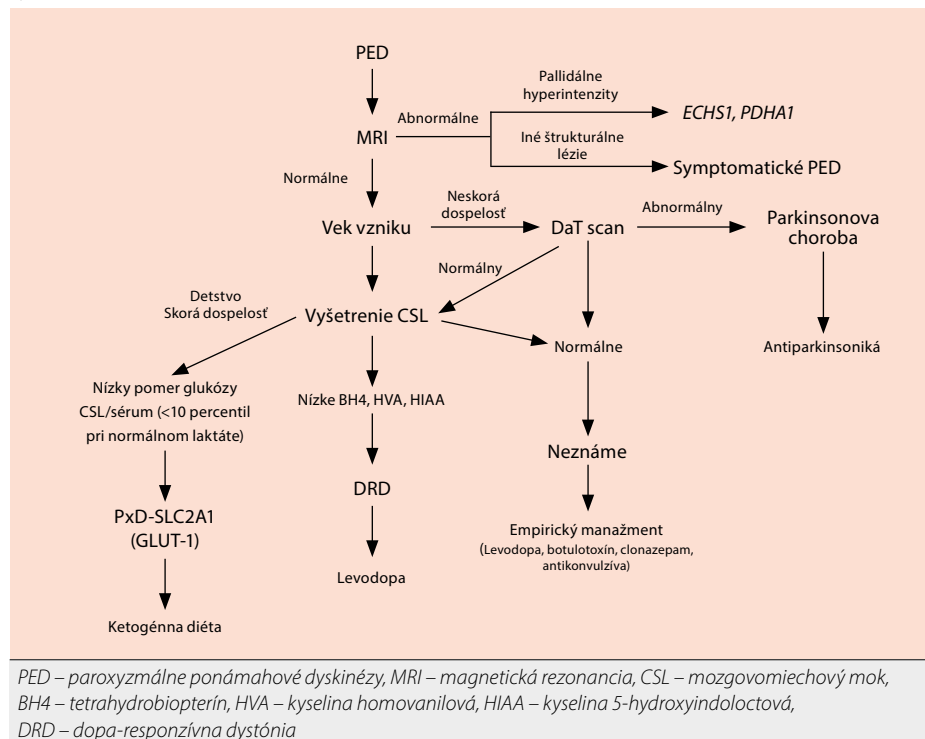
MxMD-ADCY5

Mutácie v géne *ADCY5* (adenylát-cykláza typ 5) môžu súvisieť s prakticky akýmkoľvek typom PxMD vrátane PxMD viazaných na spánok, čo je pomerne typické práve pre toto ochorenie. MxMD-ADCY5 obvyčajne začína

Obr. 2. Atak paroxysmálnej ponámahovej dystónie u 19-ročnej pacientky s geneticky potvrdenou mutáciou génu *SLC2A1* (PxMD-SLC2A1, GLUT-1 deficiencia) spustený chôdzou na cca 1000 metrov, prítomná choreodystónia DK (fotoarchív Neurologickej kliniky LF UPJŠ a UNLP, Košice, Škorvánek, 2015)



Obr. 3. Diferenciálne diagnostický postup u pacientov s dominantne paroxyzmálnymi ponáhamovými dyskinézami (adaptované podľa Erro et al., 2014)



Tab. 1. Ochorenia, ktoré môžu byť asociované s epizodickými extrapyramídovými prejavmi, ktoré pripomínajú paroxyzmálne dyskinézy (adaptované podľa Erro et Bhatia, 2019)

Imunitne mediované ochorenia	Sclerosis multiplex Akútna diseminovaná encefalomyelitída AntiVGKC-mediovaná encefalitída Anti-Caspr2 encefalitída Hashimotova encefalopatia Antifosfolipidový syndróm Parry-Romberg syndróm Kryopyrín-asociovaný periodický syndróm
Vaskulárne ochorenia	Náhla cievna mozgová príhoda Moya-moya syndróm
Metabolické príčiny	Hypo-/hyperglykémia Hypokalcémia/hypoparatyreoidizmus/pseudoparatyreoidizmus Tyreotoxikóza/hypotyreoidizmus Wilsonova choroba Maple syrup disease Lesch-Nyhan syndróm
Úrazy	Centrálne aj periférne
Iné	Kalcifikácie bazálnych ganglií (Fahrova choroba) Centrálna pontínna myelinolýza Kernikterus Encefalitída/postinfekčná Mozgové nádory Neurodegeneratívne ochorenia vrátane early-onset Parkinsonovej choroby

v infantilnom alebo skorom detskom veku, často paroxyzmálnymi atakmi dyskinéz, ktoré sa neskôr menia na perzistujúce s občasným paroxyzmálnym zhoršením a navyše prítomnosťou atakov viazaných na spánok. MxMD-ADCY5 je fenotypovo veľmi heterogénne ochorenie, ktoré sa môže manifestovať v spektre od benígnej hereditárnej chorey s paroxyzmálnymi atakmi dyskinéz cez domi-

nantne myoklonickú dystóniu až po spastickú dystóniu s oneskorením psychomotorického vývoja, čo je veľmi častou príčinou stanovenia nesprávnej diagnózy detskej mozgovej obrny (DMO-mimic) (Carecchio, 2017; Nespál, 2017). Ochorenie sa často prejavuje dyskinézami v oblasti tváre, ktoré sa historicky označovali ako tvárové myokymie (Chen, 2012), neskôr sa ale preklasifikovali na tvárovú choreu.

Prítomné môžu byť abnormálne očné sakády alebo okulomotorická apraxia, v ranom veku sa môže vyskytnúť pomerne výrazná axiálna hypotónia. Významnou kauzálnou terapeutickou možnosťou pri MxMD-ADCY5 je káva, resp. kofeín, ktorý je antagonistom A2A receptorov a vedie k inhibícii adenylátcyklázy-5. V nedávnej retrospektívnej štúdií sa efekt kávy preukázal u 87 % pacientov s týmto ochorením (Meneret, 2022), z praxe je ale zrejmé, že tento efekt je významne väčší u pacientov s fenotypom, pri ktorom dominujú choreatické dyskinézy (na rozdiel od fenotypov s dominantným myoklonicko-dystonickým alebo spasticko-dystonickým fenotypom).

Sekundárne/symptomatické PxD

S PxD alebo inými stavmi, ktoré pripomínajú epizodickú choreodystóniu, sa môže spájať množstvo iných ochorení vrátane imunologických, vaskulárnych, metabolických a iných. Tieto ochorenia v porovnaní s genetickými formami vznikajú podstatne častejšie v neskoršom veku a dospelosti, ich detailný zoznam uvádzame v tabuľke 1 (Erro, 2019). Medzi najčastejšie sekundárne príčiny PKD u mladých dospelých sa však radí sclerosis multiplex (SM), na ktorú treba myslieť. Pri SM je výrazne efektívne podávanie acetazolamidu, ktoré má porovnateľný efekt ako karbamazepín pri PxD-PRRT2. Okrem toho je špecificky potrebné spomenúť poruchy metabolizmu vápnika jednak vo forme jeho nadmernej akumulácie v mozgu (Fahrova choroba, pri genetických formách napríklad mutácie génov *PDGFB* alebo *XPR1*), ako aj pri poruchách prištítnych teliesok pri hypoparatyreoidizme alebo pseudohypoparatyreoidizme.

Dif. dg. pri predpokladanej sekundárnej príčine PxD je väčšinou relatívne priamočiar, nakoľko pacienti zvyčajne manifestujú aj iné typické prejavy týchto ochorení a u mnohých zobrazovacie vyšetrenie navedie ďalšiu dif. dg. konkrétnym smerom. V diagnosticky nejasných situáciách by mal algoritmus zahŕňať v prípade negatívneho MR mozgu aj CT mozgu s cieľom vylúčiť prítomnosť nadmernej akumulácie kalcia v mozgu. Laboratórne odbery by mali okrem protilátok asociovaných so systémovými ochoreniami obsahovať aj antineuronálne protilátky, odbery na štítnu žľazu a prištítnu telieska, ako aj rozšírený ionogram.

Funkčné PxD

Od organických PxD je nevyhnutné odlišiť funkčné paroxyzmálne extrapyramídové prejavy, ktoré môžu tieto stavy imitovať. Vznikajú najmä v dospelosti, na rozdiel od organických PxD môžu byť spojené s variabilnými spúšťačmi u toho istého pacienta. Pozitívne diagnostické kritériá zahŕňajú najmä výraznú intraindividúálnu variabilitu atakov s výrazným zvýšením ich frekvencie a závažnosti počas klinického vyšetrenia, veľmi variabilné trvanie atakov, prítomnosť iných medicínsky nevysvetliteľných somatických alebo neurologických prejavov a atypickú odpoveď na lieky. Na základe prítomnosti týchto prejavov je možné stanoviť diagnózu funkčnej PxD u väčšiny pacientov bez nutnosti ďalších doplnujúcich vyšetrení (Ganos, 2014).

Terapia PxD

Terapeutický prístup k PxD je do momentu identifikácie kauzálnej príčiny vedený pred-

všetkým klinickým fenotypom PxD. Kľúčová je snaha o identifikáciu podmieňujúceho ochorenia, ktoré môže mať vo viacerých prípadoch kauzálnu liečbu, takisto je dôležitá identifikácia spúšťačov, ktorým je potrebné aktívne sa vyhýbať, ak to je možné. V prípade symptomatickej liečby PKD sa v úvode odporúča skúšať buď karbamazepín, alebo acetazolamid, pri dominujúcej PED a negatívnom náleze na MRI je potrebné realizovať lumbálnu punkciu, v prípade nízkeho pomeru glukózy v likvore/sére (< 5 %) testovať na prítomnosť PxD-SLC2A1 a skúšať ketogénnu diétu alebo pri normálnom pomere glukózy u pacienta realizovať skúšku s levodopou (v mladšom veku dopa-responzívna dystónia, v staršom veku Parkinsonova choroba). U pacientov s PNKD je terapia vo všeobecnosti náročnejšia a skúšajú sa terapeutické modalít, ktoré sme bližšie rozobrali v kapitole PxD-PNKD.

Záver

U mnohých pacientov sa v klinickej praxi ataky PxD zamieňajú za epilepsiu alebo iné paroxyzmálne stavy, napríklad tonické spazmy, tetániu, neuromyotóniu, periodické paralýzy alebo epizodické ataxie. Ich diferenciálne rozlíšenie klinicky s použitím ďalších vyšetrení, najmä elektrofyziologických metód, je cestou k úspechu pri tejto skupine ochorení. Súbor ochorení PxD je výrazne heterogénny, avšak viacero z týchto ochorení je možné terapeuticky ovplyvniť buď kauzálnou, alebo symptomatickou terapiou. Správna klasifikácia a dohľadanie kauzálnej príčiny, väčšinou genetickej, je preto kľúčom k úspechu v ich manažmente.

Podakovanie: MŠ bol podporený grantom Operačného programu integrovanej infraštruktúry, financovaného ERDF [ITMS2014+:313011V455].

LITERATÚRA

- Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, et al. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. *Mov Disord.* 2013;28(7):863-73.
- Bruno MK, Lee HY, Auburger GW, et al. Genotype-phenotype correlation of paroxysmal nonkinesigenic dyskinesia. *Neurology.* 2007;68(21):1782-9.
- Carecchio M, Mencacci NE, Iodice A, et al. ADCY5-related movement disorders: Frequency, disease course and phenotypic variability in a cohort of paediatric patients. *Parkinsonism Relat Disord.* 2017;41:37-43.
- Ebrahimi-Fakhari D, Saffari A, Westenberger A, Klein C. The evolving spectrum of PRRT2-associated paroxysmal diseases. *Brain.* 2015;138(Pt 12):3476-95.
- Erro R, Bhatia KP, Espay AJ, Striano P. The epileptic and nonepileptic spectrum of paroxysmal dyskinesias: Channelopathies, synaptopathies, and transportopathies. *Mov Disord.* 2017;32(3):310-318.
- Erro R, Bhatia KP. Unravelling of the paroxysmal dyskinesias. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2019;90(2):227-234.
- Erro R, Sheerin UM, Bhatia KP. Paroxysmal dyskinesias revisited:

- a review of 500 genetically proven cases and a new classification. *Mov Disord.* 2014a;29(9):1108-16.
- Erro R, Stamelou M, Ganos C, Skorvanek M, Han V, Batla A, Bhatia KP. The Clinical Syndrome of Paroxysmal Exercise-Induced Dystonia: Diagnostic Outcomes and an Algorithm. *Mov Disord Clin Pract.* 2014b;1(1):57-61.
- Ganos C, Aguirregomez M, Batla A, et al. Psychogenic paroxysmal movement disorders – clinical features and diagnostic clues. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014;20(1):41-6.
- Gardiner AR, Jaffer F, Dale RC, et al. The clinical and genetic heterogeneity of paroxysmal dyskinesias. *Brain.* 2015;138(Pt 12):3567-80.
- Chen YL, Chen DF, Ke HZ, Zhao SY, Li HF, Wu ZY. Paroxysmal Kinesigenic Dyskinesia Caused by 16p11.2 Microdeletion and Related Clinical Features. *Neural Genet.* 2022;8(2):e659.
- Chen YZ, Matsushita MM, Robertson P, et al. Autosomal dominant familial dyskinesia and facial myokymia: single exome sequencing identifies a mutation in adenylyl cyclase 5. *Arch Neurol.* 2012;69(5):630-5.

- Lange LM, Gonzalez-Latapi P, Rajalingam R, et al. Nomenclature of Genetic Movement Disorders: Recommendations of the International Parkinson and Movement Disorder Society Task Force – An Update. *Mov Disord.* 2022;37(5):905-935.
- Marras C, Lang A, van de Warrenburg BP, et al. Nomenclature of genetic movement disorders: Recommendations of the international Parkinson and movement disorder society task force. *Mov Disord.* 2016;31(4):436-57.
- Méneret A, Mohammad SS, Cif L, et al. Efficacy of Caffeine in ADCY5-Related Dyskinesia: A Retrospective Study. *Mov Disord.* 2022;37(6):1294-1298.
- Olgiati S, Skorvanek M, Quadri M, et al. Paroxysmal exercise-induced dystonia within the phenotypic spectrum of ECHS1 deficiency. *Mov Disord.* 2016;31(7):1041-8.
- Škorvanek M. Kapitoly modernej neurológie: Dystónie a dystonické syndrómy. Bratislava: Lundbeck Slovensko. 2015; 127 s.
- Tian WT, Zhan FX, Liu ZH, et al. TMEM151A Variants Cause Paroxysmal Kinesigenic Dyskinesia: A Large-Sample Study. *Mov Disord.* 2022;37(3):545-552.

36.

ČESKÝ A SLOVENSKÝ NEUROLOGICKÝ SJEZD

29. 11. – 1. 12.
2023

Aldis
Hradec Králové

ČESKÁ
NEUROLOGICKÁ
SPOLEČNOST

SLOVENSKÁ NEUROLOGICKÁ
SPOLEČNOST

www.mhconsulting.cz

Epizodické ataxie

MUDr. Ján Necpál^{1,2}, MUDr. Mária Holá^{1,2}, MUDr. Bibiána Jeleňová^{1,2}, MUDr. Marcel Árvai¹

¹Neurologické oddelenie, Nemocnica Zvolen, a. s., Zvolen

²Centrum pre liečbu parkinsonizmu a extrapyramídových porúch, Nemocnica Zvolen, a. s., Zvolen

Epizodické ataxie tvoria skupinu geneticky podmienených alebo získaných ochorení prejavujúcich sa epizodickými atakmi cerebelárnej dysfunkcie, ktoré tiež môžu byť sprevádzané rozličnými ďalšími príznakmi. Primárne epizodické ataxie, ktoré tvoria väčšinu prípadov, vznikajú v mladšom veku a sú charakterizované rozličnou frekvenciou a trvaním atakov, variabilnými interiktálnymi prejavmi a odpoveďou na acetazolamid (epizodické ataxie typ 1–9). Získané epizodické ataxie sa manifestujú väčšinou v neskoršom veku, a to krátko trvajúcimi atakmi ataxie a ďalšími prejavmi samotného ochorenia (roztrúsená skleróza a iné). V tomto prehľadovom článku prinášame didaktický prehľad a stručný diagnostický algoritmus epizodických ataxií pre potreby klinickej praxe.

Kľúčové slová: epizodické ataxie, EA1–9, primárne epizodické ataxie, získané epizodické ataxie, diagnostický algoritmus.

Episodic ataxias

Episodic ataxias encompass a group of genetic or acquired conditions with episodic attacks of the cerebellar dysfunction, which may be associated with another various symptoms. Primary episodic ataxias are mainly young-onset. They are characterized by various frequency and duration of the attacks, and variable interictal features and response to acetazolamide (episodic ataxias type 1–9). Acquired episodic ataxias are usually late-onset and manifested by short lasting attacks and other features of underlying condition (multiple sclerosis and others). In this article, we provide a didactic overview and a brief diagnostic algorithm of episodic ataxias suitable for clinical praxis.

Key words: episodic ataxias, EA1–9, primary episodic ataxia, acquired episodic ataxias, diagnostic algorithm.

Úvod

Epizodické ataxie (EA) tvoria heterogénnu skupinu ochorení manifestujúcich sa rekurentnými a paroxyzmálnymi prejavmi cerebelárnej dysfunkcie. V užšom slova zmysle si pod pojmom EA predstavujeme geneticky podmienené ochorenia s autozómovo dominantnou dedičnosťou, s incidenciou menej než 1 : 100 000 obyvateľov a vznikom v prvých dvoch dekádach života. Ataky EA sa okrem klinického obrazu mozočkového syndrómu môžu prezentovať aj inými príznakmi, ako je dyzartria, tras, vertigo, nauzea, diplopia, dystónia, tinitus, hemiplégia alebo bolesti hlavy. Bývajú rôzne intenzívne, rôzne časté (od niekoľkých ročne po niekoľko denne) a rôzne

dlhé (od niekoľkých sekúnd po niekoľko hodín alebo dní). Vedomie pri nich charakteristicky nie je porušené. Spúšťajú ich rozličné faktory, ako je alkohol, kofeín, stres, únava, horúčka, ale aj emočné stimuly, úľak alebo náhle pohyby. Interiktálne býva neurologický nález normálny, alebo odhaľuje stacionárny či progresívny cerebelárny syndróm; variabilne môžu byť prítomné aj iné príznaky, ako sú myokymie, extrapyramídové príznaky, kognitívne zmeny alebo epileptické záchvaty (Garone et al., 2020). EA delíme na 1. primárne (geneticky podmienené, patria k nim jednotky označované ako EA1–9 a niektoré ďalšie nezaradené EA), 2. získané (symptomatické).

EA1 (OMIM 160120)

V roku 1975 bol publikovaný prípad jedného člena troch generácií jednej rodiny, ktorí trpeli atakmi ataxie trvajúcimi 1–2 minúty a u ktorých boli pozorované trhavé pohyby v oblasti hlavy, rúk a nôh. Pohyby vyvolala náhla zmena polohy, emócie a kaloricko-vestibulárna stimulácia (VanDyke et al., 1975). Toto ochorenie následne opísali aj ďalší autori a jeho genetická podstata bola rozlúštená v roku 1994, keď bol identifikovaný jeho kauzálny gén (*KCNA1*) a chromozómový lokus (12p13.32). Tento gén kóduje vznik draslíkoveho kanálu Kv1.1. zodpovedného za repolarizáciu nervov po depolarizácii (Litt et al., 1994; Browne et al., 1994).



MUDr. Ján Necpál
Neurologické oddelenie, Nemocnica Zvolen, a. s.
necpal.neuro@gmail.com

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(4):253-257

Článok prijat redakci: 4. 11. 2022

Článok prijat k publikaci: 20. 2. 2023

Celosvetová prevalencia EA1 je približne 1 : 500 000 obyvateľov (D'Adamo et al., 2010). Toto ochorenie, nazývané podľa dvoch základných prejavov aj epizodická ataxia s myokýmiou, sa prejavuje intermitentnými atakmi ataxie alebo porúch rovnováhy s nástupom v ranom v detstve alebo počas dospievania, ktoré pretrvávajú po celý život pacienta. Trvajú sekundy až minúty a môžu sa opakovať aj mnohokrát denne (Zuberi et al., 1999). Boli však opísané aj atypické varianty s trvaním záchvatu až do 12 hodín (Lee et al., 2004). Druhým základným prejavom sú interiktálne myokýmie. Ide o záškľby v rozličných svalových skupinách (periorálne, periorbitálne, na rukách a pod.) prejavujúce sa kontinuálnymi vlnivými pohybmi niekedy pripomínajúcimi tremor. Sú viditeľné klinicky alebo elektro-myograficky (Jen et al., 2007; Brunt et van Weerden, 1990). Epizódy ataxie sú zvyčajne vyvolané fyzickým a emocionálnym stresom, úľakom, náhlymi pohybmi alebo infekciou. Pacienti môžu pred atakom pociťovať senzorkické varovné príznaky, podobné aure vrátane pocitu pádu alebo slabosti (VanDyke et al., 1975; Brunt et Van Weerden, 1990; Lee et al., 2004). Opísané boli aj fokálne epileptické záchvaty (Zuberi et al., 1999).

Zatiaľ neexistuje žiadna medikácia, ktorá by sa pri EA1 ukázala ako vysoko účinná. Acetazolamid, inhibitor karboanhydrázy, je efektívny len zriedkavo. Fenytoín, modulátor napäťovo riadených Na⁺ kanálov, je schopný zmierniť ataxiu a myokýmie, avšak pre potenciálnu schopnosť spôsobiť cerebelárnu dysfunkciu sa zdá nevhodný. Karbamazepín, inaktivujúci napäťovo riadené Na⁺ kanály, je v súčasnosti liekom voľby EA1 (Jen et al., 2007; Kipfer et Strupp, 2014; D'Adamo et al., 2015).

EA2 (OMIM 108500)

EA2 je najčastejším subtypom EA. Ide o kanalopatiu s autozómovo dominantnou dedičnosťou s neúplnou penetranciou, spôsobenou mutáciami v *CACNA1A* géne (19p13.13) kódujúcom alfa podjednotku napäťovo závislého vápnikového kanála P/Q typu (Ca_v2.1), ktorý reguluje intracelulárny influx vápnika. Tento kanál je exprimovaný najviac v Purkyňových bunkách a v granulárnej vrstve mozočka, ale taktiež presynapticky v oblasti nervovosvalového spojenia, kde zohráva kľúčovú úlo-

hu v synaptickej transmisii (Guterman et al., 2016). S mutáciou v *CACNA1A* géne sú okrem EA2 spojené ďalšie dve ochorenia: familiárna hemiplegická migréna typu 1 (FHM1) a spinocerebelárna ataxia typ 6 (SCA6) – hovoríme o tzv. alelických ochoreniach. Klinické obrazy všetkých troch ochorení sa môžu prekrývať. Kým FHM1, typická migrénami s hemiplegickou aurou, je spôsobená úplnou stratou funkcie *CACNA1A*, SCA6, prebiehajúca typicky pod obrazom čistej progresívnej cerebelárnej ataxie, je spôsobená patologickou expanziou CAG tripletov v exóne 47 tohto génu (nCAG > 19) (Giunti et al., 2020).

Ataky EA2 sa manifestujú opakovanými epizódami vertiga a ataxie spojenými s dyzartriou, nauzeou, vracaním a nystagmom. Môže byť prítomná diplopia, tinitus a celková slabosť, príležitostne aj epileptické záchvaty. Trvajú minúty, častejšie však niekoľko hodín. Ich frekvencia varíruje od denného výskytu až po príležitostné epizódy (niekoľkokrát ročne). Ochorenie sa manifestuje v prvom a druhom decéniu, pričom začiatok po 20. roku života je raritný (Guterman et al., 2016). Genotypovo-fenotypové prejavy sú značne variabilné aj vzhľadom na prekrývanie klinických príznakov s FHM1 a SCA6. Asi polovica pacientov s EA2 máva migrenózne bolesti (Giunti et al., 2020). Provokujúcimi faktormi pre vznik atakov sú stres, fyzické vyčerpanie, alkohol, kofeín alebo horúčka (Nielsen et al., 2022). Interiktálny nález môže byť negatívny, no postupom času sa môže vyvinúť mierne progresívna ataxia, dyzartria, dystónia (tortikolis, blefarospasmus), spontánny vertikálny (hlavne downbeat) nystagmus, dokonca myokýmie (Guterman et al., 2016; Nielsen et al., 2022). U pacientov s EA2, SCA6 aj FHM1 sa môžu vyskytovať aj rozličné behaviorálne symptómy a kognitívne deficity (oneskorenie psychomotorického vývoja, porucha pamäti, vizuokonstruktívnych schopností, porucha exekutívnych funkcií) (Guterman et al., 2016; Nardello et al., 2020).

MR vyšetrenie mozgu je obvykle bez štrukturálnych abnormít, časom sa môže rozvíjať mozočková atrofia. Mutácie v *CACNA1A* géne často vznikajú de novo, preto môže byť rodinná anamnéza negatívna. Keďže sa varianty môžu vyskytnúť kdekoľvek (neexis-

tujú typické hotspot miesta), odporúča sa sekvenovať celý gén (Jen et al., 2007).

Pre 50 – 75 % pacientov s EA2 je typická výborná klinická odpoveď na liečbu acetazolamidom (dávky od 250 mg do 1000 mg/deň v dvoch dávkach). Liečba vedie k zníženiu počtu a skrátaniu trvania atakov, no na interiktálne príznaky vplyv nemá. Medzi nežiaduce účinky patrí nefrolitiáza, parestézie či žalúdočný diskomfort (Mallamud et Otallah, 2022; Nielsen et al., 2022). Liekom druhej voľby je blokátor káliových kanálov 4-aminopyridín (dalfampridín) (odporúčaná dávka pre deti je 0,3 mg/kg, pre dospelých 3 × 5 mg). Oproti acetazolamidu býva lepšie tolerovaný (Jen et al., 2007).

EA3 (OMIM 606554)

EA3 je vzácne autozómovo dominantne dedičné ochorenie s variabilným začiatkom vzniku klinických príznakov, opísané vo veľkej kanadskej rodine. Typicky sa prejavuje epizódami vertiga, tinitu, vestibulárnej ataxie, poruchami zraku, bolesťami hlavy a interiktálnymi myokýmiami. Môžu sa vyskytnúť aj epileptické záchvaty. Epizódy trvajú najčastejšie niekoľko minút (do 30 minút) a zhoršuje ich stres, únava či prudké pohyby. Príznaky ochorenia sa zmiernujú pri terapii acetazolamidom (Steckley et al., 2001). Doposiaľ nebol identifikovaný gén zodpovedný za vznik ochorenia (Kipfer et Strupp, 2014).

EA4 (OMIM 606552)

Príznaky EA4 (nazývaná aj North Carolina autosomal dominant cerebellar ataxia) sa začínajú v tretej až šiestej dekáde. Do jeho klinického obrazu patria epizódy generalizovanej ataxie, diplopia, poruchy sledovacích pohybov, pohľadový nystagmus, poruchy stability a vertigo. Ataky trvajú väčšinou niekoľko hodín a nereagujú na terapiu acetazolamidom. Bola opísaná aj pomaly progresívna mozočková atrofia. Gén zodpovedný za vznik EA4 takisto nebol ešte identifikovaný (Damji et al., 1996; Garone et al., 2020).

EA5 (OMIM 613855)

EA5 je výsledkom mutácie génu *CACNB4*, ktorý kóduje beta 4 podjednotku napäťovo riadeného vápnikového kanála. Klinický obraz je podobný ako pri EA2 (epizódy vertiga, dyzartrie a ataxie trvajúce niekoľko hodín), no ochorenie sa začína rozvíjať v dospelosti. Terapia acetazolamidom má priaznivý vplyv

na prevenciu vzniku atakov. Mutácia v tomto géne tiež vedie k vzniku rôznych foriem generalizovaných epileptických záchvatov a juvenilnej myoklonickej epilepsie (Kipfer et Strupp, 2014; Escayg et al., 2000).

EA6 (OMIM 612656)

EA6 spôsobujú mutácie v géne *SLC1A3*. Tento gén kóduje transportér excitáčnych aminokyselín (excitatory amino acid transporter 1, EAAT1), ktorý hrá významnú úlohu v regulácii koncentrácie glutamátu v extracelulárnom priestore CNS. Ochorenie sa začína rozvíjať už v detskom veku a do jeho typického klinického obrazu patrí cerebelárna ataxia, dyzartria, migréna a epileptické záchvaty. Môže sa vyskytnúť aj prechodná hemiplégia. Ataky príznakov trvajú vo väčšine prípadov niekoľko hodín a môže ich spúšťať horúčka a stres. Ochorenie neodpovedá na liečbu acetazolamidom (Kipfer et Strupp, 2014; Jen et al., 2005). Boli opísané aj formy s neskorším vznikom (aj v šiestej dekáde), s cerebelárnou ataxiou bez atakov alebo interiktálnym nystagmom a intelektuálnym deficitom (Garone et al., 2020).

EA7 (OMIM 611907)

Ide o ochorenie s typickým začiatkom do veku 20 rokov. Prejavuje sa epizódami ataxie, slabosti, dyzartrie a vertiga. Typickým spúšťačom je fyzická aktivita a stres. Ataky trvajú niekoľko hodín až dní a ich frekvencia kolíše od jedného mesiaca až po jeden rok. Typicky sa však znižuje s vekom. Ochorenie zatiaľ nemá identifikovaný zodpovedný gén (Kerber et al., 2007).

EA8 (OMIM 616055)

Ochorenie bolo pôvodne opísané vo veľkej generácii írkej rodiny. Začína vo veku približne 2 rokov a do jeho typického klinického obrazu patrí celková slabosť, dyzartria a porucha stability. Ataky majú variabilné trvanie, ich frekvencia kolíše od dvoch záchvatov denne až po jeden za mesiac, pričom s vekom môže dôjsť k zníženiu frekvencie atakov. Bol zaznamenaný aj nystagmus, myokýmie, intencný tras alebo migréna s aurou. V terapii bol na rozdiel od acetazolamidu účinný klonazepam (Conroy et al., 2014). Celoxómovým sekvenovaním bol pre EA8 identifikovaný gén *UBR4*, ktorého produktom je ubiquitín-proteín ligáza, avšak funkčnými

štúdiami sa táto kauzálna asociácia nepotvrdila (Choi et Choi, 2016).

EA9 (OMIM 618924)

Charakteristický nástup klinických príznakov EA9, zapríčinených heterozygotnými mutáciami v géne *SCN2A*, je počas prvých rokov života. Patogénne varianty *SCN2A* môžu spôsobovať rozličné typy epilepsie: febrilné konvulzie, benígne familiárne infantilné záchvaty, benígnu neonatálnu epilepsiu, Westov syndróm, Ohtaharov syndróm, infantilnú epilepsiu s migrujúcimi fokálnymi záchvatmi alebo Dravetovej syndróm (Zeng et al., 2022). Niektorí pacienti okrem samotnej epilepsie trpia aj ďalšími prejavmi, ako je oneskorený psychomotorický vývin, poruchy autistického spektra alebo kognitívny deficit (ide o epileptické encefalopatie). Menej častými príznakmi sú ataky EA, ktoré sa prejavujú závratmi s vracaním, nestabilnou chôdzou a dyzartriou. Frekvencia a trvanie atakov sú variabilné, no najčastejšie sa opakujú v týždenných až mesačných intervaloch s trvaním niekoľko minút až hodín. Terapia acetazolamidom je efektívna v polovici prípadov (Schwartz et al., 2019).

Ostatné geneticky podmienené ochorenia s prejavmi EA

Okrem vyššie uvedených geneticky podmienených EA existuje ešte niekoľko ochorení, pri ktorých boli takisto opísané prejavy EA. Na rozdiel od EA však všeobecne platí, že EA je pri nich súčasťou širšieho klinického obrazu a že tieto choroby vykazujú rozmanité typy dedičnosti (nie len autozómovo dominantnú). V škále mutácií v *FGF14* géne, ktoré inak spôsobujú spinocerebelárnu ataxiu typ 27, bol opísaný fenotyp autozómovo dominantnej EA s atakmi ataxie vyvolanými febrilným stavom, trvajúcimi niekoľko dní. Skupina týchto autorov navrhovala nazvať identifikovanú jednotku ako EA9, čo sa však v praxi nezaužívalo (Piaroux et al., 2020). Prejavy EA sa tiež pozorovali v prípadoch mutácií v génoch *SETX* (ktoré inak spôsobujú ataxiu s okulomotorickou apraxiou typ 2 alebo juvenilnú amyotrofickú laterálnu sklerózu typ 4), *CEP240* (asociované s cerebelárnou ataxiou a ďalšími príznakmi pri Joubertovom syndróme typ 5), *PRRT2* (spôsobujúce paroxyzmálne kinezigénne dyskinézy), *GLUT1* (syndróm *GLUT1* deficiencie), *ATP1A3* (spôso-

bujúce tri klasické alelické syndrómy: rapid onset dystónia-parkinsonizmus, alternujúcu hemiplégiu v detstve, CAPOS – cerebelárna ataxia, areflexia, pes cavus, atrofia optického nervu, senzineurálnu poruchu sluchu alebo množstvo ďalších atypických prezentácií). Boli opísané aj pri mitochondriálnych mutáciách (*MTATP6*, *DARS2*) alebo metabolických poruchách (choroba javorového sirupu, citrulinémia, deficit pyruvát dehydrogenázy) (Garone et al., 2020).

Získané EA

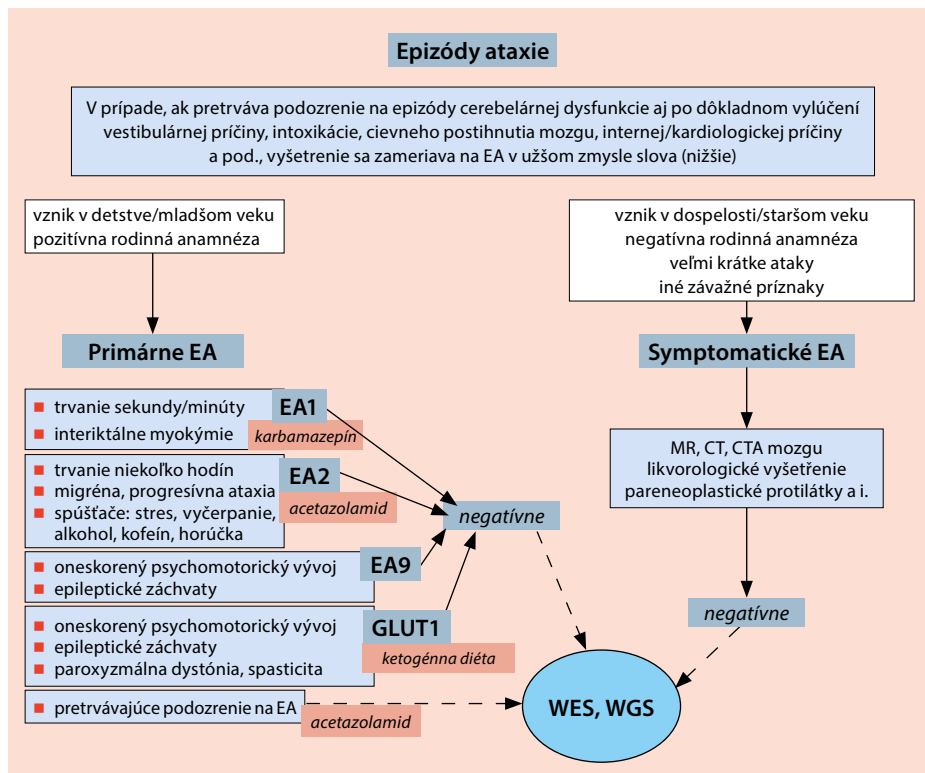
V roku 1946 boli pri roztrúsenej skleróze opísané intermitentné ataky ataxie a dyzartrie, pomenované ako periodická ataxia (Parker, 1946). Táto vzácna prezentácia ochorenia (neskôr nazývaná syndróm periodickej dyzartrie a ataxie, PDA) sa prejavuje krátkymi (do minúty trvajúcimi) záchvatmi dyssynergie svalstva vrátane svalov podieľajúcich sa na tvorbe reči. Predpokladá sa, že za ich vznik sú zodpovedné mezencefalické lézie, ktoré narúšajú cerebelo-talamicko-kortikálne dráhy. Prejavy PDA boli reportované aj pri náhlej cievnnej mozgovej príhode alebo Behcetovej chorobe. Epizódy ataxie sa vzácne môžu prejavovať aj pri paraneoplastickej limbickej encefalitíde (napr. CASPR alebo anti-Hu). Všeobecne na rozdiel od primárnych EA na získané (symptomatické) EA myslíme najmä, ak ide o EA so vznikom v dospelosti a s krátkymi epizódami ataxie (Garone et al., 2020).

Keďže epizódy ataxie často sprevádzajú rozličné iné ťažkosti, ako sú závraty, diplopia a pod., v praxi môže byť pomerne veľkým problémom interpretovať ich, najmä ak bývajú neobjektívne vzhľadom na svoj epizodický charakter. V diferenciálnej diagnostike je preto nutné prioritne myslieť na všeobecne známe príčiny „v širšom slova zmysle“, ktoré vyžadujú osobitný, často akútny manažment. Ide o rôzne neurologické príčiny centrálné (opakované tranzitórne ischemické ataky v posteriórnej cirkulácii, ataky vestibulárnej migrény či migréna s kmeňovou aurou) alebo periférne (ataky pri vestibulárnej paroxyzmii alebo Meniérovej chorobe), intoxikácie, nežiaduce účinky liečiv, interné poruchy (napr. hypertenzné krízy, arytmie) a pod. Po dôkladnom vylúčení týchto príčin treba zacieliť pozornosť na ataky cerebelárnej ataxie (v „užšom slova zmysle“), a to či už primárne, alebo sekundárne.

Záver

EA sú vzácne, najčastejšie geneticky podmienené poruchy, ktorých dominantný obraz tvoria epizódy rôzne trvajúcej ataxie, ktorú môžu sprevádzať aj rôzne iné príznaky. V klinickom obraze musíme pátrať po prípadných interiktálnych alebo ďalších asociovaných príznakoch (epilepsia a pod.). Pri každom prípade EA by sme mali podrobne špecifikovať samotné ataxy (spúšťač, trvanie, frekvencia), klinický obraz, realizovať MR mozgu, skúsiť liečbu acetazolamidom (adekvátnu dávku na adekvátne obdobie) a pri podozrení na primárne EA indikovať molekulárno-genetické vyšetrenie. To by malo byť najprv cielené na konkrétne najčastejšie typy EA (ideálne podľa charakteristického klinického obrazu); pri negatívnom výsledku je vhodné zvoliť extenzívnejšie testovanie, ako napríklad celoexómové sekvenovanie. V našej praxi sme sa však opakovanne stretli aj s familiárnymi prípadmi EA, ktoré boli výrazne suspektné (najmä na EA2), ale ich genetickú príčinu sme ani po rozsiahlych genetických testoch neobjasnili. To len nasvedčuje tomu, že zoznam primárnych EA určite nie je ešte z ďaleka úplný a že mnohé z takýchto prípadov sa pravdepodobne môžu vysvetliť v budúcnosti. Na záver prinášame náš stručný diagnostický algoritmus EA, ktorý môže byť nápomocný pri orientácii v problematike v klinickej praxi (Obr. 1).

Obr. 1. Diagnostický algoritmus pri epizodických ataxiách



V prvom kroku je nutné vylúčiť všeobecne známe príčiny ataxie, vertiga a ďalších príznakov, ktoré môžu imitovať EA (vestibulárne príčiny, cievné poruchy mozgu, intoxikácie a pod.) a ktoré vyžadujú osobitný manažment. V prípade pretrvávajúceho podozrenia na EA v užšom zmysle slova postupujeme podľa klinického obrazu. Pri primárnych EA (so skorým vznikom alebo familiárnym výskytom) sa odporúča orientovať genetické vyšetrenie podľa charakteristického fenotypu (napr. EA1 pri súčasných myokymiiach). V prípade negatívneho výsledku odporúčame použiť celoexómové (WES) alebo celogenómové sekvenovanie (WGS). Liečba primárnych EA vychádza zo skúseností z literatúry, napr. acetazolamid pri EA2 alebo karbamazepín pri EA1 (znázornené v červenom obdĺžniku), pričom platí, že aj pri negatívnom výsledku genetického vyšetrenia je vhodné tieto preparáty odskúšať. Osobitné postavenie má diagnostika a terapia GLUT1 deficitu (likvorologické vyšetrenie s nálezom hypoglykorrhachie, liečba ketogénnou diétou). Pri sekundárnych (symptomatických) EA je dôležitá adekvátna diagnostika (MR mozgu a pod.). Terapia zodpovedá samotnej príčine. Ak sa príčina ani po adekvátnom diagnostikovaní úsilí neobjasní, vhodné je taktiež indikovať rozsiahle genetické vyšetrenie, pretože mnohé geneticky podmienené ochorenia môžu mať atypický fenotyp alebo môžu vzniknúť de novo. WES – celoexómové sekvenovanie (whole exome sequencing), WGS – celogenómové sekvenovanie (whole genome sequencing)

LITERATÚRA

1. Browne DL, Ganchar ST, Nutt JG, et al. Episodic ataxia/myokymia syndrome is associated with point mutations in the human potassium channel gene, KCNA1. *Nat Genet.* 1994;8(2):136-40.
2. Brunt ER, van Weerden TW. Familial paroxysmal kinesigenic ataxia and continuous myokymia. *Brain.* 1990;113(Pt 5):1361-82.
3. Conroy J, McGettigan P, Murphy R. A novel locus for episodic ataxia: UBR4 the likely candidate. *Eur J Hum Genet.* 2014;22(4):505-10.
4. D'Adamo MC, Hanna MG, Di Giovanni G, Pessia M. Episodic ataxia type 1. In: Pagon RA, Adam MP, Bird TD, Dolan CR, Fong CT, Stephens K, eds. *Gene Reviews.* Seattle, WA: University of Washington, Seattle. 2010;1993-2013.
5. D'Adamo MC, Hasan S, Guglielmi L, et al. New insights into the pathogenesis and therapeutics of episodic ataxia type 1. *Front Cell Neurosci.* 2015;9:317.
6. Damji KF, Allingham RR, Pollock SC, et al. Periodic vestibulocerebellar ataxia, an autosomal dominant ataxia with defective smooth pursuit, is genetically distinct from other autosomal dominant ataxias. *Arch Neurol.* 1996;53(4):338-344.
7. Escayg A, De Waard M, Lee DD. Coding and noncoding

- variation of the human calcium-channel beta4-subunit gene CACNB4 in patients with idiopathic generalized epilepsy and episodic ataxia. *Am J Hum Genet.* 2000;66(5):1531-9.
8. Garone G, Capuano A, Travaglini L, et al. Clinical and genetic overview of paroxysmal movement disorders and episodic ataxias. *Int J Mol Sci.* 2020;21(10):3603.
9. Giunti P, Mantuano E, Frontali M. Episodic Ataxias: Faux or Real? *Int J Mol Sci.* 2020;21(18):6472.
10. Guterman EL, Yurgionas B, Nelson AB. Pearls & Oy-sters: Episodic ataxia type 2: Case report and review of the literature. *Neurology.* 2016;86(23):e239-41.
11. Choi KD, Choi JH. Episodic Ataxias: Clinical and Genetic Features. *J Mov Disord.* 2016;9(3):129-35.
12. Jen JC, Graves TD, Hess EJ, et al. Primary episodic ataxias: diagnosis, pathogenesis and treatment. *Brain.* 2007;130(Pt 130):2484-93.
13. Jen JC, Wan J, Palos TP, et al. Mutation in the glutamate transporter EAAT1 causes episodic ataxia, hemiplegia, and seizures. *Neurology.* 2005;65(4):529-534.
14. Kerber KA, Jen JC, Lee H. A new episodic ataxia syndrome with linkage to chromosome 19q13. *Arch Neurol.* 2007;64(5):749-52.
15. Kipfer S, Strupp M. The clinical spectrum of Autosomal-

- dominant episodic ataxias. *Mov Disord Clin Pract.* 2014;1(4):285-290.
16. Lee H, Wang H, Jen JC, Sabatti C, Baloh RW, Nelson SF. A novel mutation in KCNA1 causes episodic ataxia without myokymia. *Hum Mutat.* 2004;24(6):536.
17. Litt M, Kramer P, Browne D, et al. A gene for episodic ataxia/myokymia maps to chromosome 12p13. *Am J Hum Genet.* 1994;55(4):702-9.
18. Malamou E, Otallah SI. Use of dalfampridine in a young child with episodic ataxia type 2. *Child Neurol Open.* 2022;9:2329048X221075447.
19. Nardello R, Plicato G, Mangano GD, et al. Two distinct phenotypes, hemiplegic migraine and episodic ataxia type 2, caused by a novel common CACNA1A variant. *BMC Neurol.* 2020;20:155.
20. Nielsen EN, Ásbjörnsdóttir B, Møller LB, et al. Episodic ataxia type 2 (EA2) with interictal myokymia and focal dystonia. *Cold Spring Harb Mol Case Stud.* 2022;8(6):a006236.
21. Parker HL. *Periodic ataxia.* *Collect Pap. Mayo Clin. Mayo Found.* 1946;38:642-5.
22. Piarroux J, Riant F, Humbertclaude V, et al. FGF14-related episodic ataxia: delineating the phenotype of Episodic Ataxia type 9. *Ann Clin Transl Neurol.* 2020;7(4):565-572.

23. Schwarz N, Bast T, Gaily E. Clinical and genetic spectrum of SCN2A-associated episodic ataxia. *Eur J Paediatr Neurol.* 2019;23(3):438-447.
24. Steckley JL, Ebers GC, Cader MZ, McLachlan RS. An autosomal dominant disorder with episodic ataxia, vertigo, and tinnitus. *Neurology.* 2001;57(8):1499-502.
25. VanDyke DH, Griggs RC, Murphy MJ, Goldstein MN. Hereditary myokymia and periodic ataxia. *J Neurol Sci.* 1975;25(1):109-18.
26. Zeng Q, Yang Y, Duan J, et al. SCN2A-Related Epilepsy: The Phenotypic Spectrum, Treatment and Prognosis. *Front Mol Neurosci.* 2022;15:809951.
27. Zuberi SM, Eunson LH, Spauschus A, et al. A novel mutation in the human voltage-gated potassium channel gene (Kv1.1) associates with episodic ataxia type 1 and sometimes with partial epilepsy. *Brain.* 1999;122(Pt 5):817-25. Erratum in: *Brain.* 2007;130(Pt 3):879. Stephenson, J P [corrected to Stephenson, JB]. Erratum in: *Brain.* 2010;133(Pt 5):1569.

E-SHOP

SOLEN MEDICAL EDUCATION

Vydáváme knihy
oceňované odbornými
lékařskými společnostmi

Prohlédněte si ukázky publikací
dostupných v našem e-shopu
na www.solen.cz



Cena děkana LF UP
za významnou publikační
činnost za rok 2013
v kategorii monografie
a 2. místo v literární soutěži
České internistické
společnosti.



Cena České onkologické společnosti
za nejlepší knižní publikaci 2017
a také 1. místo v soutěži České
urologické společnosti o nejlepší
vědeckou publikaci za rok 2017
v kategorii „Monografie nebo
postgraduální učební text“.

Elektronické
verze publikací
ke stažení ZDARMA



Alternující hemiplegie dětského věku

doc. MUDr. Iva Příhodová, Ph.D., prof. MUDr. Soňa Nevšimalová, DrSc.

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

Alternující hemiplegie dětského věku (AHC) je vzácné, geneticky podmíněné neurologické onemocnění, které začíná v kojeneckém věku a je provázeno pestrými neurologickými symptomy. Prvními projevy jsou paroxysmální oční příznaky a tonické nebo dystonické ataky. Posléze se objevují přechodné hemiparézy či hemiplegie, střídající strany, a kvadruplegie, které jsou pro onemocnění charakteristické, stejně jako jejich vymizení během spánku. Dochází k opoždění psychomotorického a mentálního vývoje, přidružují se extrapyramidové, mozečkové příznaky a u poloviny pacientů epileptické záchvaty. Příčinou onemocnění je u většiny pacientů mutace *ATP1A3* genu. V diferenciální diagnostice je nutno vyloučit cévní, metabolická a mitochondriální onemocnění. Kausální léčba není známa, k profylaktické léčbě se používá flunarizin.

Klíčová slova: alternující hemiplegie dětského věku, *ATP1A3* gen, kvadruplegie, choreoatetóza, dystonie, flunarizin.

Alternating hemiplegia of childhood

Alternating hemiplegia of childhood (AHC) is a rare genetically transmitted neurological disorder that begins in infancy and presents with a wide range of neurologic symptoms. First manifestations are usually paroxysmal ocular signs and tonic/dystonic attacks. Latter, episodes of transient hemiparesis/hemiplegia on either side of body and quadriplegia develop which are typical for the disorder as well as a relief of symptoms with sleep. Delay in psychomotor development and intellectual disability are apparent and accompanied with extrapyramidal and cerebellar signs. In a half of patients seizures are present. AHC is connected with mutations in the *ATP1A3* gene in the majority of cases. Differential diagnosis includes vascular, metabolic and mitochondrial disorders. Causal therapy is not available, flunarizine is used for prophylactic treatment.

Key words: alternating hemiplegia of childhood, *ATP1A3* gene, quadriplegia, choreoathetosis, dystonia, flunarizine.

Úvod

Alternující hemiplegie dětského věku (AHC) byla poprvé popsána v roce 1971 u 8 pacientů (Verret et Steele, 1971). Jedná se o vzácné onemocnění s charakteristickými klinickými příznaky, které se vyvíjejí v závislosti na věku a způsobují různě závažné hybné a intelektové postižení. K popisu příznaků AHC a výzkumu této choroby přispěli také čeští neurologové (Dittrich et al., 1979; Nevšimalová et al., 2005). Velkým pokrokem bylo zjištění příčiny na genetické úrovni (Swoboda et al., 2004; Bassi et al., 2004; Rosewich et al., 2012; Heizen et al., 2012). Kausální léčba není zatím známa.

Výskyt

Výskyt se udává 1 na 1 000 000 dětí (Mikati et al., 2021) a roční incidence menší než 1/100 000 novorozenců (Samanta, 2019). Předpokládá se, že onemocnění je častější, avšak není dostatečně diagnostikováno, což může být ovlivněno také variabilitou klinických příznaků (Neville et Ninan, 2007; Mikati et al., 2021). Onemocnění tak může být mylně zařazeno pod diagnózu dětské mozkové obrny nebo epilepsie (Mikati et al., 2000).

Etiologie

Jako genetický podklad AHC byla nejdříve popsána mutace v *ATP1A2* genu

(Swoboda et al., 2004; Bassi et al., 2004), která však podmiňuje pouze menší procento případů. Později byla zjištěna mutace genu *ATP1A3* lokalizovaného na chromozomu 19q13 (Rosewich et al., 2012; Heizen et al., 2012), která se vyskytuje u většiny pacientů (75–85 %) (Panagiotakaki et al., 2015). Vzniká typicky de novo, pouze ojediněle byly popsány rodiny s dominantním typem dědičnosti (Capuano et al., 2020). Převládají tři typy mutací v genu *ATP1A3* (p. Asp801Asn, p. Glu815Lys, p. Gly947Arg), které mají rozličný fenotyp stran výskytu symptomů, jejich tíže a prognózy onemocnění. S nejtěžším fenotypem je spojena mutace p. Glu815Lys. Pacienti s mutací



doc. MUDr. Iva Příhodová, Ph.D.
Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd, Univerzita Karlova v Praze,
1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze
iva.prihodova@lf1.cuni.cz

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(4):258-262

Článek přijat redakcí: 4. 1. 2023

Článek přijat k publikaci: 17. 2. 2023

p. Gly947Arg mají nejlepší prognózu – příznaky začínají později a intelektové postižení je mírné (Sasaki et al., 2014; Cordani et al., 2021). Gen *ATP1A3* kóduje $\alpha 3$ podjednotku Na^+/K^+ -ATPázy, která je specifická pro nervový systém a vyskytuje se zejména v bazálních gangliích, hippokampu a mozečku. Porucha Na^+/K^+ -ATPázy vede ke zvýšené neuronální excitabilitě, narušení GABA-ergní inhibice a dysfunkci neuronálních okruhů (Helseth et al., 2018). Vzhledem k významu Na^+/K^+ -ATPázy v udržování membránového potenciálu řadí někteří autoři AHC do skupiny onemocnění označovaných jako „kanálopatie“. Jakým způsobem přesně dochází k postižení nervového systému, není jasné.

Studie na podkladě PET zaznamenaly u pacientů s AHC různé odchylky – snížený metabolismus glukózy během ataky nad postiženými hemisférami včetně bazálních ganglií, thalamu a obou mozečkových hemisfér (Nevšimalová et al., 2005) a hypometabolismus glukózy interiktálně ve frontálních lalocích a putamen (Sasaki et al., 2009). Na základě elektrofyziologické studie bylo vysloveno také podezření na kmenovou dysfunkci během ataky (Rinalduzzi et al., 2006). Vzhledem k vlivu spánku na příznaky onemocnění (viz níže) byly zkoumány jeho možné odchylky. Nebyly zaznamenány změny v zastoupení spánkových stadií, ale byla zjištěna častější probouzení a výskyt komorbidních poruch spánku (spánková apnoe a insomnie) (Kansagra et al., 2019; Poole et al., 2022).

Mutace *ATP1A3* genu byla ještě před objevením souvislosti s AHC identifikována jako příčina dystonie/parkinsonismu s rychlým nástupem (DYT12), vzácného dominantně dědičného onemocnění (de Carvalho et al., 2004). V současné době bylo popsáno několik onemocnění vyskytujících se v důsledku postižení *ATP1A3* genu, takže se hovoří o skupině neurologických onemocnění spojených s *ATP1A3* genem. Mezi tato onemocnění patří cerebellární ataxie, areflexie, pes cavus, optická atrofie a senzorická ztráta sluchu (CAPOS), časná infantilní epilepsie s encefalopatií (EIEE), rekurentní encefalopatie s cerebellární ataxií (RECA), dětská ataxie s rychlým nástupem (CROA) a další (Pavone et al., 2022).

U pacientů s AHC byly zjištěny také mutace *SLC2A1*, *CACNA1A* a dalších genů. Mutace

Ob. 1., Obr. 2. Ataka pravostranné hemiplegie u batolete s AHC (kazuistika 1)



v genu *CACNA1A* jsou podobné jako mutace *ATP1A2* popsány v souvislosti s familiární hemiplegickou migrénou (FHM) – mutace *CACNA1A* se nacházejí u FHM 1. typu a mutace *ATP1A2* u FHM 2. typu. Mutace v genu pro *SLC2A1* jsou příčinou syndromu deficiencie glukózového transportéru typu 1 (GLUT-1) (Rotstein et al., 2009; Pavone et al., 2022).

Klinické příznaky

Diagnostická kritéria onemocnění označovaná jako Aicardiho kritéria byla definována poprvé v roce 1993 (Bourgeois et al., 1993). Jejich poslední revize zohledňující nové poznatky, především výsledky genetického vyšetření, proběhla v roce 2021 (Mikati et al., 2021). Vzhledem k tomu, že původní kritéria jsou pro klinickou praxi jednodušší, uvádíme oboje (Tab. 1, 2).

Onemocnění začíná do 18. měsíce věku. Prvními, obtížně zařaditelnými příznaky, které se obvykle objevují mezi 3. až 6. měsícem, jsou záchvatovité oční symptomy, tonické a dystonické ataky. Vyskytují se u většiny pacientů (Sweney et al., 2009; Panagiotakaki et al., 2015). Oční projevy zahrnují nystagmus, často unilaterální, strabismus, poruchy konjugovaného pohledu, okulární bobbing nebo flutter. Dystonie a tonické záchvaty se projevují nejčastěji na horní končetině, ale mohou být na polovině tě-

Tab. 1. Aicardiho kritéria pro diagnostiku AHC (Bourgeois et al., 1993)

Začátek symptomů před 18. měsícem
Opakované epizody hemiplegie, střídající strany
Epizody bilaterální hemiplegie nebo kvadruplegie, která se objevuje jako generalizace hemiplegické epizody nebo je oboustranná od počátku
Ústup potíží během spánku a jejich návrat do 10–20 minut po probuzení
Další paroxyzmální projev: tonické a dystonické epizody, abnormní oční pohyby (nystagmus, strabismus), dyspnoe nebo jiné autonomní příznaky vyskytující se v souvislosti s hemiplegií nebo samostatně
Přítomnost vývojového opoždění, přítomnost neurologických příznaků jako choreoatetóza, dystonie nebo ataxie, mentální postižení

Tab. 2. Diagnostická kritéria AHC – poslední revize (Mikati et al., 2021)

1. Základní kritéria
1. Paroxyzmální výskyt hemiplegie, která se vyskytuje střídavě na obou stranách a/nebo kvadruplegie
2. Abnormální psychomotorický vývoj
2. Velká kritéria
1. Začátek před 18. měsícem
2. Epizody dystonie
3. Různé typy abnormních epizod, které se objevují nezávisle nebo současně, kdy se příznaky v průběhu jedné epizody různě mění a vyvíjejí
4. Paroxyzmální epizody abnormních očních pohybů, jako je nystagmus, zejména monokulární nystagmus
5. <i>ATP1A3</i> mutace
6. Plegie se zlepšuje v závislosti na spánku
3. Malá kritéria
1. Epileptické záchvaty – samostatně nebo v kombinaci s jinými paroxyzmálními příznaky
2. Epizody alterovaného vědomí neepileptického původu samostatně nebo v kombinaci s ostatními paroxyzmálními příznaky
3. Hybné odchylky – změny svalového napětí (zvláště hypotonie nebo dystonie, které se mohou vyskytovat společně), ataxie, choreoatetóza nebo poruchy orofaciální motoriky
4. Epizody autonomní dysfunkce
Pacienti splňují diagnózu, pokud mají k oběma základním kritériím 3 velká kritéria nebo 2 velká a 3 malá kritéria.

la nebo generalizované. U některých pacientů je přítomna autonomní symptomatika – dyspnoe, změny kožního prokrvení – zrudnutí nebo bledost, jednostranná nebo oboustranná mydriáza. Pro tyto nejasné stavy je dítě obvykle podrobně vyšetřováno (viz diagnostika).

Později (mezi 6.–18. měsícem) navazují typické příznaky ve formě atak hemiparézy nebo hemiplegie, střídající strany, a kvadruplegie,

Obr. 3. *Batole s AHC – ataxie, neschopnost samostatného stoje (kazuistika 1)*



Obr. 4. *Dystonie na dolních končetinách u 17letého pacienta s AHC (kazuistika 2)*



Tab. 3. *Tři fáze klinické progresse (Mikati et al., 2000)*

Fáze 1 – kojenecký věk: unilaterální nystagmus, deviace očí, deviace hlavy, dystonické ataky, bilaterální/jednostranná hypotonie, opoždění psychomotorického vývoje
Fáze 2 – 1 rok až 5 let: hemiplegické/kvadruplegické ataky, paroxysmální dystonie/tonické ataky, autonomní příznaky, začíná interiktální nález: chorea, atetóza, kognitivní deficit
Fáze 3 – nad 5 let: přítomný přetrvávající neurologický nález a kognitivní deficit; dystonické a hemiplegické ataky se stávají méně častými a těžkými

Tab. 4. *Diferenciální diagnostika AHC*

Cévní onemocnění (Moyamoya angiopatie, arteriovenózní malformace)
Autoimunitní onemocnění (vaskulitidy, antifosfolipidový syndrom)
Kraniocerebrální trauma
Hyperkoagulační stavy
Dědičné poruchy metabolismu – např. organické acidurie (glutarová), poruchy cyklu močoviny, homocystinurie, deficit glukózového transportéru 1 (GLUT-1), deficit dekarboxylázy aromatických L-aminokyselin (AADC)
Mitochondriální onemocnění – mitochondriální encefalomyopatie, laktátová acidóza a iktu podobné příhody (MELAS), deficit pyruvátdehydrogenázy
Neurotransmitterové poruchy
Kongenitální poruchy glykosylace (CDG)
Křeče s postiktální parézou
Familiární hemiplegická migréna
Benigní noční alternující hemiplegie dětského věku

kteřá se objevuje samostatně nebo se vyvíjí z hemiplegie (Obr. 1, 2). Plegie jsou chabé, s areflexií, těžší postižení bývá patrné na horní končetině.

Často jsou tyto ataky provázeny neuvlí, podrážděností dítěte, může být patrná zhoršená artikulace a polykání. Zejména stavy kvadruplegie jsou těžké a často následované regrese ve vývoji. Pro onemocnění je charakteristické vymizení plegie během spánku a krátce po probuzení (10–20 minut). Zlepšení je patrné i po krátkém spánku a je charakteristickým diagnostickým rysem. Paroxysmální příznaky mají velkou variabilitu v trvání (hodiny až dny), frekvenci (sporadické až několikrát za den) a tíži. Podle některých studií se s věkem snižuje frekvence a tíže hemiplegických atak (Mikati et al., 2000). Ataky mohou být vyvolány řadou vnějších a vnitřních faktorů. Známým spouštěčem je fyzické nebo psychické vypětí, expozice jasnému světlu, nadměrné zvukové stimulaci, kontakt s vodou (koupání, plavání), teplotní změny, vůně, výkyvy počasí, spánková deprivace, některé potraviny (např. čokoláda), horečnatá onemocnění (Mikati et al., 2000; Sweny et al., 2009).

Ostatní paroxysmální projevy (tonické/dystonické ataky, nystagmus, strabismus, dyspnoe a další autonomní příznaky) se objevují samostatně nebo v souvislosti s epizodami plegie. Autonomní symptomy zahrnují kromě dyspnoe a vazomotorických poruch změny pocení, tělesné teploty, vnímání bolesti a gastrointestinální problémy. Kromě paroxysmálních autonomních projevů byly u pacientů s AHC zaznamenány také odchylky srdečního rytmu a respirační potíže (stridor, bronchospasmus) (Pavone et al., 2022).

Dochází k opoždování psychomotorického a později kognitivního vývoje dítěte. Kognitivní postižení kolísá od mírného až po těžké (Jasien et al., 2019). Podle některých autorů (Mikati et al., 2000) koreluje s věkem pacientů a věkem začátku příznaků. Není jasné, zda kognitivní postižení závisí na počtu atak hemiplegie, nebo je nezávislou součástí onemocnění. Sociální zařazení a učební proces komplikují další neurovývojové a psychiatrické komorbidity: opoždění vývoje řeči, dyspraxie, poruchy učení, porucha pozornosti s hyperaktivitou, impulzivita, poruchy chování, anxieta, obsedantně kompulzivní porucha (Rosewich et al., 2017).

Polovina pacientů má epileptické záchvaty, které mohou být fokální (multifokální) nebo generalizované, často refrakterní na terapii. Začátek epilepsie je obvykle kolem 6. roku (Panagiotakaki et al., 2010; Panagiotakaki et al., 2015). Častěji se vyskytuje epileptický status (Uchitel et al., 2019). Epileptické záchvaty mohou předcházet, provázet nebo následovat hemiplegické ataky a rozlišení někdy bývá obtížné.

Postupně se přidružuje trvalá neurologická symptomatika, která se často zvyrazňuje v souvislosti s protražovanými paroxysmálními epizodami. Je patrné postižení extrapyramidového systému (chorea, choreoatetóza, dystonie na končetinách, oromandibulární dystonie), mozečkové (ataxie, dysartrie), vzácněji jsou přítomny pyramidové příznaky (Rosewich et al., 2017) (Obr. 3, 4). Tato symptomatika narůstá s věkem a vede k různě závažnému fyzickému a psychickému handicapu. Klinická progresse onemocnění se typicky odehrává ve třech fázích (Mikati et al., 2000) (Tab. 3).

Byly popsány také atypické případy se začátkem v novorozeneckém věku nebo naopak až ve 4 letech, s normálním kognitivním vývojem, dystonický fenotyp, chybění kvadruparézy nebo výskyt alternující monoparézy horní končetiny (Capuano et al., 2020).

Diagnostika

Diagnóza je založena na klinických příznacích a následném genetickém vyšetření. Výsledky genetického vyšetření, které je v ČR dostupné, jsou důležité i pro prognózu onemocnění (viz Etiologie). V diferenciální diagnostice je nutno zvažovat jiná onemocnění (Tab. 4), která se mohou projevovat podobnou symptomatikou – strukturální léze, vaskulární, metabolická a mitochondriální onemocnění (Tenney et Schapiro, 2010). Při první manifestaci v podobě paroxysmálních očních, tonických a dystonických projevů je obvykle podezření na epileptickou etiologii. I v pozdějším průběhu bývá obtížné odlišit epileptické záchvaty od ostatních paroxysmálních projevů.

Zejména u pacientů s AHC s mutacemi v genech spojených s FHM (viz výše) může docházet k překryvu symptomatologie obou onemocnění. FHM je dominantně dědičným

onemocněním, u něhož se vyskytují opakované ataky hemiparézy nebo hemiplegie trvající 30–60 minut, obvykle následované nebo provázené intenzivní bolestí hlavy, která trvá hodiny až dny. Ataky mohou být také provázeny epileptickými záchvaty, poruchami vědomí, ataxií. Na rozdíl od AHC začínají ataky obvykle mezi 5.–30. rokem a nedochází k rozvoji trvalé neurologické symptomatiky ani kognitivního deficitu (Bassi et al., 2004).

Benigní jednotkou v diferenciální diagnostice AHC je noční alternující hemiplegie dětského věku, kdy ataky začínají pouze ze spánku a není přítomná žádná jiná neurologická symptomatika (Pavone et al., 2022).

Základním vyšetřením je provedení MRI a MRA mozku, EEG, případně EEG videomonitorace. Další diagnostický postup může zahrnovat metabolické vyšetření z krve a moči (zejména aminokyseliny, organické kyseliny, laktát, pyruvát, amoniak, acylkarnitin), eventuálně vyšetření likvoru (monoaminy, aminokyseliny, laktát) a izoelektrickou fokusaci transferinu (Tenney et Schapiro, 2010; Pavone et al., 2022).

U pacientů s AHC je MRI normální, zejména na počátku onemocnění, později jsou popisovány nespecifické nálezy – atrofie mozku, hippokampální skleróza a atrofie mozečku. Podle některých autorů by mohla být atrofie mozečku biomarkerem AHC (Ghusayni et al., 2020).

Terapie

Kauzální léčba není známa. V období ataky se používají pro svůj sedativní efekt a navození spánku benzodiazepiny (diazepam, midazolam, alprazolam), které ovlivňují příznivě neepileptické i epileptické projevy. Bylo popsáno také použití dalších léků se sedativním působením – melatoninu, fenobarbitalu a oxybátu sodného. Pacienti se mají vyhnout známým spouštěčům atak. Pro ukončení ataky může pomoci také spánek (Samanta, 2020).

Nejčastěji používaným lékem AHC je flunarizin, neselektivní blokátor kalciových

kanálů. Flunarizin při dlouhodobém podávání zkracuje trvání, snižuje frekvenci a tíži ataky až u 80 % pacientů (Mikati et al., 2000). Dávky se pohybují od 2,5 mg do 20 mg. V některých studiích bylo popsáno příznivé působení na abnormní oční pohyby, choreoatetózu, tonické/dytonické ataky a ataxii, nicméně převládá spíše názor, že trvalý neurologický deficit podávání flunarizinu neolivní.

Na malých souborech pacientů byl zaznamenán efekt ketogenní diety, která vedla také ke zlepšení kognice a redukci epileptických záchvatů. Nejednoznačné výsledky přineslo podávání topiramátu. Kazuistická sdělení popsala také účinek aripiprazolu, verapamilu, acetazolamidu, koenzymu Q, memantinu, amantadinu a intravenózních imunoglobulinů (Samanta, 2020).

Závěr

AHC je sice vzácným neurologickým onemocněním dětského věku, je však možné, že část případů, zejména s atypickým průběhem, není správně diagnosticky zařazena. Znalost typických klinických příznaků umožňuje toto onemocnění včas rozpoznat a symptomaticky léčit.

Kazuistiky

Kazuistika 1

Devatenáctiměsíční dívka

Protrahovaný porod, po porodu opakované záškuby mimického svalstva a končetin provázené stáčením bulbů (uzavíráno jako novorozenecké křeče). První stav levostranné hemiplegické ataky v 7 měsících, následně střídavé hemiplegické ataky o trvání několik minut až 3 dny s narůstající frekvencí (přibližně 1× do týdne) a s pravostrannou převahou. Několikrát do roka stav kvadruplegie s poruchou polykání, obtížným dýcháním a abnormitou očních pohybů. Ústup poruchy hybnosti během spánku, do ½ hodiny po

probuzení se hemiplegické ataky znovu objeví. Provokující faktor alternujících hemiplegií – stres. V neurologickém nálezu opožděný psychomotorický vývoj, centrální hypotonický syndrom s ojedinělými dytonickými projevy a paleocerebellárním syndromem (Obr. 1, 2, 3).

Výsledek genetického vyšetření: mutace v genu ATP1A3 genu, c.2401G>A, p. (Asp801Asn).

Flunarizin 5 mg na noc pouze s částečným efektem.

Kazuistika 2

Sedmnáctiletý chlapec

Kleštový porod (bez křížení) s následnou hyperexcitabilitou a novorozeneckými křečemi. Od 5. měsíce podezření na fokální epileptické záchvaty s následnou Toddovou hemiparézou se stranovou alterací a opožděný psychomotorický vývoj. Později stavy charakterizovány jako alternující hemiplegie (přechodně odeznívající po spánku) s tonickou složkou a poruchou okohybné inervace. V atakách pozorovány nystagmoidní záškuby, někdy strabismus. Stavy o různém trvání s levostrannou převahou se objevovaly s frekvencí do měsíce, v kumulaci o trvání několika dnů, vzácně ataky kvadruparézy. Provokující faktor – změny barometrického tlaku. V neurologickém nálezu intelektový deficit, kvadrupyramidová symptomatologie s levostrannou převahou, cerebellární syndrom, extrapyramidová symptomatologie (choreoatetóza, dystonie) (Obr. 4).

Výsledek genetického vyšetření: mutace v ATP1A3 genu, c.2839G>A, p. (Gly947Arg).

Flunarizin 5 mg v dávce 1-0-1 pouze s částečným efektem.

Podpořeno projektem Národní ústav pro neurologický výzkum (Program EXCELES, ID: LX22NPO5107) – Financováno Evropskou unií – Next Generation EU; výzkumným programem Karlovy univerzity: Cooperatio Neuroscience; projektem Všeobecné fakultní nemocnice v Praze MZ ČR-RVO-VFN64165.

LITERATURA

1. Bassi MT, Bresolin N, Tonelli A, et al. A novel mutation in the ATP1A2 gene causes alternating hemiplegia of childhood. *J Med Genet.* 2004;41(8):621-628.

2. Bourgeois M, Aicardi J, Goutieres F. Alternating hemiplegia of childhood. *J Pediatr.* 1993;122:673-679.

3. Capuano A, Garone G, Tiralongo G, et al. Alternating Hemiplegia of Childhood: Understanding the Genotype-Phenotype Relationship of ATP1A3 Variations. *Appl Clin Genet.* 2020;13:71-81.

4. Cordani R, Stagnaro M, Pisciotto L, et al. Alternating hemiplegia of childhood: genotype-phenotype correlations in a cohort of 39 Italian patients. *Front Neurol.* 2021;12:658451.

5. de Carvalho Aguiar P, Sweadner KJ, Penniston JT, et al. Mutations in the Na⁺/K⁺ -ATPase alpha3 gene ATP1A3 are associated with rapid-onset dystonia parkinsonism. *Neuron.*

HLAVNÍ TÉMA

ALTERNUJÍCÍ HEMIPLEGIE DĚTSKÉHO VĚKU

2004;43:169-167.

6. Ditttrich J, Havlová M, Nevsímalová S. Paroxysmal hemipareses in childhood. *Dev Med Child Neurol.* 1979;21:800-807.

7. Heinzen EL, Swoboda KJ, Hitomi Y, et al. De novo mutations in ATP1A3 cause alternating hemiplegia of childhood. *Nat Genet.* 2012;44:1030-1034.

8. Helseth AR, Hunanyan AS, Adil S, et al. Novel E815K knock-in mouse model of alternating hemiplegia of childhood. *Neurobiol, Dis.* 2018;119:100-112.

9. Ghusayni R, Richardson JP, Uchitel J, et al. Magnetic resonance imaging volumetric analysis in patients with alternating hemiplegia of childhood: A pilot study. *Eur J Paediatr Neurol.* 2020;26:15-19.

10. Jasien JM, Bonner M, D'Alli R, et al. Cognitive, adaptive, and behavioral profiles and management of alternating hemiplegia of childhood. *Dev Med Child Neurol.* 2019;61:547-554.

11. Kansagra S, Ghusayni R, Kherallah B, et al. Polysomnography findings and sleep disorders in children with alternating hemiplegia of childhood. *J Clin Sleep Med.* 2019;15(1):65-70.

12. Mikati MA, Kramer U, Zupanc ML, et al. Alternating hemiplegia of childhood: clinical manifestations and long-term outcome. *Pediatr Neurol.* 2000;23(2):134-141.

13. Mikati MA, Panagiotakaki E, Arzimanoglou A. Revisitation of the diagnostic criteria of alternating hemiplegia of childhood. *Eur J Paediatr Neurol.* 2021;32:A4-A5.

14. Neville BR, Ninan M. The treatment and management of alternating hemiplegia of childhood. *Dev Med Child Neurol.* 2007;49:777-780.

15. Nevsímalová S, Havlová M, Tauberová A, et al. Alternující hemiplegie v dětství – longitudinální studie. *Čas. Lék. čes.* 2005;144:692-696.

16. Panagiotakaki E, Gobbi G, Neville B, et al. Evidence of a non-progressive course of alternating hemiplegia of childhood: study of a large cohort of children and adults. *Brain.* 2010;133(Pt 12):3598-3610.

17. Panagiotakaki E, De Grandis E, Stagnaro M, et al. Clinical profile of patients with ATP1A3 mutations in Alternating Hemiplegia of Childhood – a study of 155 patients. *Orphanet J Rare, Dis.* 2015;10:123.

18. Pavone P, Pappalardo XG, Ruggieri M, et al. Alternating hemiplegia of childhood: a distinct clinical entity and ATP1A3-related disorders: a narrative review. *Medicine (Baltimore).* 2022;101(31):e29413.

19. Poole J, Zagaglia S, Demurtas R, et al. Alternating hemiplegia of childhood: An electroclinical study of sleep and hemiplegia. *PLoS One.* 2022;17(9):e0268720.

20. Rinalduzzi S, Valeriani M, Vigeveno F. Brainstem dysfunction in alternating hemiplegia of childhood: a neurophysiological study. *Cephalalgia.* 2006;26:511-519.

21. Rosewich H, Thiele H, Ohlenbusch A, et al. Heterozygous de-novo mutations in ATP1A3 in patients with alternating hemiplegia of childhood: a whole-exome sequencing gene-identification study. *Lancet Neurol.* 2012;11:764-773.

22. Rosewich H, Sweney MT, DeBrosse S, et al. Research conference summary from the 2014 International Task Force on ATP1A3-Related Disorders. *Neuro Genet.* 2017;3(2):e139.

23. Rotstein M, Doran J, Yang H, et al. Glut1 deficiency and alternating hemiplegia of childhood. *Neurology.* 2009;73(23):2042-2044.

24. Samanta D. Management of Alternating Hemiplegia of Childhood: A Review. *Pediatr Neurol.* 2020;103:12-20.

25. Sasaki M, Ishii A, Saito Y, et al. Genotype-phenotype correlations in alternating hemiplegia of childhood. *Neurology.* 2014;82:482-490.

26. Sasaki M, Sakuma H, Fukushima A, et al. Abnormal cerebral glucose metabolism in alternating hemiplegia of childhood. *Brain Dev.* 2009;31:20-26.

27. Sweney MT, Silver K, Gerard-Blanluet M, et al. Alternating hemiplegia of childhood: Early characteristics and evolution of a neurodevelopmental syndrome. *Pediatrics.* 2009;123:e534-e541.

28. Swoboda KJ, Kanavakis E, Xaidara A, et al. Alternating hemiplegia of childhood or familial hemiplegic migraine? A novel ATP1A2 mutation. *Ann Neurol.* 2004;55(6):884-887.

29. Tenney JR, Schapiro MB. Child neurology: alternating hemiplegia of childhood. *Neurology.* 2010;74(14):e57-59.

30. Uchitel J, Helseth A, Prange L, et al. The epileptology of alternating hemiplegia of childhood. *Neurology.* 2019;93(13):e1248-e1259.

31. Verret S, Steele JC. Alternating hemiplegia in childhood: a report of eight patients with complicated migraine beginning in infancy. *Pediatrics.* 1971;47:675-680.

ON-LINE KURZ

On-line kurz pro praktické neurologie 2022

Léčba pacienta s RS v průběhu dekád života

PŘEDNÁŠKY

- **RS a menopauza** – prof. MUDr. Eva Kubala Havrdová, CSc.
- **Těhotenství a kojení u pacientů s RS** – MUDr. Pavel Hradílek, Ph.D.
- **Autoimunita u RS pacientů z pohledu imunologa** – prof. RNDr. Jan Krejssek, CSc.
- **Biologická léčba komorbidit u RS – onkologie** – prof. MUDr. Petra Tesařová, CSc.

ODBOBNÝ GARANT

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

POČET
KREDITŮ **2**

Registrace
ZDARMA

TERMÍN

prosinec 2022
až listopad 2023
dostupný na
online.solen.cz

PARTNER

teva



5. NEURO- MUSKULÁRNÍ FÓRUM

NEUROMUSKULÁRNÍ SEKCE ČNS



21.–22. 9. 2023

Hotel Kraskov
Třemošnice-Starý Dvůr

MÍSTO KONÁNÍ

Hotel Kraskov
Třemošnice 47, 538 43 Třemošnice



ODBORNÝ GARANT

MUDr. Stanislav Vohánka, CSc.

ODBORNÁ ZÁŠTITA

Neuromuskulární sekce ČNS

POŘADATEL

SOLEN, s. r. o., Lazecká 51, 779 00 Olomouc

REGISTRAČNÍ POPLATEK 1 600 Kč, na místě 1 800 Kč

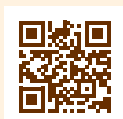
Poplatek zahrnuje vstup pro jednu osobu na odborný program a občerstvení po dobu trvání akce.

Společenský večer dne 21. 9. 2023

je zpoplatněn částkou **600 Kč**.

Společenský večer není financován z prostředků farmaceutických společností, které jsou partnery fóra.

Více informací na www.neuforum.cz →



SOLEN MEDICAL EDUCATION

ODBORNÝ PROGRAM / ČTVRTEK 21. 9. 2023

11.00–12.30 Schůze výboru NM sekce

13.00–15.30 NM registry 2023

16.00–16.05 Zahájení 5. ročníku Neuromuskulárního fóra

16.05–17.05 PŘESEDÁJÍCÍ B. ADAMOVÁ, J. BEDNAŘÍK

16.05–16.50 Satelitní sympozium společnosti Sanofi-aventis, s. r. o.

- Axiální myopatie a dropped head – Vohánka S.
 - Myopatie a poruchy dýchání ve spánku – Příhodová I.
- 16.50–17.05
- Náhle vzniklá porucha dýchání z neuromuskulární příčiny – Dostálová S., Miler M., Šonka K.

17.05–17.20 Přestávka

17.20–18.35 PŘESEDÁJÍCÍ S. VOHÁŇKA, M. TÝBLOVÁ

17.20–18.20 Úskalí klasické imunosupresivní léčby

Blok přednášek podporovaných společností MEDISON PHARMA

- Úskalí klasické imunosupresivní léčby MG – nastal čas pro nové léčebné strategie? – Vohánka S.

- IP Kazuistika k diskuzi – Horáková M.

- Kazuistika k diskuzi – Týblová M.

- Myastenik s thymomem: kazuistika k diskuzi – Junkerová J.

- Závěrečná debata

18.20–18.35

- Nové možnosti léčby myasthenia gravis – Bednařík J.

18.35 Závěr prvního dne fóra

ODBORNÝ PROGRAM / PÁTEK 22. 9. 2023

9.00–10.45 PŘESEDÁJÍCÍ E. VLČKOVÁ, P. RIDZOŇ

9.00–9.45 Satelitní sympozium společnosti BIOGEN (CZECH REPUBLIC), s. r. o.

- Brněnská kohorta nemocných s SMA a nová Polská data – Vohánka S., Parmová O., Bakošová L., Sládečková M., Vlažná D.

- Zkušenosti s léčbou nusinersenem u dospělých pacientů – Mazanec R.

9.45–10.45

- Novinky v diagnostice a terapii onemocnění motorického neuronu – Jarkovský J., Navrátilová N., Chylíková B., Janků., Šlachtová L., Kara MS., Khazaal M.

- Symptomatická a paliativní péče o pacienty s neuromuskulárními onemocněními – Vlčková E.

- Výsledky aktuálně probíhající validace českých verzí dotazníků využívaných k monitoraci klinického stavu u pacientů s ALS – Joppeková L., Betík A., Baumgartner D., Mazanec R., Turčanová-Koprušáková M., Ivan M., Vlčková E.

10.45–11.15 Přestávka

11.15–13.30 PŘESEDÁJÍCÍ S. VOHÁŇKA, R. MAZANEC

11.15–11.45 Satelitní sympozium společnosti ROCHE, s. r. o.

- Těhotenství a spinální muskulární atrofie, kazuistika – Parmová O., Bakošová L., Sládečková M., Vohánka S.

- Převod dospělé pacientky se spinální muskulární atrofií léčené nusinersenem na risdiplam – kazuistika – Bakošová L., Parmová O., Sládečková M., Vohánka S.

- Zkušenosti s risdiplamem u pacientů po předchozí chorobu modifikující léčbě – Prášil K.

12.45–12.30

- Prevalence kardiální autonomní neuropatie u vybraných hereditárních neuropatií – Prášil K., Mazanec R., Potočková V.

- IP Senzitivní ataxie – interaktivní kazuistika – Potužník P., Vejskal J.

- Pacient s myotonií – dlouhá cesta k diagnóze – Příhodová I., Baxová A., Vlčková M., Zídková J., Nevšimalová S.

12.30 Závěr odborného programu

IP = interaktivní přednáška

PLATINOVÝ
PARTNER

sanofi

ZLATÍ
PARTNEŘI

Biogen
MEDISON

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

Zlepšení kognitivních funkcí a zaměstnanosti u pacientů s relabující formou roztroušené sklerózy léčených okrelizumabem

MUDr. Marek Peterka

Neurologická klinika, LF UK a FN Plzeň

Postižení kognitivních funkcí má výrazný vliv na kvalitu života pacientů s RS. Vede ke zhoršení sociálních aktivit, fyzické nezávislosti, zvládání běžných denních činností a zvýšení nezaměstnanosti. Cílem moderní léčby tohoto onemocnění by mělo být nejen dosažení stabilizace choroby, ale také zlepšení kognitivních funkcí a zaměstnanosti. Tento článek přináší recentní informace o pozitivním vlivu léčby okrelizumabem na tyto parametry.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, okrelizumab, kognitivní funkce, zaměstnanost.

Improved cognitive function and employment in patients with relapsing multiple sclerosis treated with ocrelizumab

Cognitive impairment has a significant impact on the quality of life of MS patients. It leads to impairment in social activities, physical independence, ability to manage daily activities, ability to take regular medication and employment. The aim of modern treatment should not only be to achieve stabilisation of the disease, but also to improve cognitive function and therefore employment. This article presents recent information on the positive effect of ocrelizumab treatment on these parameters.

Key words: multiple sclerosis, ocrelizumab, cognitive function, employment.

Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je zánětlivé autoimunitní primárně demyelinizační onemocnění, které postihuje centrální nervový systém (CNS). Jejím podkladem jsou dvě patofyziologické složky: zánětlivá a degenerativní. V počátku dominuje zánětlivá složka a během dalšího průběhu onemocnění narůstají neurodegenerativní procesy, které vedou k axonálním ztrátám svázaným s atrofií mozku, což vede k progresi invalidizace pacienta. Jedná se o nejčastější neurologickou příčinu invalidity mladých lidí. Obvykle je diagnostikována mezi 20. a 40. rokem života. Celosvětově postihuje tato choroba více než 2,8 milionů lidí, v České republice jí trpí přes 20000 jedinců (Walton et al., 2020).

Klinická prezentace onemocnění je velmi různorodá a může mít vliv na pohyblivost, rovnováhu, zrak, kognici, chování a další funkční oblasti CNS (Reich, 2018; Brownlee et al., 2017).

Všechny tyto příznaky se mohou podílet na snížení pracovní produktivity, což vede k vyšší míře nezaměstnanosti osob s RS (Povolo et al., 2010; Simmons, 2010). Lidé s RS uvádějí jako hlavní důvod pro ukončení zaměstnání únavu a postižení dolních končetin (Simmons, 2010). Snížená rychlost kognitivního zpracování, narůstající invalidita a deprese společně predikují stav zaměstnanosti (Povolo et al., 2010). Kromě nezaměstnanosti je u osob s RS obzvláště vysoký presentismus (přítomnost v práci, ale ne plná funkčnost) (Chen et al., 2019), pravděpodobně v důsledku snížené rychlosti kognitivního zpracování, únavy, deprese a úzkosti (Glanz et al., 2012). Dopady RS na pracovní produktivitu mohou být patrné již několik let před stanovením

diagnózy. Rozsáhlá retrospektivní studie zjistila vysokou míru absencí (pracovní neschopnosti) až 15 let před stanovením diagnózy u osob s RS, která byla výraznější u osob s progresivní formou onemocnění (Landfeldt et al., 2016; Castelo-Branco et al., 2019).

Ekonomická zátěž spojená s pracovní neschopností osob s RS je pro pacienty, zaměstnavatele a společnost obecně značná (Nicholas et al., 2019). Jeden systematický přehled uvádí, že roční nepřímé náklady na jednoho pacienta s RS se mohou pohybovat v rozmezí od 2000 amerických dolarů (při zahrnutí nemocenské, pracovní neschopnosti a odškodnění pracovníka) do 20000 amerických dolarů (při zahrnutí nákladů na zameškanou pracovní dobu, nedostatečnou zaměstnanost a epizody nezaměstnanosti v důsledku invalidity)



MUDr. Marek Peterka
Neurologická klinika, LF UK a FN Plzeň
peterkam@fnplzen.cz

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(4):264-267

Článek přijat redakcí: 31. 5. 2023

Článek přijat k publikaci: 29. 6. 2023

(Adelman, 2013). Dokonce i jednotlivci, u nichž RS způsobuje pouze mírné fyzické postižení, mají značné náklady spojené s nemocenskou, absencí v práci a předčasným odchodem do důchodu (Adelman, 2013). Jedinci s RS zažívají finanční zátěž vyplývající ze sníženého příjmu v důsledku zameškané práce nebo předčasněho odchodu do důchodu. Zaměstnavatelé jsou zatíženi sníženou produktivitou a platbami náhrad zaměstnancům, zatímco ekonomika trpí snížením počtu pracovních sil a nese náklady na vyplácení dávek v pracovní neschopnosti (Nicholas et al., 2019; Adelman, 2013).

Kromě ekonomických důsledků je snížená pracovní produktivita spojena se zvýšenou mírou komorbidit a sníženou kvalitou života osob s RS (Castelo-Branco et al., 2019). Lidé s RS, kteří méně pracují, častěji trpí depresemi, úzkostmi a problémy se spánkem (García-Domínguez et al., 2019). Jedna studie zjistila, že předčasný odchod do důchodu z důvodu RS předpovídá budoucí snížení kvality života (Marck et al., 2020). Naopak zachování pracovního statusu a pracovní produktivity může přinášet psychologické výhody, zejména pokud mají jedinci pocit, že se nacházejí v podpůrném pracovním prostředí (Dorstyn et al., 2019; Johnson et al., 2004). Zaměstnaní jedinci s RS uvádějí vyšší kvalitu života a nižší depresivitu ve srovnání s nezaměstnanými jedinci, což naznačuje, že zaměstnání může být součástí pozitivní zpětné vazby, která přispívá k celkové pohodě nemocného (Rumrill et al., 2020). Léčba modifikující onemocnění (DMT), která je schopna pomoci pacientům udržet si schopnost pracovat, může být proto u RS obzvláště žádoucí.

Takzvaná tichá progresse (silent progression) onemocnění byla definovaná konceptem nazvaným progresse nezávislá na relapsech (progression independent of relapse activity – PIRA) a je hlavní příčinou vedoucí k nevratné akumulaci invalidity u relabujících RS již od začátku choroby. Výsledky studií ukazují, že většina celkové kumulace postižení u relabujících RS je způsobena základním progresivním průběhem onemocnění nezávisle na aktivitě relapsů, což zpochybňuje současné fenotypové rozlišení na relabujících a progresivní formu RS. Tichá progresse se může projevat právě úbytkem kognitivních funkcí, který, jak

víme, významně snižuje kvalitu života pacientů s tímto onemocněním (Kappos et al., 2020).

Evropská léková agentura (EMA) schválila řadu DMT pro RS s různými mechanismy účinku, dávkovacími schémata a způsoby podání, což pacientům poskytuje širokou škálu léčebných možností. Okrelizumab, humanizovaná monoklonální protilátka anti-CD20, byl schválen v roce 2018 a je první a zatím jedinou terapií schválenou pro léčbu jak relabujících, tak primárně progresivní RS. Zatímco klinické přínosy léčby okrelizumabu byly prokázány v klíčových studiích fáze III (Hauser et al., 2017; Montalban et al., 2017), potenciální účinky na ekonomické výsledky, jako je zaměstnanost, kognice a pracovní produktivita, nebyly zatím sledovány.

Kognitivní zlepšení u pacientů léčených okrelizumabem – výsledky studie CASTING

RS postihuje především dospělé osoby v produktivním věku a má dopad na zaměstnání a kvalitu života (QoL) (Campbell et al., 2017). Kognitivní porucha je klíčovým příznakem u lidí s RS a je spojena s nezaměstnaností a nižší kvalitou života (Strober et al., 2019).

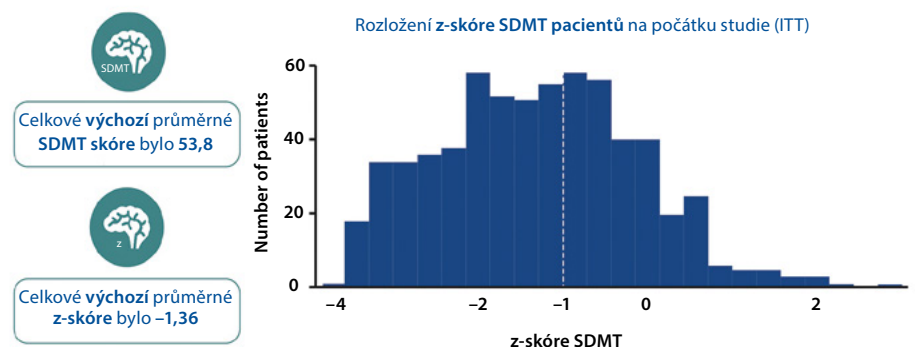
Účelem prospektivní, multicentrické, otevřené studie CASTING bylo posoudit účinnost a bezpečnost okrelizumabu u pacientů s relabujícím roztroušenou sklerózou (RRS), u nichž byla zaznamenána suboptimální odpověď na adekvátní DMT. Studie se skládala ze screeningového období (až 4 týdny), období otevřené léčby (96 týdnů; poslední dávka byla podána v 72. týdnu) a následného období trvajících nejméně 2 roky. Okrelizumab byl podáván ve formě dvou infuzí 300 mg intravenózně 1. a 15. den, po nichž následovala jedna infuze 600 mg intravenózně ve 24., 48. a 72. týdnu. Cílem této

studie bylo sledovat změnu kognitivních funkcí pomocí skóre SDMT (Symbol Digit Modalities Test) v průběhu 96 týdnů (Weindel et al., 2022).

SDMT měří rychlost kognitivního zpracování. Pro rychlost zpracování informací můžeme v českém jazyce najít další synonyma, jako je psychomotorické tempo nebo reakční čas. Tento koncept představuje poměrně složitý proces, který vyhodnocuje rychlost reakce při vyhodnocování podmětů z okolí. V podstatě se jedná o krok, který omezuje rychlost napříč kognitivními operacemi, kam se řadí kódování, mentální manipulace, rozhodování a proces vybavování z paměti. Změna skóre SDMT o 4 body byla dříve považována za klinicky významnou na populační úrovni (Benedict et al., 2017); nedávné studie však naznačují, že 8bodová změna představuje spolehlivou míru statistické změny u jednotlivého pacienta (Strober et al., 2022; Weinstock et al., 2022). Skóre SDMT bylo měřeno na začátku léčby, ve 48. a 96. týdnu a bylo převedeno na z-skóre s hraniční hodnotou -1 pro vymezení skupin s vysokým a nízkým skóre SDMT. Výchozí z-skóre ≤ -1 bylo použito pro vymezení skupiny s nižšími kognitivními funkcemi a skóre > -1 bylo použito pro vymezení skupiny s vyššími kognitivními funkcemi. Zvýšení o ≥ 4 body SDMT bylo na populační úrovni považováno za klinicky relevantní zlepšení, a pokles o ≥ 4 body SDMT byl považován za klinicky relevantní zhoršení. Zvýšení o ≥ 8 bodů SDMT bylo považováno za klinicky relevantní zlepšení na úrovni pacientů a pokles o ≥ 8 bodů SDMT byl považován za klinicky relevantní zhoršení (Benedict et al., 2022).

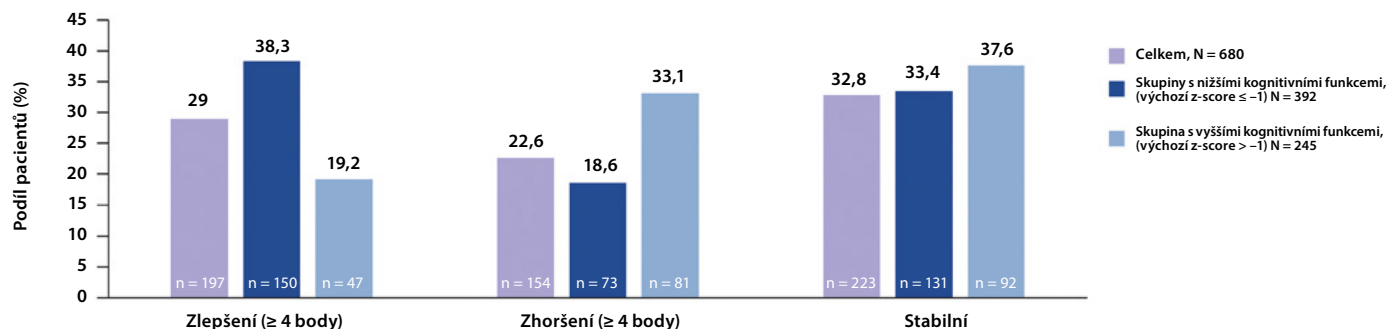
Celkový výchozí průměr (SD) z-skóre SDMT byl -1,36 (1,23) (Obr. 1). Zlepšení průměrného skóre SDMT bylo pozorováno v podskupině s nižšími kognitivními funkcemi. Změna

Obr. 1. Výchozí SDMT a z-skóre – celková populace

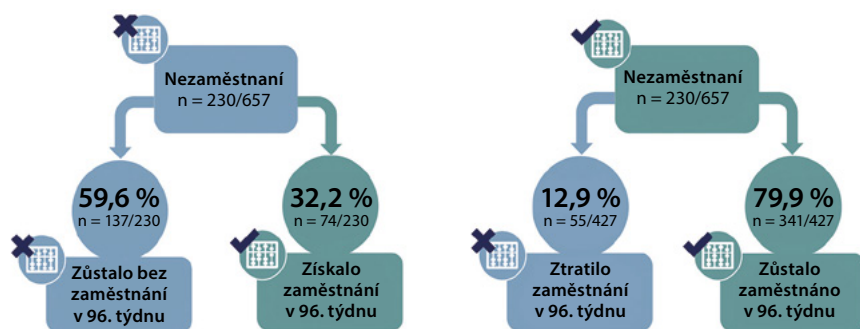


ITT – intent-to-treat; SDMT – Symbol Digit Modalities Test

Obr. 2. Významná změna SDMT od výchozí hodnoty do 96. týdne (ITT)



Obr. 3. Změna zaměstnaneckého statusu od výchozího stavu do 96. týdne



skóre SDMT mezi podskupinami v 96. týdnu se významně lišila ($p = 0,018$). U většího podílu pacientů v podskupině s nižšími kognitivními funkcemi (38,3 %) došlo na populační úrovni ke klinicky relevantnímu zlepšení skóre SDMT v průběhu 96 týdnů ve srovnání s podskupinou s vyššími kognitivními funkcemi (19,2 %) (Obr. 2). U většího podílu pacientů v podskupině s nižšími kognitivními funkcemi (20,7 %) došlo v průběhu 96 týdnů ke klinicky relevantnímu zlepšení skóre SDMT na individuální úrovni ve srovnání s podskupinou s vyššími kognitivními funkcemi (8,6 %) (Benedict et al., 2022).

Zlepšení zaměstnanosti u pacientů léčených okrelizumabem – výsledky studie CASTING

Ve studii CASTING byl sledován také vliv léčby okrelizumabem na zaměstnanost u pacientů s relabující formou RS. Zaměstnání zlepšuje kvalitu života a je měřítkem celkového fungování pacientů trpících RS (Lehmann et al., 2020). Ke sledování zaměstnanosti byl využit dotazník WPAI (Work Productivity and Activity Impairment). V dotazníku pacient hodnotí pro-

cento zameškané pracovní doby (absentérství), zhoršené pracovní schopnosti (presenteismus), celkovou zhoršenou pracovní schopnost (pracovní produktivitu) a zhoršenou aktivitu v předchozích 7 dnech (Reilly Associates. WPAI: SHP V2.0). Základní demografické údaje a charakteristiky onemocnění byly rozděleny do kategorií podle výchozího stavu zaměstnanosti.

Na počátku studie byla více než třetina populace nezaměstnaná. Nezaměstnanost byla vyšší u mladších pacientů a žen a byla spojena s vyšším výchozím skóre EDSS (Expanded Disability Status Scale) a nižšími kognitivními funkcemi (skóre SDMT). V 96. týdnu přešlo 32,2 % pacientů nezaměstnaných na počátku do stavu zaměstnaných, zatímco 12,9 % pacientů zaměstnaných na počátku přešlo do stavu nezaměstnaných (Obr. 3). Kategorie SDMT z-skóre na počátku měla významný vliv na zisk zaměstnání. Zlepšení průměrného skóre SDMT oproti výchozímu stavu bylo v 96. týdnu podobné v podskupinách nezaměstnaných a zaměstnaných. Skóre EDSS bylo od počátku do 96. týdne stabilní, i když u nezaměstnaných pacientů došlo k mírnému nárůstu (2,38 na 2,48)

a u zaměstnaných pacientů k mírnému poklesu (1,95 na 1,91) (Weindel et al., 2022).

Závěr

RS je onemocnění postihující nejčastěji jedince v produktivním věku. Spektrum příznaků, které mohou postihnout pacienty s tímto onemocněním, je široké. Kognitivní porucha je klíčovým příznakem u lidí s RS a je spojena s nezaměstnaností a nižší kvalitou života. Ve studii CASTING byla přítomna vyšší nezaměstnanost u mladších pacientů a žen a u pacientů s vyšším výchozím EDSS a nižšími kognitivními funkcemi. V průběhu dvou let studie byl u pacientů léčených okrelizumabem zaznamenán větší posun směrem k zaměstnání (32,2 %) než k nezaměstnanosti (12,9 %). Jiné prospektivní studie shromážděné za stejné nebo podobné období u pacientů s RS, kteří byli z velké části léčení DMT, naznačily zhoršení stavu zaměstnanosti o 12,5–22,0 % (Julian et al., 2008; van Gorp et al., 2019). U většího podílu pacientů v podskupině s nižšími kognitivními funkcemi došlo v průběhu 96 týdnů ke klinicky relevantnímu zlepšení na populační (zvýšení skóre SDMT o 4 body) i individuální úrovni (zvýšení skóre SDMT o 8 bodů) ve srovnání s podskupinou s vyššími kognitivními funkcemi. Výsledky studie ukazují na příznivý vliv léčby okrelizumabem na kognitivní funkce a zaměstnanost u pacientů s relabující formou RS. Tento fakt by nás měl vést k většímu využití okrelizumabu v léčbě RS. Aktuálně je nespornou výhodou možnost jej indikovat jako lék první volby u pacientů s nepříznivými prognostickými známkami na magnetické rezonanci (přítomnost T1 Gd+ léze a/nebo infratentoriální léze a/nebo spinální léze).

LITERATURA

1. Adelman G, Rane SG, Villa KF. The cost burden of multiple sclerosis in the United States: a systematic review of the literature. *J Med Econ.* 2013;16(5): 639–47.

2. Benedict RH, DeLuca J, Phillips G, et al. Validity of the Sym-

bol Digit Modalities Test as a cognition performance outcome measure for multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2017;23(5):721–733.

3. Benedict RHB, Comi G, Oreja-Guevara C, et al. Cognitive Improvements in Ocrelizumab-Treated Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: 96-Week CASTING Study Data. Available from: <https://medically.roche.com/global/en/medical-material.c5dd6233-0990-4770-9208-35fcea91235.qr.html?cid=slprxx2210nexectrims2022>.
4. Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. *Lancet*. 2017;389(10076):1336-46.
5. Campbell J, Rashid W, Cercignani M, et al. Cognitive impairment among patients with multiple sclerosis: associations with employment and quality of life. *Postgrad Med J*. 2017;93(1097):143-147.
6. Castelo-Branco A, Landfeldt E, Svedbom A, et al. Clinical course of multiple sclerosis and labour-force absenteeism: a longitudinal population-based study. *Eur J Neurol*. 2019;26(4):603-9.
7. Chen J, Taylor B, Palmer AJ, et al. Estimating MS-related work productivity loss and factors associated with work productivity loss in a representative Australian sample of people with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2019;25(7):994-1004.
8. Dorstyn DS, Roberts RM, Murphy G, et al. Employment and multiple sclerosis: a meta-analytic review of psychological correlates. *J Health Psychol*. 2019;24(1):38-51.
9. García-Domínguez JM, Maurino J, Martínez-Ginés ML, et al. Economic burden of multiple sclerosis in a population with low physical disability. *BMC Public Health*. 2019;19(1):609.
10. Glanz BI, Décano IR, Rintell DJ, et al. Work productivity in relapsing multiple sclerosis: associations with disability, depression, fatigue, anxiety, cognition, and health-related quality of life. *Value Health*. 2012;15(8):1029-35.
11. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2017;376(3):221-34.
12. Johnson KL, Yorkston KM, Klasner ER, et al. The cost and benefits of employment: a qualitative study of experiences of persons with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2004;85(2):201-9.
13. Julian LJ, Vella L, Vollmer T, et al. Employment in multiple sclerosis: Exiting and re-entering the work force. *J Neurol*. 2008;255(9):1354-60.
14. Kappos L, Wolinsky JS, Giovannoni G, et al. Contribution of Relapse-Independent Progression vs Relapse-Associated Worsening to Overall Confirmed Disability Accumulation in Typical Relapsing Multiple Sclerosis in a Pooled Analysis of 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Neurol*. 2020;77(9):1132-1140.
15. Landfeldt E, Castelo-Branco A, Svedbom A, et al. Sick leave and disability pension before and after diagnosis of multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2016;22(14):1859-66.
16. Lehmann AI, Rodgers S, Kamm CP, et al. Factors associated with employment and expected work retention among persons with multiple sclerosis: findings of a cross-sectional citizen science study. *J Neurol*. 2020;267:3069-3082.
17. Marck CH, Aitken Z, Simpson S Jr, et al. Predictors of change in employment status and associations with quality of life: a prospective international study of people with multiple sclerosis. *J Occup Rehabil*. 2020;30(1):105-14.
18. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2017;376(3):209-20.
19. Nicholas JA, Electricwala B, Lee LK, et al. Burden of relapsing-remitting multiple sclerosis on workers in the US: a cross-sectional analysis of survey data. *BMC Neurol*. 2019;19(1):258.
20. Povolio CA, Blair M, Mehta S, Rosehart H, et al. Predictors of vocational status among persons with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2019; 36:101411.
21. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2018;378(2):169-80.
22. Reilly Associates. WPAL: SHP V2. 0. Available from: http://www.reillyassociates.net/wpai_shp.html.
23. Rumrill P, Li J, Strauser D, et al. Personal, health and function, and career maintenance factors as determinants of quality of life among employed people with multiple sclerosis. *Work*. 2020;67(1):81-94.
24. Simmons RD, Tribe KL, McDonald EA. Living with multiple sclerosis: longitudinal changes in employment and the importance of symptom management. *J Neurol*. 2010;257(6):926-36.
25. Strober L, DeLuca J, Benedict RH, et al. Symbol Digit Modalities Test: a valid clinical trial endpoint for measuring cognition in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2019;25(13):1781-1790.
26. Strober LB, Bruce JM, Arnett PA, et al. A much needed metric: Defining reliable and statistically meaningful change of the oral version Symbol Digit Modalities Test (SDMT). *Mult Scler Relat Disord*. 2022;57:103405.
27. van Gorp DAM, van der Hiele K, Heerings MAP, et al. Cognitive functioning as a predictor of employment status in relapsing-remitting multiple sclerosis: a 2-year longitudinal study. *Neurol Sci*. 2019;40(12):2555-2564.
28. Walton C, King R, Rechtman L, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler J*. 2020;16(14):1816-21.
29. Weindel H, Benedict RHB, Comi G, et al. Employment and Cognitive Improvements in Ocrelizumab-Treated Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: 96-Week CASTING Study Data. Dostupné na: <https://medically.roche.com/global/en/medical-material.6327f9d0-1652-4bcc-b945-9dbefad807dd.qr.html?cid=slprxx2210nexectrims2022>.
30. Weinstock Z, Morrow S, Conway D, et al. Interpreting change on the Symbol Digit Modalities Test in people with relapsing multiple sclerosis using the reliable change methodology. *Mult Scler*. 2022;28(7):1101-1111.

ON-LINE KURZ

On-line kurz pro praktické neurology

Trendy v léčbě migrény

3

2022

PŘEDNÁŠKY

- Význam studie PEARL pro klinickou praxi – MUDr. Jolana Marková, FEAN
- Medication overuse headache a role anti-CGRP – MUDr. Petra Migalová
- Lékové interakce migréna a RS – update – PharmDr. Josef Suchopár
- Výhody flexibility podání fremanezumabu u našich pacientů – MUDr. Monika Záhumenská

ODBORNÝ GARANT

MUDr. Jolana Marková, FEAN
Neurologická klinika, Fakultní Thomayerova nemocnice v Praze

POČET
KREDITŮ **2**

Registrace
ZDARMA

TERMÍN

prosinec 2022
až listopad 2023
dostupný na
online.solen.cz

PARTNER




Epilepsie po cévní mozkové příhodě

MUDr. Eva Zatloukalová

I. neurologická klinika Fakultní nemocnice u sv. Anny a LF MU Brno

Mezinárodní centrum klinického výzkumu (ICRC) Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

Jak diagnostikovat epilepsii po cévní mozkové příhodě? Jaká jsou rizika jejího rozvoje? A konečně kdy, jak a čím tuto epilepsii léčit a na co si dát při léčbě pozor?

Bez znalostí odpovědí na tyto otázky nelze toto onemocnění s narůstající prevalencí efektivně léčit. Nevhodná diagnostika a léčba naopak může vést ke stigmatizaci pacientů a k závažným nežádoucím účinkům. Odpovědět na tyto a mnohé další otázky si dává za úkol tento přehled týkající se onemocnění, které přináší pacientům mnohá rizika.

Klíčová slova: epilepsie po CMP, akutní symptomatický záchvat, neprovokovaný záchvat, protizáchvatová medikace, kontinuální EEG.

Post-stroke epilepsy

How should be the post-stroke epilepsy diagnosed? What are the risks of developing this condition after the stroke? And finally, how should we treat this condition and what are the tricky aspects of it?

Without this knowledge, it is impossible to treat post-stroke epilepsy effectively. Inappropriate treatment can bring unnecessary patient stigmatization and serious side effects.

This review aims to provide answers to these questions connected to the disease with raising prevalence bringing many risk to the patients.

Key words: post-stroke epilepsy, acute symptomatic seizure, unprovoked seizure, antiseizure medication, continuous EEG.

Narůstající prevalence cerebrovaskulárních onemocnění ve stárnoucí populaci nevyhnutelně vede i ke zvýšenému výskytu epilepsie po cévních mozkových příhodách (CMP). Zároveň jde o specifickou skupinu pacientů s epilepsií s ohledem na prognózu, komorbiditu, a také toleranci a efektivitu protizáchvatové medikace. CMP jsou častou příčinou epilepsie zejména u lidí starších 60 let (Forsgren et al., 2005).

Záchvaty vznikající po CMP dělíme na základě časového hlediska na akutní symptomatické (ASS) a pozdní neprovokované záchvaty. Bylo totiž zjištěno, že se riziko rozvoje epilepsie při záchvatech objevujících se v prvních sedmi dnech po CMP pohybuje v následujících 10 letech kolem 33 % (95% konfidenční interval [CI]: 20,7–49,9) (Hesdorffer et al., 2009).

Zatímco záchvaty objevující se v týdenním odstupu po CMP již přinášejí riziko rozvoje epilepsie v následujících 10 letech 71,5 % (95% CI: 59,7–81,9) (Hesdorffer et al., 2009). Diagnózu epilepsie lze stanovit pouze v případech pozdních neprovokovaných záchvatů, protože je splněna současná definice epilepsie (minimálně 1 neprovokovaný záchvat s rizikem opakování v následujících deseti letech vyšším než 60 %) (Fisher et al., 2014). Jediný epileptický záchvat s minimálním odstupem 7 dnů od cévní mozkové příhody tedy naplňuje definici epilepsie po CMP (PSE).

Etiopatogeneze

Úvahy stran časového rozlišení jsou také úzce spjaty s etiopatogenezí. V případě ASS lze za hlavní kauzální faktor považovat akutní

poškození mozkové tkáně s řadou faktorů, které jsou do určité míry reverzibilní, jako je hypoxie, metabolická dysfunkce, excitotoxicita při zvýšeně uvolňovaném glutamátu či dysfunkce hematolikvorové bariéry. Určitou roli nicméně pravděpodobně hraje i narušení systémové homeostázy s dysbalancí elektrolytů, porucha aciodobazické rovnováhy či hyperglykemie (Tanaka et Ihara, 2017).

Na druhé straně u neprovokovaných záchvatů vznikajících po odeznění akutní fáze se již předpokládá strukturální alterace neuronálních sítí zvyšující excitabilitu, která vede ke vzniku opakovaných spontánních záchvatů. Za hlavní strukturální změny jsou v tomto smyslu považovány tvorba gliotické jizvy, deaferentace neuronů, selektivní ztráta určitých skupin neuronů a kolaterální vět-



MUDr. Eva Zatloukalová
I. neurologická klinika Fakultní nemocnice u sv. Anny a LF MU Brno
peslovaeva@gmail.com

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(4):268-273

Článek přijat redakcí: 8. 2. 2023

Článek přijat k publikaci: 27. 3. 2023

vení. V případě hCMP jsou za hlavní faktory vedoucí ke zvýšené neuronální excitabilitě považovány přítomné rozpadové produkty hemoglobinu, ferritin a hemosiderin (Trinka et Brigo, 2014).

Přesné časové rozlišení je nicméně z etiopatogenetického hlediska do jisté míry arbitrární a stran hranice nepanuje jednotný názor. Většina autorů se přiklání k 7 dnům (Hesdorffer et al., 2009; Beghi et al., 2010; Holtkamp et al., 2017; Galovic et al., 2021). Starší práce pak obhajují delší časové okno – 14 dní (Camilo et Goldstein, 2004).

Incidence

Incidence ASS se při 7denním časovém okně pohybuje od 3 do 6 % u ischemických CMP (iCMP), v případě hemoragických CMP (hCMP) je prevalence o něco vyšší – mezi 10 a 16 % (Labovitz, Hauser et Sacco, 2001; Beghi et al., 2011; Guo et al., 2015; Serafini et al., 2015). V téměř 80 % procentech případů dochází k výskytu ASS v prvních 24 hodinách od vzniku CMP (So et al., 1996).

Publikovaná data o incidenci epilepsie po CMP se různí. Rozdíly jsou dány především druhem studie. Velké datové soubory z národních registrů jako například ze Švédska a Finska uvádějí kumulativní incidenci 6,7 % po iCMP a 12–13,5 % po hCMP při sledování 5 let s mediánem výskytu prvního záchvatu 1 rok (Zelano et al., 2016; Lahti et al., 2017). Studie z velkých univerzitních nemocnic, kde se koncentrují pacienti s okluzí velké tepny a též pacienti mladšího věku uvádějí incidenci o něco vyšší. Studie z Mayo Clinic v Minnesotě zaznamenala kumulativní incidenci rozvoje PSE 3,0 % v prvním roce po CMP, 4,7 % ve 2 letech, 7,4 % v 5 letech, a 8,9 % v 10 letech (So et al., 1996). Jiná rozsáhlá studie z fakultní nemocnice v Münsteru v Německu dospěla při mediánu sledování 30 měsíců ke kumulativní incidenci u iCMP 11,6 % (roční riziko 4,6 %), u hCMP 14,3 % a u trombózy sinu dokonce 16,3 % (Conrad et al., 2013).

Tomuto trendu odpovídá i lokální studie z ČR. Janský a kolektiv studovali relativně velký vzorek pacientů po ischemické supratentoriálně lokalizované CMP ze dvou komplexních cerebrovaskulárních center v ČR a Rakousku a identifikovali incidenci PSE 7,6 % při mediánu sledování 3,3 roky (Janský et al., 2020).

Rizikové faktory výskytu ASS a/nebo rozvoje epilepsie po CMP

Vyšší riziko rozvoje ASS je spojeno s hCMP, kortikální lokalizací CMP, ale například i s hypotonatemií (Beghi et al., 2011; Serafini et al., 2015).

Jako hlavní rizikové faktory PSE byly různými studiemi identifikovány hemoragie (ať již primární krvácení, či hemoragická transformace ischemické tkáně), kortikální lokalizace infarktu, mladší věk, vyšší NIHSS skóre, anamnéza akutních symptomatických záchvatů a koagulopatie (Jung et al., 2012; Conrad et al., 2013; Graham et al., 2013; Zelano et al., 2016). Vaskulární a metabolické faktory samotné nebyly s vyšším rizikem rozvoje PSE asociovány (Conrad et al., 2013).

Na základě těchto zjištění byl zkonstruován prognostický nástroj SeLECT (Galovic et al., 2018). Tento nástroj je zacílen na iCMP a po vložení 5 parametrů (tíže CMP, přítomnosti onemocnění velkých tepen, anamnéza ASS, kortikální lokalizace léze, postižení povodí střední mozkové tepny) získáme skóre, s jehož nárůstem stoupá riziko PSE a nejvyšší dosažitelné skóre (9 bodů) indikuje > 80% riziko rozvoje epilepsie v následujících 5 letech. Mobilní aplikace 'SeLECT score' je k dispozici na Apple AppStore a Google Play Store. Tento nástroj byl s uspokojivým efektem zkoumán i na naší populaci (Janský et al., 2020).

Obdobný nástroj existuje i pro hCMP pod zkratkou CAVE (Haapaniemi et al., 2014). Který kromě kortikální lokalizace a anamnézy ASS zohledňuje také věk pacienta a objem intracerebrálního hematomu. Nejvyšší skóre (4 body) indikuje 46% riziko rozvoje PSE.

Zobrazovací metody

Zobrazovací metodu umožňující znázornit proces epileptogeneze bohužel stále k dispozici nemáme. Důležitou roli nicméně zobrazovací

metody hrají jak v diagnostice CMP, tak ve stanovení rizika rozvoje PSE. Největší riziko přinášejí léze postihující kortex oproti subkortikálním lézím, které s vyšším rizikem spojeny nejsou (Bentes, Pimentel et Ferro, 2001). V rámci kortexu se pak výše rizika odvíjí od velikosti léze (například léze o objemu větším než 70 ml má již riziko zvýšeno 4x) (Wagner et al., 2011) a lokalizace, přičemž s největším rizikem se pojí léze v teritoriu arteria cerebri media (Okuda et al., 2012).

EEG

Elektroencefalografie (EEG) je pomocnou vyšetřovací metodou, která může pomoci k odlišení příčiny časově limitovaných neurologických příznaků (např. TIA versus epileptický záchvat).

EEG v akutní fázi CMP může zachytit přítomnost abnormní aktivity, která je korelátem nekonvulzivního záchvatu nebo nekonvulzivního epileptického statu. Byl potvrzen rozdíl výtěžnosti standardního, rutinního EEG vyšetření a dlouhodobého EEG monitorování, event. video-EEG monitorování. Rutinní EEG dosahovalo v akutní fázi CMP, podle metaanalýzy portugalských kolegů, kumulativní prevalence interiktální epileptiformní aktivity u 8 % vyšetření a iktální aktivity (elektrografických záchvatů) u 7 % záznamů (Bentes et al., 2017).

Studie Carly Bentes a kolektivu hodnotila výtěžnost video-EEG monitorace v prvních 72 hodinách po CMP v přední mozkové cirkulaci a zjistila zachycení záchvatů u 14,6 % pacientů, z toho u 2,6 % byla naplněna kritéria pro nekonvulzivní status. Důležitým zjištěním bylo, že téměř čtvrtina zjištěných záchvatů (22,7 %) byla pouze elektrografických (Bentes et al., 2017). Studie belgických autorů zkoumala kontinuální 24hodinové EEG záznamy pacientů akutně přijatých pro iCMP, u kterých docházelo k progresi neuro-

Tab. 1. Hlavní indikace ke kontinuálnímu EEG monitorování u pacientů v akutní fázi CMP k identifikaci nekonvulzivních záchvatů a nekonvulzivních epileptických statů (adaptováno z Herman et al., 2015)

Kontinuální EEG monitorování je doporučeno v akutní fázi CMP u pacientů s:
<ul style="list-style-type: none"> ■ perzistujícím alterovaným stavem vědomí po proběhlém generalizovaném konvulzivním epileptickém statu či klinicky patrných záchvatech. ■ abnormálním nebo fluktuujícím stavem vědomí nebo jeho nevysvětlitelnou alterací. ■ rutinním EEG s generalizovanými, lateralizovanými či bilaterálními nezávislými periodickými výboji. ■ klinickými paroxyzmálními projevy suspektními ze záchvatů k rozlišení, zda se jedná o iktální projev.
Současná videomonitorace je doporučena ke zhodnocení klinických projevů a posouzení, zda jsou elektrografické záchvaty doprovázeny klinickými změnami.
Kontinuální EEG monitorování by mělo být zahájeno, pokud je podezření na nekonvulzivní záchvaty, neprodluženo. Je doporučeno minimálně 24hodinové kontinuální monitorování, ačkoli konkrétní trvání je třeba přizpůsobit situaci. U komatozních či farmakologicky sedovaných pacientů či v případě přítomných periodických výbojů je doporučeno monitorování po dobu minimálně 48 hodin.

logického deficitu bez jasné příčiny. Vzorec odpovídající nekonvulzivnímu epileptickému záchvatu či statu byl zaznamenán u 12 % pacientů. U dalších 38 % pak byla zaznamenána interiktální epileptiformní abnormalita (Scoppettuolo et al., 2019).

Tato data upozornila na riziko podhodnocení nekonvulzivních akutních symptomatických záchvatů bez EEG vyšetření. Kdy není dostatečné standardní, rutinní EEG a je třeba provést vyšetření dlouhodobé? Doporučení stran provádění kontinuálního EEG vyšetření je uvedené v tabulce 1.

U pacientů s PSE nacházíme v EEG obvykle regionální či multiregionální zpomalení, typicky s normálním posteriorním alfa rytmem (Mecarelli, 2019). Je-li zaznamenána epileptiformní abnormalita, jedná se obvykle o ostré vlny, v části případů s kvaziperiodickým opakováním, které bývá spojeno s rozsáhlejšími cerebrovaskulárními lézemi (Mecarelli, 2019).

Léčba ASS

V případě akutních symptomatických záchvatů není zavedení trvalé protizáchvatové léčby indikováno. Při zvažování krátkodobé léčby je třeba zohlednit několik faktů:

1. iktální i interiktální epileptiformní aktivita v EEG je spojena se zhoršením neurologického stavu (Scoppettuolo et al., 2019)
2. nejen záchvaty, ale i vzorce interiktálně-iktálního kontinua jsou v akutní fázi po CMP spojeny se zvýšenými metabolickými nároky a hypoxií mozkové tkáně (Witsch et al., 2017)
3. akutní symptomatické záchvaty jsou spojeny s nárůstem mortality v prvních 30 dnech po CMP, delším trváním hospitalizace a větším stupněm disability při dimisi (Hesdorffer et al., 2009; Burneo et al., 2010; Huang et al., 2014)
4. léčba ASS za pomoci protizáchvatové medikace je pouze terapií symptomatickou nesnižující riziko rozvoje PSE (Gilad et al., 2001; Sheth et al., 2015) a jejím dlouhodobým podáváním bychom nežádoucím účinkům vystavovali pacienty, kteří epilepsii nemají

Při úvahách o zahájení léčby je v první řadě důležité ovlivnit rizikové faktory, jako je iontová dysbalance, poruchy acidobazické rovnováhy a hyperglykemie. S protizáchva-

tovou medikací neotálíme u epileptického stavu. Krátkodobé podávání ASM může být indikováno u stavů snížené mozkové perfuze, jako jsou iCMP s hemodynamicky signifikantní stenózou magistrálních mozkových tepen (MMT), mozkový edém anebo vazospazmy u subarachnoidálního krvácení, pokud dojde k ASS, jehož opakování by dále zvyšovalo metabolické nároky mozkové tkáně.

Co se týká profylaktického podávání ASM, není podle současných doporučení European Stroke Organisation doporučeno podávání protizáchvatové medikace v rámci primární či sekundární prevence ASS ani primární prevence PSE. Dle těchto doporučení lze za hraniční považovat krátkodobou profylaktickou léčbu po ASS u vysoce rizikové hCMP za předpokladu naplnění dalších proměnných (věk < 65 let, kortikální lokalizace a objem hematomu > 10 ml) (Holtkamp et al., 2017).

V případě, že již ASM terapie byla po ASS z jakéhokoliv důvodu zahájena, je doporučení na úrovni expert opinion zahájit její postupné vysazení v intervalu 1 týdne až 3 měsíců po CMP se zvažováním kontrolního EEG vyšetření po úplném vysazení (Galovic et al., 2021; Mauritz et al., 2022).

Ovlivnění epileptogeneze

Navzdory slibným výsledkům animálních experimentálních studií na poli epileptogeneze nebylo v humánních studiích antiepileptogenní působení žádné ze studovaným ASM potvrzeno (Trinka et Brigo, 2014). Jedním z důvodů je relativně nízká incidence vaskulární epilepsie, při které je i k prokázání malého rozdílu nutný velký vzorek pacientů. Právě k takovýmto výzkumům by mohlo v budoucnu pomoci využití nástrojů, jako je SeLECT k selekci populace v riziku se zmenšením velikosti zkoumaných kohort.

Jediné léčivo, které v prospektivních studiích ukazuje potenciál k určité redukci rizika rozvoje záchvatů, jsou statiny, a to jak v případě ASS při užívání v akutní fázi po CMP (Guo et al., 2015), tak PSE při dlouhodobém užívání adekvátní dávky statinu (konkrétně simvastatinu 40 mg/den) po CMP (Vitturi et Gagliardi, 2020). Mechanismus tohoto působení statinů nebyl dosud uspokojivě vysvětlen a nelze vyloučit ani vliv mnoha dalších faktorů, takže jeho správnost bude nutně ověřit v dalších prospektivních studiích.

Léčba PSE

Epilepsie po CMP signifikantně zvyšuje mortalitu pacientů bez ohledu na věk, komorbiditu a závažnost CMP (Zelano et al., 2016), dále jsou pacienti ohroženi úrazy a omezením soběstačnosti. Zahájení terapie i výběr protizáchvatového léku je třeba individualizovat, a kromě efektivity zohlednit i věk pacienta, jeho komorbiditu a další užívanou medikaci.

Metanalýzy neprokazují signifikantní rozdíly v efektivitě léčby PSE mezi běžně užívanými ASM (zkoumán byl levetiracetam, lamotrigin, karbamazepin, gabapentin, fenobarbital) (Wang et al., 2017; Brigo et al., 2018), zaznamenány byly pouze rozdíly v tolerabilitě, kdy levetiracetam a lamotrigin byly tolerovány lépe než karbamazepin (Brigo et al., 2018).

Již ze samotného názvu je patrné, že má pacient s PSE minimálně jednu komorbiditu – kardiovaskulární onemocnění a užívá antiagregační či antikoagulační terapii a hypolipidemikum. K tomu připočteme, že se pravděpodobně jedná o pacienta staršího 60 let s k věku náležitými změnami metabolismu (především ledvinových a jaterních funkcí) a reziduálním neurologickým deficitem. Ideální protizáchvatová medikace by tedy měla mít negativní kardiovaskulární efekt, nízký interakční potenciál, měla by být dobře tolerována i pacienty s poruchou funkce jater a ledvin a v neposlední řadě by měla být snadno užitelná.

V první řadě by neměla být podávána léčiva indukující cytochrom P450, především CYP3A4, jako je karbamazepin, fenytoin, fenobarbital a primidon, protože zvyšují sérové hladiny lipidů a interagují s léčivy metabolizovanými játry, jako je například u těchto pacientů často užívaný warfarin, rivaroxaban či apixaban (Galgani et al., 2018; Zelano et al., 2020). Nová ASM jako lamotrigin, lacosamid, zonisamid, levetiracetam a pregabalin se jeví stran interakcí s DOAC jako bezpečná (Galgani et al., 2018).

Vzhledem k faktu, že nárůst hmotnosti a obezita jsou spojeny s rozvojem metabolického syndromu a progresí hypertenze a aterosklerotických změn, je také třeba zvažovat, zda je vhodné nasadit ASM způsobující nárůst hmotnosti, jako je valproát, karbamazepin, fenytoin, gabapentin a pregabalin (Verrotti et al., 2010; Katsiki, Mikhailidis et Nair, 2014). Na druhé straně užívání lamotriginu a levetiracetamu se s nárůstem váhy

Plexxo®

lamotrigin

- **Přídavná léčba nebo monoterapie epilepsie s parciálními a generalizovanými záchvaty včetně tonicko-klonických záchvatů**
- **Záchvaty spojené s Lennox-Gastautovým syndromem**
- **U Lennox-Gastautova syndromu může být úvodním antiepileptickým lékem (AED)**
- **Monoterapie záchvatů typických absencí**
- **Prevence depresivních epizod pacientů s bipolární poruchou typu I, kteří mají převážně depresivní epizody (viz spc)**
- **Přípravek Plexxo není indikován k akutní léčbě epizod mánie nebo deprese**

přípravek	léková forma	velikost balení	
Plexxo® 50 mg		30 tablet	precizní dělení na poloviny*
Plexxo® 100 mg		100 tablet	precizní dělení na čtvrtiny*

* Plexxo® splňuje kritéria European Pharmacopoeia pro správné dělení tablet.

Zkrácená informace o přípravku.

Název přípravku: Plexxo 50 mg tablety; Plexxo 100 mg tablety. **Složení:** 1 tableta obsahuje lamotriginum 50 mg nebo 100 mg. Přípravek obsahuje laktózu. **Indikace:** **Léčba epilepsie:** Dospělí a dospívající od 13 let: Přídavná léčba nebo monoterapie epilepsie s parciálními a generalizovanými záchvaty, včetně tonicko-klonických záchvatů. Lennox-Gastautův syndrom – přídavná léčba nebo úvodní lék. Děti a dospívající 2 – 12 let: Přídavná léčba epilepsie s parciálními a generalizovanými záchvaty, včetně tonicko-klonických záchvatů a Lennox-Gastautova syndromu. Monoterapie záchvatů typických absencí. **Bipolární porucha u dospělých:** Prevence depresivních epizod u bipolární poruchy typu I, s převážně depresivními epizodami. Přípravek není indikován k akutní léčbě mánie nebo deprese. **Dávkování a způsob podání:** Tablety se dají púlit, mají se užívat ideálně ve stejnou denní dobu před jídlem nebo po jídle, zapíjejí se vodou. S vysokými úvodními dávkami a s překročením doporučeného postupného zvyšování dávek lamotriginu je spojené riziko závažné vyrážky. V důsledku rizika vyrážky nemá být překročena úvodní dávka a její následné zvyšování. Pokud jsou vysazena souběžně AED, nebo jsou jiné AED/léčivé přípravky dodány do léčebného režimu obsahujícího lamotrigin, je třeba zvážit možný účinek na farmakokinetiku lamotriginu. Pro podrobná dávkovací schémata uvedená v tabulkách pro jednotlivé indikace v monoterapii nebo přídavné terapii, pro informace ke specifickým skupinám pacientů a pro úplné informace k dávkování čtěte plnou verzi SPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku. Hypersenzitivita na karbamazepin nebo fenytoin. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Upozornění se týkají těchto stavů: Vyrážka – vyskyt od mírného exantému až po závažné stavy jako Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), toxická epidermální nekrolýza (TEN) a léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS). Aseptická meningitida. Hemofagocytující lymfocytóza (HLH). EKG typu Brugada a další abnormality srdečního rytmu a převodního systému. Klinické zhoršení a riziko sebevraždy. Vliv hormonální antikoncepce na účinnost lamotriginu. Vliv lamotriginu na účinnost hormonální antikoncepce. Inhibice dihydrofolátreduktázy a ovlivnění metabolismu folátů. Renální selhání. Bezpečnostní opatření spojená s epilepsií a bipolární poruchou. Pro úplné informace viz plná verze SPC. **Interakce:** Za metabolismus lamotriginu jsou odpovědné enzymy uridin 5'-difosfo (UDP)-glukuronyltransferázy (UGT). Léky, které indukují nebo inhibují glukuronidaci, mohou proto zřetelně ovlivnit vylučování lamotriginu. Silné nebo středně silné induktory enzymu cytochrom P450 3A4 (CYP3A4), o kterých je rovněž známo, že indukují UGT, mohou také zvýšit metabolismus lamotriginu. Valproát, atazanavir, ritonavir, karbamazepin, kombinace ethinylestradiol/levonorgestrel, lopinavir/ritonavir, fenobarbital, fenytoin, primidon, rifampicin, aripiprazol, bupropion, felbamát, gabapentin, lakosamid, levetiracetam, lithium, olanzapin, oxkarbazepin, paracetamol, perampnel, pregabalin, topiramát, zonisamid. Pro úplné informace a přehled četných interakcí s dalšími účinnými látkami viz plná verze SPC. **Těhotenství a kojení:** Je-li léčba lamotriginem v období těhotenství považována za nezbytnou, doporučuje se podat nejnižší možnou terapeutickou dávku. Lamotrigin teoreticky může vést ke zvýšení rizika poškození plodu cestou snížení hladiny kyseliny listové. Při plánování těhotenství a v časném období těhotenství má být zváženo podávání kyseliny listové. Je potřeba sledovat hladiny lamotriginu během těhotenství i po porodu. Potenciální přínos kojení by měl být zvážen vzhledem k potenciálnímu riziku nežádoucích účinků na kojenče. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Pacienti mají specifické záležitosti týkající se řízení vozidel a epilepsie konzultovat se svým lékařem. **Nežádoucí účinky:** Agresivita, podrážděnost, bolest hlavy, somnolence, závrať, diplopie, rozmazané vidění, nauzea, zvracení, artralgie, únava, bolest zad a další. **Doba použitelnosti:** 3 roky. **Uchovávání:** Plexxo 50 mg při teplotě do 25 °C. Plexxo 100 mg žádné zvláštní podmínky. **Balení a druh obalu:** PVC/Al blister, krabička. V blistru 10 tablet. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Desitin Arzneimittel GmbH Weg beim Jäger 214, 22335 Hamburg Německo. **Registrační čísla:** Plexxo 50 mg: 21/058/04-C; Plexxo 100 mg: 21/059/04-C. **Datum registrace:** 31. 3. 2004/30. 11. 2011. **Datum poslední revize textu:** 14. 10. 2022. **Pouze na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění, výši a podmínky úhrady naleznete v aktuálním Seznamu léčiv a PZLU hrazených ze zdravotního pojištění na www.sukl.cz. Před předepsáním léku se, prosím, seznamte s podrobnými informacemi v platném Souhrnu údajů o přípravku nebo na adrese společnosti DESITIN PHARMA, spol. s r.o., Opletalova 25, 110 00 Praha 1, www.desitin.cz**

nepojí (Biton, 2003; Zeng et al., 2010) a léky jako je topiramát a zonisamid jsou dokonce spojovány s hmotnostním úbytkem (Apovian et Aronne, 2013; Janousek et al., 2013).

Mezi časné markery mozkového poškození aterosklerózu patří mimo jiné ztlustění arteriální stěny karotid (intima-media thickness), nárůst toho parametru je spojován s užíváním některých starších ASM, jako je karbamazepin, valproát či fenytoin (Chuang et al., 2012; Talaat et al., 2015). Novější ASM, jako je lamotrigin, na tento parametr vliv nemá (Chuang et al., 2012; Yiş et Doğan, 2012). Dalším parametrem, do kterého může ASM léčba zasáhnout, je hladina homocysteinu, přičemž hyperhomocysteinemie je nezávislým rizikovým faktorem pro rozvoj CMP (Ashjazadeh, Fathi et Shariat, 2013). Topiramát, karbamazepin a fenobarbital byly asociovány se zvýšenou sérovou hladinou homocysteinu, naopak levetiracetam a lamotrigin užívané

v monoterapii byly asociovány s jeho normální hladinou (Belcastro et al., 2010).

Když může tento výčet nevhodných ASM znít poněkud beznadějně, observační studie potvrdily, že epilepsie po CMP jsou farmakosenzitivní a 80 % pacientů dosahuje při vhodné zvolené monoterapii bezzáchvatovosti do 1 roku od zahájení léčby (Alvarez-Sabín et al., 2002; Belcastro et al., 2008; Kutlu et al., 2008).

Ukončení terapie

Rozhodnutí má být individualizované s přihlédnutím ke komplexnímu zhodnocení rizika relapsu záchvatů a k preferencím pacienta. Riziko relapsu se snižuje v odstupu 2 let od posledního záchvatu (Lamberink et al., 2017).

Závěr

Epilepsie po CMP je jednotka s narůstající prevalencí vyžadující naši zvýšenou pozornost. Je třeba znát rizika jejího rozvoje

u daného pacienta s CMP a správně ji diagnostikovat.

Stěžejní je rozpoznat jak akutní symptomatické, tak neprovokované záchvaty. Rutinní či kontinuální EEG vyšetření je nutno indikovat včas a pokud nutno i opakovaně. V případě akutních symptomatických záchvatů by pacienti neměli být ponecháni s diagnózou epilepsie a vystaveni riziku stigmatizace a nežádoucích účinků protizáchvatové medikace. Při diagnostikování epilepsie po CMP si musíme být vědomi specifík tohoto onemocnění i pacientů, včetně četných komorbidit, specifické tolerance protizáchvatové medikace a vysokého rizika potenciálně ohrožujících interakcí.

Vznik článku byl podpořen projektem
č. LX22NPO5107 (MŠMT):
Financováno Evropskou unií –
Next Generation EU.

LITERATURA

- Alvarez-Sabín J, Montaner J, Padró L, et al. Gabapentin in late-onset poststroke seizures. *Neurology*. 2002;59(12):1991-1993. Available from: <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000038388.57824.b6>.
- Apovian CM, Aronne LJ. Zonisamide for weight reduction in obese adults. *JAMA*. 2013;310(6):637-638. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2013.101409>.
- Ashjazadeh N, Fathi M, Shariat A. Evaluation of Homocysteine Level as a Risk Factor among Patients with Ischemic Stroke and Its Subtypes. *Iranian Journal of Medical Sciences*. 2013;38(3):233-239.
- Beghi E, Carpio A, Forsgren L, et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia*. 2010;51(4):671-675. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02285.x>.
- Beghi E, D'Alessandro R, Beretta S, et al. Incidence and predictors of acute symptomatic seizures after stroke. *Neurology*. 2011;77(20):1785-1793. Available from: <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182364878>.
- Belcastro V, Costa C, Galleli F, et al. Levetiracetam in newly diagnosed late-onset post-stroke seizures: A prospective observational study. *Epilepsy Research*. 2008;82(2-3):223-226. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2008.08.008>.
- Belcastro V, Striato P, Gorgone G, et al. Hyperhomocysteinemia in epileptic patients on new antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2010;51(2):274-279. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02303.x>.
- Bentes C, Rodrigues FB, Sousa D, et al. Frequency of post-stroke electroencephalographic epileptiform activity – a systematic review and meta-analysis of observational studies. *European Stroke Journal*. 2017;24(4):361-368. Available from: <https://doi.org/10.1177/2396987317731004>.
- Bentes C, Pimentel J, Ferro JM. Epileptic seizures following subcortical infarcts, *Cerebrovascular Diseases* (Basel, Switzerland). 2001;12(4):331-334. Available from: <https://doi.org/10.1159/000047730>.
- Biton V. Effect of antiepileptic drugs on bodyweight: overview and clinical implications for the treatment of epilepsy. *CNS drugs*. 2003;17(11):781-791. Available from: <https://doi.org/10.2165/00023210-200317110-00002>.
- Brigo F, Lattanzi F, Zelano J, et al. Randomized controlled trials of antiepileptic drugs for the treatment of post-stroke sei-

- zures: A systematic review with network meta-analysis. *Seizure*. 2018;61:57-62. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.08.001>.
- Burneo JG, Fang J, Saposnik G, et al. Impact of seizures on morbidity and mortality after stroke: a Canadian multi-centre cohort study. *European Journal of Neurology*. 2010;17(1):52-58. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02739.x>.
- Camilo O, Goldstein LB. Seizures and epilepsy after ischemic stroke. *Stroke*. 2004;35(7):1769-1775. Available from: <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000130989.17100.96>.
- Chuang YC, Chuang HY, Lin TK, et al. Effects of long-term antiepileptic drug monotherapy on vascular risk factors and atherosclerosis. *Epilepsia*. 2012;53(1):120-128. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03316.x>.
- Conrad J, Pawlowski M, Dogan M, et al. Seizures after cerebrovascular events: risk factors and clinical features. *Seizure*. 2013;22(4):275-282. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2013.01.014>.
- Fisher RS, Acevedo C, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475-482. Available from: <https://doi.org/10.1111/epi.12550>.
- Forsgren L, Beghi E, Qun A, et al. The epidemiology of epilepsy in Europe – a systematic review. *European Journal of Neurology*. 2005;12(4):245-253. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2004.00992.x>.
- Galgani A, Palleria C, Iannone LF, et al. Pharmacokinetic Interactions of Clinical Interest Between Direct Oral Anticoagulants and Antiepileptic Drugs. *Frontiers in Neurology*. 2018;9:1067. Available from: <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.01067>.
- Galovic M, Döhler N, Erdélyi-Canavese B, et al. Prediction of late seizures after ischaemic stroke with a novel prognostic model (the SeLECT score): a multivariable prediction model development and validation study. *The Lancet. Neurology*. 2018;17(2):143-152. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30404-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30404-0).
- Galovic M, Ferreira-Atuesta C, Abreira L, et al. Seizures and Epilepsy After Stroke: Epidemiology, Biomarkers and Management. *Drugs & Aging*. 2021;38(4):285-299. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40266-021-00837-7>.
- Gilad R, Lompe Y, Eschel Y, et al. Antiepileptic treatment in pa-

- tients with early postischemic stroke seizures: a retrospective study. *Cerebrovascular Diseases* (Basel, Switzerland). 2001;12(1):39-43. Available from: <https://doi.org/10.1159/000047679>.
- Graham NSN, Crichton S, Koubroumanidis M, et al. Incidence and associations of poststroke epilepsy: the prospective South London Stroke Register. *Stroke*. 2013;44(3):605-611. Available from: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.000220>.
- Guo J, Guo J, Li J, et al. Statin treatment reduces the risk of poststroke seizures. *Neurology*. 2015;85(8):701-707. Available from: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001814>.
- Haapaniemi E, Strbian D, Rossi C, et al. The CAVE score for predicting late seizures after intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2014;45(7):1971-1976. Available from: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.004686>.
- Herman ST, Abend NS, Bleck TP, et al. Consensus statement on continuous EEG in critically ill adults and children, part I: indications. *Journal of Clinical Neurophysiology: Official Publication of the American Electroencephalographic Society*. 2015;32(2):87-95. Available from: <https://doi.org/10.1097/WNP.0000000000000166>.
- Hesdorffer DC, Benn EKT, Cascino GD, et al. Is a first acute symptomatic seizure epilepsy? Mortality and risk for recurrent seizure. *Epilepsia*. 2009;50(5):1102-1108. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01945.x>.
- Holtkamp M, Beghi E, Benninger F, et al. European Stroke Organisation guidelines for the management of post-stroke seizures and epilepsy. *European Stroke Journal*. 2017;2(2):103-115. Available from: <https://doi.org/10.1177/2396987317705536>.
- Huang CW, Saposnik G, Fang J, et al. Influence of seizures on stroke outcomes: a large multicenter study. *Neurology*. 2014;82(9):768-776. Available from: <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000000166>.
- Janousek J, Barber A, Goldman L, et al. Obesity in adults with epilepsy, *Epilepsy & Behavior: E & B*. 2013;28(3):391-394. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.05.012>.
- Janský P, Růžicková T, Olšerová A, et al. Occurrence and risk factors of unprovoked epileptic seizures in ischaemic stroke patients. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*. 2020; 83/116(3):278-284. Available from: <https://doi.org/10.14735/amcnsn2020278>.

31. Jung S, Schindler K, Findling O, et al. Adverse effect of early epileptic seizures in patients receiving endovascular therapy for acute stroke. *Stroke*. 2012;43(6):1584-1590. Available from: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.645358>.
32. Katsiki N, Mikhailidis DP, Nair D. The effects of antiepileptic drugs on vascular risk factors: a narrative review. *Seizure*. 2014;23(9):677-684. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2014.05.011>.
33. Kutlu G, Gomceli YB, Yasemin U, et al. Levetiracetam monotherapy for late poststroke seizures in the elderly. *Epilepsy & Behavior*. 2008;13(3):542-544. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2008.04.025>.
34. Labovitz DL, Hauser WA, Sacco RL. Prevalence and predictors of early seizure and status epilepticus after first stroke. *Neurology*. 2001;57(2):200-206. Available from: <https://doi.org/10.1212/wnl.57.2.200>.
35. Lahti AM, Saloheimo P, Huhtakangos J, et al. Poststroke epilepsy in long-term survivors of primary intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2017;88(23):2169-2175. Available from: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004009>.
36. Lamberink HJ, Otte WM, Geerts AT, et al. Individualised prediction model of seizure recurrence and long-term outcomes after withdrawal of antiepileptic drugs in seizure-free patients: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *The Lancet. Neurology*. 2017;16(7):523-531. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1473-4422\(17\)30114-X](https://doi.org/10.1016/S1473-4422(17)30114-X).
37. Mauritz M, Hirsch JL, Camfield P, et al. Acute symptomatic seizures: an educational, evidence-based review. *Epileptic Disorders*. 2022;24(1):26-49. Available from: <https://doi.org/10.1684/epd.2021.1376>.
38. Mecarelli O. Clinical Electroencephalography. *Springer*. 2019.
39. Okuda S, Takano S, Ueno M, et al. Clinical features of late-onset poststroke seizures. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases: The Official Journal of National Stroke Association*. 2012;21(7):583-586. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2011.01.006>.
40. Scoppettuolo P, Gaspard N, Depondt C, et al. Epileptic activity in neurological deterioration after ischemic stroke, a continuous EEG study. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2019;130(12):2282-2286. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.09.005>.
41. Serafini A, Gigli GL, Gregoraci G, et al. Are Early Seizures Predictive of Epilepsy after a Stroke? Results of a Population-Based Study. *Neuroepidemiology*. 2015;45(1):50-58. Available from: <https://doi.org/10.1159/000382078>.
42. Sheth KN, Martini SR, Moomaw CHJ, et al. Prophylactic Antiepileptic Drug Use and Outcome in the Ethnic/Racial Variations of Intracerebral Hemorrhage Study. *Stroke*. 2015;46(12):3532-3535. Available from: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.010875>.
43. So EL, Annegers JF, Hauser WA, et al. Population-based study of seizure disorders after cerebral infarction. *Neurology*. 1996;46(2):350-355. Available from: <https://doi.org/10.1212/wnl.46.2.350>.
44. Talaat FM, Kamel T, Rabah AM, et al. Epilepsy and antiepileptic drugs: risk factors for atherosclerosis. *The International Journal of Neuroscience*. 2015;125(7):507-511. Available from: <https://doi.org/10.3109/00207454.2014.949704>.
45. Tanaka T, Ihara M. Post-stroke epilepsy. *Neurochemistry International*. 2017;107_219-228. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2017.02.002>.
46. Trinko E, Brigo F. Antiepileptogenesis in humans: disappointing clinical evidence and ways to move forward. *Current Opinion in Neurology*. 2014;27(2):227-235. Available from: <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000067>.
47. Verrotti A, Manco R, Agostinelli S, et al. The metabolic syndrome in overweight epileptic patients treated with valproic acid. *Epilepsia*. 2010;51(2):268-273. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02206.x>.
48. Vitturi BK, Gagliardi RJ. The influence of statins on the risk of post-stroke epilepsy. *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2020;41(7):1851-1857. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04298-5>.
49. Wagner F, et al. Post-stroke epilepsy: does stroke volume matter?. 2011:46-46.
50. Wang JZ, Manav VV, Saposnik G, et al. Incidence and management of seizures after ischemic stroke: Systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2017;89(12):1220-1228. Available from: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004407>.
51. Witsch J, Frey HP, Schmidt JM, et al. Electroencephalographic Periodic Discharges and Frequency-Dependent Brain Tissue Hypoxia in Acute Brain Injury. *JAMA Neurology*. 2017;74(3):301-309. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamaneuro.2016.5325>.
52. Yiş U, Doğan M. Effects of oxcarbazepine treatment on serum lipids and carotid intima media thickness in children. *Brain & Development*. 2012;34(3):185-188. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2011.05.009>.
53. Zelano J, Redfors P, Asberg S, et al. Association between poststroke epilepsy and death: A nationwide cohort study. *European Stroke Journal*. 2016;1(4):272-278. Available from: <https://doi.org/10.1177/2396987316669000>.
54. Zelano J, Holtkamp M, Agarwal N, et al. How to diagnose and treat post-stroke seizures and epilepsy. *Epileptic Disorders: International Epilepsy Journal with Videotape*. 2010;22(3):252-263. Available from: <https://doi.org/10.1684/epd.2020.1159>.
55. Zeng K, Wang X, Xi Z, et al. Adverse effects of carbamazepine, phenytoin, valproate and lamotrigine monotherapy in epileptic adult Chinese patients. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2010;112(4):291-295. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2009.12.014>.



ČASOPISY

SUPPLEMENTA
REPRINTY

TIŠTĚNÁ FORMA

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

**Komunikujeme
s lékaři všemi
směry**

INTERNET

OSOBNÍ KONTAKT

KNIHY

EDUKAČNÍ MATERIÁLY
BROŽURY

E-SHOP, ARCHIV ČLÁNKŮ,
ON-LINE VZDĚLÁVÁNÍ

ON-LINE



SEMINÁŘE
AKCE NA KLÍČ

KONGRESY



Diagnostika roztroušené sklerózy: může docházet k chybám a omylům?

doc. MUDr. Zbyšek Pavelek, Ph.D., prof. MUDr. Martin Vališ, Ph.D.

Neurologická klinika LF a FN Hradec Králové

Roztroušená skleróza (RS) je chronické zánětlivé demyelinizační onemocnění postihující centrální nervový systém. Vzhledem k imunopatologickým dějům uplatňujícím se v patogenezi roztroušené sklerózy a jejich vysoké aktivitě v počátku nemoci je kladen důraz na časnou diagnostiku tohoto onemocnění. Chybná diagnóza roztroušené sklerózy zůstává v současné klinické praxi nadále aktuálním problémem. Studie naznačují, že nesprávně diagnostikovaní pacienti jsou často vystaveni dlouhodobým zbytečným zdravotním rizikům. Lékař si musí být vědom alternativních diagnóz, jako jsou např. funkční neurologické poruchy, migréna a cévní onemocnění mozku, které spolu s méně častými diagnózami – zánětlivé, infekční a metabolické poruchy, mohou napodobovat RS.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, diagnostika, chybná diagnostika.

Diagnosis of multiple sclerosis: can errors and mistakes occur?

Multiple sclerosis is a chronic inflammatory demyelinating disease which affect central nervous system. Early diagnosis is the goal due to high activity of immunopathological processes during the beginning of this disease. Misdiagnosis of multiple sclerosis remains a topical problem in current clinical practice. Studies indicate that misdiagnosed patients are often exposed to prolonged unnecessary health care risks. The clinician needs to be aware of alternative diagnoses, such as functional neurologic disorders, migraine, and vascular disease, along with uncommon inflammatory, infectious, and metabolic disorders that may mimic MS.

Key words: multiple sclerosis, diagnosis, misdiagnosis.

Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je imunopatologické onemocnění charakterizované zánětlivým poškozením struktur centrálního nervového systému a neurodegenerativními změnami mozku. První neurologické potíže, které jsou podezřelé z rizika rozvoje klinicky definitivní RS, nazýváme klinicky izolovaným syndromem (CIS). Jedná se o epizodu způsobenou zánětem v jedné nebo více částech centrálního nervového systému (CNS) trvající nejméně 24 hodin (Efendi, 2015). U jedinců s CIS se může, či nemusí vyvinout klinicky definitivní RS. Zásadním kritériem pro stanovení

diagnózy klinicky definitivní RS je nutnost o přítomnosti diseminace v prostoru (klinicky či dle MR) a čase (vedle další ataky či MR nálezu i prostřednictvím přítomnosti oligoklonálních pásů v mozkomíšním moku) (Thompson et al., 2018). Při druhé a další atace je již pacient veden pod diagnózou relabující-remitující (RR) formy RS. Po 10–15 letech od vzniku onemocnění přejde značná část neléčených nebo nedostatečně léčených pacientů do sekundárně progresivní (SP) formy RS. U pacientů, kteří nebyli léčeni biologickou léčbou, byl u jedné třetiny zaznamenán přechod do SPRS v průběhu 8 let, u další třetiny po 15 letech a u po-

slední třetiny po 30 letech (Scalfari et al., 2014). V této fázi onemocnění dochází k pozvolné progresi invalidity. Aktivita zánětu vyhasíná a neurodegenerace se stává hlavní příčinou neurologického poškození. Přibližně u 10 % pacientů dochází k pozvolnému nárůstu neurologického poškození bez klinických atak, jedná se o primárně-progresivní formu RS (PP RS). Samostatnou kapitolou je tzv. radiologicky izolovaný syndrom (RIS). Postiženým je jedinec s vysoce suspektním nálezem na MR z demyelinizačního onemocnění typu RS, nicméně bez klinických známek svědčících pro RS (Okuda et al., 2009).



doc. MUDr. Zbyšek Pavelek, Ph.D.
Neurologická klinika LF a FN Hradec Králové
zbysekpavelek@email.cz

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(4):274-280

Článek přijat redakcí: 20. 1. 2023

Článek přijat k publikaci: 17. 2. 2023

Diagnostika onemocnění

Diagnostická kritéria pro RS byla vytvořena před více než 50 lety s cílem pomoci výzkumu. Základ diagnostiky choroby vyplývá z klinického hodnocení pacientových obtíží a fyzikálního vyšetření, které ukazuje na lézi CNS. Schumacherova kritéria z roku 1965 kladla důraz na dysfunkci dvou nebo více částí nervového systému vyplývajících z postižení bílé hmoty, časově oddělených, bez možnosti vysvětlení jinou chorobou (Schumacher et al., 1965).

McDonaldova kritéria pro diagnózu RS, která byla poprvé zavedena v roce 2001, byla revidována v letech 2005, 2010 a 2017. Současná kritéria z roku 2017 jsou uvedena v tabulce 1. V těchto kritériích, vyjma zhodnocení klinického nálezu, má nezastupitelnou roli magnetická rezonance (MR) mozku a míchy podpořená vyšetřením mozkomíšního moku. MR mozku a míchy zobrazí oblasti, kde proběhla demyelinizace (tzv. léze či plaky). Typické oblasti, kde se vyskytují ložiska RS, jsou: periventrikulární, juxtakortikální/kortikální, infratentoriální nebo míšní. Léze jsou charakterizovány jako T2 hyperintenzní ložiska o velikosti nejméně 3 mm v průměru. Pokud se ≥ 1 T2 hyperintenzní léze vyskytuje nejméně ve dvou ze čtyř výše uvedených oblastí CNS, je splněno kritérium pro diseminaci v prostoru (DIS) pro RS. Pro zvýraznění aktivních lézí může být nitrožilně podána kontrastní látka gadolinium. Nová T2 a/nebo gadolinium vychytávající léze na další MR oproti prvnímu MR skenu bez ohledu na načasování prvního skenu nebo současná přítomnost asymptomatických gadolinium vychytávajících lézí a nevyčytávajících lézí v jakoukoli dobu znamenají průkaz diseminace v čase (DIT).

Vyšetření mozkomíšního moku získaného lumbální punkcí může poskytnout důkaz chronického zánětu CNS. U mozkomíšního moku je testována přítomnost oligoklonálních páسů. Nález dvou a více páسů, které se nenacházejí v séru, je vysoce specifický pro pacienty s RS. Tento nález je přítomen až u 95 % nemocných a je považován za průkaz intratékální syntézy imunoglobulinu G (IgG). Kromě průkazu oligoklonálních páсů ve třídě IgG, může být u nemocných přítomna i pozitivita ve třídě IgA, IgM nebo lehkých řetězců kappa a lambda (Thompson et al., 2018).

Tab. 1. Diagnostická kritéria pro RS dle McDonalda, revidovaná v roce 2017

Klinická kritéria (ataky)	Objektivní (léze)	Další údaje potřebné ke stanovení diagnózy
2 nebo více	Objektivní klinický průkaz ≥ 2 lézí nebo objektivní klinický průkaz 1 léze s přijatelným anamnestickým průkazem předchozí ataky	Žádné. Klinická symptomatika je dostačující; další doklady jsou žádoucí, musí být v souladu s RS
2 nebo více	Objektivní klinický průkaz 1 léze	DIS (diseminace v prostoru): další klinická ataka z jiné lokalizace v CNS nebo nová léze na MR
1	Objektivní klinický průkaz ≥ 2 lézí	DIT (diseminace v čase): druhá klinická ataka nebo nález na MR nebo přítomnost oligoklonálních páсů v likvoru
1	Objektivní klinický průkaz 1 léze	DIS (diseminace v prostoru): další klinická ataka z jiné lokalizace v CNS nebo na MR DIT (diseminace v čase): druhá klinická ataka
nebo nález na MR nebo přítomnost oligoklonálních páсů v likvoru		
0		Rok progresu nemoci (retrospektivně nebo prospektivně) a nejméně dvě následující kritéria ze tří: DIS (diseminace v prostoru) v mozku prokázaná pomocí ≥ 1 T2 léze v periventrikulární, juxtakortikální/kortikální nebo infratentoriální oblasti; DIS v míše prokázaná pomocí ≥ 2 T2 lézí; nebo pozitivní nález v mozkomíšním moku (2 nebo více oligoklonálních páсů a/nebo IgG syntéza)

Kritéria z roku 2017 mohou usnadnit dřívější splnění diagnostických kritérií pro RR formu RS. Některé studie ukázaly, že ze všech nově doporučených pacientů pro specializovaná centra RS bylo u 30–67 % z nich nakonec zjištěno, že RS nemají (Carmosino et al., 2005; Kaisey, 2017; Solomon et al., 2016). Multicentrická série případů sestávající z pacientů, kterým byla nesprávně diagnostikována RS, ukázala, že více než 50 % z nich si nesprávnou diagnózu neslo nejméně 3 roky a více než 5 % bylo chybně diagnostikováno po dobu delší než 20 let. Hlavními důvody chybné diagnózy RS bylo nevhodné použití McDonaldových kritérií u syndromů netypických pro demyelinizaci, chybějící objektivní klinické nálezy odpovídající RS, nesprávná interpretace kritérií pro diagnózu RS nebo přílišné spoléhání na abnormality na MR v případě nespecifických neurologických příznaků (Solomon et al., 2016).

Mnoho případů chybné diagnózy tedy není selháním McDonaldových kritérií, ale jejich nevhodným použitím u pacientů, pro které primárně nebyla určena. V 65 % případů nepřesná aplikace kritérií pro neurologické onemocnění, s atypickými projevy pro

demyelinizační příhodu, vedla k nesprávné diagnóze (Brownlee, 2018).

Výsledky klinických studií a výzkumů potvrzují, že včasnou diagnostikou a léčbou RS v iniciálních stádiích onemocnění lze významně zpomalit její progresi, zachovat dlouhodobě funkčnost a bránit trvalému poškození nervových struktur (Tintoré, 2008). Potenciální zvýšení chybných diagnóz tedy může být i následkem potřeby rychlého zahájení léčby (Solomon et Corboy, 2017).

Typické projevy RS vs. atypické projevy pro RS

Autoři McDonaldových kritérií z roku 2017 zdůrazňují jejich použití pouze u syndromů typických pro demyelinizaci. Nejčastějšími diagnózami zaměňovanými za RS jsou funkční neurologické poruchy a migréna. To naznačuje, že někteří kliničtí lékaři si neuvědomují, že McDonaldova kritéria jsou určena pouze pro použití u typických demyelinizačních syndromů, nebo mohou nesprávně identifikovat migrenózní nebo funkční projevy jako typické pro demyelinizaci. Niže jsou uvedeny klinické projevy typické a atypické pro roztroušenou sklerózu (Solomon et al., 2019).

Tab. 2. „Red flags“ v diagnostice RS

Red flags	
1.	Normální neurologické vyšetření, nespecifické neurologické symptomy nesvědčící pro postižení centrálního nervového systému
2.	Monofokální symptomy (bez diseminace v prostoru)
3.	Progredující průběh (bez diseminace v čase), náhle vzniklé obtíže (vznik v průběhu minut až hodin), krátce trvající symptomy (minuty až hodiny)
4.	Chybějící remise onemocnění
5.	Začátek v dětství nebo ve věku více než 50 let
6.	Přítomnost psychiatrického onemocnění
7.	Přítomnost systémového onemocnění
8.	Významná rodinná anamnéza (vhodnost genetického vyšetření)
9.	Symptomy z postižení šedé hmoty mozku (demence, afázie, epileptické záchvaty)
10.	Periferní symptomy (periferní neuropatie, fascikulace)
11.	Akutně vzniklá hemiparéza
12.	Recidivující symptomy ze stejné lokalizace CNS
13.	Bolest hlavy jako dominující symptom
14.	Nepřítomnost typických symptomů pro RS (bez retrobulbární neuritidy, sfinkterové dysfunkce, senzitivní symptomatiky atd.)
15.	Protrahovaný benigní průběh onemocnění

- Pro RS: jednostranný zánět zrakového nervu, mírný průběh, s částečnou nebo plnou úpravou
- Proti RS: oboustranný zánět zrakového nervu, těžký průběh, s chabou úpravou
- Pro RS: diplopie v důsledku internukleární oftalmoplegie
- Proti RS: bolest hlavy, s nebo bez diplopie
- Pro RS: porucha čítí v obličejí nebo neuralgie trigeminu u mladého pacienta
- Proti RS: akutně/subakutně probíhající kognitivní deficit
- Pro RS: mozečkový syndrom zahrnující ataxii a nystagmus
- Proti RS: závrať bez kmenových nebo mozečkových příznaků
- Pro RS: porucha čítí nebo motoriky odpovídající postižení míchy s částečnou nebo plnou úpravou
- Proti RS: porucha čítí na končetinách neodpovídající centrální distribuci, transversální myelitida

Je nezbytné zhodnocení diferenciální diagnózy se specifickým posouzením přítomnosti klinických nebo radiologických nálezů, které mohou být netypické pro danou diagnózu RS. Řada vynikajících rešeršních studií obsahuje podrobné seznamy, tzv. red flags, které napomáhají k vyloučení či potvrzení diagnózy RS (Kelly et al., 2012; Toledano et al., 2015). Například neuromyelitis optica se může projevovat zánětem zrakového nervu nebo transversální myelitidou, která může být myl-

ně považována za projev RS. Typické red flags uvádí tabulka 2 (upraveno dle Kelly et al., 2012; Rolak et Fleming, 2007; Toledano et al., 2015).

Potvrzení anamnestických projevů objektivními neurologickými nálezy

Společání se na zjištěnou anamnézu neurologických projevů bez objektivních důkazů pro splnění McDonaldových kritérií pro DIT přispívá v téměř 50 % k chybné diagnostice RS (Solomon et al., 2016). Obecně je vhodné získat objektivní důkazy, které potvrdí, že předchozí události souvisí s podezřením na demyelinizaci. Objektivní důkaz dysfunkce CNS při neurologickém vyšetření nebo v důsledku paraklinického vyšetření, jako je MR nebo zrakové evokované potenciály (VEP), musí být přítomny a lokalizovány vzhledem k předchozím příznakům. Navíc úroveň objektivních důkazů podporujících historické epizody demyelinizace se může lišit. Příkladem silně podporujícím demyelinizaci je internukleární oftalmoplegie u pacienta s diplopií v anamnéze. Méně specifické objektivní nálezy dysfunkce CNS jsou Babinského příznak, asymetrická hyperreflexie, či mozečková ataxie. Nejméně specifické jsou pak subjektivně vnímané obtíže, jako je například porucha čítí.

Výsledky paraklinických testů mohou rovněž poskytnout objektivní důkaz o předchozí epizodě demyelinizace. Příkladem mohou být zrakové evokované potenciály, kdy prodlouže-

ná latence vlny P100 podporuje demyelinizaci nebo somatosenzorické evokované potenciály ukazující na potenciální míšní lézi. Pomoci může rovněž magnetická rezonance, a to například zobrazením léze v mediálním longitudinálním fascikulu odpovídající předchozí epizodě diplopie, která je charakteristická pro internukleární oftalmoplegii (Solomon et al., 2019).

Léze na MR

Častým problémem je nesprávná interpretace abnormálních nálezů na MR, která přispívá k chybné diagnóze RS. Jedna studie zjistila, že pouze 11 % pacientů, kteří byli odesláni do specializovaných center pro léčbu roztroušené sklerózy na základě abnormálního nálezu na MR, byla následně diagnostikována RS (Carmosino et al., 2005). K chybné diagnóze RS přispěla zejména nesprávná interpretace toho, co představuje periventrikulární nebo juxtakortikální umístění léze. Periventrikulární zóna se nachází v těsné blízkosti postranních komor. Histopatologicky je RS perivenulárním typem demyelinizace. Postižena bývá zejména bílá hmota podél hlubokých medulárních žil, které probíhají kolmo na stěnu postranních komor. To vysvětluje, proč se ložiska objevují v periventrikulárních oblastech a mají příčně protáhlý tvar (tzv. Dawsonovy prsty). Juxtakortikální zóna, tzv. U-vlákná, jsou axony, které propojují kortex dvou sousedních gyrů (Feitová, 2002). Podle diagnostických kritérií z roku 2017 může jediná periventrikulární léze sloužit jako jedna ze dvou oblastí potřebných pro splnění MR kritérií pro DIS. Periventrikulární hyperintenzity jsou také spojeny s cévním onemocněním mozku v rámci small vessel disease a rovněž přirozeným stárnutím. Jsou přítomny u více než 60 % pacientů po šedesátém roce věku (Wen et Sachdev, 2004). Autoři McDonaldových kritérií z roku 2017 důrazně doporučují zvážit požadavek na přítomnost nejméně tří periventrikulárních nebo kalózních lézí u starší populace a u pacientů se známými komorbiditami spojenými s T2 hyperintenzními lézemi na MR tak, aby se předešlo chybným diagnózám (Thompson et al., 2018).

Po prvním začlenění MR do kritérií DIS a DIT dle McDonaldových kritérií z roku 2001 bylo stanoveno, že léze budou obvykle větší než 3 mm v průměru (McDonald et al., 2001).

MAVENCLAD®
cladribine tablets

Pro Vaše pacienty s relabující roztroušenou sklerózou

OD ZÁŘÍ 2023

také

v 1. linii léčby¹ roztroušené sklerózy

MAVENCLAD® je nyní hrazen¹:

- u nově diagnostikovaných pacientů
- při eskalaci z DMD 1. linie při MR nebo klinické aktivitě
- při pokračování v léčbě po 4. roce od jejího zahájení

*MAVENCLAD je indikován k léčbě dospělých pacientů s vysoce aktivní relabující roztroušenou sklerózou (RS), definovanou na základě klinických charakteristik nebo pomocí zobrazovacích metod².

¹ www.sukl.cz, Sp. zn.: SUKLS24549/2023, rozhodnutí ze dne 3. 7. 2023

² MAVENCLAD EU SmPC

DMD – léky ovlivňující průběh onemocnění, MR – magnetická rezonance



CZ-MAV-00107

Zkrácená informace o přípravku MAVENCLAD® (cladribinum)

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

imunosupresivní nebo myelosupresivní léčbu, aktivní malignitida, středně těžká nebo těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu <60 ml/min), těhotenství a kojení. **Těhotenství a kojení:** Zkušenosti získané u člověka s jinými látkami inhibujícími syntézu DNA naznačují, že cladribin podávaný během těhotenství by mohl způsobit vrození vady. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu. Není známo, zda se cladribin vylučuje do lidského mateřského mléka. Vzhledem k možným závažným nežádoucím účinkům u kojených dětí je kojení během léčby přípravkem MAVENCLAD® a 1 týden po poslední dávce kontraindikováno. **Uchovávání:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Velikost balení:** Blistr z orientovaného polyamidu (OPA)/aluminia (Al)/polyvinylchloridu (PVC) - aluminia (Al), zatavený do kartonové krabičky a upevněný do dětského bezpečnostního vnějšího obalu. **Velikost balení:** 1, 4, 5, 6, 7 nebo 8 tablet. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. **Registrační číslo:** EU/1/17/1212/001, 002, 003, 004, 005, 006. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Europe B.V., Amsterdam, Nizozemsko. **Datum poslední revize textu:** 04/2022. Lék je vydáván pouze na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného pojištění. Předpředepsáním léku si, prosím, přečtěte úplnou informaci o přípravku, kterou poskytneme na adrese společnosti Merck spol. s r.o.

MERCK spol. s r.o. | Na Hřebenech II 1718/10, 140 00 Praha 4 | telefon: +420 272 084 211 | www.merck.cz | www.medimerck.cz

Tab. 3. Magnetická rezonance a onemocnění imitující RS

1.	Věkem podmíněné změny
2.	Akutní diseminovaná encefalomyelitida
3.	Vaskulitida CNS
4.	Behçetova nemoc
5.	Sjögrenův syndrom
6.	Sarkoidóza
7.	Neuromyelitis optica
8.	Susacův syndrom
9.	Novotvary (lymfomy CNS, mozkové tumory či metastázy)
10.	CADASIL (cerebrální autozomálně dominantní arteriopatie se subkortikálními infarkty a leukoencefalopatií)
11.	Leukoaraióza, subkortikální aterosklerotické encefalopatie
12.	PML (progresivní multifokální encefalopatie)
13.	Lymeská nemoc
14.	HTLV-1 infekce
15.	CNS lupus
16.	Mitochondriální encefalopatie
17.	Antifosfolipidový syndrom

Revize z roku 2017 definují lézi jako oblast, která má v podélné ose velikost alespoň 3 mm (Thompson et al., 2018). Zohlednění velikosti léze může snížit riziko chybné diagnózy. Navíc stále častější zavádění MR skenerů s vyšším rozlišením (např. 3 T s 1 mm řezy) pravděpodobně zvýší identifikaci drobných T2 vážených hyperintenzních lézí. Jedna studie zjistila, že většina zdravých jedinců s průměrným věkem 44 ± 8 let měla na 3 T zobrazení mozku alespoň jednu T2 váženou hyperintenzní lézi, ale typický průměr byl pouze 2–4 mm (Neema et al., 2009). K potvrzení správné diagnózy RS je tedy vhodné použít kritérium velikosti léze nejméně 3 mm, ložiska u pacientů s RS jsou často větší než 6 mm (Solomon et al., 2019).

Identifikace kortikálních lézí může usnadnit časnější diagnostiku RS. Zahrnutí kortikálních lézí do diagnostických kritérií může snížit počet chybných diagnóz RS odlišením RS od migrény a NMOSD (neuromyelitis optica spectrum disorder). McDonaldova kritéria z roku 2017 doporučují, aby tyto léze byly považovány za rovnocenné juxtakortikálním lézím (Thompson et al., 2018).

Podle McDonaldových kritérií z roku 2010 bylo splnění DIT pro diagnózu RS s jedinou klinickou příhodou možné, pokud byla přítomna asymptomatická gadolinium enhancující léze s dalšími T2 váženými lézemi splňujícími DIS (Polman et al., 2011). Podle revizí z roku 2017 může být DIT splněna při přítomnosti jakékoli gadolinium enhancující léze (včetně symptomatických lézí) spolu s alespoň jednou

neenhancující T2 váženou hyperintenzní lézí (Thompson et al., 2018).

Tabulka 3 představuje onemocnění, jejichž nálezy na MR mohou imitovat RS (upraveno dle Rolak et Fleming, 2007).

Vyhodnocení mozkomíšního moku

Revize McDonaldových kritérií z roku 2017 nyní umožňují, aby přítomnost oligoklonálních páسů splňovala kritéria DIT, což poskytuje další možnost, jak stanovit diagnózu RS pomocí jediné klinické epizody demyelinizace a jediné MR mozku. Tyto změny jsou přinejmenším částečně založeny na nedávných údajích z velké studie, které naznačují, že u pacientů splňujících kritéria DIS dodatečná přítomnost pozitivních oligoklonálních páسů zvyšuje specifitu a má vysokou pozitivní prediktivní hodnotu pro diagnózu RS (Arrambide et al., 2018). Je však třeba také poznamenat, že nálezy v CSF typické pro RS nejsou pro RS specifické. Oligoklonální páсы mohou být přítomné i u jiných zánětlivých nebo infekčních onemocnění. K zamezení chybné diagnózy RS je doporučeno, aby se oligoklonální páсы používaly ke splnění kritérií DIT pouze u pacientů podobných populaci, ze které byly tyto údaje validovány, tj. u mladších pacientů (< 50 let), u kterých se vyskytují především symptomy typické pro demyelinizaci, jako je zánět zrakového nervu, kmenové nebo míšní syndromy (Solomon et al., 2019). Oligoklonální páсы mají vysokou negativní prediktivní hodnotu, a proto by jejich nepřítomnost

měla být signálem naznačujícím možnost alternativní diagnózy.

Primárně progresivní RS

Diagnostika primárně progresivní RS může být obzvláště náročná. Diagnostická kritéria pro PP RS se v revizích z roku 2017 nezměnila s výjimkou zahrnutí kortikálních a symptomatických lézí pro splnění kritérií DIS. McDonaldova kritéria z roku 2017 definují progresivní průběh jako „trvale se zvyšující objektivně dokumentované neurologické postižení nezávislé na relapsech“. Průběh PP RS mohou napodobovat některá neurodegenerativní a vaskulárních onemocnění. Obdobně jako v původních McDonaldových kritériích (2001) je doporučeno před definitivním stanovením diagnózy PP RS vyhodnotit mozkomíšní mok. Ačkoli oligoklonální páсы nejsou specifické pro RS, stanovení diagnózy PP RS při absenci oligoklonálních páسů je značně rizikové. I u osob s přítomnými oligoklonálními páсы v mozkomíšním moku je třeba zvážit alternativní zánětlivá a paraneoplastická onemocnění (Miller et al., 2008).

Diferenciální diagnostika

Diagnostikovat roztroušenou sklerózu znamená vyloučit jiná onemocnění, která lépe vysvětlí klinické i paraklinické nálezy. Pochybnosti o správné diagnostice RS přicházejí v momentě, kdy symptomy nebo laboratorní nálezy jsou atypické. Obecně jsou diagnostická kritéria pro RS založena na třech hlavních principech: 1. průkaz diseminace lézí v čase, 2. průkaz diseminace lézí v prostoru, 3. správná diagnóza RS, tzn. posouzení diferenciální diagnostiky (Garcea et al., 2009).

Existují dva faktory poukazující na pacienty, kteří nemají RS. Prvním faktorem je klinický nále, tedy nepřítomnost typických symptomů pro RS (bez retrobulbární neuritidy, sfinkterové dysfunkce, senzitivní symptomatiky atd.). Druhým faktorem je nepřítomnost typických nálezů na MR a při vyšetření z mozkomíšního moku (Rolak et Fleming, 2007).

Akutní diseminovaná encefalomyelitida (ADEM) je imunitně-zprostředkované zánětlivé onemocnění CNS postihující převážně bílou hmotu, objevující se typicky po infekci nebo vakcinaci. Symptomy mohou být obdobné RS, typické jsou projevy subakutní ence-

falopatie (porucha vědomí, chování, kognice) a s vývojem obvykle od jednoho týdne do 3 měsíců (Sadaka et al., 2012).

Neuromyelitis optica (NMO) je zánětlivé demyelinizační onemocnění postihující dominantně zrakový nerv a míchu s typickou pozitivitou protilátek typu IgG1 proti AQP4. Obvyklými klinickými projevy jsou retrobulbární neuritida a myelitida, méně častěji se projevuje kmenovými symptomy, narkolepsií nebo symptomy vyplývajících z postižení area postrema (singultus, nauses, vomitus) (Wingerchuk et al., 2015).

Myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) antibody disease (MOGAD) je autoimunitní onemocnění spojené s přítomností protilátek proti MOG. MOG se nachází na vnější straně myelinové vrstvy. Typickými projevy jsou optická neuritida a transverzální myelitida. Oproti RS často postihuje oba zrakové nervy, vyskytuje se stejně často u mužů i žen. Nemocní mají obvykle výbornou terapeutickou odpověď na kortikoidy a přibližně polovina pacientů již nevyvine za život další ataku (Weber et al., 2018).

Značně rozsáhlou skupinu tvoří vaskulitidy. Mezi tyto jednotky mj. patří: Behçetova nemoc (autoimunitní onemocnění s orálními a genitálními ulceracemi, očními a kloubními projevy), Sjögrenův syndrom (autoimunitní zánět postihující žlázy s vnitřní sekrecí s projevy xerostomie a keratokonjunktivitidy), systémový lupus erythematodes (autoimunitní multiorganové onemocnění s nadprodukcí autoprotilátek), sklerodermie (imunopatologické onemocnění charakterizované vaskulopatií a fibrózou) a primární angitida CNS (progredující až fulminantní zánět postihující malé tepny mozku a míchy). Za RS mohou být zaměněny pro obdobné symptomy charakteru myelopatie, léze zrakového nervu, neuralgie trigeminu, matoucí může být současně i pozitivita oligoklonálních pásů.

Z neuroinfekce je nutné vyloučit Lymeskou nemoc. Jedná se o infekční onemocnění způsobené spirochetou *Borrelia burgdorferi*. K odlišení napomůže přítomnost erythema chronicum migrans v anamnéze, likvorologický nález podporující dg. borreliózy (PCR) a pozitivita markeru CXCL13. Mezi jiné infekční nemoci napodobující RS patří syphilis a herpetické encefalitidy.

U nemocných s HIV se vyskytují neurologické příznaky vyplývající z ovlivnění zrakového nervu, může být přítomna míšní symptomatika, fokální deficit s lézemi bílé hmoty na MR a abnormálním nálezem při vyšetření mozkomíšního moku. Závažnou komplikací je progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML). Jedná se o infekční onemocnění mozku způsobené John Cunninghamovým virem (JCV). Projevy PML zahrnují poruchy řeči, zraku, slabost, změny nálad a chování nebo epileptické záchvaty.

Diferenciálně diagnosticky je nutno promýšlet rovněž na nádorová onemocnění. Lymfom CNS se vyskytuje zejména u imunokompromitovaných pacientů, neurologickým projevem je obvykle fokální deficit s výrazně enhancujícími lézemi na MR. Glioblastom je maligní gliom mozku vycházející z astrocytů. MR zobrazuje zónu prstenčitého hyperintenzního lemu s centrálním hypointenzním jádrem nekrotické tkáně. Diagnózu podpoří biopsie. Pro spinální tumory (zejména astrocytom nebo ependymom) je charakteristická progredující míšní symptomatika. Paraneoplastické syndromy jsou způsobeny nádorovým onemocněním a jeho nepřímým vlivem na nervový systém pomocí onkoneurálních protilátek. Symptomy jsou různorodé (mozečková a kmenová symptomatika, zánět zrakového nervu), může být i přítomnost oligoklonálních pásů.

Deficit vitamínu B₁₂ se nejčastěji objevuje při perniciózní anémii. V krevním obraze jsou známky megaloblastové anémie, diagnózu podpoří přítomnost protilátek proti parietálním buňkám a vnitřnímu faktoru.

Spondylogenní cervikální myelopatie je závažné onemocnění míchy, které je zatím nedostatečně diagnostikováno, i když jde o nejčastější netraumatickou myelopatii u lidí starších 14 let. Klinický obraz lze charakterizovat jako zpočátku lehké poruchy chůze, neobratnost rukou při jemné motorice, poruchy cití na jedné nebo několika končetinách, bolest za krkem a krční radikulopatie. Později jako rozvíjející se amyotrofii a spasticitu na horních končetinách, spasticitu na dolních končetinách a prohloubenou poruchu chůze (Kadaňka, 2010).

V rámci diferenciální diagnostiky je nutné ještě zmínit somatoformní poruchy, chronický

únavový syndrom a fibromyalgický syndrom. Pro somatoformní poruchy je příznačná přítomnost tělesných příznaků bez prokazatelných organických patologických změn. Pacienty jsou obvykle mladí nemocní s recidivujícími obtížemi zahrnující poruchy hybnosti, citlivosti, závrativé stavy. Obdobně jako u chronického únavového syndromu a fibromyalgického syndromu je normální nález při vyšetření MR, evokovaných potenciálů a mozkomíšního moku (Vališ et Pavelek, 2020).

Závěr

Panel odborníků, který formuloval McDonaldova kritéria z roku 2017, připustil, že současná kritéria „nebyla vytvořena za účelem odlišení RS od jiných onemocnění“, ale spíše k usnadnění včasné diagnózy RS u pacientů s typickými demyelinizačními syndromy. Diagnostika RS je podložena správnou interpretací klinických a paraklinických vyšetření za podpory platných diagnostických kritérií. Komplikované jsou stavy, kdy se lékař setkává s pacientem, jehož dg. RS je nejistá a byla stanovena před desítkami let. McDonaldova kritéria nebyla u takových pacientů hodnocena. Objektivní důkazy o předchozí epizodě demyelinizace již nemusí být přítomny. Spoléhání se na historické informace může vést k utvrzení nesprávné diagnózy. Na MR mozku, který dříve splňoval DIS, se mohou objevit ischemická ložiska svědčící pro onemocnění malých cév při souběhu diskretními demyelinizačními lézemi v průběhu času. Pravidelné přehodnocování již dříve stanovené diagnózy RS je tak součástí optimální péče o pacienty s RS.

Chybná diagnóza RS může být spojena se závažnými riziky a potenciální morbiditou. Správná identifikace syndromu typického pro demyelinizaci je nedílnou součástí stanovení přesné diagnózy RS a prevence chybné diagnózy. Revize McDonaldových kritérií z roku 2017 výrazněji než předchozí kritéria začleňují otázky týkající se problému chybné diagnózy RS a poskytují konkrétní doporučení pro prevenci chybných diagnóz.

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

LITERATURA

1. Arrambide G, Tintore M, Espejo C, et al. The value of oligoclonal bands in the multiple sclerosis diagnostic criteria. *Brain*. 2018;141(4):1075-1084.
2. Brownlee WJ. Use (and misuse) of the McDonald criteria to diagnose multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2018;25:209-210.
3. Carmosino MJ, Brousseau KM, Arciniegas DB, Corboyr JR. Initial evaluations for multiple sclerosis in a university multiple sclerosis center: outcomes and role of magnetic resonance imaging in referral. *Arch Neurol*. 2005;62:585-590.
4. Efendi H. Clinically Isolated Syndromes: Clinical Characteristics, Differential Diagnosis, and Management. *Noro Psikiyatr Ars*. 2015;52(Suppl. 1):S1-S11
5. Feitová V. Současné možnosti a význam vyšetření magnetickou rezonancí v diagnostice roztroušené sklerózy mozkomíšni. *Neurol. praxi*. 2002;5:252-255.
6. Garcea O, Villa A, Cáceres F, et al. Early treatment of multiple sclerosis: a Latin American experts meeting. *Mult Scler*. 2009;15(Suppl. 3):S1-S12.
7. Kadaňka Z. Spondylogenní cervikální myelopatie. *Cesk Slov Neurol N*. 2010;73/106(3):209-226.
8. Kaisey MGB. Misdiagnosis of multiple sclerosis and common alternate diagnoses. *Mult Scler J*. 2017;23:680-975.
9. Kelly SB, Chaila E, Kinsella K, et al. Using atypical symptoms and red flags to identify non-demyelinating disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(1):44-8.
10. McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001;50(1):121-7.
11. Miller DH, Weinschenker BG, Filippi M, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler*. 2008;14(9):1157-74.
12. Neema M, Guss ZD, Stankiewicz JM, et al. Normal findings on brain FLAIR MRI scans at 3 T. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009;30:911-916.
13. Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A, et al. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. *Neurology*. 2009;72(9):800-5.
14. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011;69(2):292-302.
15. Rolak LA, Fleming JO. The differential diagnosis of multiple sclerosis. *Neurologist*. 2007;13(2):57-72
16. Sadaka Y, Verhey LH, Shroff MM, et al.; Canadian Pediatric Demyelinating Disease Network. 2010 McDonald criteria for diagnosing pediatric multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2012;72(2):211-23.
17. Scalfari A, Neuhaus A, Daumer M, et al. Onset of secondary progressive phase and long-term evolution of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(1):67-75.
18. Schumacher GA, Beebe G, Kibler RF, et al. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Ann NY Acad Sci*. 1965;122:552-68.
19. Solomon AJ, Bourdette DN, Cross AH, et al. The contemporary spectrum of multiple sclerosis misdiagnosis: A multicenter study. *Neurology*. 2016;87(13):1393-9.
20. Solomon AJ, Corboyr JR. The tension between early diagnosis and misdiagnosis of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2017;13:567-572.
21. Solomon AJ, Naismith RT, Cross AH. Misdiagnosis of multiple sclerosis: Impact of the 2017 McDonald criteria on clinical practice. *Neurology*. 2019;92(1):26-33.
22. Tintoré M. Rationale for early intervention with immunomodulatory treatments. *J Neurol*. 2008;255(Suppl. 1):37-43.
23. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):162-173.
24. Toledano M, Weinschenker BG, Solomon AJ. A Clinical Approach to the Differential Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2015;15(8):57.
25. Vališ M, Pavelek Z. *Roztroušená skleróza pro praxi*. Praha: Maxdorf, 2020. Jessenius. ISBN 978-80-7345-573-6.
26. Weber MS, Derfuss T, Metz I, Brück W. Defining distinct features of anti-MOG antibody associated central nervous system demyelination. *Ther Adv Neurol Disord*. 2018;11:1756286418762083.
27. Wen W, Sachdev P. The topography of white matter hyperintensities on brain MRI in healthy 60- to 64-year-old individuals. *Neuroimage*. 2004;22:144-154.
28. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al.; International Panel for NMO Diagnosis. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015;85(2):177-89.

ON-LINE KURZ

On-line kurz pro praktické neurology 2023

PŘEDNÁŠKY

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

ODBORNÝ GARANT:

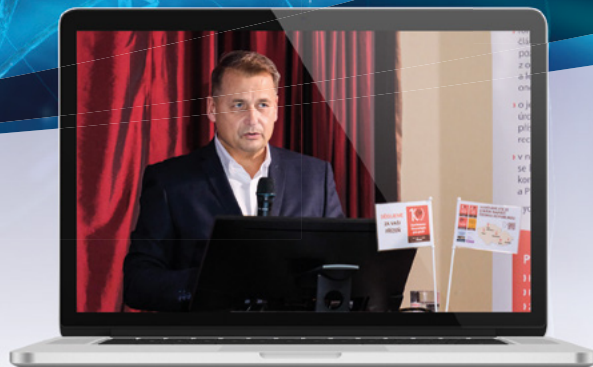
prof. MUDr. Jan Mareš, Ph.D.
Neurologická klinika, FN Olomouc

POŘADATEL: SOLEN, s. r. o.

POČET
KREDITŮ **2**

Registrace
ZDARMA

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



Kognitivní deficit u chronických migreníků

MUDr. Petra Migalová

Centrum pro diagnostiku a léčbu bolestí hlavy

Neurologická klinika FN Ostrava a LF Univerzita Ostrava, Katedra neurověd, Ostrava

Migréna je třetí nejčastější neurologickou nemocí. Zároveň je i jednou z nejvíce hendikepujících nemocí na světě. V České republice je odhadem kolem milionu pacientů s migrénou, z toho nejméně 50 000 žen a mužů trpí migrénou chronickou. Migréna není jen bolest, ale je doprovázena i dalšími příznaky, které nemocným komplikují život. Pacienti s chronickou migrénou si často stěžují na potíže s pamětí a potíže se soustředěním. Nedostatečné soustředění a paměť se dá cíleně trénovat a zlepšovat.

Klíčová slova: migréna, epizodická a chronická migréna, mozková mlha, kognitivní deficit, kognitivní trénink.

Cognitive impairment in chronic migraine

Migraine is the third most common neurological disease. It is also one of the most disabling diseases in the world. There are around one million patients with migraine in the Czech Republic. At least 50 000 women and men suffer from chronic migraine. Migraine is not only pain, but is also accompanied by other symptoms that complicate the life of patients. Patients with chronic migraine often complain of memory problems and difficulty concentrating. Insufficient concentration and memory can be trained and improved in a targeted manner.

Key words: episodic and chronic migraine, brain fog, cognitive impairment, cognitive treatment.

Migréna je primárním typem bolestí hlavy. Jedná se o chronické onemocnění, které má závažné dopady na život trpícího jednotlivce. Ovlivňuje život pracovní a sociální, ale i vnímanou kvalitu života. Dle WHO se jedná o 6. nejvíce hendikepující diagnózu a 3. nejvíce invalidizující diagnózu (po CMP a demenci) (Nežádal, 2019). Dle britských výzkumů se roční finanční náklady vynaložené na léčbu migrény pohybují kolem 150 milionů liber a ztráty způsobené neodpracovanými hodinami dokonce kolem 2,25 miliard liber (Steiner, 2016).

Jednotlivý záchvat může až u 80 % pacientů předcházet předzvěst záchvatu, neboli prodrom (nápadné zívání, nápadná únava, chuť na sladké a jídlo, časté močení, žízeň, podrážděnost, agresivita, ztuhlost šije, průjmy, přecitlivělost na světlo, kognitivní potíže) (Recober, 2021).

U části pacientů se může objevit i takzvaná mozková mlha – potíže se soustředěním, potíže s výbavností slov, potíže s dokončením i jednodušších činností (zvyklé pracovní činnosti, telefonování, psaní e-mailů). Tyto potíže se objevují 48–24 hodin před nástupem bolesti a pro některé je mozková mlha předzvěstí přicházející migrény. Předpokládá se, že příčinou mozkové mlhy je kortikálně se šířící deprese (Seng, 2022).

Typickým projevem migrény je pak jednostranná pulzující bolest hlavy střední nebo silné intenzity. Obvykle je doprovázena nepříjemnými vegetativními příznaky – nauzeou, zvracením, foto nebo fonofobií nebo osmofobií. Bolest se zhoršuje fyzickou aktivitou, nemocný preferuje klid na lůžku. Jednotlivý neléčený (nebo neúspěšně léčený) záchvat trvá 4–72 hod. Během záchvatu má nemocný obvykle potíže se soustředěním, obvyklé

činnosti se mu zdají složité a nevladatelné. U některých lidí může pocit mozkové mlhy přetrvávat i 24 hodin po ukončení bolesti jako takzvaná migrenózní kocovina (Seng, 2022).

Mezi záchvaty je pacient s epizodickou migrénou většinou bez potíží. Bohužel pacienti, kteří trpí chronickou migrénou, tuto mozkovou mlhu pociťují častěji. Vzhledem k tomu, že záchvaty migrény jsou častěji než 15x měsíčně, vnímají potíže se soustředěním výrazněji. Tyto doprovodné příznaky působí pacientům potíže zvláště v pracovním a osobním životě. Vzhledem k tomu, že v České republice je více než 1 milionů migreníků, může se mozková mlha a potíže se soustředěním týkat poměrně velké části populace.

Subjektivně jsou kognitivní potíže mnohdy u chronických migreníků vnímány závažněji než u epizodických migreníků. Chybí jim období zlepšení soustředění, pocit zpomale-



MUDr. Petra Migalová

Centrum pro diagnostiku a léčbu bolestí hlavy

Neurologická klinika FN Ostrava a LF Univerzita Ostrava, Katedra neurověd

petra.migalova@fno.cz

Cit. zkr. *Neurol. praxi.* 2023;24(4):281-285

Článek přijat redakcí: 15. 1. 2023

Článek přijat k publikaci: 15. 5. 2023

ného a zastřeného myšlení u nich přetrvává prakticky neustále.

Kognitivní screening

Potíže s pamětí jsou v centrech bolesti hlavy referovány velmi často. Po pandemii covidu se staly stížnostmi častějšími, obvykle i v kombinaci s proděláním covidu. Pacienti mají často obavy, zda se u nich nerozvíjí demence. Výsledky publikovaných studií nejsou jednoznačné. Vzhledem k množícím se stížnostem jsme začali pacienty s referovanou poruchou paměti a soustředění odesílat ke kognitivnímu vyšetření.

Celkem bylo vyšetřeno 20 pacientů s chronickou migrénou, pacienti nadužívali analgetika, 15 pacientů nadužívalo triptany, další 4 pacienti nadužívali kombinaci triptanů a kombinovaných analgetik. Všichni tito pacienti absolvovali v minulosti profylaktickou léčbu minimálně jednou skupinou zvyklých profylaktik. Nejčastějšími stížnostmi byla porucha výbavnosti slov a potíže s krátkodobou pamětí.

Všichni pacienti měli dokončené středoškolské vzdělání, pět pacientů mělo dokončenou vysokou školu. V souboru převažovaly ženy (18 : 2). Nejmladšímu pacientovi bylo 28 let, nejstaršímu 52 let. Medián trvání migrény byl 20 let. Pacienti měli provedeno zobrazovací vyšetření CNS v horizontu posledních 5 let. U žádného pacienta nebyla popsána atrofie mozku, většina měla na MRI mozku nález nespecifických glióz frontálně nebo frontoparietálně. Žádný z pacientů neměl pozitivní rodinnou anamnézu neurodegenerativního onemocnění.

Všichni zařazení pacienti absolvovali vyšetření pomocí tří standardizovaných testů – MMSE (Mini-Mental State Examination), ACE-R (Addenbrookský kognitivní test) a BDI II (Beckova škála deprese). Pouze u jedné pacientky byl zjištěn pokles MMSE v pásmu stupně mírné kognitivní poruchy (25/30). U žádného dalšího pacienta nebyl zjištěn kognitivní deficit podle MMSE dotazníku (průměrný výsledek 28/30). O skutečný kognitivní deficit se tedy nejednalo. Pokles jsme pozorovali v dotazníku ACE-R, kde byl průměrný výsledek 85/100 (nejlepší dosažený výsledek 92 bodů, nejhorší dosažený výsledek 80 bodů). Jako kontrolní skupinu jsme použili normy pro ACE-R test používaný v České republice, kde

jako hraniční skóre mezi demencí a normální úrovní kognitivních funkcí je považována hodnota 88 bodů pro zdravou populaci věku do 65 let s minimálně středoškolským vzděláním. Většina testovaných pacientů tedy spadala do kategorie mírné kognitivní poruchy. U testovaných převažovaly chyby ve zrakově prostorových schopnostech (test hodin) a v subtestu verbální produkce (vyjmenovávání zvířat, slova začínající na stejné písmeno). Podle našich pozorování se tedy jedná spíše o poruchu soustředění.

Překvapivě pouze tři pacienti byli depresivní podle BDI dotazníku, ostatní pacienti depresivní nebyli. Pouze u pacientky s poklesem v MMSE testu byla zjištěna střední až těžká deprese (50 bodů), u zbylých 2 pacientů se jednalo o lehkou depresi (15 bodů). Všichni vyšetření pacienti absolvovali kognitivní trénink v kognitivním centru FNO. Pacientce se středně těžkou až těžkou depresí byla zajištěna psychologická a psychiatrická péče.

Kognitivní rehabilitace

Kognitivní rehabilitace je součástí neuropsychologické rehabilitace a zahrnuje poznatky z oblasti neuropsychologie, kognitivní psychologie, behaviorální psychologie, ale také ergoterapie, jazykové a řečové terapie a speciální pedagogiky (Wilson, 2003), je vymezena jako „systematické úsilí o zlepšení mozkových deficitů, které na některých úrovních narušuje zpracování informace přicházející do mozku zevnitř i zvnějšku organismu“ (Kulišťák, 201).

U pacientů s migrénou poskytujeme komplexní terapii, která zahrnuje intervence poskytované více než jediným zdravotním pracovníkem. Mezi členy multidisciplinárního týmu jsou lékaři, psychologové, všeobecné sestry, ergoterapeuti i logopedové. Tento komplexní soubor terapeutického působení je uzpůsoben individuálním potřebám pacienta. Kognitivní trénink navštěvovali pacienti v Centru pro kognitivní poruchy FNO po dobu tří měsíců dvakrát do týdne. Časová dotace na lekci byla jedna hodina, ta byla rozdělena do tří celků: 1) 20 minut počítačová forma, byly použity programy Happy Neuron a Neurop; 2) 20 minut metody tužka–papír; 3) 20 minut psychomotorické aktivity.

Všeobecně pacienti s kognitivním deficitem zřídka trpí izolovanými deficity; častěji trpí kognitivními problémy společně s problémy emočními, behaviorálními a sociálními. Mnohdy vyžadují spíše pomoc s každodenními problémy, než by vyžadovali pomoc s určitým kognitivním deficitem. V posledních letech se tak stává stále důležitější léčba a zvládání emočních důsledků kognitivních poruch (Beck, 2011).

Výsledky kognitivního tréninku a jejich interpretace

Po ukončení tréninku pacienti opět absolvovali vyšetření kognitivních funkcí – MMSE, ACE-R a sebesposuzovací škálu BDI II. Průměrný výsledek MMSE bylo 29/30. Po tréninku došlo ke zlepšení výsledků testu ACE-R z 85 bodů na 90 bodů průměrně (nejlepší dosažený výsledek 94, nejhorší dosažený výsledek 83 bodů). Depresivní byli po ukončení tréninku paměti 2 pacienti. Patientka se středně silnou až silnou depresí se zlepšila v dotazníku BDI do pásma lehké deprese. S úpravou nálady došlo ke zlepšení jejích výsledků v MMSE testu na 27/30 a ACE-R dotazníku na 83/100.

Z námi sledovaného souboru tedy vyvodíme, že migréna nezpůsobuje kognitivní deficit v pravém slova smyslu, má však spojitost s poruchami soustředění a zhoršením jazykových schopností a zrakově prostorových schopností. Limitací našeho pozorování byl malý soubor pacientů a chybějící korelace se zobrazovací metodou provedenou ve stejný čas na stejném přístroji.

Diskuze

V posledních letech se stále více studií zaměřuje na vliv migrény na akutní kognitivní stav, dlouhodobé následky zvláště chronické migrény a vliv konkomitantní medikace – akutní a profylaktické.

Z profylaktik můžou mít na soustředění největší vliv protizáchvatové léky, dále pak amitriptylin a cinnarizin. Topiramát má širokou škálu nežádoucích účinků, které se objevují zejména na počátku jeho užívání – porucha pozornosti, zpomalení psychomotorického tempa, zhoršení jazykových schopností a zhoršení krátkodobé paměti. Tyto nežádoucí účinky jsou reverzibilní a po vysazení léku zcela mizí.

Tebofortan®

240 mg

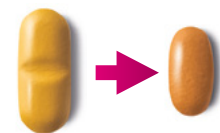
Mírná kognitivní porucha

Demence



1× denně
Rp. ✓

Nyní
menší tableta pro
pohodlnější užívání



Tebofortan 240 mg potahované tablety. Zkrácená informace o přípravku.

Složení: Jedna potahovaná tableta obsahuje 240 mg extraktu z Ginkgo biloba L., folium (jinanový list) (35 – 67:1). **Indikace:** Zlepšení (s věkem související) kognitivní poruchy a kvality života u dospělých s mírnou demencí. **Dávkování:** Dospělí užívají 1 potahovanou tabletu denně, nejlépe ráno. Přípravek se může užívat nezávisle na jídle. Délka užívání nejméně po dobu 8 týdnů. Jestliže se příznaky po 3 měsících nezlepší nebo pokud se patologické příznaky zintenzívnily, je nutné se poradit s lékařem. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Těhotenství. **Upozornění:** U pacientů s patologicky zvýšeným sklonem ke krvácení, kteří současně užívají antikoagulační a antiagregační, se má přípravek užívat pouze po poradě s lékařem. Přípravky obsahující jinan dvoulaločný mohou zvyšovat sklon ke krvácení, a proto se má tento léčivý přípravek přestat z preventivních důvodů užívat 3 až 4 dny před chirurgickým výkonem. U pacientů s epilepsií nelze vyloučit možnost, že užívání přípravků obsahujících jinan dvoulaločný podporuje propuknutí dalších záchvatů. Současné užívání přípravků obsahujících jinan dvoulaločný a efavirenz se nedoporučuje. Pro pacienty s poruchou funkce ledvin a/nebo jater nejsou k dispozici žádné farmakokinetické údaje. Přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné potahované tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“. **Interakce:** Pokud je užíván současně s antikoagulačními (např. fenpropukonem a warfarinem) nebo antiagregačními (např. klopidogrel, kyselina acetylsalicylová a další nesteroidní protizánětlivé léky), jejich účinek může být ovlivněn. Dostupné studie s warfarinem nenaznačují, že existuje interakce mezi warfarinem a přípravky s jinanem dvoulaločným, ale doporučuje se odpovídající sledování při zahájení léčby jinanem dvoulaločným, při změně dávkování, při ukončení užívání jinanu dvoulaločného nebo při změně přípravku. Studie interakcí s talinololem naznačuje, že jinan dvoulaločný může inhibovat P-glykoprotein na úrovni střevního traktu. To může vést ke zvýšené expozici lékům, které jsou ve střevě významně ovlivněny P-glykoproteinem, jako je dabigatran-eterixilát. Při kombinování jinanu dvoulaločného a dabigatranu se doporučuje opatrnost. Jedna interakční studie naznačila, že jinan dvoulaločný může zvyšovat Cmax nifedipinu. U některých osob bylo pozorováno zvýšení až o 100 %, což mělo za následek závratě a zhoršení návalů horka. Současné užívání přípravků obsahujících jinan dvoulaločný a efavirenz se nedoporučuje. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: bolest hlavy. Časté: závrata, průjem, bolest břicha, nauzea, zvracení. Jednotlivá hlášení, neznámá četnost: krvácení, alergické reakce – kožní, šok. **Zvláštní opatření pro uchování:** nevyžaduje se. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co.KG, Německo. **Revize textu:** 18. 7. 2023. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Menší vliv na soustředění má valproát, jehož chronické podávání je z hlediska rozvoje demence protektivní – snižuje tvorbu beta-amyloidu a hyperfosforylaci tau. Cinnarizin byl měl na molekulární úrovni redukovat oxidativní stres, jeho akutní nežádoucí účinky na kognici (sedace, zhoršení pracovní paměti) převažují. Amitriptylin může u některých pacientů vyvolávat sedaci, z dlouhodobého hlediska má neuroprotektivní vliv mechanismem blokovaní apoptózy v hippocampu. Venlafaxin je v profylaktické léčbě migrény bezpečný, má nižší účinnost než amitriptylin a na biochemické úrovni působí také spíše neuroprotektivně – zasahuje do procesu udržení integrity myelinu. Naopak betablokátory mají svou prozánětlivou aktivitou kontroverzní postavení. Předpokládá se protektivní vliv monoklonálních protilátek a blokátorů CGRP, vzhledem k jejich relativní novosti na trhu však ještě nelze jejich vliv objektivně zhodnotit. Také nadužívání triptanů může negativně ovlivňovat paměť mechanismem presynaptického uvolňování acetylcholinu (Russo, 2022). Naopak nadužívání NSAIDs může působit preventivně tlumením zánětu, který je klíčový v patogenezi neurodegenerace (Russo, 2022; Xiaoying, 2019).

Kalifornský institut behaviorálních neurověd a psychologie předpokládá protektivní vliv SSRI, negativní vliv nové generace antidepresiv a naopak vylučují vliv tricyklických antidepresiv na riziko rozvoje demence u jakéhokoliv typu primárních typů bolestí hlavy (Sharif, 2021). Významný podíl na potížích se soustředěním u chronických migreníků může mít i doprovodná deprese (Vuralli, 2018).

Souvislosti migrény a kognitivní dysfunkce jsou v poslední době intenzivně studovány. V roce 2019 byla publikována čínská studie zabývající se souvislostí mezi chronickou migrénou s nadužíváním NSAIDs a kognitivní dysfunkcí. Tato studie hledala i strukturální podklady kognitivního deficitu u chronických migreníků. Sledováno bylo 40 migreníků a 40 zdravých kontrol. Ve studii bylo zjištěno, že chronická migréna vedla k poklesu

jazykových schopností a exekutivní dysfunkci nemocných. Průměrný výsledek MMSE testu byl 28 bodů u migreníků, 29 bodů u zdravých kontrol. Průměrný výsledek v testu ACE-R byl 83 bodů. U migreníků a 86 bodů u zdravých kontrol (Xiaoying C., 2019). Zjištěné výsledky byly totožné s výsledky našeho pozorování.

Autoři si výsledky vysvětlují zvýšeným počtem lézí v bílé hmotě (Bashir, 2013; Tana, 2013) způsobených regionálním poklesem krevního průtoku během migrenózního záchvatu (Ripa, 2015). U pacientů s migrénou bylo dále prokázáno snížení objemu šedé hmoty určitých oblastí mozku – prefrontálního kortexu, cingulární kůry, pravé zadní parietální kůry a orbitofrontálního kortexu (Jin, 2013). Tyto oblasti souvisí s vedením bolesti. Dráha bolesti se zde překrývá s kognitivními oblastmi. Při poklesu kognitivní funkce dochází k aktivaci inzulární kůry související s bolestí na fMRI. Předpokládá se, že opakovaný akutní záchvat migrény vede k selektivnímu poškození mozku. Podle Kima (2008) existuje přímá souvislost mezi počtem těchto lézí a dobou trvání migrény a četností jejích záchvatů. Objem cingulární kůry, frontálního kortexu a inzulárního laloku byl u pacientů s chronickou migrénou nižší ve srovnání s pacienty s epizodou migrény (Lai, 2016). Tyto strukturální změny by mohly být strukturální příčinou kognitivních změn u pacientů s chronickou migrénou.

Neexistuje definitivní vědecká shoda ohledně vlivu migrény na pozdější rozvoj demence. Podle rozsáhlé Maastrichtské studie z roku 2010 nevede migréna ke zvýšenému riziku rozvoje demence. Podle pozdějších výzkumů (Islamoska, 2020; Sharif, 2021; Jiang, 2022; Gu, 2022) naopak může být chronická migréna spojena se zvýšeným rizikem rozvoje demence – vaskulární demence a Alzheimerovy demence. Podle dat dánského registru pacientů léčených s bolestmi hlavy je riziko rozvoje demence u migreníků 1,5x vyšší oproti běžné populaci. Riziko pro migreníky s auroou dokonce 2,11x vyšší (Islamoska, 2020). Kalifornský výzkum předpokládá vliv

všech chronických bolestí hlavy na rozvoj kognitivního deficitu v budoucnu (Sharif, 2021). Podle čínských výzkumů z roku 2022 je zhoršení jazykových schopností u migreníků časté a vysoká pravděpodobnost souvislosti migrény a pozdějšího rozvoje demence Alzheimerova typu nebo vaskulární demence (Gu, 2022; Jiang, 2022). Studie se shodují na tom, že předpokládaným mechanismem vzniku kognitivního deficitu u chronických migreníků je dlouhodobá expozice zánětu. Ten je klíčový jak v patogenezi migrény, tak i v patogenezi Alzheimerovy demence (Russo, 2022).

Závěr

S chronickou bolestí je spojena porucha soustředění a porucha koncentrace. Vliv může mít i užívaná medikace akutní i profylaktická. Přidružená deprese se také může projevit poruchou soustředění a zhoršením exekuce.

Přímá souvislost mezi migrénou a demencí prozatím není zcela prokázána, je však pravděpodobná. Podkladem na úrovni biochemické bude chronický zánět, na úrovni morfologické pak selektivní strukturální změny CNS způsobené opakovaným poklesem průtoku krve těmito oblastmi. Větší riziko rozvoje demence mají lidé trpící chronickou migrénou, zvláště pak migrénou s auroou.

Řešením poruchy soustředění a prevencí rozvoje demence může být redukce užívání analgetik, včasná nasazení vhodných profylaktických léků, nasazení monoklonálních protilátek u indikovaných pacientů a zabránění chronifikace migrény.

Stěžuje-li si pacient na problémy s pamětí, je vhodné mu zajistit kognitivní vyšetření. Nebude-li deficit přítomen, je namístě pacienta uklidnit a rozptýlit jeho obavy. Při potvrzení poruchy paměti a exekuce byl měl následovat cílený trénink paměti a soustředění a psychosociální podpora pacienta. Jestli skutečně existuje spojitost mezi migrénou a rizikem rozvoje demence, ukáže čas a další studie na toto téma.

LITERATURA

1. Baars MAE, van Boxtel MPJ, Jolles J. Migraine does not affect cognitive decline: results from the Maastricht aging study. *Headache*. 2010;50(2):176-84. doi: 10.1111/j.1526-4610.2009.01572.x. Epub 2009 Nov 17.

2. Bashir RB, Lipton S, Ashina M. Migraine and structural changes in the brain: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2013;81(14):1260-1268.

3. Beck JS. Cognitive behavior therapy: Basics and beyond

(2nd ed.). New York: Guilford Press. 2011.

4. Gu L, Wang Y, Shu H. Association between migraine and cognitive impairment. *The journal of headache and pain*. 2022;23. <https://doi.org/10.1186/s10194-022-01462-4>.

5. Islamoska S, Hansen AM, Wang UX, et al. Mid- to late-life migraine diagnoses and risk of dementia: a national register-based follow-up study. *The Journal of Headache and Pain*. 2020;21. doi: 10.1186/s10194-020-01166-7.
6. Jiang W, Liang GH, Li JA, et al. Migraine and the risk of dementia: a meta-analysis and systematic review, Aging Clinical and experimental Research. *Springer Link*. 2022. doi: 10.1007/s40520-021-02065-w.
7. Jin C, Yuan K, Zhao L, et al. Structural and functional abnormalities in migraine patients without aura. *NMR in Biomedicine*. 2013;26(1):58-64.
8. Kim J, Suh SI, Seol H, et al. Regional grey matter changes in patients with migraine: a voxel-based morphometry study. *Cephalalgia*. 2008;28(6):598-604.
9. Kulišťák, P. Neuropsychologie. Praha: Portál. 2011: s. 314.
10. Lai TH, Chou KH, Fuh JL, et al. Gray matter changes related to medication overuse in patients with chronic migraine. *Cephalalgia*. 2016;36(14):1324-1333.
11. Martins de Araújo C, Guimaraes Barbosa I, Aguilar Lemos SM, et al. Cognitive impairment in migraine: A systematic review. *Dement neuropsychol*. 2012;6(2):74-79. doi: 10.1590/S1980-57642012DN06020002.
12. Nežádal T. Monoklonální protilátky v léčbě migrény, webinář Neurologie pro praxi Monoklonální protilátky v léčbě migrény a neuroimunologické aspekty koronaviru 17. 6. 2020.
13. Recober A. Pathophysiology of Migraine, Continuum (Minneapolis, Minn). *Headache*. 2021;27(3):586-596, doi: 10.1212/CON.0000000000000983.
14. Ripa P, Ornello R, Pistoia F, et al. Spreading depolarization may link migraine, stroke, and other cardiovascular disease. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2015;55(1):180-182.
15. Russo M, De Rosa MA, Calisi D, et al. Pharmacological Treatment and Cognitive Impairment: Risks and Benefits Int J Mol Sci. 2022;23(19):11418. doi: 10.3390/ijms231911418.
16. Seng E. Migraine, Brain Fog and Memory Loss: How They Affect You; American Migraine foundation, <https://americanmigraine.org/resource-library/migraine-brain-fog/>.
17. Sharif S, Saleem A, Koumadoraki E, et al. Headache –

- A Window to Dementia: An Unexpected Twist. *Cureus*. 2021;13(2):e13398. doi: 10.7759/cureus.13398.
18. Steiner TJ, Stovner LJ, Vos T. GBD 2015: Migraine is the third cause of disability in under 50 s. *J Headache Pain*. 2016;17(1):104.
19. Tana C, Tafuri E, Tana M, et al. New insights into the cardiovascular risk of migraine and the role of white matter hyperintensities: is gold all that glitters? *Journal of Headache and Pain*. 2013;14.
20. Vuralli D, Ayata C, Bolay H. Cognitive dysfunction and migraine. *The Journal of Headache and Pain*. 2018;19. doi: org/10.1186/s10194-018-0933-4.
21. Wilson BA. The theory and practice of neuropsychological rehabilitation: I, B.A. Wilson (Ed.), Neuropsychological rehabilitation: Theory and practice. *Lisse: Swets & Zeitlinger*. 2003:1-10.
22. Xiaoying C. Cognitive Decline in Chronic Migraine with Nonsteroid Anti-inflammation Drug Overuse: a cross-Sectional study, Pain Research and Management. 2019;7307198. Available form: <https://doi.org/10.1155/2019/7307198>.

Vzdělávejte se on-line a získajte kredity

SOLEN MEDICAL EDUCATION

ON-LINE KURZ **Závratě 4**



ODBORNÝ PROGRAM

- Klinický obraz nejčastějších závratí v ordinaci PL – doc. MUDr. Jaroslav Jeřábek, CSc.
- Algoritmus vyšetření závrativého pacienta – MUDr. Michaela Danková
- Benigní paroxysmální polohové vertigo – nejčastější závrať v ordinaci – doc. PhDr. Ondřej Čákr, Ph.D.
- Vyšetření pacienta se závratí – MUDr. Michaela Danková, doc. PhDr. Ondřej Čákr, Ph.D.

Registrace je ZDARMA

Po zhlédnutí 80 % odborného programu vám bude certifikát zaslán na e-mail, který jste uvedli při registraci.

Počet kreditů 3

Kurz je ohodnocen kredity v rámci celoživotního postgraduálního vzdělávání dle Stavovského předpisu ČLK č. 16.

TERMÍN:

březen až prosinec 2023
dostupný na online.solen.cz
nebo www.jaknavertigo.cz

ODBORNÝ GARANT:

doc. MUDr. Jaroslav Jeřábek, CSc.
Neurootologické centrum
1. a 2. LF UK v Praze FN Motol, Praha

DÉLKA KURZU: 135 min.

POŘADATEL:

SOLEN, s. r. o.

KONTAKTNÍ OSOBA:

Mgr. Vendula Pávková,
+420 777 714 679, pavkova@solen.cz
online.solen.cz

www.jaknavertigo.cz ↓



PARTNER KURZU



MEDIÁLNÍ PARTNEŘI



Novinky v léčbě myasthenia gravis

MUDr. Michaela Týblová, Ph.D.

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

Myasthenia gravis (MG) je vzácné autoimunitní onemocnění charakterizované svalovou slabostí a unavitelností. Vedle dosud užívané, nespecificky působící imunomodulující léčby, se v posledních letech výrazně rozšířil okruh dalších možných, již specificky působících imunoterapií. Řadíme sem inhibitory C5 složky komplementu, blokátory neonatálního Fc receptoru, léky způsobující depleci B a T lymfocytů a další. Velkou výhodou těchto léčivých přípravků je rychlejší efekt a výrazně menší výskyt nežádoucích účinků. Významnou limitací jejich použití v běžné klinické praxi může být jejich předpokládaná vysoká cena.

Klíčová slova: generalizovaná myasthenia gravis, blokátory neonatálních Fc receptorů, inhibitory komplementu, deplece B buněk, geneticky modifikované T lymfocyty.

Novel treatment for myasthenia gravis

Myasthenia gravis (MG) is a rare autoimmune disease characterized by muscle weakness and fatigue. In addition to the currently used non-specifically acting immunomodulating treatment, new specific immunotherapeutics has significantly expanded in recent years. This includes inhibitors of the C5 complement protein, blockers of the neonatal Fc receptor, drugs that cause depletion of B and T lymphocytes and others. The great advantage of all these medicinal products is a faster effect and a significantly lower incidence of side effects. A significant limitation of their use in normal clinical practice may be their expected high price.

Key words: generalized myasthenia gravis, blockers of neonatal Fc receptors, complement inhibitors, B cell depleting agents, genetically modifying T cells.

Úvod

Myasthenia gravis (MG) je vzácné, protilátkami zprostředkované autoimunitní onemocnění. Za určitých podmínek dochází k nadměrné aktivaci CD4+ T lymfocytů, zvýšené tvorbě cytokinů, a poté k proliferaci a diferenciaci B lymfocytů v plazmablasty a plazmatické buňky. Ty pak produkují patologické autoprotilátky, které blokují nervosvalový přenos a způsobují svalovou slabost a zvýšenou unavitelnost.

U většiny pacientů jsou to protilátky proti acetylcholinovému receptoru (AChR Ab +) a patří zejména do podtřídy imunoglobulinů IgG1 a IgG3. Po vazbě AChR Ab na receptor dochází k aktivaci komplementové kaskády. Rozštěpený C5b s dalšími aktivovanými pro-

teiny komplementového systému C6-9 vytvoří tzv. membránu atakující komplex (MAC, membrane attack complex). Působením MAC dochází ke strukturálním změnám nervosvalové (NS) ploténky (Menon et Bril, 2022). Malé procento pacientů má diagnostikované pozitivní protilátky proti MuSK (MuSK Ab +, „muscle specific“ tyrozin kináze) a LRP4 (lipoprotein – „related“ proteinu 4). U LRP4 Ab jsou IgG a imunopatogeneze shodné jako u AChR Ab pozitivních. MuSK protilátky jsou zejména podtřídy IgG4 a po navázání neaktivují komplement. Blokádou MuSK je ovlivněna interakce postsynaptických proteinů, tím se naruší shlukování (clustering) acetylcholinového receptoru a selže NS přenos postsynapticky (Menon

et Bril, 2022; Beecher et al., 2019). U zbylých, séronegativních, pacientů protilátky dostupnými metodami nedetekujeme.

V současné době řadíme mezi základní terapeutické postupy režimová opatření a symptomatické podávání inhibitorů cholinesterázy. K ovlivnění imunopatogeneze se nasazují glukokortikoidy a nesteroidní imunosupresiva, a v indikovaných případech intravenózní imunoglobuliny, plazmaferéza a thymektomie. Vedle dosud užívané terapie se v posledních letech výrazně zvýšil výzkum nových léků. Tyto léčivé přípravky již pak cíleně působí na konkrétní místo v imunopatogenezi MG (Obr. 1) (Alabbad et al., 2020). Nejznámější jsou hlavně inhibitory C5 složky komple-

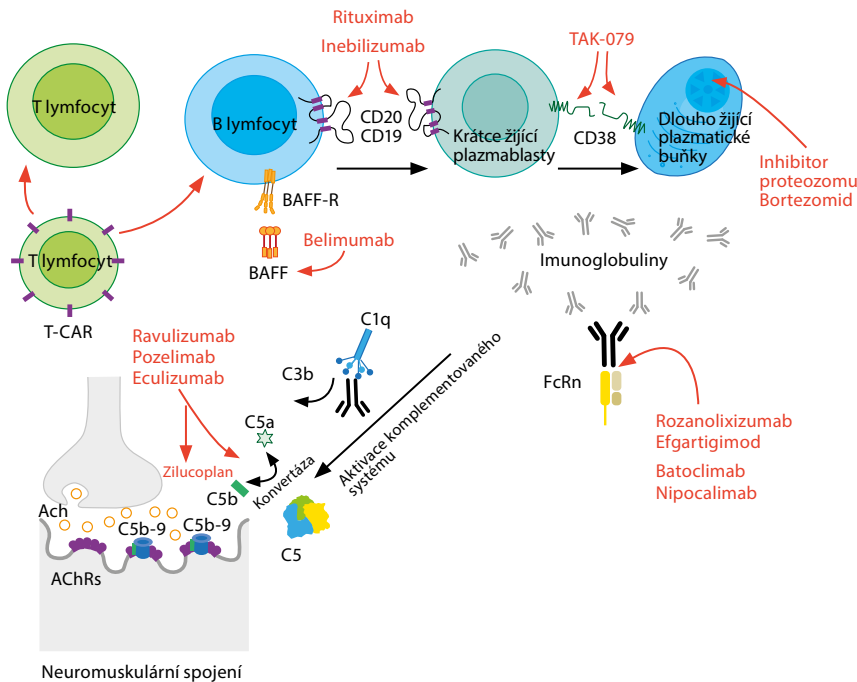


MUDr. Michaela Týblová, Ph.D.
Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd, 1. LF UK a VFN v Praze
michaela.tyblova@vfn.cz

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(4):286-292
Článek přijat redakcí: 6. 7. 2023
Článek přijat k publikaci: 29. 8. 2023

Obr. 1. Mechanismus účinku vybrané biologické léčby (upraveno podle Alabbad, Sawсан et al., 2022). Jednotlivé mechanismy popsané zleva doprava a od horního řádku:

1. T CAR: geneticky modifikované T lymfocyty jsou vybaveny speciálními receptory na povrchu, ty jim umožní vyhledat příslušnou buňku (nádorová nebo lymfocyt) mající na svém povrchu cílový antigen a podílí se na její destrukci.
2. Zablokováním BAFF monoklonální protilátkou, nedojde k navázání na receptor a snižuje se tím aktivace proliferace a diferenciací B lymfocytů a tedy schopnost přežít B lymfocytů.
3. Zablokováním molekuly CD 20 nebo CD19 monoklonálními protilátkami dochází k navození apoptózy a depleci B lymfocytů.
4. Zablokování molekuly CD 38 dochází k apoptóze a lýze plazmatických buněk.
5. Inhibitor proteozomu narušuje homeostázu plazmatické buňky hromaděním proteinu, což vede k apoptóze.
6. Inhibitory komplementu blokují rozštěpení C složky komplementu, což zabrání tvorbě komplexu C5b-9 (také nazývaný MAC – membrane attack complex) a tím je snížena destrukce nervosvalové ploténky.
7. Blokátory FcRn neumožní navázat IgG na FcRn, ty tím nejsou chráněny proti lýze a dochází ke snížení imunoglobulinů v krvi.



Vysvětlení zkratk: Ach – acetylcholin; AChR acetylcholinový receptor; C – komplement, C5b-9 – složky terminálního komplementu; FcRn – neonatální Fc receptor; BAFF – „B cell activating factor of the TNF family“; T-CAR – chimerický antigenní receptor T lymfocytů; CD – „cluster of differentiation“

mentu a neonatálního Fc receptoru (FcRn, krystalizovatelný fragment neonatálního receptoru), patří sem i léčiva působící na úrovni B a T lymfocytů a některých cytokinů. Velkou výhodou je rychlý efekt a menší výskyt nežádoucích účinků v porovnání s klasickou imunosupresí. Výraznou limitací jejich použití v běžné klinické praxi může být předpokládaná vysoká cena.

Cílovou skupinou pro studie bývají pacienti s generalizovanou formou myasthenia gravis (gMG), kteří na chronické imunosupresivní medikaci mají subjektivní i objektivní myasthenické příznaky a nedosáhli alespoň minimální manifestace (MM). Nejedná se o pacienty s vysokou aktivitou choroby (v myasthenické krizi nebo v relapsu).

Pacienty nejhůře odpovídající na současnou léčbu označujeme jako refrakterní, je jich kolem 5–15 %. Většinou je podmínkou, že na kombinované imunosupresi (glukokortikoidy

a druhé imunosupresivum (IS)) přetrvávají myasthenické příznaky nebo zůstávají výrazné vedlejší účinky léčby (Narayanaswami et al., 2021). Jiní autoři kladou důraz na MG-ADL (activities of daily living/škála denních aktivit) ≥ 6 . Při opakovaném podávání IVIG nebo plazmaferézy ale může být vyzkoušeno jen jedno IS (Harris et al., 2020).

AChR Ab pozitivní pacienti bývají zařazeni vždy. U MuSK Ab pozitivních nelze použít inhibitory komplementu, protože aktivace komplementového systému se nepodílí na jejich patofyziologii. Séronegativní pacienti mohou vstoupit do studie jen vzácně (Tab. 1) a např. u efgartigimodu není indikace na tuto skupinu rozšířena, i když se studie účastnili.

Většina studií s novými léčivými přípravky mívá poměrně jednotná vstupní kritéria. Jedná se o pacienty s gMG a MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America)

II–IV, tedy s lehkou až těžkou generalizovanou formou, kdy buď dominuje slabost končetinového a trupového svalstva (IIa–IVa) nebo bulbárního (IIb–IVb) (Jaretzki et al., 2000). Většinou se dominantně sleduje pokles QMGs (kvantifikované myasthenia gravis skóre) (Tab. 2) a MG-ADL (Tab. 3).

Studijní medikace bývá přidávána k chronické terapii ve stabilní dávce, např. dávka glukokortikoidů musí být stejná více jak 4 týdny, u imunosupresiv 3–6 měsíců apod.

Zdále ne ve všech studiích se ale jednalo o refrakterní MG pacienti (Menon et al., 2020; Howard et al., 2017). První schválený blokátor C5 složky komplementu, ekulizumab (Soliris), je právě na podkladě studií indikován u refrakterní gMG s pozitivitou AChR Ab. První schválený inhibitor FcRn – efgartigimod (Vyvgart) je indikován jako přídatná terapie ke standardní léčbě dospělých AChR Ab + pacientů s gMG (přehledy. sukl.cz).

Inhibitory C5 složky komplementu

Cílem léčby je zabránit rozštěpení proteinu C5 konvertázou na C5a a C5b, a tím zablokovat formování MAC, které vede k destrukci nervosvalové ploténky. Touto inhibicí se dále sníží míra zánětu potencovaná solubilní C5a složkou komplementu (Tannemaat et Verschuuren, 2020). Ekulizumab a ravulizumab se podávají intravenózně, zilucoplan se užívá subkutánně. U pacientů na této léčbě je zvýšené riziko výskytu meningitidy způsobené *Neisseria meningitidis*, proto je nutné očkování nejpozději 14 dní před zahájením léčby. Používají se oba typy vakcín, jak proti B kmenům (nejčastěji Bexsero), tak proti kmenům A, C, W-135 a Y (nejčastěji Nimenrix). Mezi běžné nežádoucí účinky patří bolesti hlavy a nazofaringitida.

Ekulizumab je rekombinantní humanizovaná monoklonální protilátka proti C5 složce komplementu. Je již více jak 10 let používán pro paroxysmální noční hemoglobinurii (PNH) a atypický hemolytický uremický syndrom (AHUS). Od roku 2017 je schválená pro refrakterní formu MG na podkladě výsledků studie REGAIN. Vedle zlepšených hodnot MG-ADL, QMGs a dalších testů oproti placebo (Howard et al., 2017) bylo možné po přechodu

Tab.1. Skupiny léčivých přípravků dle mechanismu účinku (<https://clinicaltrials.gov>)

Cílová molekula	Léková skupina	Aplikace	Intervaly aplikace	Vztah k protilátkám	Fáze studie
Inhibitory C5 složky komplementu	Ekulizumab <i>Alexion Astra Zeneca</i>	IV	2 týdny	AChR +	Dokončeno
	Ravulizumab <i>Alexion Astra Zeneca</i>	IV	8 týdnů	AChR +	Dokončeno
	Zilucoplan <i>UCB</i>	SC	Denně	AChR +	Dokončeno
	Cemdisiran/pezelimab <i>Regeneron Pharmaceutical</i>	SC	Nezjištěno	AChR +, LRP4 +	Fáze III NCT05070858
Inhibitory FcRn	Efgartigimod <i>Argenx</i>	IV, SC	1x týdně 4 týdny	AChR + (ve studii byli i MuSK +, AChR-)	Dokončena
	Rozanolixizumab <i>UCB</i>	SC	1x týdně 6 týdnů	AChR +, MuSK + (ve studii i AChR-)	Dokončena
	Nipocalimab <i>Janssen Research</i>	IV	2 týdny	AChR +, MuSK +, AChR -	Fáze III NCT05265273
	Batoclimab <i>Harbour BioMed, Immunovant</i>	SC	1-2 týdny	AChR +	Fáze III NCT05403541
B lymfocyty	Inebilizumab <i>Horizon herapeutics/ Viela Bio</i>	IV	1., 15. den, à 6 měsíců	AChR+, MuSK+	Fáze III NCT04524273
	Rituximab <i>Sponzor Policlinico universitario Agostino Gemelli</i>	IV	6 měsíců	AChR+	Fáze III NCT05868837
	Mezagitamab (TAK-079) <i>Takeda Pharmaceutical</i>	IV, SC	Nezjištěno	AChR+, MuSK+	Fáze II NCT04159805
T lymfocyty	Descartes-08 (BCMA CART) <i>Cartesian Therapeutics</i>	IV	Nezjištěno	Všichni s gMG	Fáze II NCT04146051
	MuSK-CAART <i>Caballeta Bio</i>	IV	Nezjištěno	MuSK+	Fáze II NCT05451212
IL- 6	Satralizumab <i>Hoffmann-La Roche</i>	SC	0, 2, 4 týden, à 4 týdny	AChR +, MuSK +, LRP4 +	Fáze III NCT04963270
	Tocilizumab <i>Hoffmann-La Roche sponsored Tang-Du Hospital</i>	IV	0, 1, 5, 9, 13, à 4 týdny	AChR +	Fáze III NCT05067348

IV – intravenózně, SC – subkutánně; IL-6 – interleukin 6; FcRn – neonatální Fc receptor. Pro větší přehlednost v tabulce použito zkrácení protilátek na: AChR+ (pozitivní protilátky pro acetylcholinovému receptoru); AChR- (negativní protilátky proti AChR, ale i proti MuSK); LRP4+ (pozitivní protilátky proti LRP4); MuSK+ (pozitivní protilátky proti MuSK)

do otevřeného části studie zredukovat imunosupresivní léčbu (Murai et al., 2019). Dávkování se zahajuje podáním 900 mg čtyři týdny po sobě, a poté se pokračuje 1 200 mg à 2 týdny.

Ravulizumab je humanizovaná protilátka proti C5 komplementu, která se liší od ekulizumabu úpravou Fc oblasti. Touto změnou se prodlužuje nejen jeho možnost recyklace, ale také dochází k větší afinitě k C5, tím pádem je rychleji a déle redukován C5 protein (McKeage, 2019). Schvalovací proces příslušných autorit se již dokončuje. Dávkování je dle tří váhových kategorií. U váhy ≥ 40 až 60 kg je nasycovací dávka 2 400 mg 0. a 14. den, poté se podává 3 000 mg po 8 týdnech. Pacienti mezi ≥ 60 až < 100 kg mají nasycovací dávku 2 700 mg a chronickou 3 300 mg. Pacienti vážící

≥ 100 kg dostanou vstupně 3 000 mg, a chronicky 3 600 mg.

Také **zilucoplan** má dokončenou fázi III studie RAISE a finišuje schvalování. Je to syntetický peptid, který brání štěpení C5 proteinu a blokuje C5b. Aplikován je v denní subkutánní dávce 0,3 m/kg/den. Také u něj nebyl hlášen žádný závažný nežádoucí účinek (Ndegwa et Mierzwinski-Urban, 2022; Howard et al., 2023).

Čtvrtým léčivem snižujícím aktivitu C5 složky komplementu je kombinace **cemdisiranu a pozelimabu**. Pozelimab je monoklonální protilátka proti C5 složce komplementu. Cemdisiran je N-acetylgalaktosamin konjugovaný s RNAi (i = interference), což doslova znamená rušení ribonukleové kyseliny. Dochází k regulaci transkripce a vnitrobuněčné exprese genu ve

smyslu ztráty funkce nebo snížení aktivity genu. Jeho působením tedy dochází k útlumu produkce komplementu hepatocyty (Devalaraja-Narashimha et al., 2022).

Alexion zkoumá ještě subkutánní formu inhibitoru C5 složky komplementu (gefurulimab, fáze III) a dále inhibitor faktoru D v orální formě (vemcorpan, fáze II). Také probíhají studie s ekulizumabem a ravulizumabem u dětí starších 7 let.

Blokátory neonatálních Fc receptorů

Cílem je zablokování Fc receptoru, a tím snížení koncentrace imunoglobulinů IgG včetně autoprotilátek. Imunoglobuliny IgG jsou vazbou na neonatální Fc receptor chráněny proti degradaci. Bez vazby na neonatální Fc

VYVGART®

(efgartigimod alfa)

VYVGART▼

- léčí příčinu
- viditelně mění životy pacientů^{1,2}

První a jediný schválený IgG Fc fragment pro léčbu generalizované myasthenia gravis u dospělých pacientů, kteří mají pozitivní nález na protilátky proti acetylcholinovým receptorům^{2,3}

Zkratky: Fc = fragment krystalizovatelné oblasti; IgG = imunoglobulin G.

Reference: 1. Howard JF et al. Lancet Neurol 2021;20(7):526-536. 2. Vyvgart EMA SmPC https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vyvgart-epar-product-information_cs.pdf. 3. Wolfe GI et al. J Neurol Sci 2021;430:118074.

Určeno pouze pro zdravotnické pracovníky.

Zkrácená informace o přípravku Vyvgart▼

Název přípravku: Vyvgart 20 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok • **Účinná látka:** efgartigimod alfa • **Složení:** Jedna injekční lahvička o objemu 20 ml obsahuje 400 mg efgartigimod alfa (20 mg/ml). • **Léková forma:** koncentrát pro infuzní roztok • **Terapeutická indikace:** Přídatná terapie ke standardní léčbě dospělých pacientů s generalizovanou myasthenia gravis (gMG), kteří mají pozitivní nález na protilátky 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. • **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo pomocnou látku. • **Upozornění pro použití: Pacienti třídy V podle Americké nadace pro myastenii 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** – Může dojít k reakcím na infuzi, jako je vyrážka nebo svědění. **Imunizace** – Imunizace během léčby efgartigimodem alfa nebyla studována. Všechny vakcíny mají být podány podle pokynů pro imunizaci a nejméně 4 týdny před zahájením léčby. U pacientů, u kterých probíhá léčba, se očkování živými nebo živými oslabenými vakcínami nedoporučuje. **Imunogenita** – U pacientů s gMG se mohou vyskytnout protilátky, které se váží na efgartigimod alfa. Protilátky proti efgartigimodu alfa neměly žádný patrný vliv na klinickou účinnost nebo bezpečnost ani na farmakokinetiku a farmakodynamické parametry. **Léčba imunosupresiv a anticholinesterázou** – Pokud dojde ke zrušení nebo vysazení léčby nesteroidními imunosupresivy, kortikosteroidy a anticholinesterázou, je třeba pacienty pečlivě sledovat s ohledem na známky exacerbace onemocnění. • **Nežádoucí účinky:** Velmi časté ($\geq 1/10$): infekce horních cest dýchacích; Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$): infekce močových cest, bronchitida, myalgie, bolest hlavy spojená se záchodem • **Interakce:** Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Efgartigimod alfa může snižovat koncentrace látek, které se vážou k lidskému neonatálnímu Fc receptoru (FcRn), tj. imunoglobulinových produktů, monoklonálních protilátek nebo derivátů protilátek obsahujících lidskou Fc doménu podtřídy IgG. Výměna plazmy, imunoabsorpce a plazmaferéza mohou snižovat hladinu efgartigimodu alfa v krevním oběhu. • **Těhotenství a kojení:** Je známo, že protilátky včetně terapeutických monoklonálních protilátek jsou aktivně transportovány skrz placentu (po 30 týdnech těhotenství) v důsledku vázání 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 kojících žen efgartigimodem alfa by se mělo uvažovat pouze tehdy, pokud klinický přínos převáží nad riziky. • **Podmínky uchování:** 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 • **Datum první registrace:** 10. 8. 2022 • **Datum revize textu:** 30. 8. 2022

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.

▼ 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., Scott.Weber Workspace, Plynární 10/1617, 170 00 Praha 7, e-mail: office.czech@medisonpharma.com

CZ-VVY-003-04/2023-R01, datum přípravy: 4/2023

MEDISON

argenx

Tab. 2. QMGs – kvantifikované myastenické skóre (upraveno dle Horáková M., Voháňka S., 2017)

Diplopie při laterálním pohledu (sec)	≥ 60	10–59	1–9	Spontánní
Ptóza při pohledu vzhůru (sec)	≥ 60	10–59	1–9	Spontánní
Mimické svaly	Normální uzávěr víčka	Úplná slabost proti odporu	Úplná slabost bez odporu	Lagofthalmus
Polykání vody	Normální	Minimální zakuckávání	Regurgitace tekutin nosem	Nemožnost polykání
Artikulace při počítání od 1 do 50 (začátek dysartrie)	Normální artikulace přes 50	Dysartrie mezi 30–39	Dysartrie mezi 10–29	Dysartrie do 9
Abdukce pravé paže (sec)	≥ 240	90–239	10–89	0–9
Abdukce levé paže (sec)	≥ 240	90–239	10–89	0–9
Vitální kapacita (%)	≥ 80	65–79	50–64	< 50
Sevření pravé ruky (kV)				
Muži	≥ 35	15–34	5–14	0–4
Ženy	≥ 30	10–29	5–9	0–4
Sevření levé ruky (kV)				
Muži	≥ 35	15–34	5–14	0–4
Ženy	≥ 25	10–24	5–9	0–4
Elevace hlavy vleže 45 stupňů (sec)	≥ 120	30–119	1–29	0
Šikmý bérec vpravo 45 stupňů (sec)	≥ 100	30–99	1–29	0
Šikmý bérec vpravo 45 stupňů (sec)	≥ 100	30–99	1–29	0
Body	0	1	2	3

Tab. 3. Škála denních aktivit – MG-ADL (upraveno dle Horáková M., Voháňka S., 2017)

Řeč	Normální	Intermitentní zhoršení artikulace nebo nosní řeč	Konstantní zhoršení artikulace, ale je mu rozumět	Obtížné porozumění řeči
Žvýkání	Normální	Únava při tuhých soustech	Únava při měkkých soustech	Sonda
Polykání	Normální	Zřídka epizody zaskakování	Časté zaskakování, nutnost změny stravovacích návyků	Sonda
Dýchání	Normální	Námahová dušnost	Klidová dušnost	Umělá plicní ventilace
Zhoršení schopnosti čištění zubů a česání	Žádné	Zvýšená námaha, ale nemusí odpočívat	Potřebuje přestávky	Není schopen vykonat
Zhoršení schopnosti vstávat ze židle	Žádné	Lehká, někdy používá ruce	Střední, vždy užívá ruce	Těžká, potřebuje pomoc
Dvojitě vidění	Žádné	Ano, ale ne denně	Denně, ale ne trvale	Trvale
Pokles víčka	Žádné	Ano, ale ne denně	Denně, ale ne trvale	Trvale
Body	0	1	2	3

receptor jsou v průběhu recyklace IgG zvýšeně transportovány do endoteliálních buněk, přes časné endozomy přesunuty do lysozomů a degradovány (Alhaidar et al., 2022). Efgartigimod je IgG1 Fc fragment, přirozený ligand, který má zvýšenou afinitu k neonatálnímu Fc receptoru, další inhibitory jsou monoklonální protilátky. Batoclimab a rozanolixizumab jsou podávány subkutánně, efgartigimod lze aplikovat oběma způsoby, nipocalimab intravenózně. Liší se v schematech dávkování, podávají se opakovaně. Neobjevily se zatím žádné závažné nežádoucí účinky. Nejčastěji se jednalo o bolesti hlavy a záněty horních cest dýchacích nebo bolesti hlavy. FcRn váže stejně i albumin, který se podílí na regulaci transportu cholesterolu. U žádného z léčiv zatím k významným změnám koncentrací albuminu a cholesterolu nedošlo

až na batoclimab, kde ve studii pro endokrinní orbitopatie byly významně zvýšené koncentrace cholesterolu, pravděpodobně u vyšších dávek léku (Ward et al., 2022).

Efgartigimod je Fc fragment a již je schválen pro AChR Ab pozitivní pacienty s gMG. Ve studii ADAPT byl prokázán efekt léčiva a pokles ADL o ≥ 2 body u 75 % léčených efgartigimodem oproti jen 25 % léčených placebem (Ndegwa et Mierzwinski-Urban, 2022). Lze očekávat rychlý nástup účinku, a to již v prvních dvou týdnech. Doporučené dávkování je 10 mg/kg/den, jen u pacientů s váhou > 120 kg se již podává jednotně 1 200 mg. Studii absolvovali také séronegativní pacienti s podobnými výsledky jako u AChR Ab pozitivních, bohužel soubor pacientů nebyl dostatečně velký pro možné statistické

zhodnocení. Navíc izolovaně u MG-ADL, kde se jedná o subjektivní hodnocení, došlo k výraznějšímu placebo efektu. Pokles ADL ≥ 2 byl u placebo skupiny 63,3 % a u efgartigimodem léčených pacientů 68,4 % (Howard et al., 2021). Na vyhodnocení tohoto překvapivého výsledku se zatím čeká až po zveřejnění "open label" části studie, ale lze předpokládat větší očekávání seronegativních pacientů od nové možnosti léčby.

Studie s **Rozanolixizumabem** MycarinG fáze III je také již ukončena. Byl prokázán efekt u obou podávaných dávek 7 i 10 mg/kg/den, a to u AChR i MuSK Ab+ pacientů. Lék byl dobře tolerován (Bril et al., 2021; Bril et al., 2023). Také se dokončuje proces schvalování. Dávkování pravděpodobně bude 7 mg/kg/den, aplikuje se subkutánně pumpou.

Placebem kontrolované myastenické studie s **nipocalimabem** a **batoclimabem** fáze III ještě probíhají. Existují data, která by mohla potvrzovat bezpečnost nipocalimabu v těhotenství (Menon, Barnett et Bril, 2020). Probíhá také studie s efgartigimodem a nipocalimabem u dětí ve věku 2–18 let. Studie s Orilanolimabem (Alexion) byla sponzorem předčasně ukončena.

Léčba cílená na B lymfocyty

Depleci B buněk způsobují monoklonální protilátky vážící se na molekuly CD 20 a CD 19. Jediným v praxi používaným zástupcem cílícím na CD 20 molekulu je stále jen **rituximab (RTX)**. Jedná se o humanizovanou chimérickou monoklonální protilátku, jejíž efekt dle provedených metaanalýz není jednoznačný, ale u některých pacientů k zlepšení klinického stavu jednoznačně dochází. MM dosáhlo i u AChR Ab+ 30 % pacientů, u MuSK Ab+ to bylo 72 % (Nowak et al., 2022; Tandan et al., 2017). Terapie je v této chvíli indikována u MuSK Ab+, když není efekt iniciální imunoterapie a u AChR Ab pozitivních refrakterních pacientů po selhání ostatní terapie (Týblová, 2023; Narayanaswami et al., 2021).

Další léčiva cílí na molekulu CD 20 se existují (ublituximab), některé jsou dokonce běžně používané, jako např. ocrelizumab a ofatumumab, ale zatím neprobíhají žádné další studie. Studie s protilátkou proti CD19 molekule **Inemibilizumabem**, fáze III, stále probíhá.

Nepřímo B lymfocyty ovlivňuje i IL-6, který má vliv na jejich diferenciaci. **Tocilizumab** a **satralizumab** jsou monoklonální protilátky proti receptoru pro IL-6. Již jsou v neurologii používány u neuromyelitis optica. K nežádoucím účinkům patří bolesti hlavy a kloubů, vyrážka apod.

Další terapie snižující aktivitu nebo počet B lymfocytů bude zmíněna jen v krátkosti. Buď je teprve ve fázi II (Mezagitamab – TAK-079) nebo dokonce u fáze II nedošlo ke statisticky

významnému zlepšení MG skóre oproti placebo (belimumab, iscalizumab) (Hewett et al., 2018). Některé léky vypadají stran účinku slibně, ale výzkum se pozastavil (bortezomid, telitacicept) (Schneider-Gold et al., 2017; Mantegazza et Antozzi, 2018).

Mezagitamab a daratumumab jsou monoklonální protilátky cílené proti CD38 molekule na plazmatických buňkách, proti CD40 působí **iscalizumab**.

Belimumab a telitacicept řadíme mezi monoklonální protilátky proti strukturám patřících do „rodiny“ TNF cytokinů („tumor necrosis factor“). Belimumab je protilátka proti BAFF (B-cell activating factor), telitacicept je inhibitor BlyS (BLymphocytes stimulator), což je jen jiný název pro BAFF. Tyto molekuly jako kostimulátory hrají úlohu v buněčném vývoji a přežití lymfocytů.

Bortezomid je inhibitor proteozomu, který poškozuje plazmatické B buňky narušením jejich homostázy hromaděním proteinu, což vede k apoptóze. Lék je používán k terapii mnohočetného myelomu. Použití léku je bohužel provázeno komplikacemi včetně neurotoxicity (polyneuropatie).

Bruton's tyrosine kináza (**tolebrutinib**) je důležitý faktor pro aktivaci a přežití B lymfocytů (Sánchez-Tejerina et al., 2022). Fáze III studie s tolebrutinibem byla ukončena předčasně. Souběžně prováděné studie u roztroušené sklerózy probíhají dále (clinicaltrials.gov).

Léčba cílená na T lymfocyty

Další novou výzvou jsou geneticky upravené T lymfocyty pacienta (Chen et al., 2019). Přidává se RNA chimerický antigenní receptor (CAR) nebo chimerický autoproti-látkový (autoantibody) receptor (CAAR) cílící proti určité molekule na povrchu buňky určené k destrukci. Chimerické antigenní receptory obvykle kombinují vazebné místo pro antigen z monoklonální protilátky s efektorovou funkcí T lymfocytů. Cílem

je eliminace buňky s příslušným antigenem. Např. v hematologii se používají CD19 specifické CAR-modifikované T lymfocyty, které se váží na B lymfocyty u hematologických onkologických onemocnění (Lysák, 2015). Lze očekávat cytokinovou reakci jako nežádoucí účinek. V současné době u pacientů s MG probíhají tři studie. CD 19 CAR-T fáze I u pacientů s refrakterní formou MG, MuSK-CAART pro MuSK Ab+ (Oh, O'Connor et Payne, 2020) a fáze II studie Descartes-08 (BCMA CART (B-cell maturation antigen)) (clinical.trials.gov).

Další léky

Ještě existují zmínky o zvažovaných studiích s cladribinem (nukleosidový analog deoxyadenosinu), CIC-1 (chloridový kanál) inhibitorem, tofacinitibem (anti-Janus tyrosine kináza), blinatumomabem (anti-CD19) a secukinabem (anti-IL17) (clinical.trials.gov; Menon et al., 2020).

Závěr

Výzkum nových léků u generalizované formy MG se posunul v posledních letech výrazně dopředu a je podpořen výsledky placebem kontrolovaných studií. Zatím se jejich bezpečnostní profil a rychle nastupující efekt zdá velmi slibný. Je otázkou, zda výhledově dojde k radikální změně strategie léčby u generalizované formy MG, včetně eliminace chronického podávání kortikoidů, jak tomu bylo např. u roztroušené sklerózy. Bohužel bude hodně záviset na ceně léku.

Práce byla podpořena projektem VFN v Praze MZ ČR-RVO-VFN64165, grantem VFN GIP-20-L-14-212, výzkumným programem Univerzity Karlovy: Cooperatio Neuroscience a projektem Národního ústavu pro neurologický výzkum (Program EXCELES, ID: LX22NPO5107) – Financováno Evropskou unií – Next Generation EU.

LITERATURA

- Alhaidar MK, Abumurad S, Soliven B, Rezania K. Current Treatment of Myasthenia Gravis. *J Clin Med*. 2022;11(6):1957. doi:10.3390/jcm11061597.
- Alabbad S, AlGaeed M, Sikorski P, Kaminski HJ. Monoclonal Antibody-Based Therapies for Myasthenia Gravis. *Bio-Drugs*. 2020;34(5):557-566. doi:10.1007/s40259-020-00443-w.
- Beecher G, Putko BN, Wagner AN, Siddiqi ZA. Therapies

- Directed Against B-Cells and Downstream Effectors in Generalized Autoimmune Myasthenia Gravis: Current Status. *Drugs*. 2019;79(4):353-364. doi:10.1007/s40265-019-1065-0.
- Bril V, Družďák A, Grosskreutz J, et al. Safety and efficacy of rozanolixizumab in patients with generalised myasthenia gravis (MycarinG): a randomised, double-blind, placebo-controlled, adaptive phase 3 study. *Lancet Neurol*. 2023;22(5):383-

394. doi:10.1016/S1474-4422(23)00077-7.

- Chen Y, Sun J, Liu H, et al. Immunotherapy Deriving from CAR-T Cell Treatment in Autoimmune Diseases. *J Immunol Res*. 2019;20195727516. doi:10.1155/2019/5727516.
- Devalaraja-Narashimha K, Huang C, Cao M, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pozelimab alone or in combination with cemdisiran in non-human primates. *PLoS*

► PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

NOVINKY V LÉČBĚ MYASTHENIA GRAVIS

One. 2022;17(6):e0269749. doi:10.1371/journal.pone.0269749.

7. Harris L, Allman PH, Sheffield R, Cutter G. Longitudinal Analysis of Disease Burden in Refractory and Nonrefractory Generalized Myasthenia Gravis in the United States. *J Clin Neuromuscul Dis.* 2020;22(1):11-21. doi:10.1097/CND.0000000000000301.

8. Hewett K, Sanders DB, Grove RA, et al. Randomized study of adjunctive belimumab in participants with generalized myasthenia gravis. *Neurology.* 2018;90(16):e1425-e1434. doi:10.1212/WNL.0000000000005323.

9. Howard J, Bril V, Vu T, et al. Efficacy, Safety, and Tolerability of Efgartigimod in Patients With Generalized Myasthenia Gravis: Analysis of the Phase 3 ADAPT Study (4520). *Neurology.* 2021;96(15 Supplement).

10. Howard JF, Bresch S, Genge A, et al. Safety and Efficacy of Zilucoplan in Patients with Generalised Myasthenia Gravis (RAISE): A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study. *The Lancet Neurology.* 2023;22(5):395-406. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(23\)00080-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(23)00080-7).

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

12. Jaretzki A, Barohn RJ, Ernstoff RM, et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Ann Thorac Surg.* 2000;70(1):16-23. doi:10.1212/wnl.55.1.16.

13. Lysák D. Imunoterapie pomocí CAR T-lymfocytů. *Onkologie.* 2015;9(1):13-18.

14. Mantegazza R, Antozzi C. When myasthenia gravis is deemed refractory: Clinical signposts and treatment strategies. *Ther Adv Neurol Disord.* 2018;11. doi:10.1177/1756285617749134.

15. McKeage K. Ravulizumab: First Global Approval. *Drugs.* 2019;79(3):347-352. doi:10.1007/s40265-019-01068-2.

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

17. Menon D, Bril V. Pharmacotherapy of Generalized Myasthenia Gravis with Special Emphasis on Newer Biologicals. *Drugs.* 2022;82(8):865-887. doi:10.1007/s40265-022-01726-y.

18. Murai H, Uzawa A, Suzuki Y, et al. Long-term efficacy and safety of eculizumab in Japanese patients with generalized myasthenia gravis: A subgroup analysis of the REGAIN open-label extension study. *J Neurol Sci.* 2019;407:116419. doi:10.1016/j.jns.2019.08.004.

19. Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, et al. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. *Neurology.* 2021;96(3):114-122. doi:10.1212/WNL.0000000000011124.

20. Ndegwa S, Mierzwiński-Urban M. Emerging Drugs for Generalized Myasthenia Gravis. *Can J Heal Technol.* 2022;2(2):114-122. doi:10.51731/cjht.2022.270.

21. Nowak RJ, Coffey CS, Goldstein JM, et al. Phase 2 Trial of Rituximab in Acetylcholine Receptor Antibody-Positive Generalized Myasthenia Gravis: The BeatMG Study. *Neurology.* 2022;98(4):e376-e389. doi:10.1212/WNL.0000000000013121.

22. Oh S, O'Connor K, Payne A. MuSK Chimeric Autoantibody

Receptor (CAAR) T Cells for Antigen-specific Cellular Immunotherapy of Myasthenia Gravis (2769). *Neurology.* 2020;94(15 Supplement).

23. Sánchez-Tejerina D, Sotoca J, Llauro A, et al. New Targeted Agents in Myasthenia Gravis and Future Therapeutic Strategies. *J Clin Med.* 2022;11(21):6394. doi:10.3390/jcm11216394.

24. Schneider-Gold C, Reinacher-Schick A, Ellrichmann G, Gold R. Bortezomib in severe MuSK-antibody positive myasthenia gravis: First clinical experience. *Ther Adv Neurol Disord.* 2017;10(10):339-341. doi:10.1177/1756285617721093.

25. SÚKL Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. Dostupné z: <https://prehledy.sukl.cz/>.

26. Tandan R, Hehir MK, Waheed W, Howard DB. Rituximab treatment of myasthenia gravis: A systematic review. *Muscle and Nerve.* 2017;56(2):185-196. doi:10.1002/mus.25597.

27. Tannemaat MR, Verschuuren JJGM. Emerging therapies for autoimmune myasthenia gravis: Towards treatment without corticosteroids. *Neuromuscul Disord.* 2020;30(2):111-119. doi:10.1016/j.nmd.2019.12.003.

28. Týblová M. Current and future therapeutic options for the treatment of the generalized form of myasthenia gravis. *Ces a Slov Neurol a Neurochir.* 2023;86(2):100-106. doi:10.48095/cc-snn2023100.

29. U.S. National Library of Medicine [online]. Dostupné z: <https://classic.clinicaltrials.gov/>.

30. Ward ES, Gelin D, Dreesen E, et al. Clinical Significance of Serum Albumin and Implications of FcRn Inhibitor Treatment in IgG-Mediated Autoimmune Disorders. *Front Immunol.* 2022;13(June):-13. doi:10.3389/fimmu.2022.892534.

Chcete číst aktuální články časopisu **Neurologie pro praxi ON-LINE?**

Řešením je ELEKTRONICKÉ PŘEDPLATNÉ

- na **www.neurologiepropraxi.cz** ČTĚTE IHNEDE v podobě listovačky či ve formátu PDF
- bez přihlášení/předplatného jsou články přístupné až po 1 roce
- 6 čísel/rok – 1008 Kč (vč. tematických příloh)

Objednávejte
v našem e-shopu →



www.solen.cz



15. valašsko-lašské neurologické symposium



3.–4. 11. 2023
Hotel Soláň, Karolinka

PROGRAM

PÁTEK 3. 11. 2023

17.00 Slavnostní zahájení

MUDr. Pavel Ressler, Ph.D., MUDr. Bohdan Křupka, Ph.D.

Blok I – odborní garanti MUDr. Pavel Ressler, Ph.D., MUDr. Bohdan Křupka, Ph.D.

- Pumpové systémy u Parkinsonovy nemoci – doc. MUDr. Marek Baláž, Ph.D.
- Hematologie pro neurology aneb když krev teče příliš hodně nebo příliš málo – MUDr. Jaromír Gumulec

SOBOTA 4. 11. 2023

Blok II – odborní garanti MUDr. Pavel Ressler, Ph.D., MUDr. Bohdan Křupka, Ph.D.

- Orofaciální rehabilitace – doc. MUDr. Petr Konečný, Ph.D.
- Spontánní intrakraniální hypotenze – MUDr. Hynek Lachmann, Ph.D.
- Nitrolební hypertenze – doc. MUDr. Radim Lipina, Ph.D., MUDr. Štefan Reguli
- Metastázy do mozku – nové paradigma z pohledu neurochirurga – MUDr. Štefan Reguli, doc. MUDr. Radim Lipina, Ph.D.

Blok III – odborní garanti MUDr. Pavel Ressler, Ph.D., MUDr. Bohdan Křupka, Ph.D.

- Křest knihy „Migréna – moderní diagnostika a léčba“
- Umělá inteligence v medicíně – prof. MUDr. David Školoudík, Ph.D.
- Co vše může nukleární medicína nabídnout neurologovi a ten se bojí zeptat – MUDr. Zuzana Balážová, Ph.D.
- Polyneuromyopatie kritického stavu – MUDr. Tomáš Gescheidt, Ph.D.
- Neuroborelióza – doc. MUDr. Lenka Krbková, Ph.D.

Workshop Migréna

- Aktivní účastníci – MUDr. Petra Mígalová, MUDr. Andrea Bártková, Ph.D., MUDr. Pavel Řehulka, Ph.D.

MÍSTO KONÁNÍ

Hotel Soláň

Bzové 339, 756 05 Karolinka



ODBORNÍ GARANTI AKCE

MUDr. Pavel Ressler, Ph.D.

MUDr. Bohdan Křupka, Ph.D.



POŘADATEL

Společnost SOLEN, s. r. o., ve spolupráci

s 1. neurologickou klinikou LF MU a FN u sv. Anny, Brno

REGISTRAČNÍ POPLATEK 2000 Kč

Doprovodný program 950 Kč

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

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



Více informací na www.vlns.cz →

Poruchy stability u pacientů s benigním paroxysmálním polohovým vertigem

doc. PhDr. Ondřej Čakrt, Ph.D.¹, doc. MUDr. Jaroslav Jeřábek, CSc.²

¹Klinika rehabilitace a tělovýchovného lékařství 2. LF UK a FN Motol, Praha

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

Benigní paroxysmální polohové vertigo (BPPV) je periferní vestibulární porucha, při které dochází k uvolnění otokoní z utrikulární makuly do chodbiček polokruhových kanálků. BPPV je nejčastějším onemocněním labyrintu vnitřního ucha v dospělém věku a je příčinou závratí až u jedné pětiny pacientů přicházejících k lékaři. U pacientů, kde v anamnéze nenajdeme předchozí poškození vnitřního ucha, označujeme BPPV jako idiopatické. Často však BPPV vzniká na terénu předchozího onemocnění labyrintu, tuto variantu označujeme jako sekundární. Pacienti si nejčastěji stěžují na epizody krátké rotační závratí, které se objevují po změně polohy hlavy, typicky při záklonu, uléhání či otáčení se v posteli. Některé studie z posledních let však ukazují, že pacienti s BPPV trpí poruchami stability stoje a chůze, které jsou přítomny i v období mezi záchvaty závratí. Tyto poruchy jsou detekovatelné přístrojovými metodami i klinickými testy. Podstatné však je, že úspěšná léčba BPPV pomocí repositionálních manévrů vede i k úpravě posturální instability.

Klíčová slova: závrať, stoj, chůze, instabilita, repositionální manévry.

Balance disorders in patients with benign paroxysmal positional vertigo

Benign paroxysmal positional vertigo (BPPV) is a peripheral vestibular disorder in which otoconia are released from the utricular macula into the semicircular canals. BPPV is the most common disorder of the inner ear in adult and is the cause of vertigo in up to one-fifth of patients presenting to a physician. In patients where there is no history of previous inner ear disease, we refer to BPPV as idiopathic. Often, however, BPPV arises on the terrain of previous labyrinthine disease; we refer to this variant as secondary. Patients most commonly complain of episodes of brief rotational vertigo that occur after a change in head position, typically when bending, lying down or turning over in bed. However, some studies in recent years have shown that patients with BPPV suffer from impairments in standing and walking stability that are also present in between episodes of vertigo. These disorders are detectable by instrumentation and clinical tests. Importantly, however, successful treatment of BPPV with canalith repositioning procedures also leads to improvement of postural instability.

Key words: vertigo, stance, gait, postural stability, canalith repositioning procedure.

Úvod

Z poruch vnitřního ucha způsobujících závratě, je benigní paroxysmální polohové vertigo (BPPV) nejčastější. První kazuistiku pacienta s BPPV publikoval v roce 1921 Robert Bárány (Bárány, 1921). Od té doby se měnil pohled jak na patofyziologii, tak léčbu tohoto onemocnění. Dostupná data ukazují, že BPPV je příčinou závratí až u jedné pětiny pacientů

přicházejících k lékaři se závratí (Zwergal et Dieterich, 2020). Jedná se o stav, který lze obvykle jednoduše rozpoznat a diagnostikovat z odebrané anamnézy a klinického vyšetření, jehož součástí jsou specifické provokační manévry. Více než 80 % pacientů lze snadno a úspěšně léčit pomocí repositionálních manévrů (Wolf et al., 1999). Méně známým faktem je, že pacienti s BPPV mohou mít v důsledku

onemocnění narušenou posturální stabilitu stoje a chůze. Porucha stability může negativně ovlivňovat řadu denních činností a v některých případech zvyšovat i riziko pádu (Cohen-Shwartz et al., 2020).

Anatomie a fyziologie

Vestibulární systém monitoruje polohu hlavy a její pohyb v prostoru pomocí recepto-



doc. PhDr. Ondřej Čakrt, Ph.D.
Klinika rehabilitace a tělovýchovného lékařství 2. LF UK a FN Motol, Praha
ondrej.cakrt@lf2.cuni.cz

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(4):294-298
Článek přijat redakcí: 6. 6. 2023
Článek přijat k publikaci: 10. 8. 2023

rů detekujících úhlové a lineární zrychlení. Tři páry polokruhových kanálků vnitřního ucha, které mají vůči sobě ortogonální umístění snímají úhlové zrychlení. Kanálky jsou vyplněny endolymfou a na jejich bázi se nachází rozšíření označované jako ampula. Ta obsahuje kupulu – gelovitou hmotu, připojenou k polarizovaným vláskovým buňkám. Kupula má stejnou hustotu jako okolní endolymfa a tvoří nepropustnou bariéru vyplňující celé lumen ampuly. Vychýlení kupuly způsobuje pohyb vláskových buněk vedoucí k jejich excitaci nebo inhibici. Ve vertikálních polokruhových kanálkách je vychýlení kupuly ampulofugálním směrem (směr od ampuly) stimulační, vychýlení kupuly směrem ampulopetálním (k ampule) je inhibiční. V případě laterálních (horizontálních) kanálků je tomu naopak. Při BPPV způsobuje stimulace polokruhového kanálku typický nystagmus, který je charakterizovaný pomalou a rychlou složkou. Směr nystagmu určujeme podle směru rychlé fáze. Může mít horizontální, vertikální nebo rotační směr či jejich kombinaci. U BPPV užíváme také pojmy geotropní nystagmus – bije směrem k zemi – a apogeotropní nystagmus – bijící vzhůru.

Mechanismus vzniku

BPPV může postihnout každý ze tří polokruhových kanálků, ačkoli postižení předního kanálku bývá vzácné. Existují přesvědčivé důkazy o tom, že ve většině případů způsobují BPPV volně plovoucí částice pohybující se v endolymfě polokruhového kanálku. Patologické nálezy naznačují, že tyto částice jsou otokonie dislokované z otolitové membrány v utrikulární makule. V tomto případě hovoříme o tzv. kanalolitiáze, tento fenomén byl popsán in vivo Parnesem a McClurem v roce 1992 (Parnes et McClur, 1992). Otokonie, které jsou těžší než endolymfa, se typicky usazují v zadním polokruhovém kanálku a způsobují jeho citlivost na změnu polohy hlavy v gravitačním poli. Méně často se otokonie přichytí ke kupule polokruhového kanálku, zde jde o tzv. kupulolitiázu, kterou poprvé popsal Schuknecht v roce 1967 (Schuknecht, 1967).

Epidemiologie

BPPV je nejčastější poruchou periferního vestibulárního systému. Některé studie

odhadují výskyt 10 až 17 případů na 100 000 obyvatel ročně, i když je pravděpodobné, že jde o podhodnocený údaj, protože většina případů BPPV spontánně odezní. Několik studií naznačuje vyšší výskyt u žen. Věk nástupu je nejčastěji mezi pátou a sedmou dekadou života. Ve většině případů se BPPV vyskytuje izolovaně a označuje se jako primární či idiopatické. Tento typ představuje přibližně 50–70 % případů. Nejčastější příčinou sekundárního BPPV je úraz hlavy, prodělaná vestibulární neuronitis či Ménièreova choroba (Fife et Giza, 2013).

BPPV zadního kanálku

BPPV postihuje nejčastěji zadní polokruhový kanálek a ve většině případů se jedná o kanalolitiázu. Důvodem je, že částice otokonií, které jsou těžší než endolymfa, mají tendenci sedimentovat do zadního kanálku, který je uložen nejnižší, a to pokud se nachází ve vzpřímené poloze i vleže na zádech. Jakmile se otokonie dostanou do zadního kanálku, kupulární bariéra zabraňuje jejich pohybu do utrikulu. Proto se částice stávají „uvězněnými“ a zpět do utrikulu se mohou dostat pouze tou částí kanálku, kde není ampula (přes *crus communis*). Mechanismus, kterým kanalolitiáza způsobuje nystagmus v zadním polokruhovém kanálku, popsal John Epley (Epley, 1992). Částice se musí v kanálku nahromadit do „kritické hmotnosti“, kdy jejich pohyb překoná odpor endolymfy, což vede k vychýlení kupuly a stimulaci receptorů. Doba, za kterou k tomu dojde, a setrvačnost pohybu částic vysvětlují latenci nystagmu a délku jeho trvání pozorovanou během vyšetření. V provokační poloze na zádech s hlavou v záklonu a otočenou o 45° k postiženému uchu (Dix-Hallpike test) se otokonie v kanálku vzdalují od kupuly a vyvolávají tím ampulofugální vychýlení kupuly. Ve vertikálních kanálkách vyvolává ampulofugální výchylka excitační reakci. Při postižení zadního kanálku způsobuje pohyb endolymfy náhlý nástup závratí a typický k čelu bijící nystagmus s torzní složkou. V poloze s hlavou otočenou vlevo (stimulace levého zadního kanálku) bije rychlá složka nystagmu z pohledu vyšetřujícího ve směru hodinových ručiček, naopak při otočení hlavy doprava (stimulace pravého zadního kanálku) je výsledkem nystagmus proti

směru hodinových ručiček. Směr nystagmu odpovídá propojení jednotlivých kanálků na korespondující okohybné svaly. Nystagmus má omezené trvání, protože pohyb endolymfy ustane, když hmota otokoní v kanálku dosáhne nejnižší pozice a kupula se vrátí do neutrální polohy. Když pacienta vrátíme do vzpřímené polohy, směr nystagmu se otáčí, protože se hmota otokoní pohybuje v opačném směru. Intenzita reakce se opakováním snižuje, což je způsobeno rozptýlením (disperzí) částic, které se rozptýlí v kanálku a stanou se méně účinnými při vytváření odporu endolymfy a vychýlení kupuly (Baloh et al., 1987).

BPPV laterálního (horizontálního) kanálku

Ačkoli BPPV nejčastěji postihuje zadní polokruhový kanálek, existují studie, které uvádějí, že až 30 % pacientů může mít postižení laterálního kanálku. Tato varianta častěji spontánně remituje, což může ovlivňovat i počty zachycených pacientů. Tato skutečnost je pochopitelná, když vezmeme v úvahu polohu jednotlivých kanálků. Zadní kanálek je orientován dolů a na svém kratším konci má bariéru tvořenou kupulou. Částice, které se do kanálku dostanou, se v něm v podstatě zachytí. Naproti tomu laterální kanálek se svažuje dorzálním směrem a má kupulární bariéru na svém horním konci. Proto mají volně plovoucí částice v laterálním kanálku tendenci vrátit zpět do utrikulu v důsledku přirozených pohybů hlavy a gravitace. U BPPV laterálního kanálku se částice nejčastěji nacházejí v dlouhém raménku kanálku relativně daleko od ampuly. Pokud pacient ležící v supinální poloze otočí hlavu směrem k postiženému uchu, částice vytvoří ampulopetální tok endolymfy, který je v laterálním kanálku stimulační. Bude přítomen geotropní nystagmus (rychlá fáze směrem k zemi). Pokud se pacient otočí ke zdravému uchu, částice vytvoří inhibiční, ampulofugální tok endolymfy – nystagmus bude v opačném směru, stále se bude jednat o geotropní nystagmus. Stimulace receptorů vždy vytváří větší odezvu než jejich inhibice, proto směr natočení hlavy, který vytváří silnější odezvu (tj. stimulační odezvu), představuje při geotropním nystagmu postiženou stranu. Předpokládá se, že u BPPV laterálního kanálku může vzniknout

poměrně často kupulolitiáza. Při této variantě částice ulpívají na kupule a závrať je často velmi intenzivní a může i přetrvávat, pokud je hlava v provokační poloze. Při natočení hlavy pacienta k postižené straně dojde k ampulofugálnímu vychýlení kupuly (inhibici), která způsobí apogeotropní nystagmus. Při otočení hlavy na opačnou stranu dojde k ampulopetálnímu vychýlení (stimulaci), což má za následek silnější apogeotropní nystagmus. Proto otočení hlavy na zdravé ucho vyvolá silnější reakci. Apogeotropní nystagmus je přítomen přibližně u 27 % pacientů s BPPV laterálního kanálku (Uno et al., 2001).

Diagnostika

Pacienti často popisují náhlé silné záchvaty rotační závrať, která je vyvolána určitými polohami a pohyby hlavou. Mezi nejčastější provokační pohyby patří otáčení se v posteli, záklon hlavy při pohledu vzhůru nebo předklon. Pacienti jsou zpravidla schopni určit postižené ucho podle směru pohybu, který vyvolává většinu záchvatů (např. když se závrať v posteli objevuje jen při přetočení doprava, ale ne doleva). Studie Kentaly a Pyykka uvádí, že 80 % pacientů mívá rotační závrať a 47 % má pocit houpání (Kentala et Pyykko, 2000). Záchvaty závratí trvají obvykle méně než 45 sekund. Někteří pacienti však popisují trvání i několik minut. Důvodem této odchylky může být strach spojený s intenzivní závratí spolu s nauzeou a poruchou rovnováhy, které mohou následovat po záchvatu. Záchvaty závratí se objevují v epizodách, pacienti mohou mít několik záchvatů týdně nebo i v průběhu jednoho dne, jsou však vždy vyvolané konkrétní polohou hlavy. Kromě závratí si mnoho pacientů stěžuje i na pocit plavání v prostoru, nevolnost, poruchu stability. V některých případech i na zvýšenou citlivost při pohybech hlavy do všech směrů. Mnoho pacientů je také extrémně úzkostných, a to ze dvou důvodů. Někteří se obávají, že příznaky mohou představovat jiné závažné onemocnění (CMP, nádorové onemocnění). Pro jiné mohou být příznaky natolik znepokojující, že se snaží zcela vyhnout určitým pohybům nebo činnostem, které je vyvolávají. Jak již název onemocnění napovídá, závrať není u BPPV nebezpečná. V určitých situacích se však může nebezpečnou stát. Například malíř, který se

podívá nahoru z žebříku, může náhle dostat závrať a ztratit rovnováhu, čímž riskuje pád. Totéž by platilo pro potápěče pod vodou, kteří by mohli být velmi dezorientovaní. Většina lidí s BPPV může bezpečně řídit auto, pokud si dávají pozor, aby při kontrole mrtvého úhlu nenakláněli hlavu dozadu. Přestože 50–70 % BPPV je idiopatických (bez identifikovatelné příčiny), je třeba zjistit možné sekundární příčiny (Fife et Giza, 2013).

Provokační manévry

Použití Dix-Hallpikeova manévru k diagnostice postižení zadního kanálu bylo poprvé popsáno v roce 1952 (Dix et Hallpike, 1952). Při tomto vyšetření pacienta posadíme na lehátko, nohy má natažené před sebe, hlavu mu otočíme 45 stupňů na stranu předpokládaného postiženého labyrintu. Uchopíme hlavu pacienta a rychle ho položíme v této poloze na znak s mírně zakloněnou hlavou. Po spuštění hlavy se dostavuje typický nystagmus s krátkou latencí (1–5 sekund) a omezeným trváním < 30 sekund. Když jsou oči ve střední poloze, má nystagmus vertikální směr, rychlá fáze bije k čelu. Je zde patrná také torzní složka, kdy horní pól oka bije směrem k postiženému uchu. Směr nystagmu se otočí, když je pacient uveden zpět do vzpřímené polohy. Nystagmus se zpravidla při opakovaném testování zmírní. Spolu s nystagmem pacient popisuje závrať, jejíž intenzita koreluje s intenzitou nystagmu.

Testování BPPV laterálního kanálu se provádí tak, že se pacient položí na záda a poté jeho hlavu rychle otočíme do strany. Vzniká čistě horizontální nystagmus, který je ve většině případů geotropní (rychlá komponenta bije směrem zemi). Nystagmus u BPPV laterálního kanálku má kratší latenci a silnější intenzitu, při udržování provokační polohy nemusí dojít k jeho vyčerpání (Uno et al., 2001).

U pacienta s BPPV není nutné indikovat zobrazovací vyšetření ani laboratorní testy, kterými lze hodnotit funkci labyrintu vnitřního ucha (elektronystagmografie, video head impulse test, vestibulární evokované myogenní potenciály). Tato vyšetření nejsou pro stanovení diagnózy přínosná, přestože existují studie, které popisují např. abnormity v reaktivitě vestibulo-okulárního reflexu (Elsherif et al., 2021).

Pro úplnost je nutné uvést, že BPPV je pouze jedním z mnoha onemocnění způsobujících epizodickou závrať, leč nejčastějším. Podle přítomnosti vyvolávající příčiny se epizodické závratě dělí na spontánní a vyvolané (Muncie et al., 2017). Spontánní epizodické závratě mohou mít periferní příčinu, jakou je např. porucha homeostázy tekutin vnitřního ucha u Ménièreovy choroby nebo neurovaskulární konflikt v případě vestibulární paroxysmie. Spontánní závratě s centrální příčinou mohou být vyvolány tranzitorním ischemickým postižením centrálních vestibulárních struktur. Zdaleka nejčastější příčinou je pak vestibulární migréna. V diferenciálně diagnostické rozvaze nesmíme zapomenout na centrální polohové paroxysmální vertigo. Každá polohová závrať s nystagmem, který nesplňuje kritéria BPPV pro vybraný polokruhový kanálek, by měla být podezřívá z centrální příčiny (Sivák, 2017).

Poruchy stability

Zajištění posturální stability je dynamický proces, který je závislý na neustálém přísunu smyslových vjemů z vestibulárního, somatosenzorického a zrakového systému. Porucha jakéhokoliv z uvedených systémů, ať již na receptorové úrovni, úrovni aferentních drah, nebo struktur CNS zajišťujících multisenzorickou integraci, může způsobit narušení posturální stability (Valkovič, 2008). Na základě popsané patofyziologie BPPV se očekává, že pacienti s tímto problémem budou mezi epizodami závratí zcela bez obtíží. Lékaři a fyzioterapeuti se však setkávají s mnoha pacienty, kteří si stěžují na pocity nejistoty a nestability i v době mezi epizodami závratí. Přestože problémy se stabilitou stoje a chůze jsou u pacientů s BPPV často přehlíženy, přibývá důkazů, že pacienti s tímto onemocněním mají skutečně deficit v kontrole posturální stability (Clebsoy et al., 2008). Poruchy jsou detekovatelné nejen posturografickým vyšetřením či laboratorní analýzou chůze, ale i některými klinickými testy (Chang et al., 2006). Analýza posturografických dat pacientů s BPPV zadního kanálku ukazuje významné zvýšení posturálních výchylek těla v laterálním i předozadním směru při stoji s otevřenými a zavřenými očima. Kromě toho byly zaznamenány zvýšené posturální výchylky i při stoji s pozmě-

AKUTNÍ I CHRONICKÁ LÉČBA RŮZNÝCH FOREM VESTIBULÁRNÍHO VERTIGA¹

Betaserc nemá žádné preskripční omezení,
není omezen specializací lékaře!



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 nauzeou 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, Baldoyle 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 poslední revize textu:** 14. 6. 2022. **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).**

Literatura: 1. Šramková I. Skúsenosti s betahistínom v liečbe závratoých stavov (retrospektívne sledovanie). Nové trendy v liečbe vestibulárního vertiga. Súč Klin Pr 2007; 1: 23-29.

BET-2023-0308

něnou proprioceptivní zpětnou vazbou (stoji na pěnové podložce) (Giacomini et al., 2002). Zajímavé je, že pacienti s BPPV laterálního kanálu problémy s rovnováhou při stoji nemají (Clebisoy et al., 2008). Důležitou skutečností je, že se instabilita v různé míře upravuje po úspěšné léčbě reпозиčními manévry. Dynamika chůze u pacientů s BPPV byla zkoumána jen v několika studiích. Cílem bylo zjistit, jestli BPPV způsobuje poruchu chůze a zda může léčba reпозиčními manévry parametry chůze ovlivnit. 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). Studie srovnávající rychlost tandemové chůze u pacientů před a po provedení reпозиčního manévru prokázala po léčbě reпозиčními manévry zrychlení chůze.

Tandemová chůze (chodidla jsou při chůzi kladena pata-špička do přímé linie) je však velmi náročná na udržování stability a není ji možné vyšetřit u všech pacientů. V některých studiích bylo prokázáno, že u seniorů s BPPV dochází k častějšímu výskytu pádů. Seniori s BPPV mají také větší pravděpodobnost, že utrpí závažná zranění v důsledku pádů ve srovnání s mladšími jedinci. Oghalai také uvádí, že pacienti s diagnostikovaným BPPV uváděli v dotazníkovém šetření více obav z pádů, což snižuje skóre při hodnocení aktivit denního života (Oghalai et al., 2000). Na základě dostupných studií se zdá, že pozitivní vliv reпозиčních manévru není pouze v jejich aktuálním dopadu na redukci záchvatů polohové závratí, ale dochází také ke zlepšení stability stoje a chůze, což může zásadním způsobem ovlivňovat kvalitu života nemocných a redukovat riziko pádu (Pauwels et al., 2023).

Na druhou stranu je nutné si uvědomit, že řada pacientů může mít spolu s BPPV i jiná přidružená onemocnění ovlivňující stabilitu – např. starší pacienti s presbyvertigem, pacienti s neuropatií, nebo pacienti se „sekundárním“ BPPV. V těchto případech bude vliv reпозиčních manévru na zlepšení stability stoje a chůze limitován.

Závěry

Pacienti s BPPV mají v anamnéze krátkou, epizodickou, polohou vyvolanou závrat s charakteristickými příznaky. Novým poznatkem je, že pacienti s BPPV mají také narušenou stabilitu stoje a chůze, což zásadním způsobem ovlivňuje kvalitu života a v některých případech to může zvyšovat riziko pádu. Úspěšná léčba reпозиčními manévry vede nejen k odstranění závratí, ale má i pozitivní vliv na úpravu stability stoje a chůze.

LITERATURA

- Baloh RW, Honrubia V, Jacobson K. Benign positional vertigo: clinical and oculographic features in 240 cases. *Neurology*. 1987;37(3):371-378. doi:10.1212/wnl.37.3.37.1.
- Bárány R. Diagnose von Krankheitserscheinungen in Bereichen des Otolithenapparates. *Acta Otolaryngol (Stockh)*. 1921;2:434-7. doi: 10.3109/00016482009123103.
- Clebisoy N, Bayam E, Güleç F, et al. Balance in posterior and horizontal canal type benign paroxysmal positional vertigo before and after canalith repositioning maneuvers. *Gait Posture*. 2009;29(3):520-523. doi:10.1016/j.gaitpost.2008.12.002.
- Chang WC, Hsu LC, Yang YR, Wang RY. Balance ability in patients with benign paroxysmal positional vertigo. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;135(4):534-540. doi:10.1016/j.otohns.2005.10.001.
- Cohen-Shwartz Y, Nechemya Y, Kalron A. Canalith repositioning procedure improves gait and static balance in people with posterior semicircular canal benign paroxysmal positional vertigo. *J Vestib Res*. 2020;30(5):335-343. doi:10.3233/VES-200713.
- Dix MR, Hallpike CS. The pathology symptomatology and diagnosis of certain common disorders of the vestibular system. *Proc R Soc Med*. 1952;45(6):341-354.
- Elsherif M, Eldeeb D, Eldeeb M. Clinical significance of video head impulse test in benign paroxysmal positional vertigo: a meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2021;278(12):4645-4651. doi:10.1007/s00405-021-06832-3.
- Epley JM. The canalith repositioning procedure: for treatment of benign paroxysmal positional vertigo. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1992;107(3):399-404. doi:10.1177/019459989210700310.
- Fife TD, Giza C. Posttraumatic vertigo and dizziness. *Semin Neurol*. 2013;33(3):238-243. doi:10.1055/s-0033-1354599.
- Giacomini PG, Alessandrini M, Magrini A. Long-term postural abnormalities in benign paroxysmal positional vertigo. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2002;64(4):237-241. doi:10.1159/000064130.
- Kentala E, Pyykkö I. Vertigo in patients with benign paroxysmal positional vertigo. *Acta Otolaryngol Suppl*. 2000;543:20-22. doi:10.1080/000164800453847.
- Lim YH, Kang K, Lee HW, et al. Gait in Benign Paroxysmal Positional Vertigo. *Front Neurol*. 2021;12:633393. Published 2021 Feb 12. doi:10.3389/fneur.2021.633393.
- Muncie HL, Sirmans SM, James E. Dizziness: Approach to Evaluation and Management. *Am Fam Physician*. 2017;95(3):154-162.
- Oghalai JS, Manolidis S, Barth JL, et al. Unrecognized benign paroxysmal positional vertigo in elderly patients. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000;122(5):630-634. doi:10.1016/S0194-5998(00)70187-2.
- Pauwels S, Casters L, Lemkens N, et al. Gait and Falls in Benign Paroxysmal Positional Vertigo: A Systematic Review and Meta-analysis [published online ahead of print, 2023 Mar 8]. *J Neurol Phys Ther*. 2023;10.1097/NPT.0000000000000438. doi:10.1097/NPT.0000000000000438.
- Parnes LS, McClure JA. Free-floating endolymph particles: a new operative finding during posterior semicircular canal occlusion. *Laryngoscope*. 1992;102(9):988-992. doi:10.1288/00005537-199209000-00006
- Schuknecht HF. Cupulolithiasis. *Arch Otolaryngol*. 1969;90(6):765-778. doi:10.1001/archotol.1969.00770030767020.
- Sivák Š. Epizodické závraty. *Neurol. praxi*. 2017;18(3):156-160.
- Uno A, Moriwaki K, Kato T, et al. Nihon Jibiinkoka Gakkaikai Kaiho. 2001;104(1):9-16. doi:10.3950/jibiinkoka.104.9.
- Zwergal A, Dieterich M. Vertigo and dizziness in the emergency room. *Curr Opin Neurol*. 2020;33(1):117-125. doi:10.1097/WCO.0000000000000769.
- Valkovič P. Praktický přístup k problematice závratů. *Via pract*. 2008; 5(54): 30-35.
- Wolf JS, Boyev KP, Manokev BJ, Mattox DE. Success of the modified Epley maneuver in treating benign paroxysmal positional vertigo. *Laryngoscope*. 1999;109(6):900-903. doi:10.1097/00005537-199906000-00011.

35. český a slovenský epileptologický sjezd

69. český a slovenský sjezd klinické neurofyzologie

9.–10. 11. 2023 | Courtyard by Marriott Brno

PŘEDSEDA SJEZDŮ

- prof. MUDr. Milan Brázdil, Ph.D.

ODBORNÁ GARANCE

- Česká liga proti epilepsii
- Slovenská liga proti epilepsii
- Česká společnost pro klinickou neurofyzologii ČLS JEP

REGISTRAČNÍ POPLATEK

- od 1. 9. 2023: 3 500 Kč
- při registraci na místě: 3 500 Kč

POŘADATEL

- SOLEN, s. r. o., ve spolupráci s I. neurologickou klinikou FN u sv. Anny, Brno

AKREDITACE

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

- Registraci a nejaktuálnější informace naleznete na www.sjezdbрно.cz



Milé kolegyně a milí kolegové!

V hotelu Courtyard by Marriott v Brně se ve dnech 9. a 10. listopadu 2023 bude konat 35. ročník Českého a slovenského epileptologického sjezdu a paralelně s ním 69. český a slovenský sjezd klinické neurofyzologie.

Jménem České ligy proti epilepsii a České společnosti pro klinickou neurofyzologii ČLS JEP si Vás srdečně dovoluujeme pozvat k účasti.

Připravujeme pro Vás zajímavý program v rámci čtyř hlavních dynamických a recentních epileptologických témat, kterými jsou:

- Epileptochirurgie
- Epileptogenetika
- Protizáchvatová medikace
- Co nového přinesl výzkum v epileptologii?

Již tradičně proběhne v rámci epileptologického sjezdu oblíbený Klub epileptických záchvatů, sekce věnovaná využití umělé inteligence v epileptologii, pracovní workshop, v němž se pod vedením doc. Paila společně se členy výboru ČLPE pokusíme nalézt konsensus stran informování o riziku SUDEP a v neposlední řadě plánujeme i symposia zaměřená na nové protizáchvatové léky či speciální symposium Centra pro epilepsie Brno ke 30. výročí od jeho založení. Jak je z uvedeného patrné, maximálně se vynasnažíme vytvořit program vysoce atraktivní pro všechny. Pro ty, kteří se s pacienty s epilepsií setkávají v běžných nebo specializovaných ambulancích, ale rovněž pro ty, pro které je epilepsie oblastí výzkumu. Máme v úmyslu i ty nejnovější poznatky a vědecké výsledky ve světě i v naší republice prezentovat tak, aby to bylo v kontextu praxe a zajímavé i přínosné pro všechny účastníky. Z výše uvedeného je zřejmé, že vytvoříme vyvážený doškolovací i vědecký program, kde si každý najde v rámci oblastí svého zájmu to pravé.

Paralelní přiřazení Neurofyzilogického sjezdu a zorganizování brněnského „dvojsjezdu“ má svoje racionální opodstatnění, přičemž i v této části plánované akce již teď činíme vše pro sestavení atraktivního programu se zařazením bloků přednášek z tradičních elektrofyziologických oblastí (jako jsou EEG a evokované potenciály, či EMG), ale i dvou bloků sekce funkčního mapování mozku (HUBRAM) a další. A jak se již stalo v posledních letech dobrým zvykem, proběhnou i v Brně čistě edukační Neurofyzilogické školy (vždy v ranních hodinách po oba kongresové dny).

Je zvykem, že v průběhu kongresů probíhá řada přátelských i pracovních setkání a diskuzí. Jsme si jisti, že příjemné a funkční prostředí hotelu Courtyard by Marriott v Brně Vám k tomu poskytne dostatek vhodných míst i zákoutí. Konečně další výbornou příležitostí pro relaxaci, ale i „networking“, bude společenský večer organizovaný společně pro obě akce.

Doufáme, že získáte zcela nové poznatky, utřídíte si ty předchozí a prožijete příjemné chvíle během doprovodného společenského programu. Věříme pevně, že osvěžení a nové znalosti Vám poskytnou jistotu a komfort pro Vaši další práci.

Tak tedy v listopadu v Brně!

doc. MUDr. Hana Ošlejšková, Ph.D.
Předsedkyně České ligy proti epilepsii

prof. MUDr. Milan Brázdil, Ph.D., FRCP
Předseda ČSKN ČLS JEP a předseda sjezdů

Současná doporučení pro využití MR u onemocnění roztroušené sklerózy v klinické praxi

prof. MUDr. Manuela Vaněčková, Ph.D.¹, doc. MUDr. Dana Horáková, Ph.D.²

¹Oddělení MR, Radiodiagnostická klinika, Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta a VFN v Praze

²Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd, Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta a VFN v Praze

Cílem článku je ukázat aktuální mezinárodní doporučení, která jsou zaměřena na co nejčasnější diagnostiku roztroušené sklerózy (RS), vyhodnocení negativních prognostických markerů a optimalizaci monitorace za účelem časně detekce pacientů s nedostatečnou odpovědí na léčbu.

Je prezentován bazální diagnostický protokol, který splňuje nároky na co nejčasnější diagnostiku, tedy vysokou senzitivitu, zároveň však umožňuje i odlišení jiných onemocnění v rámci diferenciální diagnostiky. Krátce jsou zmíněny doplňující sekvence, které jsou doporučovány ve specifických případech. Je uveden interval a modifikace protokolu v následujících MR kontrolách, když nejsou splněny podmínky pro diagnózu. Hlavní změnou je, že diagnostický protokol zahrnuje nejen vyšetření mozku, ale i míchy. Pro monitoraci v klinické praxi je uveden základní sledovací protokol a intervaly vyšetření. Je diskutováno vyšetření s podáním kontrastní látky – kde je nezbytné, kdy je ke zvážení a kdy je doporučeno nativní vyšetření s pečlivým vyhodnocením MR aktivních ložisek. Nedílnou součástí doporučení pro využití MR u RS je i standardizace vyhodnocení tak, aby vyhodnocení bylo srozumitelné, porovnatelné napříč RS centry v České republice, což umožní i možnost sběru dat v rámci národního registru. V závěru je krátce zmíněna i bezpečnostní monitorace.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, magnetická rezonance, protokol, diagnostika, monitorace.

Current recommendations for the use of MR in multiple sclerosis in clinical practice

The article presents basic imaging protocols for diagnosis and monitoring in clinical practice. A basic protocol that meets the requirements for the earliest possible diagnosis is presented, therefore, high sensitivity, but it also allows differentiation of other diseases in the differential diagnosis. Additional sequences, which are recommended in specific cases, are briefly mentioned as well. The interval and modification of the protocol in subsequent MRI is when the conditions for diagnosis are not fulfilled. The main change is that the diagnostic protocol includes not only brain but also spinal cord examination. For monitoring in clinical practice, a basic follow-up protocol and examination intervals are given. Examination with contrast agent is discussed where necessary, it is being considered when a native examination with careful MRI evaluation of active lesion is recommended. An integral part of the recommendations for the use of MRI in multiple sclerosis is the standardization of the evaluation, so that the evaluation is understandable and comparable across MS centers in the Czech Republic, which will also allow the possibility of data collection within a national registry. Finally, we will briefly mention safety monitoring.

Key words: multiple sclerosis, magnetic resonance imaging, protocol, diagnostics, monitoring.

Úvod

Klinické fenotypy roztroušené sklerózy (RS) zahrnují širokou škálu neurologických

příznaků, které vznikají v důsledku poškození mozku a míchy. U roztroušené sklerózy je projev onemocnění nespecifický a často

je subklinický. Proto může být diagnostika a monitorace RS obtížná. To vedlo k hledání specifických a dostatečně citlivých biomar-



prof. MUDr. Manuela Vaněčková, Ph.D.

Oddělení MR, Radiodiagnostická klinika, Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta a VFN v Praze
manuela.vaneckova@vfn.cz

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(4):300-308

Článek přijat redakcí: 21. 2. 2023

Článek přijat k publikaci: 8. 4. 2023

kerů pro toto onemocnění. Mezi různými paraklinickými vyšetřeními je v současné době nejpoužívanějším nástrojem pro diagnostiku, predikci a sledování aktivity onemocnění a sledování bezpečnosti léků MR zobrazení (Barkhof, 1999; Brownlee et al., 2017).

Diagnostická kritéria pro onemocnění RS kombinují klinické, MR a laboratorní nálezy. MR zobrazení má jednu z nejdůležitějších rolí, radiologický obraz může být pro diagnózu RS specifitější než ostatní klinické nebo laboratorní nálezy, hraje tak v diagnostice zásadní roli (Filippi et al., 2012). U RS v MR obraze detekujeme demyelinizační léze v mozku a míše. Ačkoli léze centrálního nervového systému (CNS) u RS představují heterogenní a dynamickou skupinu ložiskových mozkových patologií od edému a zánětu až po demyelinizaci, gliózu a axonální ztrátu, je všeobecný konsensus, že jsou neurozánětlivého původu (Fisher et al., 2015).

MR v diagnostice

Cílem MR je co nejrychleji diagnostikovat onemocnění. Protokol by měl být maximálně senzitivní, ale i dostatečně specifický, což může být někdy problém. Měli bychom mít stále na paměti, že MR je pouze podpůrná metoda, jejíž implementací došlo ke zrychlení diagnostiky, ale má i svá omezení a řada jiných onemocnění postihujících bílou hmotu může splnit MR kritéria v rámci revidovaných McDonaldových kritérií pro RS (Thompson et al., 2018). Tedy diagnostický protokol by měl umožnit co nejrychlejší splnění platných diagnostických kritérií (revidovaná McDonaldova kritéria z roku 2017 (Thompson et al., 2018)) a zároveň umožnit vyjádřit se k charakteristice nálezu, zvláště se zaměřit na typické znaky pro RS. MR protokol by neměl být neúměrně dlouhý, aby byl použitelný v běžné klinické praxi.

Protokol můžeme rozdělit na základní minimální protokol a dále na protokol rozšířený, pro jehož použití by měla být domluva mezi klinickým lékařem a radiologem. Novinkou oproti dřívějším doporučením je, že součástí prvního diagnostického vyšetření je i MR míchy, ideálně v celém rozsahu. Pokud to není z časových důvodů možné, alespoň po obrátlová těla Th4–5 (Gass et al., 2015; Wattjes et al.,

2021). Pro MR mozku je doporučen MR přístroj o síle 3 T, pro zobrazení míchy není preference oproti 1,5 T (Rovira et al., 2015; Wattjes et al., 2021).

Pokud nejsou splněna kritéria při diagnostické MR, kontrolní vyšetření se provádí za 6–12 měsíců. Při kontrolním vyšetření již není nutné podávat kontrastní látku (aktivita se prokáže objevením nového ložiska v T2 váženém obraze), ani provádět vyšetření míchy. Toto platí jak pro klinicky izolovaný syndrom (CIS), tak i pro radiologicky izolovaný syndrom (RIS) (Wattjes et al., 2021).

Základní protokol (Tab. 1)

Mozek

- 3D FLAIR v sagitální rovině – nejdůležitější sekvence (s rekonstrukcemi v transverzální rovině sklopené dle corpus callosum, možné i s potlačením tuku) T2 vážený obraz v transverzální rovině (turbo spin echo (TSE) nebo fast spin echo (FSE)), tloušťka řezu menší nebo rovna 3 mm, bez mezer, když nelze provést 3D FLAIR, potom provést FLAIR v sagitální i transverzální rovině.
- Postkontrastní T1 vážený obraz v transverzální rovině nebo 3D (klíčový je interval od aplikace kontrastní látky a začátku skenování v intervalu 5–10 minut, tak aby byla maximální detekce enhancementu).

Pro zrychlení vyšetření lze sekvence FLAIR a T2 vážený obraz provádět postkontrastně, aby se neprodlužoval celkový čas vyšetření a dodržel se interval postkontrastního skenování (Vaněčková et al., 2022).

Mícha

- Dvě sekvence ze tří navrhovaných: T2 vážený obraz, protondenitně vážené zobrazení nebo T2 vážený obraz s potlačením tuku technikou STIR. Všechny sekvence v sagitální rovině, s tloušťkou maximálně 3 mm bez mezer.
- Postkontrastní T1 vážený obraz v sagitální rovině, vzhledem k aplikaci KL v diagnostickém protokolu pro zobrazení mozku, doplnit i postkontrastní vyšetření v oblasti míchy, i když přítomnost intramedulár-

ních enhancujících ložisek je řádově menší (Wattjes et al., 2015; Wattjes et al., 2021).

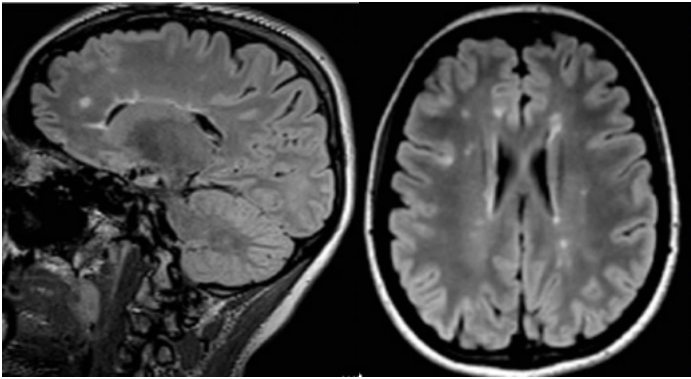
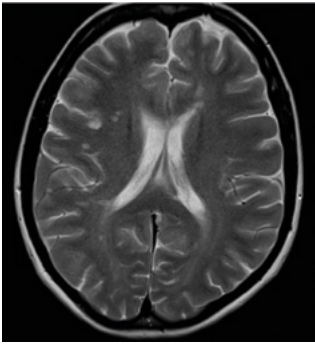
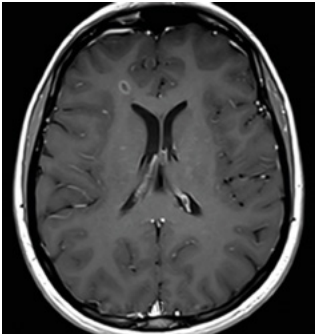
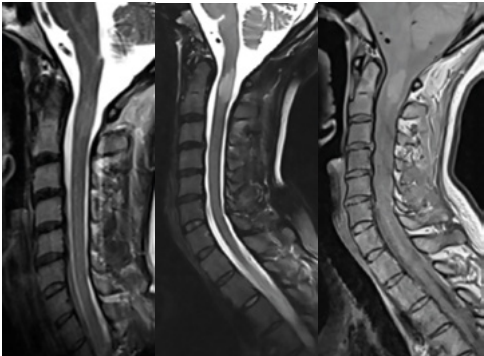

Rozšířený protokol

V rozšířeném protokolu diskutujeme jednotlivé doplňkové sekvence, které jsou ke zvážení pro užití v diagnostickém protokolu. Jednak to je sekvence 3D T1 vážený obraz s vysokým rozlišením s izotropním voxelem pro měření objemu mozkových struktur, respektive pro měření atrofie mozku. Další sekvence nám především pomáhají v diferenciální diagnostice, ke zvýšení specifity nebo speciální sekvence, která je určená pro detekci kortikálních ložisek – double inversion recovery (DIR), může pomoci pro splnění disseminace v prostoru (DIS), protože v poslední revizi McDonaldových kritérií z roku 2017 se počítají i kortikální ložiska (Wattjes et al., 2007; Wattjes et al., 2021). V klinické praxi jsou protokoly nejčastěji rozšiřovány právě o DIR a dále o difuzně vážené zobrazení (DWI), které může také pomoci v diferenciální diagnostice (Vaněčková et al., 2022). Kortikální ložiska jsou více specifická pro RS, než jsou periventrikulární, vyskytují se od počátku onemocnění (u CIS v 36,8 %, v relaps remitentní fázi 64 %) (Calabrese et al., 2007). Kortikální ložiska mohou pomoci v diferenciální diagnostice RS, onemocnění spektra neuromyelitis optica (NMOSD) a onemocnění asociované s protilátkami proti myelinovému oligodendrocytárnímu glykoproteinu (MOGAD), dle recentní studie byl výskyt u RS v 73 %, NMOSD u 4 % a MOGAD ve 3 % (Cortese et al., 2023).

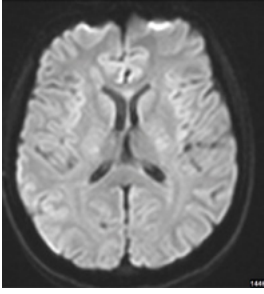
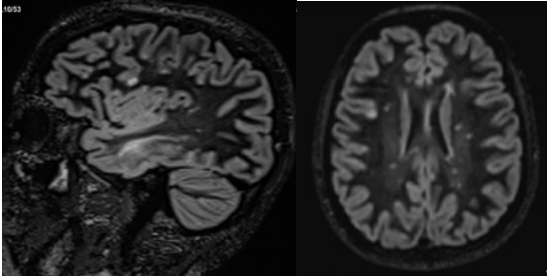
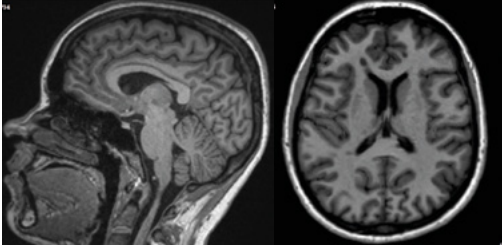
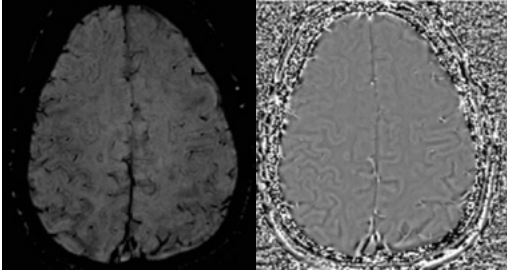

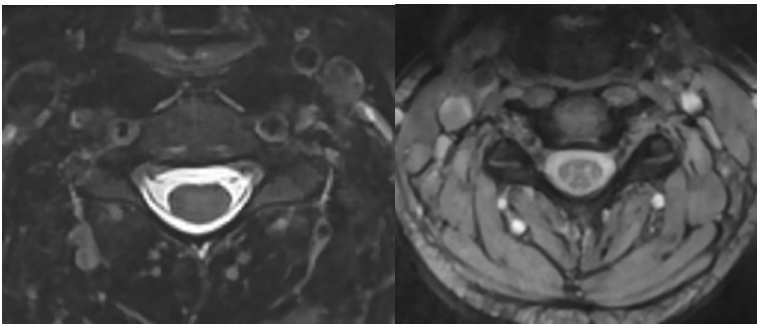
Mozek

- 3D T1 vážený obraz – měření atrofie mozku (izotropní voxel, s předpřípravou magnetizace).
- Double inversion recovery (DIR) – detekce kortikálních ložisek; vyhodnocení více časově náročné, nutná určitá odborná erudice; kortikální ložiska se počítají v rámci plnění DIS; pro maximální detekci je s výhodou provedení 3D DIR.
- Susceptibilitně vážené zobrazení (SWI) – detekce centrální venuly a hyposignálního ohraničení – „rim“ léze; obtížnější diferenciální diagnostika např. RS a postischemické změny (starší pacienti). Na SWI je detekován tzv. příznak centrální

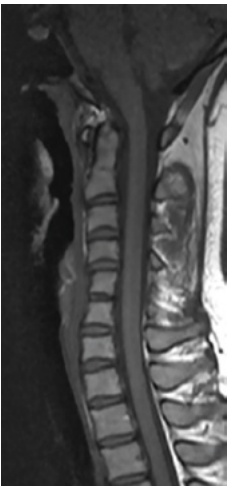
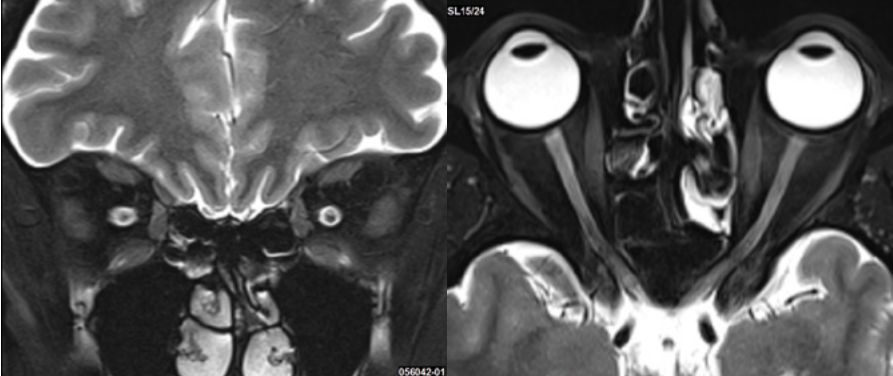
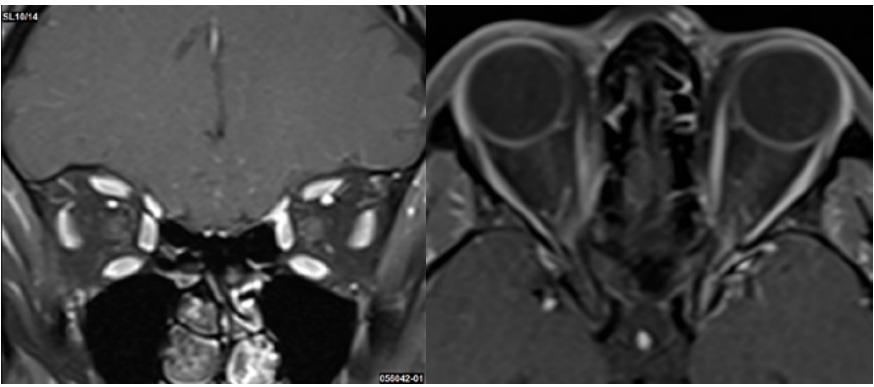
Tab. 1. Základní diagnostický protokol

Oblast	Sekvence	Rovina řezu	
Mozek	3D FLAIR	sagitální transverzální rekonstrukce	
	T2WI	transverzální	
	T1WI po podání Gd	transverzální	
Mícha	T2WI/T2WI SPIR/PDWI	sagitální	
	T1WI po podání Gd	sagitální	

Tab. 2. Rozšířený diagnostický protokol, doplňkové sekvence

Oblast	Sekvence	Rovina řezu	
Mozek	DWI	transverzální	
	DIR (3D DIR)	transverzální sagitální s transverzální rekonstrukcí	
	3D T1WI	sagitální s transverzální rekonstrukcí	
	SWI	transverzální	
Mícha	3D T1WI (PSIR nebo MPRAGE – na C úsek)	sagitální	
	T2WI nebo gradientní	transverzální	

Tab. 2. Rozšířený diagnostický protokol, doplňkové sekvence

Oblast	Sekvence	Rovina řezu	
Mícha	T1WI	sagitální	
Optický nerv	T2 vážený obraz s potlačením tuku na optický nerv	koronální transverzální	
	T1 vážený obraz s potlačením tuku a podáním Gd	koronální transverzální	

venuly, jsme schopni zobrazit centrální venulu, okolo které je plaka (Sinnecker et al., 2019). Vyhodnocení SWI je časově nejnáročnější, nutná je i odborná expertiza. Pro vyhodnocení, mimo zmíněné zkušenosti hodnotícího radiologa, jsou důležité i parametry sekvence, které se potom liší senzitivitou. Širšímu rozšíření brání neproběhlá standardizace akvizice ani standardizace vyhodnocení – kolik ložisek či procento ložisek by bylo kritériem pro diagnózu RS. Je nutné mít na paměti, že to není znak přítomný pouze u RS, ale vyskytuje se i u jiných onemocnění (např. Sjögrenův syndrom, systémový lupus erythematosus, antifosfolipidový

syndrom), ale v menším procentu než u RS (Maggi et al., 2020).

Hyposignální ohraničení – hyposignal rim (aktivované makrofágy a mikroglie obsahující zvýšené množství Fe); nejčastěji v progresivní fázi onemocnění, jsou i u relaps remitentní formy, u CIS a byly detekovány i u radiologicky izolovaného syndromu (RIS); s vyhodnocením a interpretací je problém jako u příznaku centrální venuly, chybí standardizace parametrů sekvence a validace markeru jako diagnostického znaku (Maggi et al., 2020; Suthiphosuwana et al., 2020).

Difúzně vážené zobrazení (DWI) – diferenciální diagnostika (pomáhá odlišit RS od cévních lézí, vaskulitidy, zánětlivých změn); čas akvizice je velmi krátký, proto je často zařazována do lokálních diagnostických protokolů. Při interpretaci je nutné vědět, že hyperakutní plaka může mít restrikcii difuze (Eisele et al., 2012).

Mícha

- T2 vážený obraz v transverzální rovině – confirmace ložisek; diferenciální diagnostika, u RS ložiska typicky excentricky, laterodorzálně.
- Vysoce vážený 3D T1 vážený obraz, jako je sekvence PSIR (phase-sensitive inversion

recovery) nebo 3D T1 MPRAGE (magnetisation prepared rapid acquisition of gradient echos) pro zobrazení krčního úseku míchy; detekce ložisek a především měření atrofie míchy, nejčastěji jako MUCCA (mean upper cervical cord area); chybí standardizace jak akvizice, tak volumetrického software (Weeda et al., 2019).

Optický nerv

- T2 vážený obraz se supresí tuku nebo STIR v transverzální a koronální rovině.
- Postkontrastní T1 vážený obraz s potlačení tuku v transverzální a koronální rovině.

V dřívějších protokolech navrhovala MAGNIMS skupina zařazení zobrazení optického nervu do kritérií pro DIS, tento požadavek nebyl do současné doby adaptován do diagnostických kritérií. Zobrazení optického nervu pomáhá především pro diferenciální diagnostiku RS versus NMO a MOGAD (u RS drobnějšího ložiska, NMO – chiasma, MOGAD – bilaterální ventrální segment) (Cortese et al., 2023; Vaněčková et al., 2022).

Standardizace diagnostického popisu

Cílem popisu je dát klinickému lékaři odpověď na tři základní otázky – 1. zda se vyskytuje typický obraz podporující diagnózu RS a kvantifikovat jeho rozsah, 2. zda nálezy splňují kritéria pro diseminaci v prostoru a čase (DIS, dissemination in space a DIT, dissemination in time) (dle platných kritérií) a 3. zda jsou přítomny negativní prognostické markery, které ovlivní zvolení léčebné strategie.

V popisu je nutné přesně popsat distribuci ložisek, která je důležitá z hlediska specifity a prognózy. Nejčastěji jsou přítomna ložiska lokalizovaná periventrikulárně s typicky kalosotriální orientací a ložiska subkortikálně. Kortikální ložiska jsou více specifická pro RS než ložiska v bílé hmotě. Ložiska v corpus callosi jsou drobná oválná, opět tato lokalizace a tvar ložisek pomáhá v diferenciální diagnostice. Infratentoriálně bývají ložiska typicky na okraji pontu, dále v oblasti entry zóny hlavových nervů, v oblasti středního mozečkového pedunkulu, v blízkosti IV. komory (Filippi et al., 2019). Při přítomnosti porušené

hematoencefalické bariéry by měl být zmíněn tvar enhancementu (nodulární, prstenčitý, nebo tvar neúplného prstence, který je nejvíce specifický pro RS). Měl by být určen počet ložisek, který je také důležitým prognostickým markerem z hlediska rizika budoucí disability. Doporučuje se počítat do 30 (Wattjes et al., 2021), lze akceptovat i do 20 (pro běžnou klinickou praxi) a dále uvést termín mnohočetná. Pokud už na začátku jsou ložiska splyvavá, měla by být tato informace také zmíněna, protože pak lze jen obtížně spočítat ložiska. Uvést, zda je viditelná atrofie a zda jsou přítomny černé díry. Detailně popsat MR nálezy v oblasti míchy, zda jsou patrná ložiska, případně počet a která úroveň (dle obratlového těla) je postižena, zda jsou přítomny difúzní změny.

Minimálně závěr by měl být standardizován. Jsou patrná ložiska (počet), zda je nálezy typický pro RS, splňuje diagnostická kritéria – pro DIS a DIT, a zmínit, zda jsou přítomny nejdůležitější negativní prognostické znaky – ložiska infratentoriálně ne/ano (počet), ložiska intramedulárně ne/ano (počet), enhancující ložiska ne/ano (počet).

MR v monitoraci

MR má klíčovou roli v monitoraci pacienta s dg. RS. Je schopna detekovat subklinickou aktivitu. Vyhodnocuje se především výskyt aktivních ložisek, to znamená nových nebo zvětšených a přítomnost negativních prognostických markerů (vyšší počet/objem ložisek při vstupním vyšetření ložiska infratentoriálně, intramedulárně, přítomnost kortikálních ložisek, porušená hematoencefalická bariéra – přítomnost enhancementu a dále když už při diagnostice onemocnění jsou na MR známky neurodegenerace – atrofie nebo černé díry) (Fisniku et al., 2008; Tintore et al., 2010; Brownlee et al., 2017; Calabrese et al., 2012). Na základě definované progresse onemocnění a rozsahu MR nálezu lze dle současně platných kritérií pro preskripci indikovat určitou léčbu. Jedná se například o přítomnost tří nových ložisek a přítomnost negativních prognostických znaků (ložisko infratentoriálně/intramedulárně/enhancující ložisko) (Sormani et al., 2016; Gasperini et al., 2019).

Monitorace aktivity by měla být rozdělena na standardní monitoraci ložiskového postižení a monitoraci neurodegenerace, ze-

jména pak atrofie mozku, protože klinickým vyšetřením není možné neurodegeneraci v počátečních stádiích nemoci odhalit. I když je dlouhou dobu známo, že pouhý počet a objem ložisek v bílé hmotě mozku má nízkou korelaci s klinickým nálezem, což je vysvětleno nízkou specifitou hypersignálních ložisek (popsáno jako klinicko radiologický paradox), tak vyhodnocení ložiskového nálezu je v běžné klinické praxi klíčovým monitoračním parametrem. To, že vyhodnocení změny ložisek má význam v monitoraci onemocnění, publikovala profesorka Sormani již před 10 lety. Ve studii Sormani et al. (2011), prokázali, že vyhodnocení ložisek splňuje kritéria pro zástupný znak pro sledování úspěšnosti léčby. Vyhodnocení aktivních ložisek je stále nejjednodušší metodou monitorace, které je dostupné pro všechna RS centra, ať už v manuální podobě, nebo lépe při možnosti automatické koregistrace a subtrakce s barevným odlišením aktivních ložisek (Eichinger et al., 2019).

Monitorační protokol

Sagitální 3D FLAIR – základní sekvence i pro monitoraci

Ostatní sekvence jsou ke zvážení.

- T2 vážený obraz v transverzální rovině (když 3D FLAIR je ve vysoké kvalitě, tato sekvence může být vypuštěna).
- 3D T1 vážený obraz s izotropním vohemem – měření atrofie.
- DWI – diferenciální diagnostika.
- Postkontrastní T1 (transverzální rovina nebo 3D) – jen v určitých případech (Wattjes et al., 2021):
 - Výchozí MR před zahájením léčby, pro určení rozsahu aktivity pro správné zvolení léčby.
 - Monitorace pro prokázání aktivity lézí, pokud není dostupný referenční sken (provést co nejrychleji, před podáním kortikosteroidů).
 - Monitorace účinnosti léčby v prvním roce léčby, když není provedeno vyšetření – rebase-line (obvykle 3–6 měsíců po zahájení léčby), především u léčby interferonem beta a glatiramer acetátem, kde je možná nižší účinnost.

- Monitorace aktivity onemocnění, když jsou intervaly MR delší než 1 rok (ve správně prováděné monitoraci by intervaly měly být přesně 12 měsíců).
- Hledání prognostických faktorů pro časnou HET – high efficacy therapy (tj. enhancující léze), tedy tam, kde je to vyžadováno regulací preskripce.
- U pacientů s difuzními, splývajícími ložisky, kde se aktivní ložiska hůře určují (toto je ke zvážení, při užití automatické koregistrace a subtrakce není problém s vyhodnocením aktivity i u splývajících ložisek).
- V případech, kdy je popsána koincidence s jiným onemocněním či z důvodu podezření na oportunní infekci z bezpečnostního vyšetření.
- DIR – ke zvážení, kortikální ložiska lépe korelují s klinickým stavem.
- SWI – zobrazení centrální venuly má význam pro diagnostiku, v monitoraci již význam nemá. Dle diskutovaného nového konceptu doutnající RS narůstá význam této sekvence, protože s její pomocí mohou být detekovány „Rim“ léze, které splňují kritéria pro chronicky aktivní ložiska (Giovannoni et al., 2022).

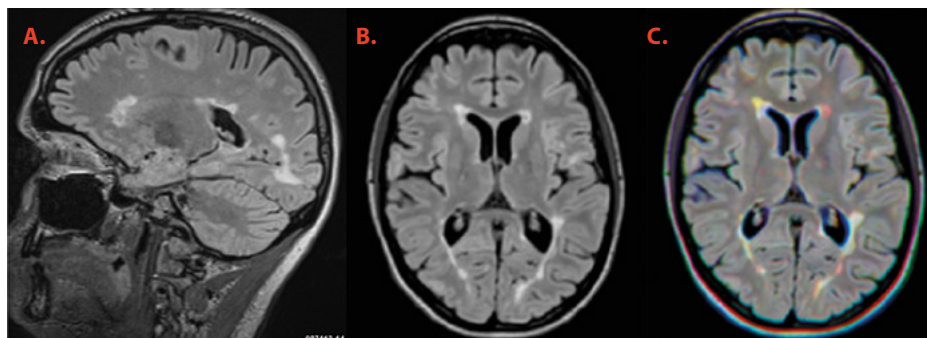
MR míchy není při rutinní kontrole celoplošně doporučováno (Wattjes et al., 2021). Doporučení je pouze v určitých případech – když MR nález na mozku je stacionární a pacient se zhoršuje a když je dominantně míšní postižení. Některá pracoviště doporučují monitoraci míchy zařadit, ale s delším intervalem (např. 2–3 roky) (Tomassini et al., 2020).

Centra, která mají k dispozici software k měření atrofie míchy, provádějí volumetrickou sekvenci i v rámci monitorace. Byla nalezena asociace mezi poklesem MUCCA a nárůstem disability a motorické dysfunkce nezávisle na atrofii mozku (Daams et al., 2015).

Standardizace akvizice

Aby byla MR monitorace co nejvíce účinná, je potřeba postupovat s mnohem větší precizností. Pro standardizaci akvizice je nezbytné použít stejný MR přístroj, stejný protokol, stejné parametry sekvencí, tloušťku řezu a kontrolu stálosti kvality ve spo-

Obr. 1 A, B, C. MR monitorace, vyhodnocení aktivních ložisek pomocí automatické koregistrace a subtrakce. Základní monitorační sekvence – 3D FLAIR v sagitální rovině řezu (A), transverzální rekonstrukce po provedené automatické koregistraci (B), vyhodnocení aktivních ložisek po automatické subtrakci, červenou barvou označena aktivní ložiska (nová/zvětšená) (C)



jení se standardizovaným vyhodnocením (validovaný software pro měření atrofie), standardizovaná automatická koregistrace a subtrakce, s barevným odlišením aktivních ložisek (Obr. 1 A, B, C).

Detekce známek onemocnění pomocí MR, zejména pak v kombinaci s výskytem klinických relapsů, má vysokou prediktivní hodnotu pro budoucí vývoj onemocnění. Studie profesorky Sormani se zaměřila na analýzu prediktivní hodnoty kombinace počtu relapsů a počtu nových T2 lézí, přičemž na základě četnosti těchto dvou parametrů přiřadili pacientům jedno ze tří možných skóre. Nejhorší prognózu měli pacienti s 2 a více relapsy v kombinaci s 3 a více novými T2 lézemi (Sormani et al., 2016). Na to navázala další publikace, ve které byl závěr potvrzen a zároveň podtrhl i důležitost použití kontrastní látky po 12 měsících od počátku léčby pro detekci pacientů s nedostatečnou odpovědí na léčbu první linie (Gasparini et al., 2019).

V případě měření atrofie mozku se doporučuje zatím rozcházet v tom, zda provádět, či nikoliv. Pokud je centrum vybaveno softwarem pro měření atrofie, lze ji i do běžné klinické praxe doporučit, je ale nutné být při hodnocení obezřetný. Je nutné znát všechny faktory, které ovlivňují naměřenou hodnotu a možné zdroje chyb (Sastre-Garriga et al., 2020). Do budoucna se jistě bude měření atrofie ještě více rozšiřovat do klinické praxe.

V monitoraci bychom měli dbát i na správné intervaly a načasování jednotlivých MR monitoračních kontrol. Měli bychom mít k dispozici MR vyšetření před zahájením léčby, po jejím zahájení by měla být provedena kontrola s odstupem 3–6 měsíců tzv. rebase-line. První monitorační návštěva by měla

být za 12 měsíců od zahájení léčby a dále každý rok u pacientů na léčbě (tj. s 12měsíčním intervalem) (Wattjes et al., 2021). Mimo doporučené načasování kontrol by měl být i diferencován použitý monitorační protokol, jedná se o aplikaci kontrastní látky a přidání zobrazení míchy. Aplikace kontrastní látky by měla být před započtením léčby (v rámci zhodnocení negativních prognostických markerů), záleží na odstupu, zda lze použít diagnostickou MR, nebo je nutné zopakovat MR. Po 12 měsících od zahájení léčby je doporučována aplikace kontrastní látky, protože může pomoci odhalit pacienty, kteří nedostatečně profitují především z léčby první linie (Gasparini et al., 2019). Při dodržení monitoračního schématu – vždy 12 měsíců od předchozího vyšetření není nutná aplikace kontrastní látky a je plně postačující vyhodnocení aktivních ložisek. Aplikace kontrastní látky musí být také v souladu se stávající regulací preskripce podána tam, kde je to vyžadováno z hlediska úhradových kritérií.

Monitorace v těhotenství a laktaci

V těhotenství se v prvním trimestru MR vyšetření neprovádí, ve druhém nebo třetím může být MR vyšetření/monitorace provedena, vždy ale bez podání kontrastní látky (z důvodu přestupu do fetálního oběhu). Po porodu již nejsou žádná omezení pro MR monitoraci, a to ani pro aplikaci kontrastní látky. Dříve se doporučovalo přerušit laktaci na 24 hodin, ale současná doporučení Evropské společnosti urogenitální radiologie již toto vynechávají (ESUR guidelines). Do mateřského mléka se dostává zanedbatelné množství, a to i vzhledem k dávce, která se

podává novorozencům při MR, která se bere jako bezpečná. Doporučuje se obvykle po porodu provést rebaseinu za 2–3 měsíce, pro vyhodnocení aktivity (přítomnost nových/zvětšených ložisek) (Wattjes et al., 2021).

Standardizace monitoračního popisu

Je nutné porovnat monitorační kontrolu s předchozím vyšetřením. I když je pro neurologa k dispozici automatická koregistrace se subtrakcí a s vizualizací (např. barevně) aktivních ložisek, měla by informace o MR aktivitě být vždy popsána v nálezu, respektive počet a lokalizace aktivních ložisek, když je podána kontrastní látka, jestli jsou přítomna enhancující ložiska, opět jejich počet. Je třeba především věnovat pozornost infratentoriální a intramedulární lokalizaci a enhancujícím ložiskům, protože jejich přítomnost má vliv na výběr léčby. Dále by mělo být uvedeno, zda je přítomen atypický nález pro RS a stále mít na paměti, že se může vyskytnout i koincidence s jiným onemocněním a radiolog by se neměl jen úzce fokusovat na vyhodnocení RS ložisek. Pokud není k dispozici softwarové měření atrofie, mělo by být v nálezu uvedeno, zda jsou patrné známky mozkové atrofie.

Standardizovaný závěr by měl obsahovat: je přítomna MR aktivita – ano/ne, když ano – počet a lokalizace aktivních ložisek, především zmínit, zda jsou v oblastech, která jsou negativními prognostickými markery (v zadní jámě, intramedulárně). Pokud byla podána kontrastní látka, zda jsou přítomny enhancující ložiska a jejich počet. Závěr z MR monitorace je klíčový pro klinického lékaře pro management léčby pacienta.

LITERATURA

1. Barkhof F. MRI in multiple sclerosis: correlation with expanded disability status scale (EDSS). *Mult Scler.* 1999;5(4):283-286.
2. Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. *Lancet.* 2017;389(10076):1336-1346.
3. Calabrese M, Filippi M, Gallo, P. Cortical lesions in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* 2010;6:438-444.
4. Calabrese M, Poretto V, Favaretto A, et al. Cortical lesion load associates with progression of disability in multiple sclerosis. *Brain.* 2012;135(Pt 10):2952-61.
5. Cortese R, Ferran Prados Carrasco, Tur C, et al. Differentiating Multiple Sclerosis From AQP4-Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and MOG-Antibody Disease With Imaging. *Neurology.* 2023;100(3):e308-323. DOI: 10.1212/WNL.00000000000201465.

Bezpečnostní MR monitorace

Jedná se především o bezpečnostní monitoraci pro vyšší riziko oportunních infekcí, zejména progresivní multifokální encefalopatii (PML). Pro její prognózu je nejdůležitější co nejrychlejší záchyt, optimálně v subklinickém stadiu, což umožňuje právě frekventní sledování pomocí MR.

Mimo PML se mohou vyskytnout i jiné komorbidity a radiolog by měl vždy při objevení atypického ložiska na něj upozornit klinického lékaře a provést diferenciálně diagnostickou rozvahu. Dále je nutné mít na paměti, že pacienti jsou na MR dlouhodobě sledováni, tedy že se může vyskytnout i koincidence s jiným onemocněním. Mohou být přehlédnuty například drobné meningeomy na vertexu nebo drobné schwannomy v oblasti mostomozečkového koutu.

Pacienty v možném riziku PML monitorujeme v krátkém protokolu skládajícím se ze sekvencí: FLAIR, T2 vážený obraz a difúzně váženého zobrazení. I když poslední mezinárodní doporučení dávají T2 vážený obraz jen ke zvažování, když je k dispozici 3D FLAIR ve vysoké kvalitě zobrazení, spíše bychom se zde přikláněli k původním doporučením i po zkušenosti s pacienty z České republiky, kde byl velmi častý znak tzv. mléčné dráhy – drobná ložiska v T2 váženém obraze uvnitř a v blízkosti ložiska, která pomáhají v diferenciaci PML od progresu u RS. Samotný protokol je velmi krátký, obvykle do 10 minut, tedy lze lépe vmezeřit do programu vyšetření MR oddělení. Monitorační schéma v bezpečnostní monitoraci je u pacientů léčených natalizumabem v délce 18 a více měsíců s pozitivitou protilátek proti JC viru (Vaněčková et al., 2016). Zvýšená obezřetnost by měla být i při

přechodu z natalizumabu na jiný typ léčby, kdy se hovoří o tzv. carry-over PML případech (Toorop et al., 2023). Zde by měla být bezpečnostní monitorace v 3–4měsíčních intervalech do 9–12 měsíců od zahájení nové terapie.

Závěr

Pro optimální využití potenciálu MR zobrazení je potřeba sjednotit vyšetřovací protokoly tak, aby byla zajištěna co nejvyšší senzitivita a specifita pro časnou diagnostiku a rychlé vyhodnocení negativních prognostických markerů, což umožňuje zvolit optimální management léčby. Nedodržení těchto protokolů může oddálit léčbu (například nepodání kontrastní látky při prvním diagnostickém vyšetření může oddálit splnění diseminace v čase), nezařazení MR míchy může vést k chybnému negativního prognostického markeru, který ovlivňuje nasazení vysokoefektivní léčby již od počátku. Stejně tak neadekvátní vyhodnocení MR aktivity, například bez uvedení počtu a lokalizace aktivních ložisek, může také negativně ovlivňovat možnosti léčby pacienta. Standardizace celého procesu pomáhá i pro sběr dat do registru pacientů s RS, který může pomoci s individualizací péče o RS pacienty v České republice.

Poděkování:

Práce byla podpořena Ministerstvem zdravotnictví, výzkumným záměrem RVO 64165 a grantem AZV NU 22-04-00193 a ministerstvem školství – Cooperatio (1. LF, Neuroscience), NPO the project National Institute for Neurological Research (Programme EXCELES, ID project No LX22NPO5107) funded by the European Union Next Generation EU.

11. Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain.* 2008;131(3):808-17.
12. Frischer JM, Weigand SD, Guo Y, et al. Clinical and pathological insights into the dynamic nature of the white matter multiple sclerosis plaque. *Ann Neurol.* 2015;78:710-721.
13. Gass A, Rocca MA, Agosta F, et al. MRI monitoring of pathological changes in the spinal cord in patients with multiple sclerosis. *The Lancet Neurology.* 2015;14:443-454.
14. Gasperini C, Prosperini L, Tintoré M, et al. Unraveling treatment response in multiple sclerosis: A clinical and MRI challenge. *Neurology.* 2019;92(4):180-192.
15. Giovannoni G, Popescu V, Wuferfel J, et al. Smouldering multiple sclerosis: the 'real MS'. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders.* 2022;15. doi:10.1177/17562864211066751.

Z POMEZÍ NEUROLOGIE

SOUČASNÁ DOPORUČENÍ PRO VYUŽITÍ MR U ONEMOCNĚNÍ ROZTROUŠENÉ SKLERÓZY V KLINICKÉ PRAXI

16. Kolb H, Al-Louzi O, Beck ES, et al. From pathology to MRI and back: Clinically relevant biomarkers of multiple sclerosis lesions. *NeuroImage: Clinical*. 2002;36; <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2022.103194>.
17. Maggi P, Absinta M, Sati P, et al. The „central vein sign“ in patients with diagnostic „red flags“ for multiple sclerosis: A prospective multicenter 3 T study. *Multiple Sclerosis Journal*. 2020;26(4):421-432.
18. Maggi P, Sati P, Nair G, et al. Paramagnetic Rim Lesions are Specific to Multiple Sclerosis: An International Multicenter 3 T MRI Study. *Ann Neurol*. 2020;88(5):1034-1042.
19. Rovira A, Wattjes MP, Tintore M, et al. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis-clinical implementation in the diagnostic process. *Nature reviews Neurology*. 2015;11:471-482.
20. Sastre-Garriga J, Pareto D, Battaglini M, et al. MAGNIMS study group. MAGNIMS consensus recommendations on the use of brain and spinal cord atrophy measures in clinical practice. *Nat Rev Neurol*. 2020;16(3):171-182.
21. Sinnecker T, Clarke MA, Meier D, et al. Evaluation of the Central Vein Sign as a Diagnostic Imaging Biomarker in Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*. 2019;76:1446-1456.
22. Sormani MP, Li DK, Bruzzi P, et al. Combined MRI lesions and relapses as a surrogate for disability in multiple sclerosis. *Neurology*. 2011;77(18):1684-90.
23. Sormani MP, Gasperini C, Romeo M, et al. Assessing response to interferon- β in a multicenter dataset of patients with MS. *Neurology*. 2016;87(2):134-140.
24. Suthiphosuwat S, Sati P, Absinta M, et al. Paramagnetic Rim Sign in Radiologically Isolated Syndrome. *JAMA Neurol*. 2020;77(5):653-655.
25. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):162-173.
26. Tintore M, Rovira A, Arrambide G, et al. Brainstem lesions in clinically isolated syndromes. *Neurology*. 2010;75(21):1933-8.
27. Tomassini V, Sinclair A, Sawlani V, et al. Diagnosis and management of multiple sclerosis: MRI in clinical practice. *J Neurol*. 2020;267(10):2917-2925.
28. Toorop AA, van Kempen ZLE, Steenhuis M, et al. NEXT-MS study group. Decrease of natalizumab drug levels after switching from intravenous to subcutaneous administration in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2023;jnnp-2022-330467. doi: 10.1136/jnnp-2022-330467.
29. Vaněčková M, Adámek D, Horáková D. Vyšetřovací MR protokoly pro diagnostiku a monitoraci aktivity u onemocnění roztroušené sklerózy. *Neurol. praxi*. 2022;23(Suppl. CH):3-14.
30. Vaněčková M, Nytrová P. Patologické nálezy na zobrazení pomocí magnetické rezonance u onemocnění asociováno s pozitivními protilátkami proti myelinovému oligodendrocytárnímu glykoproteínu. *Cesk Slov Neurol N*. 2022;85/118(4):330-335.
31. Vaněčková M, Čáp F, Čecháková E, et al. Návrh bezpečnostní MR monitorace u pacientů s roztroušenou sklerózou léčených natalizumabem. *Cesk Slov Neurol N*. 2016;79/112(6):663-669.
32. Wattjes MP, Steenwijk MD, Stangel M. MRI in the diagnosis and monitoring of multiple sclerosis: an update. *Clin Neuro-radiol*. 2015;25,2:157-65.
33. Wattjes MP, Lutterbey GG, Gieseke J, et al. Double inversion recovery brain imaging at 3 T: diagnostic value in the detection of multiple sclerosis lesions. *Am J Neuroradiol*. 2007;28:54-59.
34. Wattjes MP, Ciccarelli O, Reich DS, et al. 2021 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2021;20(8):653-670.
35. Weeda MM, Middelkoop SM, Steenwijk MD, et al. Validation of mean upper cervical cord area (MUCCA) measurement techniques in multiple sclerosis (MS): High reproducibility and robustness to lesions, but large software and scanner effects. *Neuroimage Clin*. 2019;24:101962.
36. ESUR Guideline on contrast agents, ESUR-Guidelines-10_0-Final-Version.pdf.



FACEBOOK

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

@SolenMedicalEducation



X

<https://twitter.com/MedicalSolen>

@MedicalSolen



LINKEDIN

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

#solenmedicaleducation

» ODEMČENÉ **AKTUÁLNÍ ČLÁNKY**

» **PŘEHLED** O VZDĚLÁVACÍCH AKCÍCH

» UPOZORNĚNÍ NA **ZVÝHODNĚNÉ CENY**

» **SOUTĚŽE** O VSTUPENKY NA KONGRESY

» INFORMACE O **ON-LINE** KURZECH

» NOVINKY V **E-SHOPU**

... a mnoho dalšího

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

SOLEN

25 let s vámi

25% SLEVA
Z CENY PŘEDPLATNÉHO

ÚHRADA DO

15. 12. 2023

~~1 980 Kč~~

VAŠE CENA

1 485 Kč

PŘEDPLATNÝM
ČASOPISU NA ROK 2024
ZÍSKÁTE

6 čísel ve vaší schránce

Tematická suplementa

Čtení na tabletech,
PC a telefonech

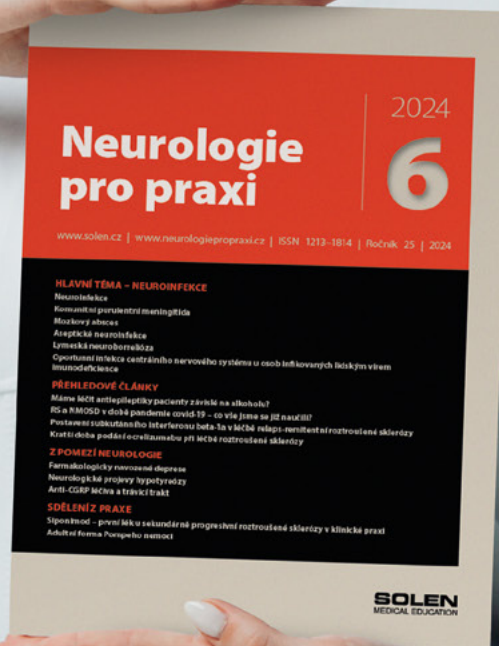
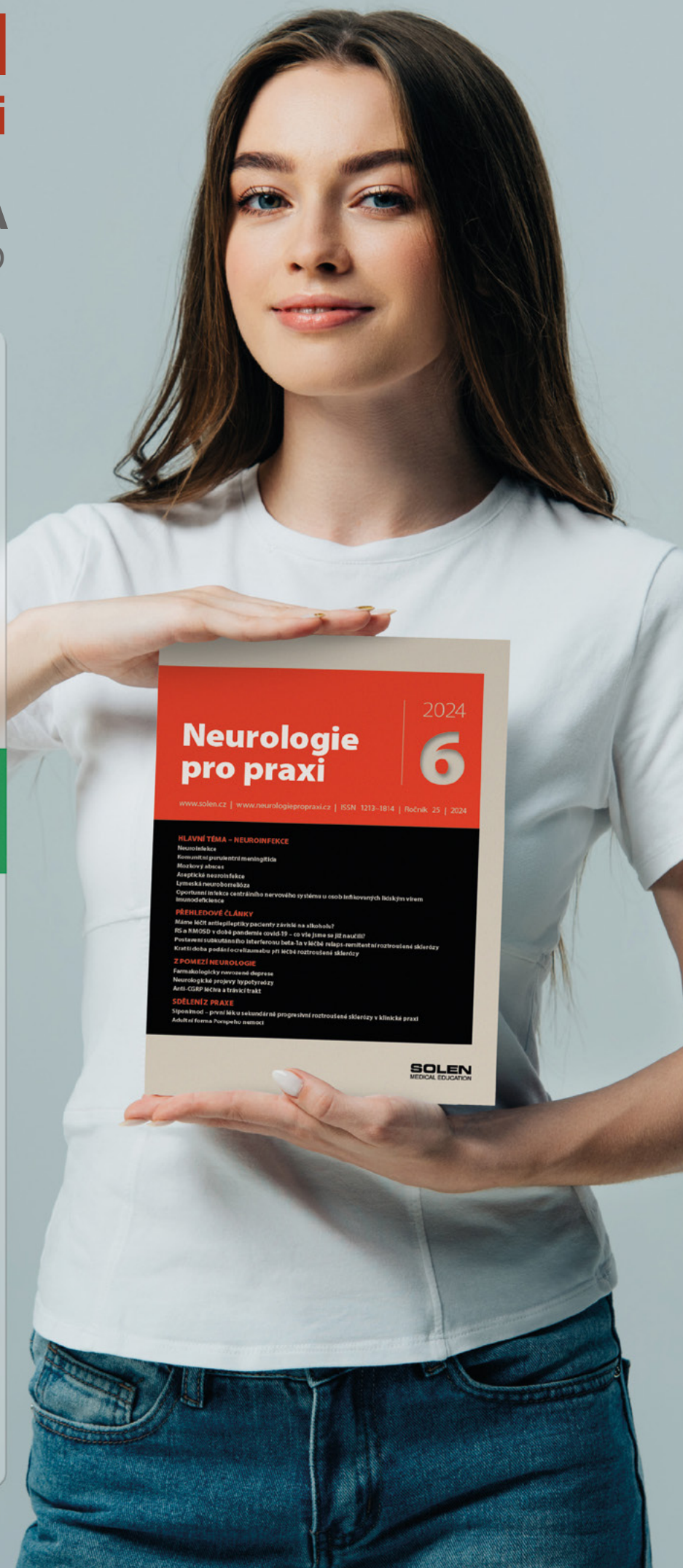
Přístup do archivu
časopisu on-line

OBJEDNÁVEJTE

www.neurologiepropraxi.cz

predplatne@solen.cz

585 204 335



Progresivní multifokální leukoencefalopatie jako prvotní oportunní infekce u pacienta s AIDS

MUDr. Martina Miklušová, MUDr. Dalibor Zimek

Neurologická klinika LF UP v Olomouci a FN Olomouc

Progresivní multifokální leukoencefalopatie je vzácným demyelinizačním onemocněním CNS, vyskytujícím se téměř výhradně u imunokompromitovaných osob – nejčastěji jako pozdní komplikace infekce virem HIV. V této práci prezentujeme pacienta s PML, u něhož byla tato diagnóza prvotní diagnózou, která vedla ke zjištění HIV infekce, a zároveň se jedná o prvního pacienta s touto diagnózou na Neurologické klinice FN Olomouc.

Klíčová slova: progresivní multifokální leukoencefalopatie, HIV, syndrom získané imunitní nedostatečnosti, oportunní infekce.

Progressive multifocal leukoencephalopathy as a primary opportunistic infection in a patient with AIDS

Progressive multifocal leukoencephalopathy is a rare demyelinating disorder of the central nervous system, which is found almost entirely in immunocompromised persons – mostly as late complication of HIV infection. We present a case report of rare situation, in which the diagnosis of PML preceded the diagnosis of long-lasting HIV infection. This patient was also the first patient with this diagnosis in Neurology department of The University Hospital Olomouc.

Key words: leukoencephalopathy, progressive multifocal, HIV, acquired immunodeficiency syndrome, opportunistic infections.

Úvod

Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) je vzácné, vysilující a často smrtelné onemocnění CNS způsobené John-Cunningham virem (JCV). JCV u běžné imunokompetentní populace způsobuje asymptomatickou, celoživotně perzistující latentní infekci, ale u pacientů s útlumem buněčné imunity se může tento virus reaktivovat z míst latence a podléhat sekvenční genomové přestavbě. Tato evoluce jinak benignímu viru umožní uvnitř hostitele lýzu gliových buněk CNS, a tím vznik PML (Cortese et al., 2021).

Celkově se PML vyskytuje přibližně u jednoho z 200 000 lidí. Odhaduje se, že každý rok onemocní PML ve Spojených státech a v Evropě dohromady asi 4 000 lidí (Koralnik, 2021). HIV infekce je dle dostupných dat z WHO za rok 2021 každý rok nově zjištěna celosvětově až u 1,5 milionu osob, přičemž prevalence HIV dosahuje

celosvětově 38,4 milionu osob (dle výroční zprávy WHO z 2021). Incidence onemocnění vzrostla v polovině 80. let 20. století po vypuknutí pandemie HIV/AIDS. Pacienti s HIV tvoří stále asi 80 % všech hlášených případů PML a více než polovina z nich umírá do dvou let od stanovení diagnózy (Engsig et al., 2009).

Druhou největší rizikovou skupinou tvoří téměř 10 % případů jsou pacienti s hematologickými malignitami (Alstadhaug et al., 2017). K vysokému relativnímu riziku PML u těchto pacientů přispívají dva faktory: za prvé velká část lymfocytů bývá transformována a tedy neschopna plnit správnou funkci v imunitní odpovědi; a za druhé samotná imunopresivní terapie u těchto pacientů přispívá ke zhoršení imunodeficitu (Bartsch et al., 2019).

Třetí rizikovou skupinou jsou pacienti s autoimunitními onemocněními na imunomodu-

lační terapii. Typickým příkladem jsou pacienti s relabující-remitentní roztroušenou sklerózou léčení natalizumabem. PML se může také vyskytovat nezávisle na imunoterapii, v důsledku vnitřních faktorů spojených s autoimunitními poruchami, jako je tomu například u systémového lupusu nebo u sarkoidózy (Bartsch et al., 2019).

U většiny zdravých jedinců přetrvává JCV asymptomaticky v ledvinách, za což zřejmě zodpovídá buněčná imunitní odpověď zprostředkovaná především T-lymfocyty. Při infekci HIV nebo během imunomodulační terapie dochází k potlačení mobilizace CD4+ a CD8+ T-lymfocytů a JCV tak vstupuje do mozku, kde infikuje a zabíjí oligodendrocyty, což následně vede k rozsáhlé demyelinizaci CNS (Bellizzi et al., 2013).

PML se typicky projevuje kortikálními symptomy, jako je paréza, kognitivní deficit, senzorický deficit, porucha chůze, ataxie a hemianopsie. Až u 20 % pacientů s PML, která



MUDr. Martina Miklušová
Neurologická klinika LF UP v Olomouci a FN Olomouc
martina.miklusova@fnol.cz

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(3):310-313

Článek přijat redakcí: 8. 11. 2022

Článek přijat k publikaci: 13. 2. 2023

není asociovaná s léčbou natalizumabem, a až u 36 % pacientů s PML asociovanou s léčbou natalizumabem se v průběhu onemocnění vyskytne epileptický záchvat (Maas et al., 2016).

V klinické praxi se diagnostika PML běžně stanovuje kombinací klinických, radiologických a laboratorních nálezů. Pro potvrzení diagnózy je nutný průkaz PCR JCV v likvoru. PCR JCV může být někdy negativní kvůli velmi nízkému počtu kopií JCV, v tom případě je nutné odběr opakovat (Berger et al., 2013).

Na MR se typicky vyskytují víceložiskové asymetrické léze bílé hmoty, které se postupně zvětšují a často zasahují do U-vláken. Obvykle nejsou omezeny pouze na jednu vaskulární oblast, ale mohou zasahovat i do více laloků. Léze jsou typicky hyposignální na T1-vážených obrazech a hypersignální na T2-vážených obrazech a na FLAIR sekvenci (Bartsch et al., 2019).

U HIV pozitivních pacientů je v diferenciální diagnostické rozvaze nutné pomýšlet zejména na mozkovou toxoplazmózu, která se může manifestovat jako fokální encefalitida nebo jako mozkový absces s obvyklou lokalizací na hranici bílé hmoty a kůry (v oblasti kortiko-medulární junkce), v bazálních gangliích, hypofýze či mozkovém kmeni (Rozsypal, 2021). Mezi méně časté patří HIV encefalopatie a primární lymfom CNS, které se mohou projevat podobnými klinickými a radiologickými nálezy. Ve srovnání s PML je HIV encefalopatie symetričtější a šetří subkortikální bílou hmotu, primární lymfom CNS oproti PML vykazuje větší edém a zesílení kontrastu (Sahraian et al., 2012).

Specifické antivirotikum proti JCV k terapii PML zatím neexistuje a u HIV pozitivních pacientů je cílem léčby brzký začátek podávání antiretrovirotik, což může vést k částečné obnově funkce imunity a možné eliminaci JCV z CNS (Harypursat et al., 2020).

Prognóza PML do značné míry závisí na příčině imunodeficitu a na možnosti obnovení získané imunitní odpovědi hostitele. Míra jednoletého přežití u HIV pozitivních pacientů se zvýšila z 9–23 % před zavedením vysoce účinné antiretrovirové terapie (HAART) na 50–63 % po jejím zavedení (Khanna et al., 2009).

Kazuistika

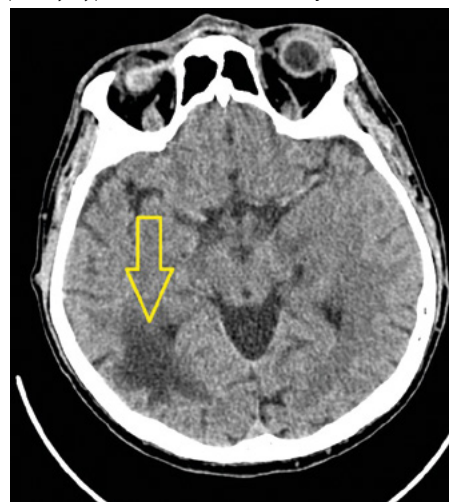
Pacient byl přijat k hospitalizaci cestou Oddělení urgentního příjmu FN Olomouc, které navštívil kvůli progresi déletrvajících neurolo-

gických potíží. 46letý pacient udával zhoršené vidění, které progredovalo v průběhu jednoho měsíce, proto navštívil svého očního lékaře, který diagnostikoval levostrannou homonymní hemianopsii. Asi týden po očním vyšetření se u pacienta nově rozvinulo vertigo s nestabilitou při chůzi a s tendencí k pádům. Posléze dochází rovněž ke zhoršování hybnosti a nešikovnosti levé horní končetiny spolu s paresteziemi až necitlivostí obou dolních končetin dosahující po obě kolena.

Pacient se doposud neléčil s žádným chronickým onemocněním. V osobní anamnéze lze nalézt bilaterální pyelonefritidu způsobenou *Escherichia coli* před třemi lety a v minulosti také atopický ekzém. Rodinná anamnéza byla nevýznamná. Pacient žil sám a živil se jako OSVČ ve stavebnictví. Z abúzu udával dvě piva denně (nepopíral větší příjem alkoholu v minulosti), kouřil asi 15 cigaret za den, abúzus drog negoval. Doposud bez anamnézy pohlavně přenosné choroby, homosexuální styk neguje.

Ve vstupním objektivním nálezu dominovala lehká dysartrie a levostranná homonymní hemianopsie, jinak byly hlavové nervy intaktní. Na horních končetinách byla přítomna těžká paréza a dystaxe LHK s pozitivními spastickými pyramidovými jevy a omezenou svalovou silou na MRC (Medical Research Council) 2/5. Dolní končetiny byly bez omezení hybnosti, ale byl přítomen bilaterální posturální třes, dystaxe pravé dolní končetiny a titubace všemi směry v Rombergových stojích s ataktickou chůzí. Základní interní vyšetření bylo bez patologií a kožní kryt byl bez detekovatelných efloresencí.

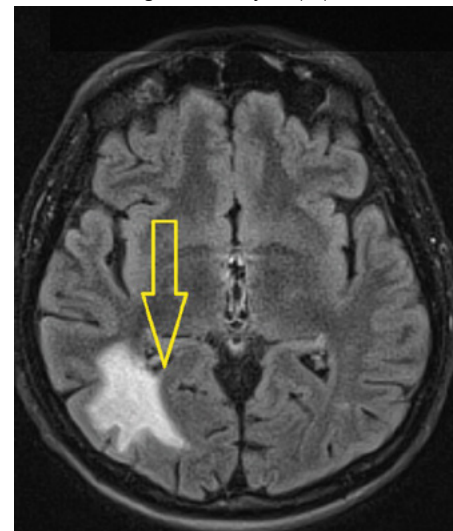
Obr. 1. CT mozku z 9/2022 – vpravo parietálně patrný hypodenzní úsek nezasahující kortikálně



Při vyšetření na Urgentním příjmu FN Olomouc podstoupil pacient CT mozku s nálezem hypodenzního úseku vpravo parietálně, pro podezření na expanzivní proces CNS (primární nádor, metastáza) byla zahájena anti-edematózní terapie dexametazonem (Obr. 1). Ve vstupním laboratorním vyšetření byla zjištěna leukopenie ($3,3 \times 10^9/l$), v diferenciálním bílém obraze krevním byla nalezena lymfopenie ($0,70 \times 10^9/l$), elevace bezsacharidového transferinu (CDT), další biochemické a hematologické analyty byly bez pozoruhodností. Rtg srdce a plic bez detekce infiltrace nebo zastínění.

V rámci došetření potenciálního primárního fokusu nádorového onemocnění jsme dále vyšetřili onkomarkery s negativním výsledkem, při USG břicha nalezeny paraaortálně a mesenteriálně uložené zvětšené lymfatické uzliny (obdobný nález byl pozorován již v roce 2019, kdy byl nález přisuzován probíhající pyelonefritidě). K přesnějšímu určení možné etiologie patologického ložiska v mozku byla indikována MR s aplikací kontrastní látky, která prokázala mapovité T2 hypersignální zóny parietálně vpravo šetřící kortex. Radiolog ve svém popisu vyslovil vysokou suspekci na PML (Obr. 3). V návaznosti na toto podezření byla provedena lumbální punkce k vyloučení přítomnosti JCV v likvoru. Základní biochemie a cytologie likvoru neprokázala patologii, stejně tak panel paraneoplastických protilátek. Základní panel neuroinfekcí (HSV1 a HSV2, VZV, EBV, CMV, *Borrelia species*, TBEV) byl bez průkazu aktivní infekce, nicméně předpoklá-

Obr. 2. MR mozku z 9/2022 – patologická mapovitá T2 hypersignální zóna parietálně vpravo šetřící kortex – nemá charakter vazogenního edému tu-morózní etiologie, nález nejvíce připomíná PML

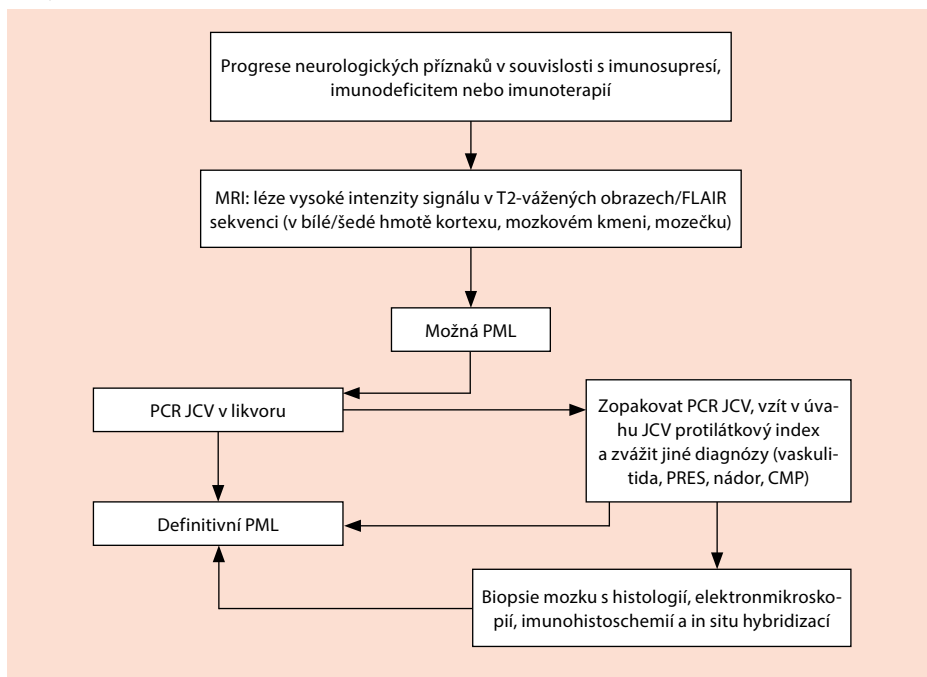


Tab. 1. Klasifikace průběhu HIV v jednotlivých stadiích

A – asymptomatické stadium	Akutní HIV infekce Asymptomatická HIV infekce Perzistující generalizovaná lymfadenopatie
B – symptomatické stadium („malé oportunní infekce“)	Orofaryngeální kandidóza Orální leukoplakie Bacilární angiomatóza Lymfoidní intersticiální pneumonie Herpes zoster (recidivující) Horečka nebo průjem trvající déle než jeden měsíc Trombocytopenická purpura Listerióza (meningitida) Recidivující adnexitidy Periferní neuropatie
C – stadium AIDS onemocnění „velké oportunní infekce“	Pneumocystová pneumonie Mozková toxoplazmóza Ezofageální kandidóza Generalizovaná CMV infekce a retinitida Generalizovaná infekce herpes simplex Recidivující pneumonie Recidivující salmonelové sepsy TBC Diseminovaná infekce atypickými mykobakteriemi Extrapulmonální kryptokokóza (meningitida) Chronická kryptosporidióza Diseminovaná histoplazmóza Kaposiho sarkom Progresivní multifokální leukoencefalopatie HIV encefalopatie (AIDS demence) Wasting syndrom (slim disease)

Zdroj: Černý R, Machala L. Neurologické komplikace HIV/AIDS, 2007

Schéma 1. Diagnostický algoritmus sekce neuroinfekčních onemocnění Americké akademie neurologie, (převzato z Bartsch T, Rempel T, Leypoldt F, et al. The spectrum of progressive multifocal leukoencephalopathy: a practical approach. Eur J Neurol. 2019;26:566–e41)



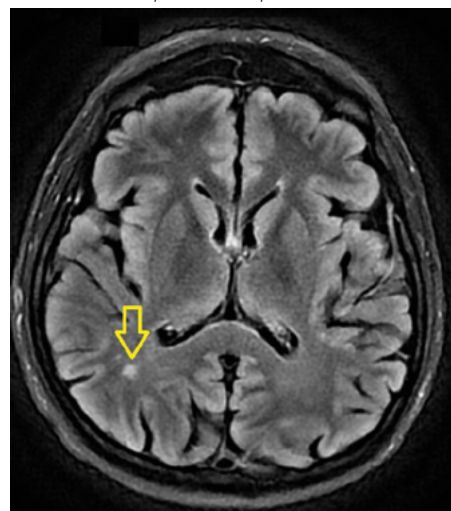
daná infekce PML se potvrdila zjištěním vysokého počtu kopií DNA JCV.

Po verifikaci diagnózy PML jsme zahájili došetření příčiny imunitního deficitu. Vzhledem ke skutečnosti, že pacient neužíval žádnou imunosupresivní terapii a výskyt hematoonkologického onemocnění byl málo

pravděpodobný, pomýšeli jsme na prvním místě na dosud nerozpoznanou infekci HIV.

Toto podezření se později potvrdilo sérologickým a likvorologickým průkazem protilátek proti HIV a následně průkazem vysokého počtu kopií RNA viru HIV v séru po konfirmaci v Národní referenční laboratoři

Obr. 3. MR mozku z 1/2021 – nesespecifické demyelinizační ložisko parietálně vpravo



(NLR). Vzhledem k pozitivě HIV byla provedena dodatečná sérologie sexuálně přenosných onemocnění s negativním výsledkem. Ke kvantifikaci tíže postižení HIV a zařazení do laboratorního stadia bylo indikováno flow-cytometrické vyšetření krve se zjištěním narušení poměru CD4/CD8 ve prospěch CD8. Kvantitativně se jednalo o pokles CD4 lymfocytů k 5 % – v absolutním počtu 45 buněk/μl (jednalo se o infekci HIV ve stadiu C3 dle CDC vzhledem k přítomnosti indikativní diagnózy pro C a počtu CD4+ lymfocytů menším než 200 buněk/μl).

K zahájení antiretrovirové terapie byl pacient přeložen na Klinikou infekčních chorob FN Brno Bohunice, odkud byl následně propuštěn do domácí péče. Stav pacienta nadále progreduje a zvyšuje se jeho závislost na péči druhé osoby.

Diskuze

Při analýze naší kazuistiky vyvstávají četné otázky a pochybnosti:

Srovnání typického průběhu HIV infekce a průběhu nákazy u pacienta z naší kazuistiky

PML patří mezi tzv. „velké oportunní infekce“, které jsou typické pro klinickou kategorii C onemocnění HIV – stadia AIDS. Důležitým předpokladem reaktivace JCV, a tím vzniku PML, je hluboká CD4+ lymfopenie – obvykle pod 100 buněk/μl, tedy v relativním počtu pod 14 %. Ve stadiu A se mohou objevovat nesespecifické příznaky různých onemocnění, proto je diagnostika obtížná a mnohdy je in-

fekce HIV odhalena až za několik let. Nicméně již v klinickém stadiu B se objevují „malé oportunní infekce“ – orofaryngeální kandidóza, recidivující infekce herpes zoster postihující často i více segmentů, listerióza a další (Tab. 1). Náš případ je ne zcela typický kvůli skutečnosti, že pacient neprodělal, dle nám dostupných anamnestických údajů, žádnou z oportunních infekcí charakteristických pro klinickou kategorii B a prvním projevem infekce HIV u něj byla, i přes výrazný pokles CD4+ lymfocytů, právě až infekce JCV. Pacient se doposud neléčil s žádným chronickým onemocněním a subjektivně udával, že se cítil zdravý. Negoval horečky, noční pocení, úbytek na váze nebo časté komunitní infekce. Později udává výsev eflorescencí na kůži v oblasti genitálu před několika lety.

Byla oboustranná pyelonefritida možným projevem počínajícího imunodeficitu při HIV infekci?

Pacient byl již před třemi lety hospitalizován na III. interní klinice Fakultní nemocnice Olomouc kvůli oboustranné pyelonefritidě způsobené *Escherichia coli* a z ní plynoucího akutního poškození ledvin I. stupně dle RIFLE klasifikace. Vzhledem k etiologickému agens nebylo pomýšleno na imunitní deficit, ale jelikož došlo k oboustrannému poškození ledvin, zvětšení paraaortálních a mezenterálních lymfatických uzlin a následné renální insuficienci, lze tuto

možnost připustit. Dalším podpurným znakem, který mohl poukázat na možný imunodeficit, je skutečnost, že v krevním obraze byla již tehdy přítomná lymfopenie, která byla nicméně nejspíše důsledkem probíhajícího septického stavu.

Srovnání typického nálezu na MR u PML a MR našeho pacienta

Pro PML je typický nález multifokálních, asymetrických ložisek lokalizovaných periventrikulárně a subkortikálně. Není typický edém ani středočárový přesun. Dále je typické postižení subkortikálních U-vláken nejčastěji v parietálních nebo okcipitálních regionech. Léze má obvykle ostře ohraničenou zevní hranici, zatímco vnitřní hranice bývá setřelá. V T2 vážených obrazech je ložisko hypersignální, v T1 hypsignální (Sarbu et al., 2020).

V našem případě byl nález popsán jako: *patologická mapovitá T2 hypersignální zóna parietálně vpravo šetřící kortex, který nemá charakter vazogenního edému tumorózní etiologie a připomíná nejvíce PML*. V rámci radiologické diferenciací diagnostiky by měly být dále zvažovány tyto diagnózy: roztroušená skleróza, akutní diseminovaná encefalomyelitida (ADEM), lymfom CNS, toxoplazmová encefalitida nebo Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES). Jelikož máme na našem pracovišti

k dispozici radiologa s rozsáhlými zkušenostmi v oblasti demyelinizačních onemocnění včetně PML, byla v našem případě diagnóza PML zvažována na prvním místě.

Bylo možné pomýšlet na diagnózu PML i z předchozího MR vyšetření?

Zajímavým faktem zůstává, že pacient asi rok před hospitalizací na naší klinice podstoupil MR vyšetření mozku na jiném pracovišti, kvůli poruše hybnosti LHK. Již tehdy byl na MR popsán nález nespecifického demyelinizačního ložiska vpravo parietálně (Obr. 2). Pacient na další kontrolní zobrazení nedorazil, protože dle jeho slov došlo k vymizení potíží.

Závěr

Závěrem bychom chtěli poukázat na skutečnost, že infekce virem HIV může být diagnostikována až ve stadiu těžkých klinických projevů, zejména velkých oportunních infekcí. K důležitým oportunním infekcím postihujícím CNS patří i PML, jejíž výskyt je vázán na hluboký buněčný imunodeficit. Tedy i u relativně imunokompetentního pacienta, u kterého nebyla doposud diagnostikována jakákoli oportunní infekce, je v případě subakutně probíhajícího postižení CNS potřeba pomýšlet na možný projev HIV infekce.

LITERATURA

1. Alstadhaug KB, Myhr K-M, Rinaldo CH. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *Tidsskr Den Nor Lægeforening*. 2017;10. DOI: 10.4045/tidsskr.16.1092.
2. Bartsch T, Remppe T, Leyppoldt F, et al. The spectrum of progressive multifocal leukoencephalopathy: a practical approach. *Eur J Neurol*. 2019;26:566-e41. doi:10.1111/ene.13906.
3. Bellizzi A, Anzivino E, Rodio DM, et al. New Insights on Human Polyomavirus JC and Pathogenesis of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:1-17. doi:10.1155/2013/839719.
4. Berger JR, Aksamit AJ, Clifford DB, et al. PML diagnostic criteria. *Neurology*. 2013;80:1430-8. doi:10.1212/WNL.0b013e31828c2fa1.
5. Cortese I, Reich DS, Nath A. Progressive multifocal leukoencephalopathy and the spectrum of JC virus-related disease. *Nat Rev Neurol*. 2021;17:37-51. doi:10.1038/s41582-020-00427-y.
6. Engsig FN, Hansen A-BE, Omland LH, et al. Incidence, Clinical Presentation, and Outcome of Progressive Multifocal

- Leukoencephalopathy in HIV-Infected Patients during the Highly Active Antiretroviral Therapy Era: A Nationwide Cohort Study. *J Infect, Dis*. 2009;199:77-83. doi:10.1086/595299.
7. HIV. World Health Organization (WHO) [online]. Copyright © [cit. 26. 01. 2023]. Available from: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/hiv-aids>
8. Harypursat V, Zhou Y, Tang S, et al. JC Polyomavirus, progressive multifocal leukoencephalopathy and immune reconstitution inflammatory syndrome: a review. *AIDS Res Ther*. 2020;17:37. doi:10.1186/s12981-020-00293-0.
9. Khanna N, Elzi L, Mueller NJ, et al. Incidence and Outcome of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy over 20 Years of the Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect, Dis*. 2009;48:1459-66. doi:10.1086/598335.
10. Maas RPPWM, Muller-Hansma AHG, Esselink RAJ, et al. Drug-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: a clinical, radiological, and cerebrospinal fluid analysis of 326 cases. *J Neurol*. 2016;263:2004-21. doi:10.1007/

s00415-016-8217-x.

11. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy - National Organization for Rare Disorders. National Organization for Rare Disorders | NORD [online]. Copyright © 2023 NORD [cit. 26. 01. 2023]. Available from: <https://rarediseases.org/rare-diseases/progressive-multifocal-leukoencephalopathy/?filter=ovr-ds-resources>.
12. Rozsypal H. Oportunní infekce centrálního nervového systému u osob infikovaných lidským virem insuficiencí. *Neurol. praxi*. 2021;22(4):278-282.
13. Sahraian MA, Radue E-W, Eshaghi A, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy: a review of the neuroimaging features and differential diagnosis. *Eur J Neurol*. 2012;19:1060-9. doi:10.1111/j.1468-1331.2011.03597.x.
14. Sarbu N, Shih RY, Oleaga L, et al. RadioGraphics Update: White Matter Diseases with Radiologic-Pathologic Correlation. *RadioGraphics*. 2020;40:E4-7. doi:10.1148/rg.2020190204.

Komentář k článku: Developing consensus among movement disorder specialists on clinical indicators for identification and management of advanced Parkinson's disease: a multi-country Delphi-panel approach

(Antonini A, Stoessel AJ, Kleinman LH, Skalicky A, et al.
Current Medical Research and Opinion. 2018;34(12):2063-2073)

MUDr. Martin Nevrlý, Ph.D.

Neurologická klinika, Fakultní nemocnice Olomouc a Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci

Článek skupiny autorů, významných evropských specialistů v oblasti extrapyramidových onemocnění (celosvětově označované jako Movement Disorders), má za cíl definovat pokročilé stadium Parkinsonovy nemoci (PN), a sice dostatečně srozumitelně a jednoduše i pro použití všeobecnými neurology v běžné ambulanci. Výsledkem této publikace je nejen seznam kritérií, které stanovují již pokročilé stadium PN, ale také dnes poměrně široce používané kritérium „5-2-1“, které má usnadnit rozhodování ošetřujícího lékaře o včasné referenci takového pacienta k „expy specialistovi“, respektive do specializovaného centra, k optimalizaci terapie, včetně zvážení dalších možností léčby pokročilého stadia nemoci, které využívají přístrojová zařízení, jako jsou hluboká mozková stimulace (DBS), kontinuální subkutánní infuze apomorfínu (CSAI) a intestinální gel levodopa-karbidopa (LCIG). Dalším výstupem publikované práce je pak i seznam jednotlivých symptomů z oblasti motorické, non-motorické, příznaků s funkčním dopadem a sociálních charakteristik pacienta, které směřují ke konkrétní metodě léčby (DBS, CSAI, LCIG) a další seznam naopak kon-

traindikačních příznaků ze všech zmíněných oblastí.

Identifikace pokročilého stadia PN a včasná reakce v úpravě terapie, ať již zvyklé farmakoterapie či indikace k výše zmíněným metodám léčby využívající přístrojová zařízení, které v ČR patří mezi tzv. centrovou léčbu, vede ke zvýšení kvality života pacientů s pokročilou PN.

Kritéria byla stanovena Delfskou metodou, která spočívá v tom, že panel odborníků, obvykle za pomoci standardizovaných dotazníků, definuje názory a prognózy, které jsou pak v dalších kolech diskutovány a finálně vedou ke společnému konsenzu. V této práci bylo osloveno celkem 17 odborníků z 10 evropských zemí, všechna kola dotazníků a závěrečný meeting absolvovalo 15 z nich. Průměrná praxe specialisty této skupiny odborníků je více jak 20 let, kdy konzultují měsíčně v průměru více jak 80 pacientů s PN.

Jako výsledný konsenzus je pak soubor motorických příznaků, non-motorických příznaků a příznaků s významným funkčním dopadem na kvalitu života pacientů s PN, které souhrnně definují pokročilé stadium

PN. Tyto příznaky jsou seřazeny podle klinické závažnosti v tabulce 1. V tabulce 2 je pak výběr těch příznaků, které by měly jednoznačně vést k úvaze a konzultaci pacienta ve specializovaném centru ohledně zvážení výše zmíněných pokročilých možností léčby. Z této tabulky lze pak extrahovat tzv. kritérium „5-2-1“ (alespoň 5 dávek levodopy denně; alespoň 2 hodiny v OFF stavu v průběhu bdělé části dne; alespoň 1 hodina obtěžujících dyskinez) pro velmi zjednodušenou identifikaci pacienta, u kterého je nutná optimalizace terapie (Santos-García et al., 2020).

Vzhledem k tomu, že velké množství pacientů s PN není sledováno přímo „expy specialistou“, ale je léčeno v ambulanci všeobecného neurologa, bylo přistoupeno k pragmatickému vytvoření co nejjednodušších kritérií napomáhajících stanovení pokročilého stadia nemoci, a především včasné identifikaci pacientů s pokročilou PN, u kterých je nutno přistoupit k optimalizaci terapie, včetně zvážení možností léčby využívajících přístrojová zařízení. Podle současných poznatků existují jednoznačné důkazy o efektivitě všech těchto



MUDr. Martin Nevrlý, Ph.D.
Neurologická klinika, Fakultní nemocnice Olomouc a Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci
nevrlly@fnol.cz

Cit. zkr: *Neurol. praxi*. 2023;24(4):314-315
Článek přijat redakcí: 26. 7. 2023

5

**perorální levodopa
alespoň 5krát denně**

2

**2 hodiny bdělého času
ve stavu OFF**

1

**1 hodina denně
s nepříjemnou dyskinezí**

Konsenzus k určení pokročilého stadia Parkinsonovy nemoci¹

Identifikace pacientů progredujících do pokročilého stadia onemocnění a vhodnost pro intervenční léčbu, umožňuje všeobecným neurologům posoudit potřebu doporučení na specializované pracoviště a zlepšit tak kvalitu péče a stav pacienta.

Ukazatele pokročilého stadia PN¹

Pořadí klinicky nejvýznamnějších ukazatelů	Motorické příznaky	Nemotorické příznaky	Funkční dopad
1.	Středně závažné nepříjemné motorické výkyvy	Mírná demence	Opakované pády navzdory optimální léčbě
2.	Alespoň 2 hodiny bdělého času ve stavu OFF	Přetrvávající nepříjemné halucinace	Potřebuje pomoc s každodenními činnostmi alespoň po určitou dobu
3.	Alespoň 1 hodina denně s nepříjemnou dyskinezí	Středně závažná psychóza	Neschopnost provádět komplexní úkoly alespoň po určitou dobu
4.	Středně závažná dyskineze	Fluktuace nemotorických příznaků	Středně závažná porucha mobility
5.	Nepříjemná dysfagie	Středně závažné poruchy spánku	
6.	Každodenní podávání perorální levodopy více než 5krát denně		

Ukazatele vhodnosti pro intervenční léčbu¹

Motorické příznaky	Nemotorické příznaky	Funkční dopad
<ul style="list-style-type: none"> Střídání stavů nepříjemných dyskinezí a OFF stavu Alespoň 2 hodiny času v OFF stavu Posturální nestabilita ve stavu OFF Dystonie s bolestí Zamrznutí chůze během OFF stavu (freezing) 	<ul style="list-style-type: none"> Poruchy spánku 	<ul style="list-style-type: none"> Omezení každodenních činností

Reference: 1. Antonini A, et al. Curr Med Res Opin. 2018;34(12):2063–73; PN – Parkinsonova nemoc, Intervenční léčba = v tomto případě přístrojem asistovaná léčba (pumpové systémy nebo hluboká mozková stimulace)

Léčba pokročilé Parkinsonovy nemoci, která je doprovázena těžkými motorickými fluktuacemi a hyperkinezií nebo dyskinezií, pokud dostupné kombinace perorálních antiparkinsonik neposkytují uspokojivé výsledky!¹

LECIGIMON

Levodopa
(20 mg/ml)

Entakapon
(20 mg/ml)

Karbidopa
(5 mg/ml)



Kontinuální dopaminergní stimulace (CDS)²

Z klinických studií vyplývá, že **kontinuální podávání levodopy je fyziologičtější než intermitentní (perorální) podávání** a snižuje riziko motorických komplikací²⁻⁴

Reference: 1. Lecigimon Souhrn údajů o přípravku, poslední revize textu 8. 7. 2021 2. Olanow CW, et al. Mov Disord. 2020; Aug 20. doi: 10.1002/mds.28215; 3. Olanow CW, et al. Lancet Neurol. 2006;5(8):677-87; 4. Schwartz M, Sabatay S. Isr Med Assoc J. 2012;14(3):175-9.

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 levodopum 20 mg, carbidopum monohydricum 5 mg (odpovídá carbidopum anhydricum 4,6 mg) a entacaponom 20 mg. 47 ml (1 kazeta) obsahuje levodopum 940 mg, carbidopum monohydricum 235 mg a entacaponom 940 mg. **Indikace:** léčba pokročilé Parkinsonovy nemoci, která reaguje na léčbu levodopou a je doprovázena těžkými motorickými fluktuacemi a hyperkinezií nebo dyskinezií, pokud dostupné kombinace perorálních antiparkinsonik neposkytují 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 dalších 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 entakaponu – 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 přechodu 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, těžké srdeční selhání, těžká srdeční arytmie, akutní cévní mozková příhoda, těžká porucha funkce jater, užívání neselektivních inhibitorů MAO a selektivních inhibitorů MAO typu A, feochromocytom, hypertyreóza, Cushingův syndrom, neuroleptický maligní syndrom (NMS) a/nebo netraumatická rhabdomyolýza, suspekt ní neurčené kožní léze nebo melanom v anamnéze. Interakce: při používání současně s následujícími léčivými přípravky je třeba opatrnosti: antihypertenziva, antidepressiva, 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. 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 tendencemi 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 z polyisoprenové pryže a otvor vývodu ENFit konektoru je opatřen uzávěrem z polypropylenu. Balení obsahuje 7 kazet. **Podmínky uchování:** uchovávejte v chladničce (2–8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Datum poslední revize textu:** 31. 1. 2023. **Držitel rozhodnutí o registraci:** LobSor Pharmaceuticals AB, Kålsångsgränd 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.

Tab. 1. Ukazatelé pokročilého stadia PN

Klinická významnost	Motorické příznaky	Non-motorické příznaky	Funkční dopad
1.	Středně závažné obtěžující motorické fluktuační	Demence mírného stupně	Opakované pády přes optimalizovanou terapii
2.	Alespoň 2 hodiny OFF v bdělé části dne	Přetrvávající obtěžující halucinace	Alespoň občasná potřeba pomoci s aktivitami běžného života
3.	Alespoň 1 hodina denně s obtěžující dyskinezí	Psychóza středně těžkého stupně	Alespoň občasná neschopnost provádět složitější úkony
4.	Středně závažné dyskineze	Fluktuační non-motorických příznaků	Středně těžké postižení mobility
5.	Obtěžující dysfagie	Středně závažné poruchy spánku	
6.	5 a více dávek levodopy denně		

Tab. 2. Ukazatelé vhodnosti pokročilé léčby využívající přístrojová zařízení

Motorické příznaky	Obtěžující dyskineze a OFF stavy Alespoň 2 hodiny v OFF stavu Posturální instabilita v OFF stavu Bolestivá dystonie Zamrznutí (freezing) při chůzi v OFF stavu
Non-motorické příznaky	Poruchy spánku
Funkční dopad	Omezení každodenních činností

Obě tabulky převzaty a přeloženy z: Antonini A, Stoessl AJ, Kleinman LS, et al. Developing consensus among movement disorder specialists on clinical indicators for identification and management of advanced Parkinson's disease: a multi-country Delphi-panel approach. *Curr Med Res Opin.* 2018;34(12):2063-2073.

metod a jejich příznivému dopadu na zlepšení kvality života pacientů s pokročilou PN a prodloužení doby jejich soběstačnosti. Stejně tak existují jednoznačné důkazy o nutnosti včasné indikace u všech těchto metod (DBS, CSAI, LCIG), i když stále ještě u některých neurologů přetrvává mylná domněnka, že se jedná o možnosti léčby tzv. „ultimum refugium“.

V další části publikace pak byly sumarizovány příznaky motorické, non-motorické, funkční

a také charakteristiky pacienta, které by měl poukazovat na vhodnost pro volbu mezi jednotlivými metodami léčby (DBS, CSAI, LCIG). Stejně tak byla v práci uveřejněna další tabulka se souhrnem stejného spektra příznaků považovaných za kontraindikace jednotlivých metod. Tyto pak napomáhají v rozhodování ve finální indikaci konkrétní metody u každého pacienta „expy specialistům“ při indikačních seminářích ve specializovaných centrech.

Pro zjednodušení práce všeobecného neurologa v běžné ambulantní praxi by však jednoznačnou pomůckou měly být zde převzaté a přeložené tabulky z komentované práce, které pomohou určit pokročilé stadium PN a usnadnit rozhodnutí o včasné referenci pacienta ke konzultaci optimalizace terapie s „expy specialistou“. Další snahou na výzkumném poli je pak lépe definovat kritéria pro všeobecného neurologa nejen k optimalizaci dopaminergní terapie, ale také určit indikátory správného načasování pokročilých možností léčby využívající přístrojová zařízení, jako jsou DBS, CSAI a LCIG, a dnes již i další nejnovější metody léčby, jako jsou levodopa-entakapon-karbidopa intestinální gel (Nyholm et Jost, 2022) a brzy i v ČR dostupné foslevodopa/foskarbidopa subkutánní infuze (Rosebraugh et al., 2021).

LITERATURA

1. Nyholm D, Jost WH. Levodopa-entacapone-carbidopa intestinal gel infusion in advanced Parkinson's disease: real-world experience and practical guidance. *Ther Adv Neurol Disord.* 2022;15.

2. Rosebraugh M, Voight EA, Moussa EM, et al. Foslevodopa/Foscarbidopa: A New Subcutaneous Treatment for Parkinson's Disease. *Ann Neurol.* 2021;90(1):52-61.

3. Santos-García D, de Deus Fonticoba T, Suárez Cas-

tro E, et al. 5-2-1 Criteria: A Simple Screening Tool for Identifying Advanced PD Patients Who Need an Optimization of Parkinson's Treatment. *Parkinsons, Dis.* 2020;2020:7537924.

S NÁMI SE NEZTRATÍTE

Časopis je indexován v databázi EBSCO

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



Neurologové se ptají

? Jak a kdy je možné použít omezovacích prostředků?

Omezovací prostředky jsou nouzová opatření při poskytování zdravotních služeb, jež kvůli své tíživosti pro pacienta a riziko negativních nezamýšlených účinků dostala řadu pravidel. Používání upravuje zákon o zdravotních službách¹, metodické doporučení² Ministerstva zdravotnictví (MZ) i medicínské standardy³. Dokumentování upravuje vyhláška⁴. Zákon, vyhláška i metodické doporučení jsou obecné, tedy **platí pro péči v rámci všech medicínských oborů**, včetně neurologie.

Zákon o zdravotních službách v § 39 zvláště upravuje omezení, jež je zpravidla spojeno s použitím síly a odporem pacienta, jako je (zjednodušeně řečeno) úchop, omezení pohybu pomocí pásů, kurtů nebo kabátku, umístění v bezpečné místnosti nebo podání léků za účelem zvládnutí chování pacienta. (Síťové lůžko není od roku 2022 zákonné). Pro ně zákon používá pojem „**omezovací prostředky**“ a uplatňují se zásady nezbytnosti a přiměřenosti, zodpovědnosti a šetrnosti.

Zásada nezbytnosti se promítla do zákonného pravidla, že omezovací prostředky lze použít pouze tehdy, je-li účelem jejich po-

užití „odvrácení bezprostředního ohrožení života, zdraví nebo bezpečnosti pacienta nebo jiných osob“. Relevantní ohrožení nejčastěji plyne z rizika vážného brachiálního útoku či sebepoškození, ať už vědomých, či nevědomých. **Bezprostřednost ohrožení** znamená, že škodlivý děj ještě nenastal, ale odborník tento následek, na základě informací, které má k dispozici, realisticky předvídá jako velmi pravděpodobný a blízký. Uplatňuje se tedy klinické posouzení, kdy lékař bere v úvahu okolnosti, jako jsou povaha a vývoj poruchy, aktuální stav a předchozí jednání pacienta, případně neúspěch méně restriktivního postupu. Testem **přiměřenosti** pak neprojde omezení, když by k odvrácení nebezpečí stačil mírnější postup. Doslova § 39 odst. 2 písm. c) připouští omezení „poté, co byl neúspěšně použit mírnější postup, než je použití omezovacích prostředků, s výjimkou případu, kdy použití mírnějšího postupu by zjevně nevedlo k dosažení účelu podle písmene a), přičemž musí být zvolen nejméně omezující prostředek odpovídající účelu jeho použití“. Příkladem, jak lze mírnější postupy rozpracovat, je „Doporučený postup: Prevence, deeskalace a nezbytné použití omezovacích prostředků“⁵ v kontextu psychiatrické péče.

Pro zajištění těchto zásad a také bezpečí stanovuje zákon⁶ několik náročných **pojistik**:

- O použití musí rozhodovat lékař; jiný zdravotnický pracovník smí rozhodnout jen v nepřítomnosti lékaře a jen v případech vyžadujících neodkladné řešení, přičemž to má být výjimkou a lékař pak musí neprodleně důvodnost posoudit (tedy na pracovištích, kde k používání omezovacích prostředků dochází, má být zajištěna rychlá dostupnost lékaře).
- Pacient v omezení musí být pod dohledem zdravotnických pracovníků, který musí odpovídat závažnosti zdravotního stavu a zajištění bezpečí (v případě mechanického omezení a izolace MZ doporučuje dohled nepřetržitý).
- Omezení nesmí trvat déle, než je nezbytně nutné; to sleduje lékař i sestra. Podle metodického doporučení má být kontrola lékaře nejpozději po třech hodinách v případě mechanického omezení a po 12 hodinách v případě izolace.
- Lékař vždy rozhoduje na základě zhodnocení aktuálního stavu pacienta, tedy nestačí ordinace omezení do budoucna, „pro případ potřeby“. To ale nevylučuje používání plánů zvládnutí rizika (v rámci individuálního léčebného postupu), jež umožňují individualizovat reakce na nebezpečí podle znalosti pacienta a jeho preferencí, a třeba i intervaly kontrol lékaře.

¹Zákon č. 372/2011 Sb., o zdravotních službách a podmínkách jejich poskytování.

²ČESKO, Ministerstvo zdravotnictví. Metodické doporučení pro poskytovatele lůžkové péče k omezení volného pohybu pacienta a používání omezovacích prostředků u pacienta. Částka 4/2018 Věstníku MZ [online]. Praha: MZ, 2018 [cit. 28. 4. 2023]. Dostupné z: <https://www.mzcr.cz/vestnik/vestnik-c-4-2018/>.

³Z psaných například ty v oblasti psychiatrie. Autorský kolektiv vedený Pavlem Baudišem je zahrnul do doporučených postupů psychiatrické péče z let 2006 a 2010, nejnovější verze je z roku 2023 (od Lucie Kališové, Evy Kitzlerové a Tomáše Petra, dostupné z: <https://postupy-pece.psychiatrie.cz/lecba/omezovaci-prostredky/pouzivani-omezovacich-prostredku>). Nejpodrobnější doporučené postupy, jež mohou sloužit i jako vodítko pro interní standardy poskytovatelů, vydal v roce 2022 multidisciplinární tým sestavený v rámci projektu Reformy péče o duševní zdraví (dostupné z: https://www.reformapsychiatrie.cz/clanek/doporučený-postup-pouzivani-omezovacich-prostredku?term_id=134).

⁴Vyhláška č. 98/2012 Sb., o zdravotnické dokumentaci; především § 1 odst. 2 písm. k.

⁵Odkaz je uveden jako poslední v poznámce č. 3.

⁶Především viz § 39 odst. 3 zákona o zdravotních službách.

- Použití se musí podrobně dokumentovat; krom indikace omezení a stanovení dohledu se mimo jiné musí výstižně zapsat důvod a účel omezení a proč nepostačovalo použít mírnější postup. Důvod nestací uvést vágně („neklid“, „nevyzpytatelný, kutivý“), ale je třeba popsat to chování, jež představuje hrozbu („naráží silně hlavou do topení, při snaze ho odvést se napřahuje, domluva i medikace bez efektu“).
- O použití musí být bez zbytečného odkladu informován zákonný zástupce nebo opatrovník, a pokud poskytovatel nezíská od pacienta či zástupce dodatečný souhlas a nejde o pacienta v nedobrovolné hospitalizaci, pak do 24 hodin také soud⁷.

Na otázku jak omezení použít, je třeba také doplnit, že **bezpečně a důstojně**. To si typicky vyžaduje secvičený postup personálu (MZ doporučuje školení alespoň jednou ročně), možnost přivolat si rychle posily, bezpečné a šetrné pomůcky a soukromí pro pacienta v omezení. Personál má být pacientovi v omezení nablízku, aby se necítil opuštěn a také aby mohl vykonat potřebu. Souvisí

i zákonná povinnost poskytovatele zajistit, aby byl pacient srozumitelně informovat o důvodech použití omezovacího prostředku, což se doporučuje (MZ i doporučené postupy) provádět ve formě terapeutického rozhovoru, který umožní oběma stranám nepříjemnou událost zpracovat.

Z uvedených zásad, z práva pacienta na poskytování zdravotních služeb v co nejméně omezujícím prostředí při zajištění kvality a bezpečí poskytovaných zdravotních služeb⁸ a z povinnosti poskytovatele poskytovat zdravotní služby na náležité odborné úrovni a vytvořit podmínky a opatření k zajištění uplatňování práv a povinností pacientů i zdravotnických pracovníků⁹ vyplývá nezbytnost přijímat řadu **opatření na úrovni poskytovatele**. Krom toho, co bylo uvedeno prve, také upravit používání omezovacích prostředků interním předpisem¹⁰ a přijímat opatření, aby omezení mohlo být skutečně až krajním opatřením (například odstraňovat v prostředí prvky, jež činí nebezpečným samostatný pohyb pacienta). Je třeba to brát vážně, protože použití omezovacího prostředku, jež nebylo

nezbytně nutné, představuje vážné porušení práv pacienta a oprávněně si žádá odškodnění, a v některých situacích i trestněprávní postih.

Při poskytování péče může být pro zajištění bezpečí pacienta nezbytně použít i další opatření, jež potenciálně nebo skutečně pacienta omezují v pohybu. Typicky **ošetřovatelské postupy k prevenci pádu** (postranice, pásy k udržení polohy vsedě). Na ty se sice nevztahují přísné pojistky podle § 39 zákona, ale pokud pacienta ve svém důsledku také omezují, mohou zasahovat do jeho práv. Proto se rovněž uplatňují zásady nezbytnosti, přiměřenosti a zodpovědnosti a je vhodné i jejich používání interně upravit. Poskytovatel by měl upravit, jaká opatření omezující pohyb může personál použít, za jakých okolností a s jakými opatřeními pro předejití poškození pacienta samotným opatřením. Aby bylo bezpečnostní opatření skutečně přiměřené, musí u konkrétního pacienta předcházet odborné zhodnocení rizika (např. pádu z lůžka, přeledení postranice) a posouzení, zda je zvažované opatření s to nebezpečí odvrátit a zda neexistují mírnější alternativy.

⁷Podle § 40 odst. 1 písm. b) zákona o zdravotních službách.

⁸Ustanovení § 28 odst. 3 písm. k) zákona o zdravotních službách.

⁹Ustanovení § 45 odst. 1 zákona o zdravotních službách.

¹⁰Vyžaduje to doporučení MZ a je to také opatření k předcházení trestné činnosti, jež poskytovatele jako právnickou osobu může zprostit trestní odpovědnosti, ve smyslu § 8 odst. 2 písm. b) zákona č. 418/2011 Sb., o trestní odpovědnosti právnických osob a řízení proti nim.

NEUROLOGIE PRO PRAXI VYHLAŠUJE SOUTĚŽ NA ROK 2023



CENA ARNOLDA PICKA

za nejlepší sdělení z praxe
publikované v časopise
Neurologie pro praxi

Redakční rada časopisu Neurologie pro praxi vyhlásila soutěž o nejlepší prakticky orientovanou práci nebo příspěvek z praxe (kazuistiku, videokazuistiku) publikovaný v roce 2023 na stránkách časopisu Neurologie pro praxi.

Všechny práce publikované v časopise Neurologie pro praxi v roce 2023 budou do soutěže zahrnuty automaticky.

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

Vzdělávejte se s Neurologií pro praxi

Vzdělávací akce



- **5. neuromuskulární fórum, Kraskov**
 - 21.–22. 9. 2023, www.neuforum.cz
- **15. valašsko-lašské neurologické sympozium, Karolinka**
 - 3.–4. 11. 2023, www.vlns.cz
- **35. český a slovenský epileptologický sjezd, Brno**
 - 9.–10. 11. 2023, www.sjezdbрно.cz
- **69. český a slovenský sjezd klinické neurofyzologie, Brno**
 - 9.–10. 11. 2023, www.sjezdbрно.cz
- **11. dny praktické neurologie, Plzeň**
 - 31. 1.–1. 2. 2024, www.neuplzen.cz
- **21. sympozium praktické neurologie, Brno**
 - 6.–7. 6. 2024, www.neubрно.cz
- **16. valašsko-lašské neurologické sympozium, Karolinka**
 - 19.–20. 9. 2024
- **4. dny praktické neurologie, Ústí nad Labem**
 - 3.–4. 10. 2024

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



- **Léčba pacienta s RS v průběhu dekad života**
 - odborná garantka prof. MUDr. Eva Kubala Havrdová, CSc.
 - aktivní do: 30. 11. 2023
 - počet kreditů: 2
- **Trendy v léčbě migrény**
 - odborná garantka MUDr. Jolana Marková, FEAN
 - aktivní do: 30. 11. 2023
 - počet kreditů: 2
- **Roztroušená skleróza**
 - odborný garant prof. MUDr. Jan Mareš, Ph.D.
 - aktivní do: 30. 11. 2023
 - počet kreditů: 2
- **Závratě**
 - odborný garant: doc. MUDr. Jaroslav Jeřábek, CSc.
 - aktivní do: 31. 12. 2023
 - počet kreditů: 3

Podcasty



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

Nabídka e-shopu



- **Rehabilitace při léčbě roztroušené sklerózy** – kolektiv autorů
 - Cena: 90 Kč
- **Současné trendy v rehabilitaci pacientů s roztroušenou sklerózou – kolektiv autorů**
 - Cena: 180 Kč
- **Symptomy u roztroušené sklerózy a možnosti jejich řešení** – doc. MUDr. Dana Horáková, Ph.D., a kol.
 - Cena: 100 Kč
- **Vzácná onemocnění 2** – doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc.
 - Cena: 110 Kč

Knihy ke stažení ZDARMA



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

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

SOLENE MEDICAL EDUCATION

Objednejte si
ZDARMA náš
diagnostický set.



NĚKTERÉ VZÁCNÉ NEMOCI JSOU JIŽ LÉČITELNÉ.

Pojďte hledat s námi vzácnou diagnózu.

sanofi-aventis, s.r.o., Evropská 846/176a, 160 00 Praha
tel.: +420 233 086 111, fax: +420 233 086 222, e-mail: cz-info@sanofi.com
Určeno pro odbornou veřejnost. MAT-CZ-2300059-1.0-01/2023.

sanofi

ZESÍLENÁ OCHRANA

PROTI NEKONTROLOVANÝM FOKÁLNÍM ZÁCHVATŮM¹

◦ BEZPRECEDENTNÍ ÚČINNOST

Mimořádně vysoký podíl
pacientů s nekontrolovanými
fokálními záchvaty léčených
ONTOZRY® dosahuje
bezzáchvatovosti.^{2,3,4}

ONTOZRY®
cenobamát

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

▼ Ontozry 12,5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg

S: Cenobamatum 12,5 mg v jedné tableti, cenobamatum 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg v jedné potahované tableti. **I:** Přídatná 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 kteroukoliv 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. **NU:** 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. **IT:** Současné užívání cenobamátu s jinými látkami tlumícími CNS (př. alkohol, barbituráty a benzodiazepiny) může zvyšovat riziko neurologických nežádoucích účinků. Při souběžném podávání cenobamátu s fenytoinem nebo fenobarbitalem není nutná úprava dávky cenobamátu, na základě individuální odpovědi během titrace cenobamátu však může být nutné snížit dávku fenytoinu nebo fenobarbitalu. Při souběžném podávání cenobamátu a klobazamu není nutná úprava dávky cenobamátu, může být ale nutné snížit dávku klobazamu. Souběžné podávání cenobamátu s lamotriginem nemělo žádný vliv na expozice cenobamátu, ale vedlo k poklesům koncentrací lamotriginu v závislosti na dávce. Při souběžném podávání s lamotriginem může být potřeba 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, penicilínu G, ritobegronu a sitagliptinu. Proto může souběžné podávání cenobamátu a léčivých přípravků transportovaných OAT3 vést k vyšší expozici těmito léčivými přípravky. **TL:** Podávání cenobamátu se u žen, které mohou otěhotnět a nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje. Ontozry lze v těhotenství použít pouze tehdy, když klinický stav ženy vyžaduje léčbu cenobamátem. Ženy, které mohou otěhotnět, mají používat účinné antikoncepční metody během léčby cenobamátem a ještě 4 týdny po ukončení léčby. Kojení má být během léčby přípravkem Ontozry přerušeno. **D:** Doporučená počáteční dávka cenobamátu je 12,5 mg denně, s postupnou titrací na doporučenou cílovou dávku 200 mg denně. Na základě klinické odpovědi může být dávka zvýšena na maximálně 400 mg denně. Doporučené titrační schéma je 12,5 mg 1. a 2. týden, 25 mg 3. a 4. týden, 50 mg 5. a 6. týden, 100 mg 7. a 8. týden, 150 mg 9. a 10. týden, cílová dávka 200 mg 11. a 12. týden. V případě nedosažení optimální kontroly záchvatů lze zvyšovat dávku nad 200 mg v krocích po 50 mg/den každé dva týdny až do maximální denní dávky 400 mg. **DRR:** Angelini Pharma S.p.A, Viale Amelia 70, 00181, Rome – Itálie. **Reg.č.:** Ontozry 12,5mg+25mg: EU/1/21/1530/001, Ontozry 50 mg: EU/1/21/1530/003, Ontozry 100 mg: EU/1/21/1530/006, Ontozry 150 mg: EU/1/21/1530/009, Ontozry 200 mg: EU/1/21/1530/012. **Uchovávání:** Nevýžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Datum poslední revize textu SPC:** 27. 6. 2023. Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen zdravotními pojišťovnami. Seznamte se, prosím, se Souhrnem údajů o přípravku (SPC).

Reference:

1. Aktuální SPC přípravku ONTOZRY.
2. Specchio N et al. Int J Mol Sci 2021; 22(17): 9339.
3. Krauss GL et al. Lancet Neurol. 2020;19(1):38–48 (incl. Supplementary Appendix).
4. Halford JJ, Edwards JC. Acta Neurol Scand. 2020 Aug;142(2):91–107.

 **Angelini
Pharma**

Angelini Pharma Česká republika s.r.o.,
Palachovo náměstí 5, 625 00 Brno, www.angelinipharma.cz

 **HARMONIAMENTIS**

www.harmoniamentis.cz

