

Časopis pro prevenci
a léčbu cévních
mozkových příhod

CMP

JOURNAL

1/2024



iCMP na podkladě
disekce vertebrální
tepny u mladého muže

Přínos magnetické rezonance
v akutní fázi CMP
– rychlý stroke protokol pro MRI

Zlatý partner



**Boehringer
Ingelheim**

Bronzový partner



Obsah

REDAKČNÍ SKUPINA

ŠÉFREDAKTOR:

doc. MUDr. Aleš Tomek, Ph.D., FESO

Neurologická klinika
2. LF UK a FN Motol, Praha

REDAKČNÍ RADA:

prof. MUDr. Miloslav Roček, CSc.

Klinika zobrazovacích metod
2. LF UK a FN Motol, Praha

prof. MUDr. Daniel Šaňák, Ph.D., FESO

Komplexní cerebrovaskulární centrum,
Neurologická klinika LF UP
a FN Olomouc

prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

3. interní klinika – klinika endokrinologie
a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze

MUDr. Jiří Lacman, Ph.D.

Komplexní cerebrovaskulární centrum,
Radiodiagnostické oddělení
ÚVN – VoFN, Praha

prim. MUDr. Ondřej Škoda, Ph.D.

Neurologické oddělení,
Nemocnice Jihlava

prim. MUDr. Martin Polák

Interní oddělení,
Klaudíánova nemocnice, Mladá Boleslav

PhDr. Petr Jaško, MBA

Vzdělávací a výcvikové středisko
ZZS Moravskoslezského kraje

Šaňák D.

05

Editorial

Hanzlíková P., Volný O.

06

Přínos magnetické rezonance
v akutní fázi CMP – rychlý
stroke protokol pro MRI

Švub K. a kol.

11

Zahájit, či nezahájit perorální
antikoagulaci u pacientů
s fibrilací síní po krvácení
do mozku? Dostupné důkazy
a probíhající studie

Reková P.

15

Fabryho choroba
a cévní mozkové příhody

Dvorníková K., Volný O.

20

Dabigatran v sekundární
prevenci iCMP a klinická
pravidla pro časné nasazení
antikoagulace po iCMP

Lacman J. a kol.

23

iCMP na podkladě disekce
vertebrální tepny
u mladého muže

Pelíšek O. a kol.

26

Aktivní dvoukomorový
hydrocefalus na podkladě
koloidní cysty III. mozkové
komory mimikující CMP

CMP
JOURNAL

Rukopis byl předán do výroby 30. 5. 2024
Časopis je souběžně publikován on-line na webu:
www.prolekare.cz/casopisy/cmp-journal

VEDOUcí REDAKTOR: doc. MUDr. Aleš Tomek, Ph.D., FESO

ODPOVĚDNÝ REDAKTOR: Mgr. Martin Čermák

PROJEKTOVÉ MANAŽERKY: Mgr. Alena Březinová; Ing. Lucie Jiroutková

GRAFICKÝ NÁVRH: Karel Zahradník **ZLOM:** Ivan Olontsev **ILUSTRAČNÍ FOTO:** Shutterstock

YDAVATEL: MeDitorial, s. r. o., Lékařský dům, Sokolská 31/490, 120 26 Praha 2

TISK: Reprotisk, s. r. o., Šumperk **VYCHÁZÍ:** 2× ročně

REGISTRACE: MK ČR E 23337,





ISSN 2571-1245 (Print), 2571-1253 (Online)

Žádná část tohoto časopisu nesmí být kopírována za účelem dalšího rozšiřování v jakékoliv formě či jakýmkoliv způsobem, ať již mechanickým nebo elektronickým, včetně pořizování fotokopíí, nahrávek, informačních databází na mechanických nosičích, bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv a vydavatelského oprávnění.



pr Lékaře.cz

NEJVĚTŠÍ INFORMAČNÍ ZDROJ
PRO LÉKAŘE

-  E-learningové a interaktivní kurzy kreditované ČLK, SLK a dalšími komorami
-  Více než 70 odborných časopisů
-  Každý měsíc stovky nových článků ze všech oblastí medicíny
-  Kongresová zpravodajství, videa a podcasty



REGISTRUJTE SE ZDARMA
MĚJTE PŘEHLED O NOVINKÁCH V OBORU

www.prolekare.cz



prof. MUDr. Daniel Šaňák, Ph.D

Neurologická klinika
LF UP a FN Olomouc

Vážené a milé kolegyně, vážení a milí kolegové,

ve druhém květnovém týdnu jsem měl příležitost zúčastnit se výroční 10. konference *European Stroke Organisation*, která se konala v krásném švýcarském městě Basileji a navštívilo ji více než 4600 odborníků a zdravotnických profesionálů z více než 60 zemí. Konference se nesla v duchu bilancování a oslav jubilejního ročníku. Po odborné stránce již tradičně dominovaly středeční a čtvrteční dopolední bloky přednášek věnovaných randomizovaným studiím, jejichž výsledky byly odbornou komunitou netrpělivě očekávány – a tomu odpovídal i zcela obsazený největší sál kongresového centra. Většina prezentovaných studií však musela být předčasně ukončena z důvodu nedostatku financí a dosavadní výsledky těchto studií byly bohužel – až na úplné výjimky – negativní.

Dalším tématem, jež velmi rezonovalo, a to i v neformálních odborných diskusích, byl nástup dalšího trombolytika – tenekteplázy – v léčbě akutní ischemické cévní mozkové příhody (iCMP). Během konference byly prezentovány jak výsledky observačních studií a dat z registrů, tak také metaanalýzy dostupných klinických dat o pacientech léčených tenekteplázou. V kontextu prezentovaných závěrů zatím většina odborníků spatřuje její největší výhodu ve významně jednodušším – bolusovém – podání (oproti hodinové infuzi alteplázy), což skýtá řadu potenciálních praktických výhod, například u pacientů směřovaných z primárních iktových center do komplexních k provedení mechanické trombektomie.

Aktuální číslo *CMP Journalu*, které s k vám právě dostává, opět přináší řadu zajímavých témat zaměřených zejména na klinickou praxi. Přehledová práce týkající se vzácné geneticky podmíněné Fabryho choroby upozorňuje na její vztah k ischemickým cévním příhodám v mladším věku. Článek podrobně seznamuje čtenáře s vlastní chorobou, jejím molekulárně genetickým podkladem, možnostmi jak ji diagnostikovat a v neposlední řadě také se současnými terapeutickými strategiemi.

V další přehledové práci se autoři snaží zodpovědět poněkud Hamletovskou otázku, zda „zahájit, či nezahájit“ perorální antikoagulační terapii u pacientů s fibrilací síní po mozkovém krvácení. Velmi podrobně prozkoumali dostupnou literaturu a aktuální klinickou evidenci týkající se prospěchu i možných rizik případného opětovného nasazení antikoagulace po mozkové hemoragii. Kromě návodu jak se správně rozhodnout ohledně zahájení antikoagulace nám autoři nabízejí i jiná, nefarmakologická řešení tohoto poměrně delikátního terapeutického dilematu.

Velmi prakticky zaměřený příspěvek potom shrnuje přínos použití magnetické rezonance (MRI) v diagnostice akutní ischemické CMP a současně uvádí protokol sekvencí MRI vhodných pro diagnostiku CMP, přičemž neopomíjí zmínit výhody jednotlivých sekvencí.

Aktuální vydání již tradičně uzavírají zajímavá kauzistická sdělení z klinické praxe – tentokrát jsme pro vás připravili dokonce hned tři. Dozvíte se jak správně postupovat u pacienta s akutní iCMP při současném užívání dabigatranu pro fibrilaci síní a kdy po iCMP opět nasadit antikoagulační terapii. Dále se seznámíte s velmi zajímavým případem mladého muže, který utrpěl opakovanou iCMP v souvislosti s disekcí vertebrální tepny. Na závěr se s vámi podělíme o poměrně raritní klinické projevy aktivního dvoukomorového hydrocefalu v důsledku koloidní cysty III. mozkové komory. Hydrocefalus se projevoval jako akutně vzniklá expresivní afázie a pacientka podstoupila úspěšný akutní neurochirurgický zákrok.

Vážené čtenářky a vážení čtenáři, jménem redakční rady *CMP Journalu* vám přeji příjemné a inspirativní čtení, dostatek životní i pracovní pohody a v neposlední řadě také krásné nadcházející letní měsíce spojené se zaslouženou dovolenou.

Za redakční radu
Daniel Šaňák

Přínos magnetické rezonance v akutní fázi CMP – rychlý stroke protokol pro MRI



MUDr. Pavla Hanzlíková, Ph.D.¹,
doc. MUDr. Ondřej Volný, Ph.D.²

¹Ústav radiodiagnostický LF OU a FN Ostrava

²Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd LF OU a FN Ostrava

Úvod

Akutní ischemická cévní mozková příhoda (iCMP) je celosvětově jedním z nejběžnějších onemocnění i důvodů morbidit a mortalit [1]. Představuje nejčastější příčinu náhle vzniklého neurologického deficitu, ale až v jedné třetině případů se jedná o léze napodobující mrtvici – *stroke mimics*.

Nejlepší technikou k identifikaci *stroke mimics* lézí je zobrazení magnetickou rezonancí (MRI). Toto vyšetření je běžnou součástí diagnostiky neurologického postižení a je jistě vhodné implementovat jej do managementu péče o akutního pacienta co nejdříve, optimálně ve fázi iniciálních vyšetření.

Rozhodující roli v zobrazení hrají difuzně vážené obrazy, T2-gradientní obrazy k detekci krvácení a T2-vážené sekvence s potlačením signálu moku (FLAIR). Další sekvence jsou součástí rozšiřujícího protokolu a mohou přinést stěžejní informace zejména v další diferenciální diagnostice.

Zobrazovací metody v diagnostice CMP

Jako standard v péči o akutní CMP, zejména k vyloučení mozkových krvácení, je zavedena výpočetní tomografie (CT) bez použití kontrastní látky [2].

Magnetická rezonance dominuje v možnostech detekce časných známek mozkové ischemie a intrakraniálního krvácení [3, 4]. *Fast* sekvence MRI umožňují provést vyšetření mozku i v akutním stavu a přinést další informace oproti jiným zobrazovacím metodám – zejména díky difuzně váženému obrazu (DWI), který může být pozitivní již po několika minutách až desítkách minut od vzniku příznaků. Navíc rychlá MRI umožní detekovat a objasnit i tzv. *stroke*

mimics léze, které hrají roli v diferenciální diagnostice. MRI za poslední desetiletí prokázala své místo v rozhodovacím procesu [5], a to zejména v detekci malých akutních ischemických lézí mozku.

Při provádění akutní MRI při akutně vzniklém neurologickém deficitu by proto radiologové ve spolupráci s neurology měli být schopni:

1. vyloučit nitrolební krvácení,
2. potvrdit diagnózu akutní ischemie,
3. vyloučit jiné příčiny neurologických potíží – *stroke mimics* [3].

Bezpečnost MRI, indikace a kontraindikace

Využití MRI v naléhavých případech je výzvou pro bezpečnost a management pacienta. Stále má svoje přísná pravidla a kontraindikace, které je třeba dodržovat i v akutní péči. Je nutné vyloučit MRI-nekompatibilní elektronický implantát či jiný nekompatibilní materiál v těle pacienta. Za indikaci pacienta na MRI zodpovídá indikující ošetřující lékař (neurolog) a ten je zodpovědný i za zajištění převodu elektronických implantátů do MRI módu před vyšetřením (www.mrisafety.com). Aby byla zajištěna bezpečnost pacienta během akvizice MRI, je vhodné monitorovat životní funkce.

Úplný přechod z CT zobrazení na MRI není na urgentním příjmu proveditelný z důvodu rozdílu v akviziční době (*viz tab.*), časté hemodynamické nestability a neklidu přijatých pacientů. Je proto klíčové určit indikace a kontraindikace u nemocných, kteří by mohli mít prospěch z MRI mozku [6].



TAB.
ZÁKLADNÍ A ROZŠÍŘENÉ STROKE PROTOKOLY

Sekvence	Šíře vrstvy (mm)	Trvání – přístroj 1,5 T (min)	Trvání – přístroj 3 T (min)	Význam
Základní sekvence				
T2 FLAIR s potlačením tuku	3	3:42	3:12	<ul style="list-style-type: none"> • detekce edému mozkové tkáně • detekce patologických lézí extraaxiálně, v kalvě, v očnici
DWI – technika <i>resolve</i>	3	2:12	2:22	<ul style="list-style-type: none"> • detekce cytotoxického edému
SWI s výpočtem fázové mapy	2	3:51	3:33	<ul style="list-style-type: none"> • detekce rozpadových produktů krve, kalcifikací, orientační zobrazení toku ve Willisově okruhu • orientační posouzení symetrie žilní náplně mozkové tkáně a plen
Nástavbové sekvence				
<i>Time of flight</i> angiografie nativní	1	3:27	2:27	<ul style="list-style-type: none"> • detekce omezení toku, nelze hodnotit cévní stěnu
T1 <i>contrast-enhanced</i> angiografie 20 fází TWIST	1 isovoxel 1×1×1 mm	2:02	2:02	<ul style="list-style-type: none"> • detekce omezení toku, detekce poruchy stěny (disekce), dynamické zhodnocení průchodu kontrastní látky
T1 <i>space</i> 3D sekvence s potlačením signálu tuku a potlačením toku v cévách – sekvence ke zobrazení cévní stěny	1 isovoxel 1×1×1 mm	5:17	4:45	<ul style="list-style-type: none"> • detekce změn cévní stěny, sekvence postkontrastní využitelná pro hodnocení ložiskových změn mozku
Perfuzní sekvence				
ASL (<i>arterial spin label</i>) nativní	2	2:31 (pc – <i>pseudo-continuous</i> varianta)		<ul style="list-style-type: none"> • mapa CBF (<i>cerebral blood flow</i>) – posouzení symetrie toku, možnost kvantifikace
T2* <i>dynamic susceptibility perfusion</i>	3	1:31	1:33	<ul style="list-style-type: none"> • mapa CBF, CBV (<i>cerebral blood volume</i>), MTT (<i>mean transit time</i>), TTP (<i>time to peak</i>) – hodnocení toků, objemů krve, rychlosti i času k maximální koncentraci kontrastní látky
T1 perfuze – <i>dynamic contrast enhancement</i> – možno jako TWIST	1 isovoxel 1×1×1 mm	dle počtu fází, vhodné 2 déle než 2 minuty	dle počtu fází, vhodné 2 déle než 2 minuty	<ul style="list-style-type: none"> • <i>wash-in, wash-out</i> mapy, ostatní mapy používané spíše v onkologických indikacích (k-vazebná konstanta)



MRI stroke protokol

U většiny naléhavých případů se MRI provádí pomocí 20kanálové cívky s použitím standardních protokolů, jak je nastaveno pro ambulantní pacienty. Využití MRI může znamenat prodloužení kvůli delšímu polohování pacienta a době akvizice, proto je nutné protokoly MRI optimalizovat.

Rychlé sekvence MRI zkracují dobu akvizice a potenciální dopad pohybů pacienta [6, 7]. I při rychlé akvizici je však třeba udržet dostatečný přínos MRI, nesnižovat diagnostickou kvalitu obrazů a zařadit nezbytné množství sekvencí. Na většině pracovišť jsou preferovány 3 mm silné řezy i některý ze způsobů perfuzního vyšetření mozku a angiografie za předpokladu udržení rovnováhy mezi kvalitou obrazu, rozlišením a trváním sekvence [2, 6, 7].

Tab. uvádí seznam základních i rozšířených stroke protokolů využívaných na pracovišti MRI Fakultní nemocnice Ostrava na přístrojích síly 1,5 a 3 T.

Základní sekvence MRI protokolu

FLAIR

Technika je T2-vážená s potlačením signálu volné vody. Tím dojde ke zvýraznění edému intraaxiálních lézí, který se projeví vysokým signálem. Detekce edému postižené oblasti je možná v řádu hodin. Pro zvýraznění kontrastu a pro detekci možných lézí kalvy a očnice je s výhodou použít sekvenci FLAIR (*fluid attenuated inversion recovery*) s potlačením signálu tuku.

DWI

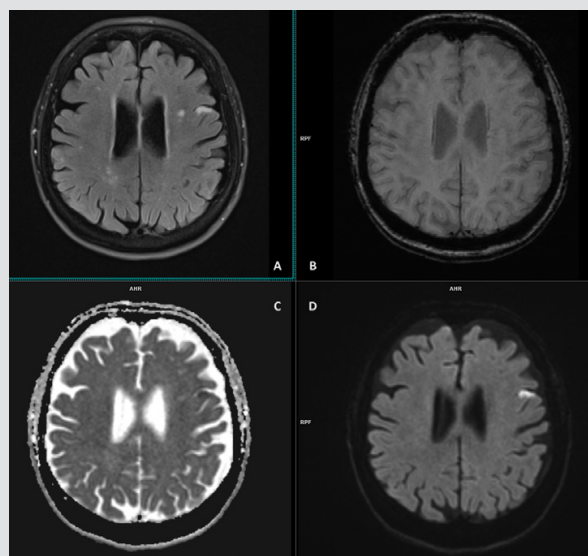
Difuzně vážený obraz (DWI) je citlivý k detekci cytotoxického edému při zástavě sodíko-draslíkové pumpy. Toto nastává při ischemickém iktu cca za několik minut až desítek minut. Sekvenci je možno provádět v různých technických nastaveních.

K hodnocení sekvence je nutná **sada dvou obrazů** s vysokým difuzním faktorem b (zpravidla b 1000) a k tomu logaritmus b hodnot – mapa ADC (aparentní difuzní koeficient). Cytotoxický edém je na vysokém b hypersignální, na ADC hyposignální.

OBR. 1

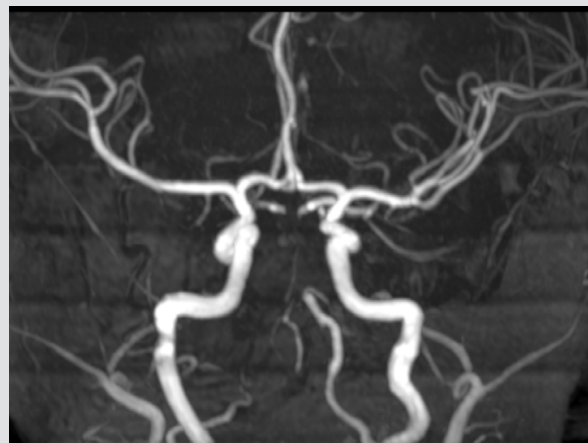
Akutní ischemie juxtakortikálně frontálně vlevo:

- A) FLAIR (T2 hypersignál, zasažena kortikální i juxtakortikální oblast)
- B) SWI (bez prokrvácení leptomeningeálně i intraaxiálně)
- C) nále v ADC mapě (hyposignál typický pro akutní ischemii)
- D) ve vysokém b (b1000 – hypersignální area typická pro cytotoxický edém)



OBR. 4

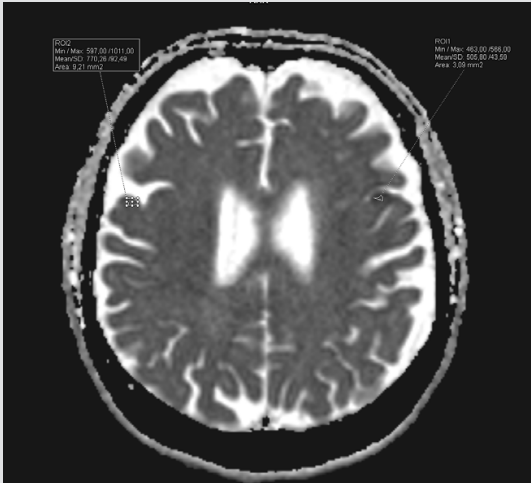
TOF (time of flight) angiografie v koronární MIP (maximum intensity projection) s defektem toku v arteria basilaris





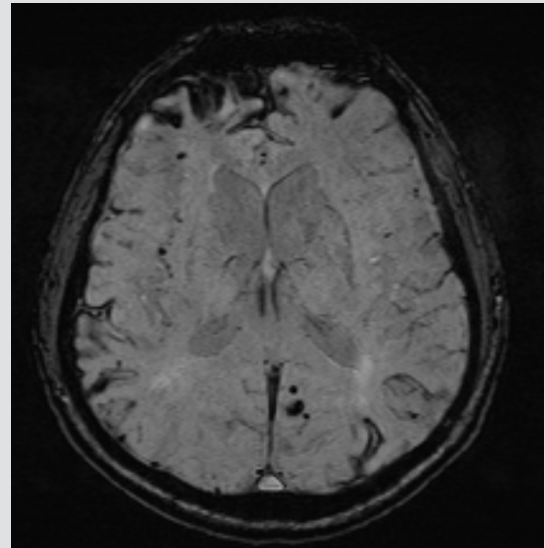
OBR. 2

**Akutní ischemie z obr. 1
s kvantifikací ADC – difuzibilita v mm²/s**



OBR. 3

**SWI – obraz amyloidózy: lemy hemosiderinu
leptomeningeálně, intraaxiální depozita hemosiderinu
predominantně v okcipitálních oblastech, šetření
diencefalických struktur**



OBR. 5

**Kontrastní angiografie v koronární rekonstrukci metodou
T1 TWIST s defektem náplně v povodí arteria basilaris**



OBR. 6

**T1 space 3D sekvence s potlačením signálu tuku a toku
v cévách: zobrazení cévní stěny je velmi detailní – koronární
curved rekonstrukce karotid a části středních mozkových
arterií (jedná se o normální nález)**





T2*, SWI

Tyto techniky jsou určeny k detekci nehomogenit magnetického pole – krev působí jako výrazná nehomogenita projevující se zčernáním obrazu v místě detekce rozpadového produktu krve. Defekt působí artefakt i v okolí – tzv. *blooming* artefakt.

Jedna z rekonstrukčních map SWI (susceptibilně vážených obrazů) umožňuje zhodnotit toky ve Willisově okruhu. Fázová mapa SWI umožňuje rozlišení krvácení a kalcifikace.

Závěr

Klinická integrace MRI v péči o akutního pacienta s iCMP je možná a je přínosem, vyžaduje ovšem stanovení přesných indikací a optimalizaci (zkrácení) protokolů akvizice MRI.

Využití MRI v první diagnostické fázi jistě zpřesní diagnostiku a umožní diferencovat příčiny *stroke mimics*. To má za následek zrychlení nástupu adekvátní terapie a umožní zkrácení pobytu nemocného v nemocnici. Celkově by se zavedení akutního MRI vyšetření do plánu péče o pacienta s CMP mělo podepsat snížením nákladů na péči a zlepšením kvality péče [8].

Poděkování

Podpořeno grantem MZ–AZV ČR reg. č. NU23-04-00336 a Národní výzkumnou iktovou sítí Stroczech v rámci výzkumné infrastruktury CZECRIN (č. projektu LM2023049) financované státním rozpočtem České republiky.

LITERATURA:

1. Feigin LV, Forouzanfar HM, Krishnamurthi R et al. Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2014; 383 (9913): 245–255.
2. Althaus K, Dreyhaupt J, Hyrenbach S et al. MRI as a first-line imaging modality in acute ischemic stroke: a sustainable concept. *Ther Adv Neurol Dis* 2021; 14: 175628642110303.
3. Adam G, Ferrier M, Patsoura S et al. Magnetic resonance imaging of arterial stroke mimics: a pictorial review. *Insights Imaging* 2018; 9 (5): 815–831.
4. Chaplin S. Update on the National Clinical Guideline for Stroke. *Prescriber* 2023; 34 (8–9): 28–30.
5. Kim JB, Kang GH, Kim HJ et al. Magnetic resonance imaging in acute ischemic stroke treatment. *J Stroke* 2014; 16 (3): 131–145.
6. Kuoy E, Glavis-Bloom J, Hovis G et al. Point-of-care brain MRI: preliminary results from a single-center retrospective study. *Radiology* 2022; 305 (3): 666–671.
7. Ramgopal S, Karim AS, Subramanian S et al. Rapid brain MRI protocols reduce head computerized tomography use in the pediatric emergency department. *BMC Pediatrics* 2020; 20 (1): 14.
8. Frade CH, Wilson ES, Beckwith A, Powers JW. Comparison of outcomes of ischemic stroke initially imaged with cranial computed tomography plus magnetic resonance imaging. *JAMA Network Open* 2022; 5 (7): e2219416.

Zahájit, či nezahájit perorální antikoagulaci u pacientů s fibrilací síní po krvácení do mozku? Dostupné důkazy a probíhající studie



MUDr. Kryštof Švub¹, MUDr. Kamila Žondra Revendová^{1,2}, prof. MUDr. Robert Mikulík, Ph.D.^{3,4}, MUDr. Roman Miklík, Ph.D.^{5,6}, prof. MUDr. Michal Bar, Ph.D.^{1,2}, PharmDr. Veronika Kunešová, Ph.D.⁴, doc. MUDr. Ondřej Volný, Ph.D.^{1,2,4}

¹Neurologická klinika LF OU a FN Ostrava

²Centrum klinických neurověd LF OU, Ostrava

³Neurologické oddělení, Krajská nemocnice T. Bati, Zlín

⁴Mezinárodní centrum klinického výzkumu a 1. neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

⁵Kardiologická klinika LF UK a FN Plzeň

⁶Komplexní kardiovaskulární centrum Nemocnice AGEL Třinec-Podlesí

Perorální antikoagulační léčba hraje nezastupitelnou roli v sekundární prevenci kardioembolických ischemických cévních mozkových příhod (iCMP). V případě, že není přítomná kontraindikace, jsou primárně indikované látky ze skupiny přímých perorálních antikoagulancií (DOACs) – dabigatran, apixaban, edoxaban a rivaroxaban [1]. Tyto léky mají výhodný farmakologický profil (oproti warfarinu) a představují pro pacienty jednoznačný benefit ve smyslu minimalizace rizika recidivy kardiovaskulárních komplikací. U nemocných s iCMP a zachycenou fibrilací síní (FiS) bylo prokázáno, že časné zahájení antikoagulační léčby pomocí DOACs je účinné (*timing* zahájení dle rozsahu mozkového infarktu) a zároveň bezpečné (nízké riziko symptomatické intracerebrální hemoragie /ICH/ v následujících 30 dnech – pouze 0,2 % ve skupině s DOACs).

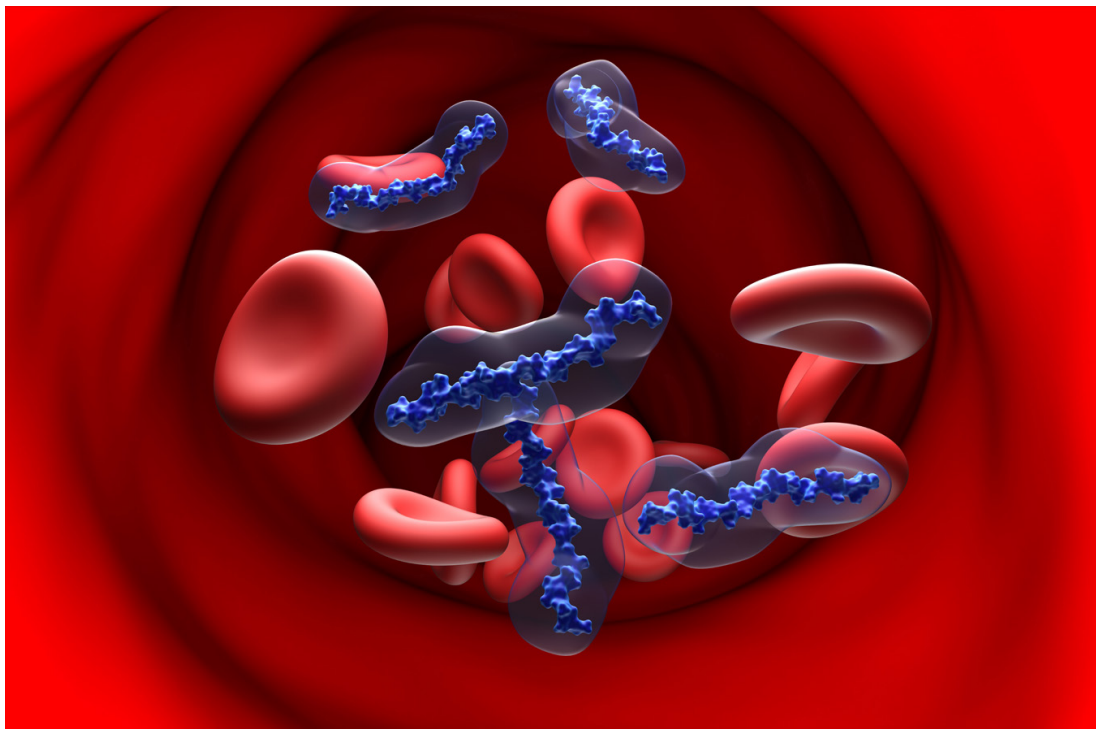
Vzhledem k narůstající preskripci léků ze skupiny DOACs se především neurologové častěji setkávají s klinickou situací, kdy pacient s anamnézou iCMP a/nebo FiSi užívající DOAC prodělá intrakraniální krvácení. V akutní fázi je antikoagulans vysazeno a podáno antidotum (idarucizumab u pacientů užívajících dabigatran nebo andexanet alfa u těch, kdo užívají antagonisty faktoru X), eventuálně je provedena neurochirurgická intervence [2, 3].

Po stabilizaci stavu a vstřebání hematomu přichází na řadu klinická otázka, zda opětovně zahájit

antikoagulační léčbu, případně jaký je optimální *time management* u pacienta po prodělaném intrakraniálním krvácení, s přítomnou FiS a vysokým rizikem rekurence iCMP kardioembolické etiologie. Právě k tomuto tématu překládá toto *minireview* souhrn dostupných výsledků již ukončených farmakologických studií (**APACHE-AF**, **NASPAF-ICH**, **SoSTART**), právě probíhajících klinických hodnocení (**ASPIRE**, **ENRICH-AF**, **PRESTIGE-AF**) a v neposlední řadě intervenčních kardiologických studií, jež porovnávají antikoagulační terapii s mechanickým uzávěrem ouška levé síně (**PROTECT**, **PREVAIL**, **PRAGUE-17** a probíhající **A3ICH**).

Důkazy vyplývající z ukončených klinických studií

Nizozemská prospektivní randomizovaná studie fáze II **APACHE-AF** u pacientů s FiS a spontánním ICH hodnotila opětovné nasazení **apixabanu** (5 mg 2× denně nebo snížená dávka 2,5 mg dle SPC) oproti nenasazení žádné antikoagulační terapie. Medián zahájení antikoagulace po ICH činil 46 dnů. Výsledky této studie ukazují, že u pacientů s FiS, kteří prodělali ICH při užívání antikoagulace, bylo srovnatelné riziko recidivy iCMP nebo úmrtí z jakýchkoli vasculárních příčin ve srovnání s žádnou, respektive antiagregační léčbou. Současně pacienti užívající DOACs měli 4násobné riziko recidivy ICH [4].



Britská randomizovaná studie **SoSTART**, jež probíhala v 67 nemocnicích ve Velké Británii, měla za cíl zjistit, zda opětovné zahájení antikoagulace (DOACs nebo warfarin) u pacientů s FiS po ICH je prospěšné a není spojené s horší prognózou ve srovnání se situací, kdy antikoagulační terapie není nasazena. Recidivu intrakraniálního krvácení prodělalo 8 % pacientů ze skupiny s opětovným nasazením perorální antikoagulace a 4 % ze skupiny neužívající perorální antikoagulaci, což znamená, že riziko ICH bylo ve skupině s DOACs dvojnásobné. K závažným nežádoucím příhodám (např. iCMP) došlo u 17 % pacientů s DOACs a u 15 % pacientů bez této terapie [5].

Dánská observační kohortová studie **NASPAF-ICH** srovnávala účinnost a bezpečnost DOACs (dabigatranu, rivaroxabanu, apixabanu) s warfarinem u pacientů s FiS a anamnézou ICH. Jednoleté riziko iCMP činilo 8 % u pacientů užívajících warfarin a 4 % v případě DOACs. Jednoleté riziko recidivy ICH činilo 7 % u uživatelů warfarinu a 5 % u DOACs. Závěrem této kohortové studie bylo, že užívání léků ze skupiny DOACs je spojeno s nesignifikantně nižším

rizikem iCMP a recidivující ICH ve srovnání s warfarinem. Z hlediska limitací studie je však potřeba poukázat na její observační charakter a nerandomizovaný design [6].

Probíhající klinické studie

Aktuálně probíhá několik klinických hodnocení zaměřených na zahájení antikoagulace u pacientů s FiS a anamnézou intrakraniálního krvácení. Jedná se o studie **ASPIRE** (*Anticoagulation for Stroke Prevention and Recovery after ICH*), **ENRICH-AF** (*Edoxaban for Intracranial Hemorrhage Survivors with Atrial Fibrillation*) a **PRESTIGE-AF** (*Prevention of Stroke in Intracerebral Haemorrhage Survivors with Atrial Fibrillation*). Základní informace o těchto studiích jsou shrnuty v následujícím odstavci.

Cílem americké studie **ASPIRE** (NCT03907046) je zjistit, zda je apixaban bezpečnější a účinnější ve srovnání s kyselinou acetylsalicylovou v prevenci kombinovaného výsledného stavu – konkrétně jakékoliv CMP (hemoragické či ischemické) nebo úmrtí z jakékoliv příčiny u pacientů s anamnézou ICH a známou FiS.



Kanadská studie **ENRICH-AF** (NCT03950076) sleduje účinnost a bezpečnost edoxabanu ve srovnání s antitrombotickou či žádnou terapií u vysoce rizikových pacientů s FiS a předchozím ICH. *Data and Safety Monitoring Board* (DSMB) vydal bezpečnostní opatření a pozastavil nábor pacientů s lokalizací ICH v lobární lokalizaci nebo těch, kteří utrpěli subarachnoidální krvácení. Detailnější informace nejsou (nemohou) být známy, ale předpoklad je, že edoxaban vedl u těchto pacientů k vyššímu riziku recidivujícího i *de novo* krvácení.

Britská studie **PRESTIGE-AF** (NCT03996772) srovnává účinnost a bezpečnost DOACs oproti žádné antikoagulaci u pacientů s prodělaným ICH a komorbidní FiS.

Antikoagulační léčba vs. uzávěr ouška levé síně (LAAO)

Uzávěr ouška levé síně je typem nekoronární endovaskulární intervence, kterou provádí intervenční kardiolog. První randomizované studie **PROTECT AF** a **PREVAIL** srovnávaly efektivitu mechanického uzávěru ouška Watchman okludérem oproti antikoagulační léčbě warfarinem u pacientů v rozmezí 72–74 let s nevalvulární FiS a vysokým skóre CHA_2DS_2-VASc . Anamnéza předchozího ICH nebyla zaznamenána, nicméně ve středním riziku krvácení (HAS-BLED 1–2) bylo 74 a 69 % pacientů a ve vysokém riziku (HAS-BLED ≥ 3) 20 a 30 % pacientů. V souhrnné metaanalýze těchto studií při mediánu sledování účastníků 48 měsíců byla zjištěna podobná míra tromboembolického rizika pacientů ve větvi LAAO ve srovnání s nemocnými dlouhodobě užívajícími warfarin. Pacienti s LAAO, kteří dle protokolu užívali warfarin pouze 3 měsíce po výkonu, měli výrazně nižší riziko ICH i výskytu krvácení nesouvisajícího s výkonem, což se promítlo do statisticky významného snížení rizika úmrtí [7].

S ústupem warfarinu a nástupem bezpečnějších DOACs do klinické praxe vyvstala otázka, zda efektivita a bezpečnost LAAO oproti novodobé antikoagulační terapii bude zachována a zda přetrvá přínos zejména pro pacienty s anamnézou před-

chozího klinicky významného krvácení (tedy včetně ICH) při antikoagulační terapii, s anamnézou iCMP kardioembolické etiologie a s výrazně rizikovým ischemicko-krvácivým profilem ($CHA_2DS_2-VASc \geq 3$ a současně HAS-BLED ≥ 2). Za tímto účelem byla provedena ryze česká randomizovaná studie **PRAGUE-17** srovnávající dlouhodobé užívání DOACs (v 95 % případů apixaban) s LAAO (okludéry Watchman, Watchman-FLX, Amulet). Ve studii nebyl prokázán rozdíl mezi oběma skupinami ve výskytu primárního kombinovaného ischemicko-krvácivého výsledného stavu. Současně byla potvrzena srovnatelnost (noninferiorita) intervenční léčby a DOACs. Mezi větvemi s LAAO a DOACs nebyly rozdíly ve výskytu iCMP či ICH. Jediným signifikantním rozdílem mezi skupinami byl nižší výskyt velkých krvácení ve větvi LAAO, který začal být zřejmý po 6 měsících sledování [8].

Ani tato studie však necílila přímo na nemocné po předchozím ICH. Nezodpověděla tedy otázku, zda je také u nemocných po ICH bezpečnější a alespoň stejně účinné provést LAAO, eliminující nejčastější místo vzniku trombu, bez nutnosti dlouhodobé následné antikoagulační terapie. Nicméně studie potvrdila oprávněnost takového postupu u nemocných s vysokým rizikem krvácivých příhod, mezi něž pacienti s anamnézou ICH jednoznačně patří. Evropská doporučení pro léčbu FiS z roku 2020 techniku LAAO zmiňují jako možnou alternativu také u pacientů s kontraindikací antikoagulační terapie a trvale vysokým rizikem tromboembolických příhod [9].

V současné době probíhá francouzská studie **A3ICH** (NCT03243175), která byla zahájena v lednu 2019 a její přepokládaný konec je naplánován na prosinec 2026. U pacientů s FiS, prodělaným ICH a vysokým rizikem recidivy iCMP srovnává farmakoterapii apixabanem s provedením LAAO bez zahájení antikoagulace.

Shrnutí a závěr

Cílem tohoto sdělení je podat stručný přehled o probíhajících studiích a shrnout výsledky těch



ukončených, zabývajících se nasazením antikoagulační terapie u pacientů s FiS a současně intrakraniálním krvácením v anamnéze, a to včetně jejich limitací.

V souvislosti s rozhodnutím DSMB u studie ENRICH-AF, jež vedlo k zastavení nábora pacientů s ICH v lobární lokalizaci a pacientů, kteří měli prokázané subarachnoidální krvácení, se dá empiricky předpokládat, a to i přes aktuální absenci detailnějších informací, že apixaban by u nich mohl vést k vyššímu riziku intrakraniálního krvácení. To je důvodem, proč od roku 2023 pokračuje nábor pacientů pouze s ICH v typické (hypertenzní) lokalizaci s doporučením provádět u nich MRI vyšetření se sekvencemi T2* či SWI, jež odhalují mikrokrvácení (tzv. *microbleeds*) typické pro cerebrální amyloidní angiopatii (CAA). V čase psaní tohoto *minireview* jde zatím o nejvýznamnější, i když zatím předběž-

né informace, které mohou být návodné pro naši běžnou klinickou praxi. Z výše uvedeného vyplývá, že pacienti s atypickou (subkortikální/lobární) lokalizací ICH, subarachnoidálním krvácením nebo CAA verifikovanou prostřednictvím MRI nemusejí mít prospěch z užívání DOACs.

Na základě uvedených výstupů klinických studií je zřejmé, že u pacientů s FiS s kontraindikací chronické antikoagulační terapie představuje uzavěr ouška levé síně (LAAO) efektivní a bezpečnou možnost, kterou lze indikovat ve spolupráci s intervenčními kardiology.

Poděkování

Podpořeno sítí STROCZECH v rámci výzkumné infrastruktury CZECRIN (č. projektu LM2023049) financované státním rozpočtem České republiky.

LITERATURA:

1. Fischer U, Koga M, Strbian D et al. Early versus later anticoagulation for stroke with atrial fibrillation. *New Engl J Med* 2023; 388 (26): 2411–2421, doi: 10.1056/NEJMoa2303048.
2. Šaňák D, Dušek P, Matušková B, Čtvrtlík F. Intravenózní trombolýza po zrušení účinku dabigatranu specifickým antidotem idarucizumabem. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie* 2017; 80 (4): 474–476.
3. Costa OS, Connolly SJ, Sharma M et al. Andexanet alfa versus four-factor prothrombin complex concentrate for the reversal of apixaban- or rivaroxaban-associated intracranial hemorrhage: a propensity score-overlap weighted analysis. *Critical Care* 2022; 26 (1): 180, doi: 10.1186/s13054-022-04043-8.
4. Schreuder FHBM, van Nieuwenhuizen KM, Hofmeijer J et al. Apixaban versus no anticoagulation after anticoagulation-associated intracerebral haemorrhage in patients with atrial fibrillation in the Netherlands (APACHE-AF): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2021; 20 (11): 907–916, doi: 10.1016/S1474-4422(21)00298-2.
5. Al-Shahi Salman R. Effects of long-term oral anticoagulation for atrial fibrillation after spontaneous intracranial haemorrhage: The start or stop anticoagulants randomised trial (SoSTART). *Eur Stroke J* 2021; 6: 10.
6. Nielsen PB, Skjøth F, Sjøgaard M et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in atrial fibrillation patients with intracerebral hemorrhage (NASPAF-ICH). *Stroke* 2019; 50 (4): 939–946, doi: 10.1161/STROKEAHA.118.023797.
7. Reddy VY, Doshi SK, Kar S et al. 5-year outcomes after left atrial appendage closure: from the PREVAIL and PROTECT AF trials. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 2964–2975, doi: 10.1016/j.jacc.2017.10.021.
8. Osmančík P, Heřman D, Neužil P et al. 4-year outcomes after left atrial appendage closure versus nonwarfarin oral anticoagulation for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2022; 79 (1): 1–14, doi: 10.1016/j.jacc.2021.10.023.
9. Hindricks G, Potpara T, Dagres N et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2021; 42 (5): 373–498, doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.

Fabryho choroba a cévní mozkové příhody



MUDr. Petra Reková, Ph.D.

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

Úvod

Cévní mozkové příhody (CMP) představují heterogenní skupinu onemocnění s řadou různých etiopatogenetických mechanismů. Tento přehled se zaměřuje na Fabryho chorobu (FCh) jako jednu ze vzácných příčin CMP, zdůrazňuje anamnestické, klinické a radiologické charakteristiky, které by měly vyvolat podezření na FCh u pacientů s CMP, a také shrnuje současné poznatky o cerebrovaskulárním postižení u nemocných s FCh.

Fabryho choroba

Fabryho choroba byla poprvé popsána na konci 19. století [1, 2]. Jedná se o vzácné geneticky vázané onemocnění. Patologické varianty genu *GLA*, který je lokalizován na chromosomu X, vedou k produkci strukturálně a funkčně alterovaného enzymu alfa-galaktosidázy A. Funkční defekt v podobě snížené aktivity enzymu narušuje metabolický proces degradace glykosfingolipidů v lyzosomech buněk mnoha tkání a orgánů. Hromadění nemetabolizovaného substrátu spouští patofyziologické mechanismy, které resultují v klinickou manifestaci onemocnění. Strukturální změny v podobě nesprávného sbalení enzymu v důsledku modifikací v aminokyseliny-ových sekvencích se rovněž mohou spolupodílet (i při zachovalé funkční enzymatické aktivitě) na patofyziologických procesech a ovlivnit fenotypové projevy nositelů variant genu *GLA* [3].

Spektrum klinických projevů FCh tvoří kontinuum od asymptomatických nositelů patologických variant genu *GLA* až po pacienty se závažným multiorgánovým postižením. Cerebrovaskulární manifestace FCh jsou časté. CMP patří vedle po-

stižení srdce a ledvin mezi prognosticky nejzávažnější a mohou být i prvním projevem nemoci [4]. Přesné patofyziologické mechanismy vedoucí v konečném důsledku k ischemickému – či vzácněji i k hemoragickému – postižení mozku nejsou dosud zcela popsány. Na jejich komplexnost ukazuje řada výzkumných prací odhalujících například roli endotelové dysfunkce, proliferace buněk hladkého svalstva cév nebo zvýšených hladin prozánětlivých a prokoagulačních faktorů [5]. Navíc přítomnost klasických vaskulárních rizikových faktorů může zhoršovat vaskulopatii přítomnou u pacientů s FCh.

Cévní mozkové příhody u pacientů s Fabryho chorobou

Retrospektivní studie čítající menší počty pacientů s FCh uvádí frekvenci výskytů iktů v kohortách nemocných s FCh v širokém rozmezí 7–48 % [6, 7]. Analýzy registrů pacientů s FCh potvrzují častý výskyt CMP u těchto nemocných. Navíc dostupná data ukazují, že většina pacientů s FCh prodělá první příhodu mezi 20. a 50. rokem věku, často ještě před stanovením diagnózy FCh [4, 8].

Vzácnějším fenotypovým projevem FCh jsou CMP (často recidivující) ve spojení s aseptickou meningitidou. Klinicky může být doprovodně přítomná bolest hlavy, někdy i teploty. Vyšetření mozkomíšního moku s FCh odhalí lehkou až střední pleocytózu (≤ 100 buněk v $1 \mu\text{l}$) [9], [10].

Po vyloučení zánětlivých onemocnění by kombinace lakunárního infarktu a zánětlivé formule v likvoru u mladého pacienta měla vždy vést k podezření na FCh.



Fabryho choroba u pacientů s cévní mozkovou příhodou

Kdy myslet na Fabryho chorobu u pacienta s CMP

Na FCh jako možnou příčinu CMP bychom měli myslet u všech pacientů, zejména mladších 50 let, s jinak nevysvětlenou příčinou CMP. Ke zvýšenému podezření na FCh mohou vést některé anamnestické údaje a klinické projevy, po kterých je důležité aktivně pátrat.

Důležitost anamnézy

V rodinné anamnéze je důležité se zaměřit na výskyt onemocnění ledvin (renální selhání), postižení srdce (hypertrofická kardiomyopatie), CMP v mladším věku, zejména jsou-li přítomné současně u jednoho rodinného příslušníka.

Cílenými dotazy je vhodné pátrat po neuropatických projevech (typické pálivé bolesti akrálních částí končetin často spouštěné fyzickou zátěží, horečkou, stresem, změnou venkovní teploty), snížené potivosti, gastrointestinálních projevech (bolesti břicha, časté průjmy).

Klinické vyšetření

– neurologické i ne-neurologické projevy

I pouhým okem lze někdy během klinického neurologického vyšetření vidět vinuté spojivkové cévy (viz obr. 1), pozornosti by neměly uniknout kožní angiokeratomy vyskytující se typicky nakupeně v oblasti boků, hýždí, stehů. Často nemocní referují hypakuzi, ostatní klinický neurologický náález (kromě případných projevů CMP) bývá normální.

Nález na zobrazovacích metodách

Neexistuje patognomický náález při neurozobrazení, který by vedl k diagnóze FCh. Nicméně na možnost onemocnění mohou upozornit některé strukturální a funkční abnormality.

Postižení velkých tepen

Makroangiopatické změny byly popsány při vyšetření pomocí magnetické rezonance i na sono-

grafických nálezech. Zahrnují dilatace, elongace a tortuozity jak v karotické, tak ve vertebrobazilární oblasti. Rozšíření bazilární tepny může upozornit na přítomnost FCh [11]. U pacientů bez klasických vaskulárních rizikových faktorů může sonografické vyšetření, vedle nálezů dilatačních arteriopatí, detekovat rozšíření intimo-mediální tloušťky tepen a vést k úvahám o možnosti FCh.

Postižení malých tepen

U pacientů s FCh častěji nacházíme radiologické nálezy, které odpovídají projevům onemocnění malých tepen, jako jsou subkortikální (lakunární) infarkty, léze v oblasti bílé hmoty identifikovatelné nejlépe na T2W obrazech v podobě hyperintenzit (viz obr. 2) i mikrohemoragie.

Distribuce lézí bílé hmoty je obdobná jako u jiných nemocí postihujících malé tepny. Nacházejí se v subkortikální, hluboké i periventrikulární oblasti bílé hmoty. U pacientů s FCh jsou detekovatelné již v časném věku, byly popsány i u dětí [12, 13]. Léze bílé hmoty mají progresivní charakter. Tíže postižení u mužů a symptomatických žen je obdobná [14]. Sonografické nálezy mnohdy odhalují vyšší pulzační index na hlavních kmenech mozkových tepen, alteraci cerebrální vazoreaktivity [15].

Ostatní vyšetření

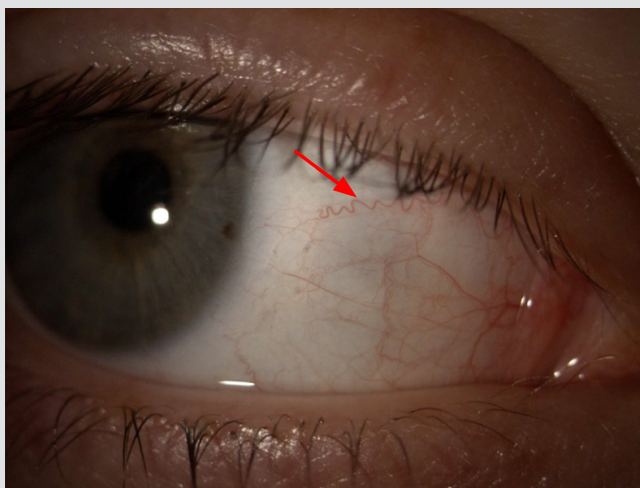
I rutinně prováděné EKG u pacientů s CMP může vést k podezření na FCh. Kromě vysoké voltáže odrážející hypertrofii myokardu (obr. 3) je u části nemocných přítomné zkrácení intervalu PQ (viz obr. 3 a 4). U pacientů s FCh postupně dochází ke zpomalení AV vedení. Převodní poruchy s nutností implantace kardiostimulátoru mohou být rovněž projevem nemoci.

Na diagnózu FCh nás může navést přítomnost paprscitě větvících se opacit v povrchových vrstvách rohovky, tzv. *cornea verticillata*. Tento náález je viditelný při vyšetření pomocí štěrbinové lampy. *Cornea verticillata* je pro FCh charakteristická. Kromě FCh se vyskytuje pouze jako poléková. Indikace očního vyšetření tedy může významně přispět ke stanovení diagnózy FCh.

**OBR. 1****Vinuté spojivkové cévy**

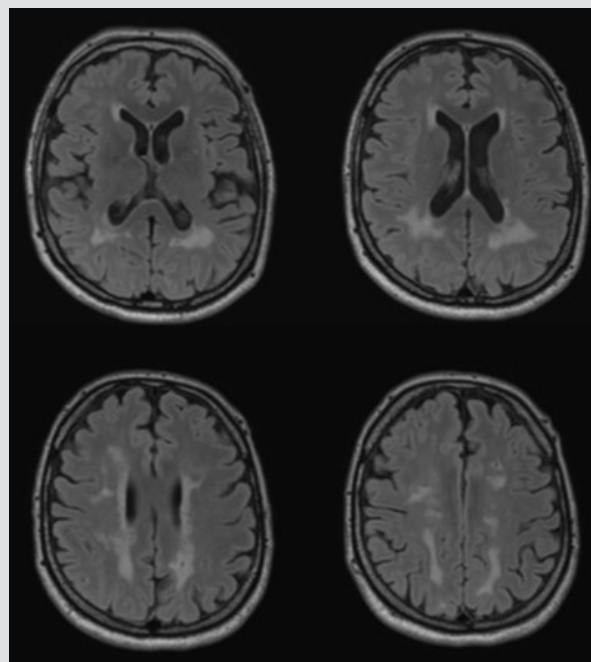
– 30letá pacientka s Fabryho chorobou
a recidivujícími CMP

(zdroj: Oční klinika 1. LF UK a VFN v Praze)

**OBR. 2**

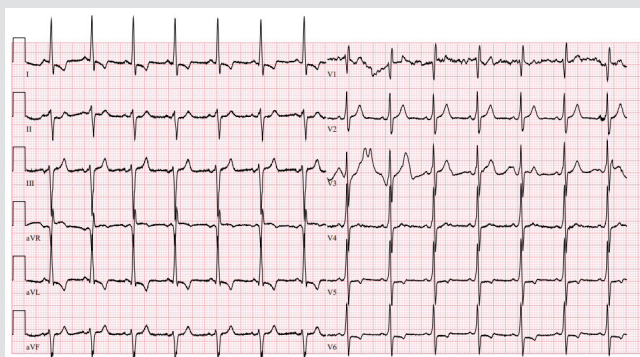
Postižení bílé hmoty – 47letý pacient s Fabryho
chorobou; snímky MRI FLAIR, transverzální roviny řezu
ve 4 různých úrovních supratentoriálně

(zdroj: Radiodiagnostická klinika 1. LF UK a VFN v Praze)

**OBR. 3**

**EKG: krátký interval PQ (115 ms), sinusový rytmus,
známky hypertrofie a zatížení levé komory,
kratší AV přechod** – 47letý pacient s Fabryho chorobou

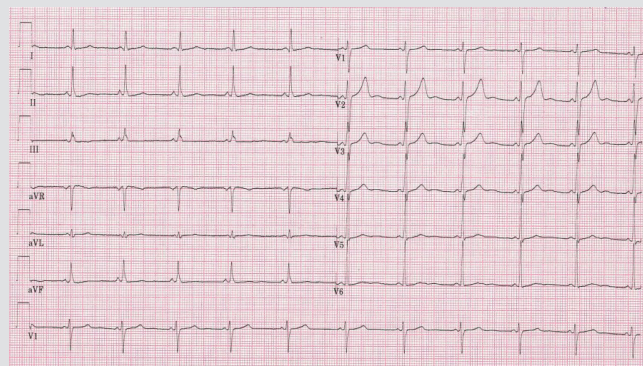
(zdroj: 2. interní klinika – klinika kardiologie a angiologie 1. LF
UK a VFN v Praze)

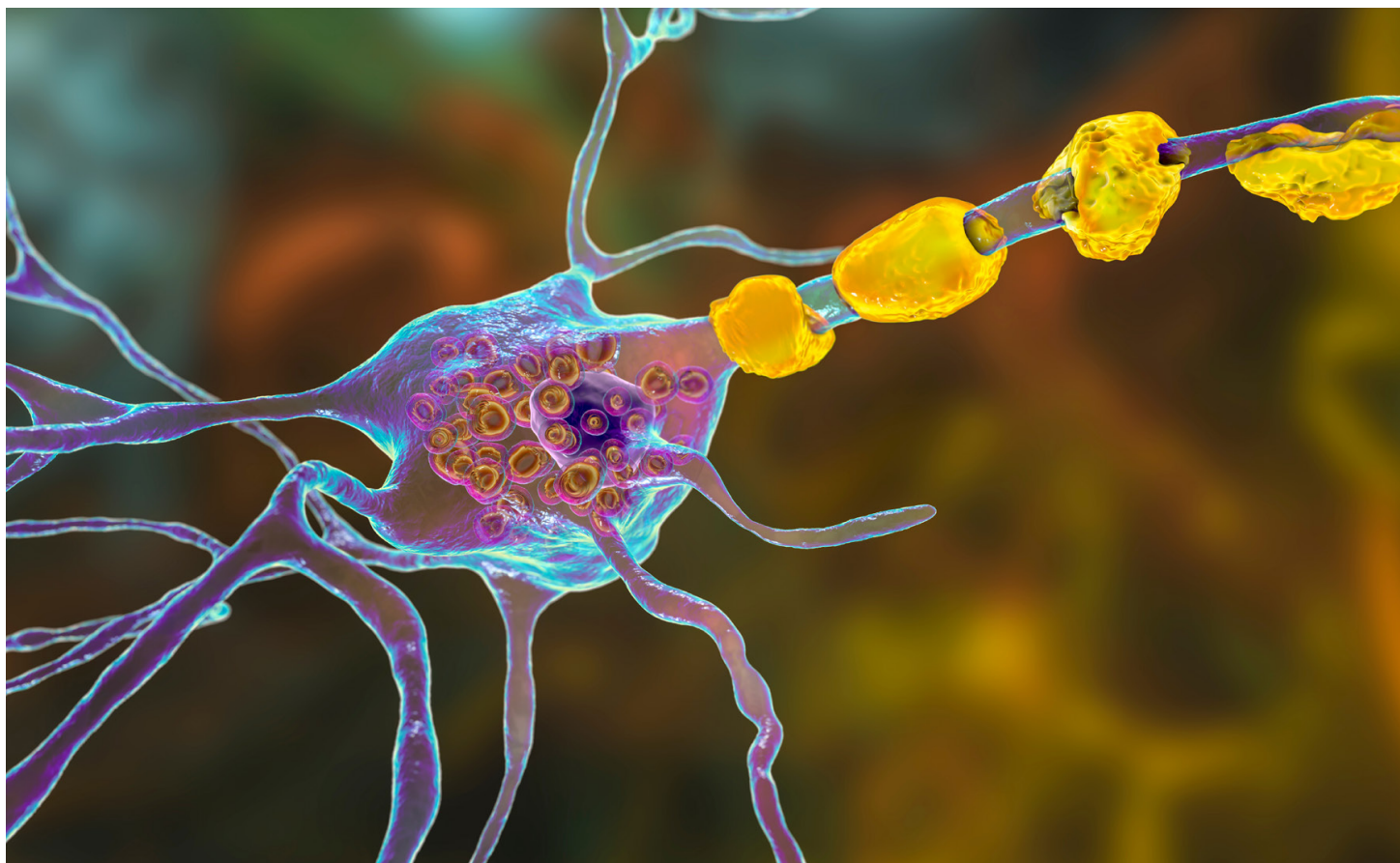
**OBR. 4**

EKG: krátký interval PQ (98 ms)

– 40letá pacientka s Fabryho chorobou

(zdroj: 2. interní klinika – klinika kardiologie a angiologie 1. LF
UK a VFN v Praze)





Stanovení diagnózy Fabryho choroby

Potvrzení diagnózy se provádí na základě stanovení aktivity enzymu alfa-galaktosidázy A a následným genetickým vyšetřením.

Při podezření na FCh je vhodné odeslat krev k enzymové analýze, využívá se metoda suché krevní kapky. Na filtrační papír se nanese kapka žilní krve, nechá se při pokojové teplotě zaschnout a takto připravený vzorek je následně možné zaslat v obálce do specializované laboratoře Kliniky pediatrie a dědičných poruch metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze.

U mužů stanovení aktivity enzymu alfa-galaktosidázy A v plazmě, leukocytech či fibroblastech může výrazně podpořit diagnózu. U nemocných žen se mohou hodnoty aktivity enzymu překrývat s hodnotami vyskytujícími se v běžné populaci,

a proto normální aktivita enzymu diagnózu nevylučuje. K definitivnímu potvrzení diagnózy je nezbytné molekulárně genetické vyšetření.

Léčebné strategie

V terapii pacientů s CMP a Fabryho chorobou, ať už v akutní fázi či v nastavení sekundární prevence, nepostupujeme odlišně oproti běžným doporučením. Pokud je diagnostikována FCh, je pacient indikovaný ke specifické léčbě.

Specifická terapeutická opatření zahrnují enzymovou substituční terapii, která je v Česku dostupná od roku 2004 – jejím principem je náhrada chybějící aktivity vlastního enzymu uměle připraveným. Jinou možností pro nositele některých typů patologických variant je léčba pomocí molekulárního chaperonu, který stabilizuje a zvyšuje účinnost endogenního enzymu.



Závěr

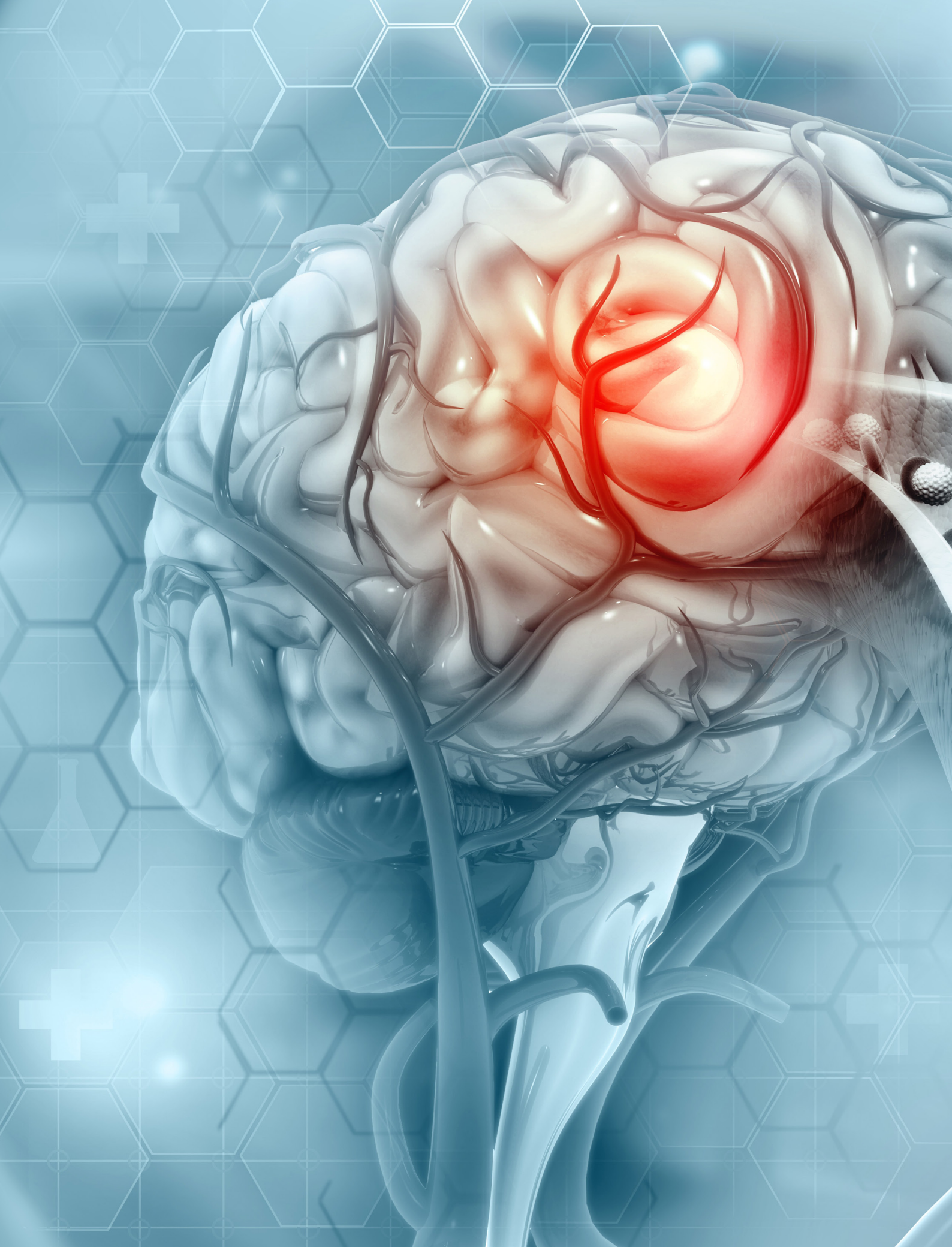
FCh může být příčinou CMP. Na onemocnění je nutné myslet zejména u mladších pacientů s jinak nevysvětlenou etiologií CMP. Diagnostika je možná pomocí stanovení enzymové aktivity s následným genetickým vyšetřením. Terapie pacientů s CMP a FCh se neliší od běžných postupů. Při potvrzení diagnózy FCh je indikovaná specifická léčba.

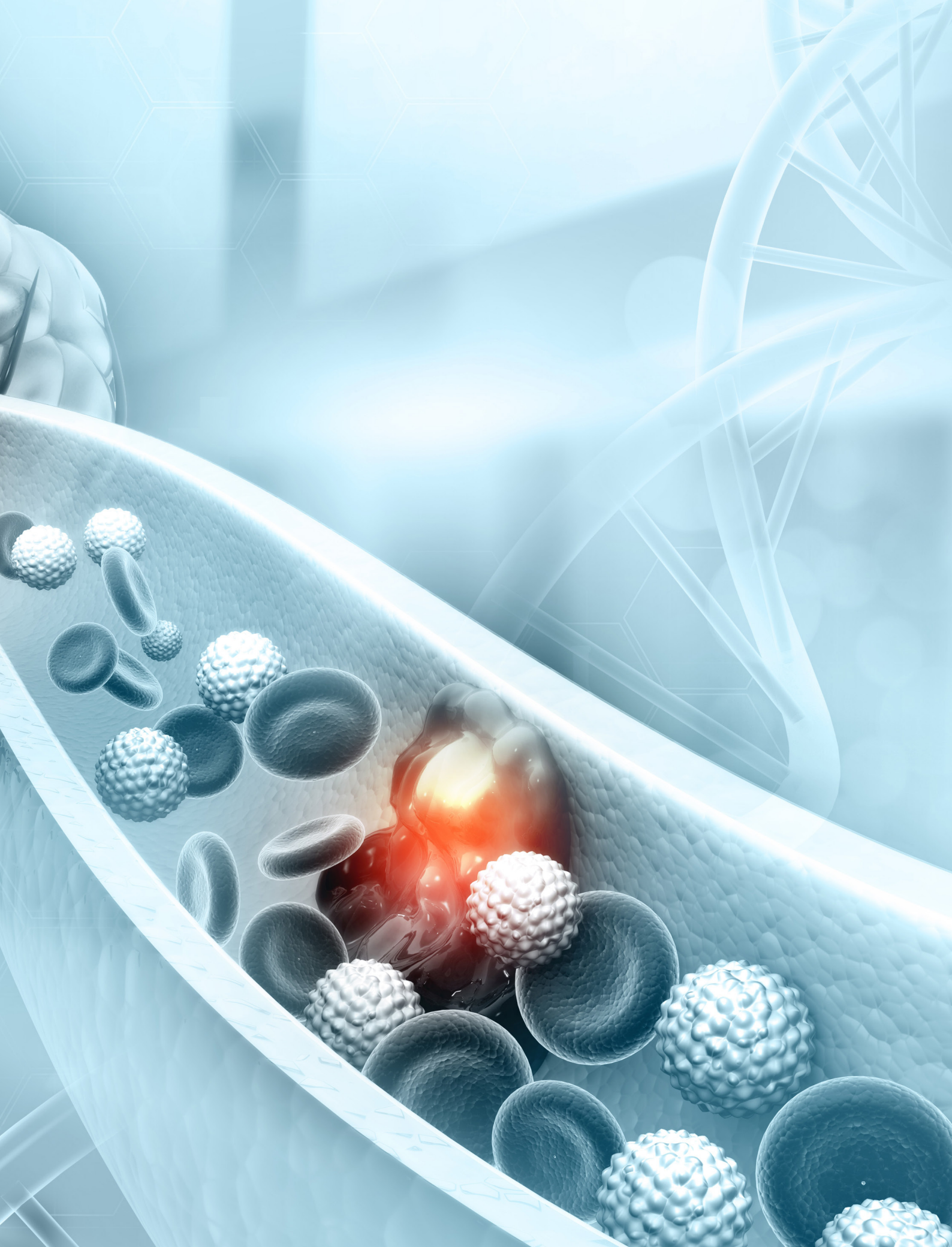
Poděkování

Za poskytnutí obrazové dokumentace děkujeme kolegům a spolupracovníkům Centra pro Fabryho chorobu VFN v Praze – MUDr. Janě Beckové, CSc. (Oční klinika 1. LF UK a VFN), prof. MUDr. Manuele Vaněčkové, Ph.D. (Radiodiagnostická klinika 1. LF UK a VFN) a MUDr. Gabriele Dostálové, Ph.D. (vedoucí Centra pro Fabryho chorobu při 2. interní klinice – klinice kardiologie a angiologie 1. LF UK a VFN).

LITERATURA:

- Anderson W. A case of "angeio-keratoma". *Br J Dermatol* 1898; 10 (4): 113–117.
- Fabry J. Ein Beitrag zur Kenntniss der Purpura haemorrhagica nodularis (Purpura papulosa haemorrhagica Hebrae). *Archiv für Dermatologie und Syphilis* 1898; 43 (1):187–200.
- Živná M, Dostálová G, Barešová V et al. AGAL misprocessing-induced ER stress and the unfolded protein response: lysosomal storage-independent mechanism of Fabry disease pathogenesis? *bioRxiv* 2022: 2022.09.27.509714.
- Sims K, Politei J, Banikazemi M, Lee P. Stroke in Fabry disease frequently occurs before diagnosis and in the absence of other clinical events: natural history data from the Fabry Registry. *Stroke* 2009; 40 (3):788–794.
- Moore DF, Kaneski CR, Askari H, Schiffmann R. The cerebral vasculopathy of Fabry disease. *J Neurol Sci* 2007; 257 (1–2): 258–263.
- Gupta S, Ries M, Kotsopoulos S, Schiffmann R. The relationship of vascular glycolipid storage to clinical manifestations of Fabry disease: a cross-sectional study of a large cohort of clinically affected heterozygous women. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84 (5): 261–268.
- Vedder AC, Linthorst GE, van Breemen MJ et al. The Dutch Fabry cohort: diversity of clinical manifestations and Gb3 levels. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30 (1): 68–78.
- Tomek A, Reková P, Paulasová Schwabová J et al. Nationwide screening for Fabry disease in unselected stroke patients. *PLoS One* 2021; 16 (12): e0260601.
- Lidove O, Chauveheid MP, Caillaud C et al. Aseptic meningitis and ischaemic stroke in Fabry disease. *Int J Clin Pract* 2009; 63 (11): 1663–1667.
- Reková P, Dostálová G, Kemlink D et al. Detailed phenotype of GLA variants identified by the nationwide neurological screening of stroke patients in the Czech Republic. *J Clin Med* 2021; 10 (16): 3543.
- Fellgiebel A, Keller I, Martus P et al. Basilar artery diameter is a potential screening tool for Fabry disease in young stroke patients. *Cerebrovasc Dis* 2011; 31 (3): 294–299.
- Cabrera-Salazar MA, O'Rourke E, Charria-Ortiz G, Barranger JA. Radiological evidence of early cerebral microvascular disease in young children with Fabry disease. *J Pediatr* 2005; 147 (1): 102–105.
- Marchesoni C, Cisneros E, Pfister P et al. Brain MRI findings in children and adolescents with Fabry disease. *J Neurol Sci* 2018; 395: 131–134.
- Fellgiebel A, Müller MJ, Mazánek M et al. White matter lesion severity in male and female patients with Fabry disease. *Neurology* 2005; 65 (4): 600–602.
- Reková P, Dostálová G, Rob D et al. Cerebrovascular phenotype in Fabry disease patients assessed by ultrasound. *J Ultrasound Med* 2023; 42 (10): 2315–2330.





Dabigatran v sekundární prevenci iCMP a klinická pravidla pro časné nasazení antikoagulace po iCMP



MUDr. Kateřina Dvorníková,
doc. MUDr. Ondřej Volný, Ph.D.

Neurologická klinika LF OU a FN Ostrava

Popis případu

Prezentujeme kazuistiku 67letého pacienta akutně přivezeného do komplexního cerebrovaskulárního (iktového) centra pro náhlý pokles levého ústního koutku a levostranné hemiparestezie. Jednalo se o nemocného se známou anamnézou recidivujících ischemických cévních mozkových příhod (iCMP) v letech 2006 a 2020 z pravého karotického povodí, kdy etiologie iktu byla kardioembolizační při paroxysmální fibrilaci síní. Pacient užíval warfarin.

Jeho nynější akutní potíže vznikly > 12 hodin před příjezdem do nemocnice. Negoval poruchu hybnosti končetin (motorický deficit), nebyla přítomná dysartrie ani fatická porucha. Vstupní neurologický deficit na škále NIHSS (*National Institutes of Health Stroke Scale*) činil pouze 2 body (tzn. lehký neurologický deficit). Doplnili jsme nativní výpočetní tomografii (CT) mozku, kde nebyl nálezh akutní nitrolební patologie, CT angiografií nebyla prokázána okluze velké mozkové tepny.

Vzhledem k nízkému neurologickému deficitu, překročení časového okna a anamnéze užívání antikoagulace byl zvolen konzervativní postup a pacient byl přijat na iktovou jednotku intenzivní péče. Vstupní INR bylo účinné (hodnota 2,3). I proto bylo přistoupeno k úpravě antikoagulační terapie z warfarinu na dabigatran – v plné dávce 150 mg 2× denně s odstupem 3 dnů od vzniku iCMP.

Doporučení ESO 2021: intravenózní trombolýza (IVT) při užívání dabigatranu

1. IVT je možná, pokud byl lék užit před > 48 hodinami.

2. IVT je možná, pokud byl lék užit před < 48 hodinami a trombinový čas je < 60 s.
3. IVT je možná po zrušení antikoagulačního účinku idarucizumabem:
 - fragment humanizované monoklonální protilátky proti dabigatranu;
 - délka aplikace 5–10 min, s rychlým efektem;
 - testováno v malých studiích v přednemocničním a nemocničním prostředí;
 - nebyly dokumentovány trombotické komplikace, nevede k hyperkoagulačnímu stavu [2];
 - po 24 hodinách možno opět zahájit antikoagulaci dabigatranem.

Klinicky užívaná pravidla zahájení antikoagulační strategie po iCMP kardioembolické etiologie

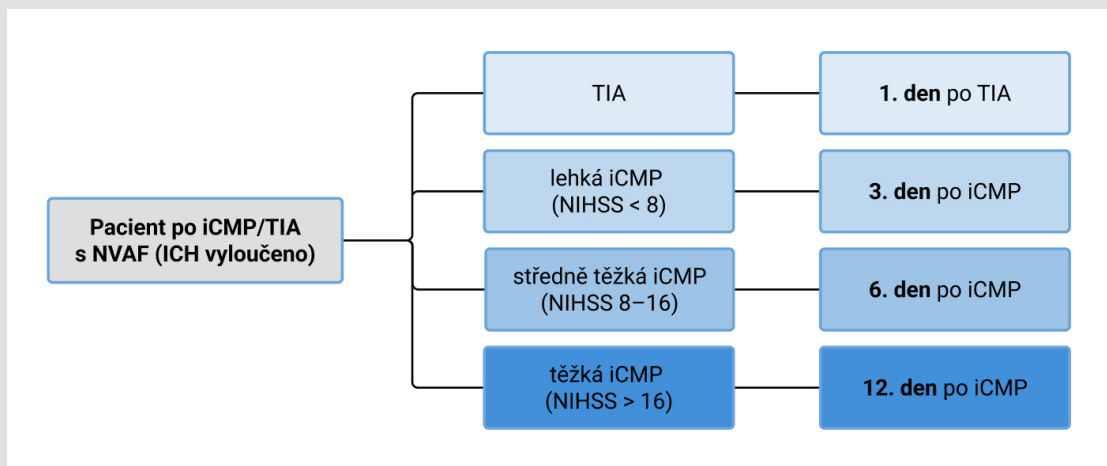
U pacientů, kteří prodělali iCMP a u nichž je zachycena nevalvulární fibrilace síní, je indikovaná perorální antikoagulační terapie. Jedním z užívaných pravidel je tzv. **Dienerovo pravidlo 1-3-6-12** [4]. Čísla v tomto případě znamenají dny, kdy je možné zahájit podávání přímých perorálních antikoagulancií (DOACs). Pravidlo reflektuje závažnost prodělané CMP a rozsah infarktu na CT či magnetické rezonanci (MRI) mozku [5] (viz obr. 1).

Novější je potom japonské pravidlo **1, 2, 3, 4** (viz obr. 2), které umožňuje velmi časné zahájení antikoagulační léčby po iCMP. Časné podávání DOACs je při následování tohoto pravidla bezpečné, a to napříč spektrem pacientů po tranzitorní ischemické atace (TIA), resp. iCMP (2., resp. 3., 4., 5. den po



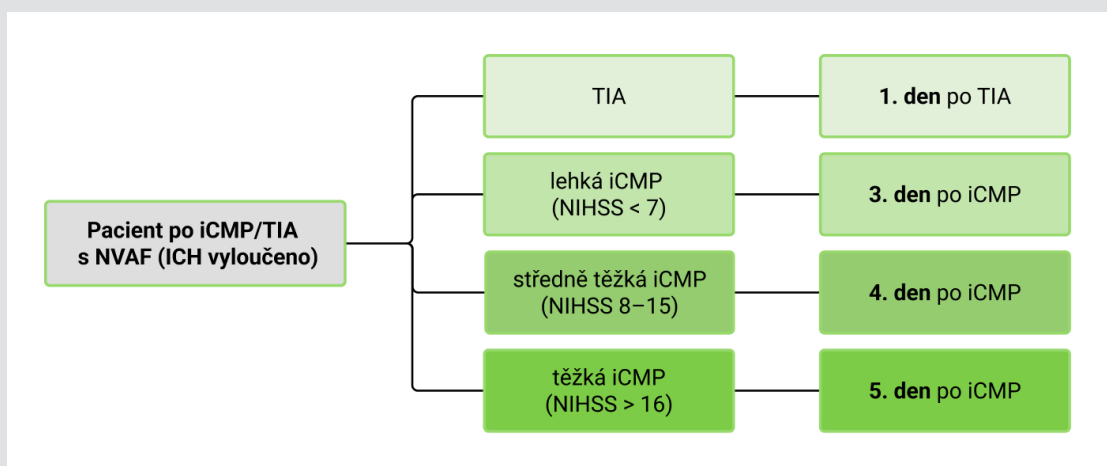
OBR. 1

**Dienerovo
 pravidlo 1, 3, 6, 12**



OBR. 2

Pravidlo 1, 2, 3, 4



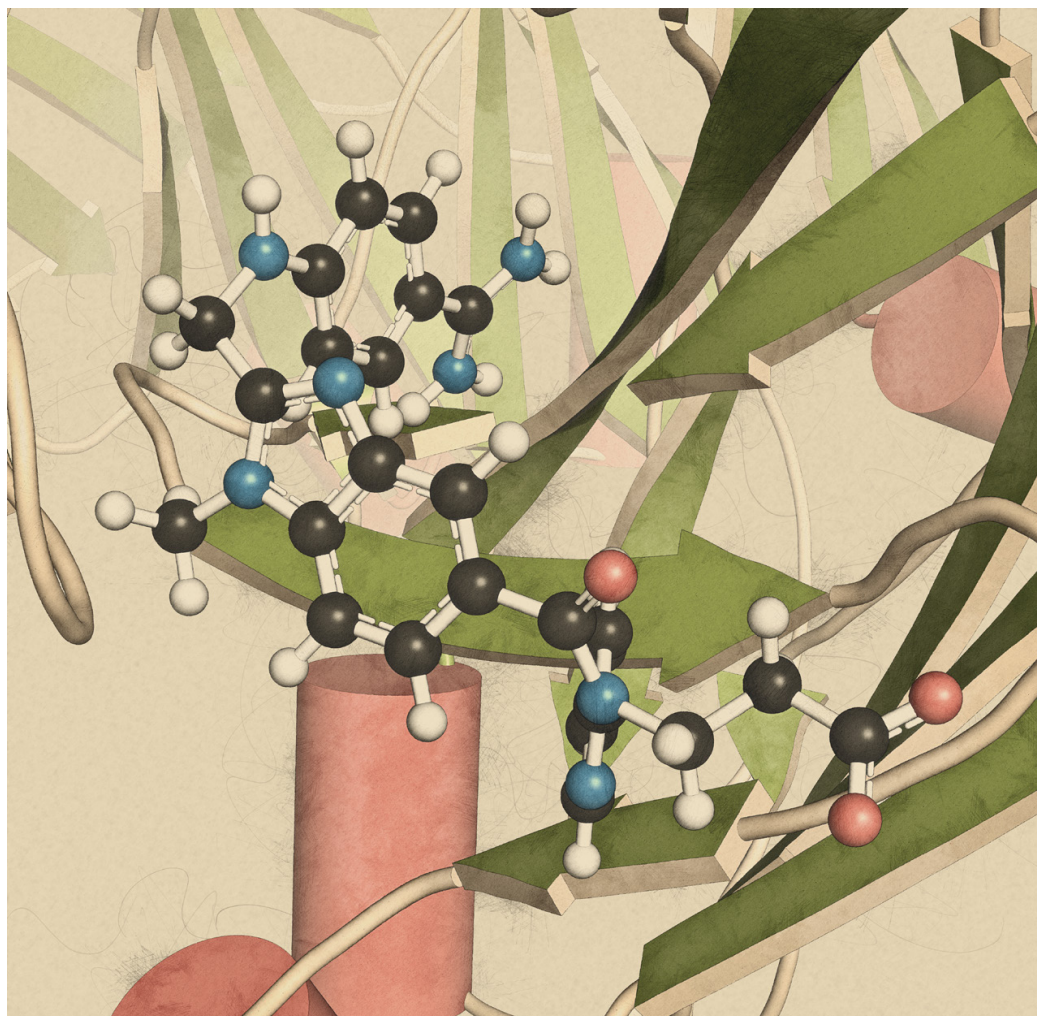
Pozn.: iCMP – ischemická cévní mozková příhoda; TIA – tranzitorní ischemická ataka; NVAF – nevalvulární fibrilace síní; ICH – intracerebrální krvácení, NIHSS – *National Institutes of Health Stroke Scale*

iCMP v závislosti na tíži neurologického deficitu). I u pacientů po těžké iCMP bylo prokázáno, že časně zahájení antikoagulace je bezpečné a spojené s nízkým výskytem symptomatického intracerebrálního krvácení [3].

Dabigatran v sekundární prevenci iCMP

V klinické studii s pacienty s NVAF byl dabigatran

podáváný v dávce 150 mg 2× denně ve srovnání s warfarinem spojen s nižším výskytem recidivy iCMP nebo systémové embolie [6]. Výhodou dabigatranu je možnost úpravy dávkování, možnost laboratorní detekce účinné antikoagulace a v neposlední řadě existence registrovaného antidota (idarucizumab) pro emergentní situace, a tím i možnost řešení závažného krvácení [2, 7].

**LITERATURA:**

1. Berge E, Whiteley W, Audebert H et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J* 2021; 6 (1): I–LXII, doi: 10.1177/2396987321989865.
2. Garrett AD. Idarucizumab for dabigatran reversal. *Drug Topics* 2015; 159 (8).
3. Kimura S, Toyoda K, Yoshimura S et al. Practical "1-2-3-4-day" rule for starting direct oral anticoagulants after ischemic stroke with atrial fibrillation: combined hospital-based cohort study. *Stroke* 2022; 53 (5): 1540–1549, doi: 10.1161/STROKEAHA.121.036695.
4. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016; 50 (5): E1–E88, doi: 10.1093/ejcts/ezw313.
5. Kulhavý J. European Society of Cardiology Congress: Novinky ze světa NOAK – „Dienerovo pravidlo 1-3-6-12" a první antidotum s potvrzeným účinkem. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie* 2015; 78 (6): 729–731.
6. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al.; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361 (12): 1139–1151, doi: 10.1056/NEJMoa0905561.
7. Škoda O. Přímý inhibitor trombinu dabigatran etexilát schválen v Evropě pro prevenci cévních mozkových příhod u pacientů s fibrilací síní. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie* 2011; 74 (5): 591–592.

iCMP na podkladě disekce vertebrální tepny u mladého muže



MUDr. Jiří Lacman, Ph.D.¹, doc. MUDr. František Charvát, Ph.D.¹,
MUDr. Jindřich Sova², MUDr. Tomáš Tůma¹

¹Komplexní cerebrovaskulární centrum, Radiodiagnostické oddělení ÚVN – VoFN, Praha

²Radiologické oddělení, Nemocnice České Budějovice

Disekce vertebrální tepny

Disekce vertebrální tepny (AV) bývá v běžné populaci vzácnou příčinou vzniku cévní mozkové příhody (CMP). Její incidence se pohybuje okolo 1–1,5 případu na 100 000 obyvatel, nicméně představuje jednu z nejčastějších příčin iktu v populaci pacientů do 50 let.

Symptomy disekce mohou být necharakteristické, a diagnóza tím pádem obtížnější. Často jde o spontánní disekce bez jasné příčiny, někdy lze z anamnézy získat informace o traumatu, manipulaci s krční páteří, provozování jógy, vzpírání, poranění při sportu apod. Existuje i silná asociace s chorobami pojivové tkáně (fibromuskulární dysplazie) a geneticky podmíněnými chorobami (Ehlersův-Danlosův syndrom, Marfanův syndrom, autosomálně dominantní polycystická choroba ledvin, *osteogenesis imperfecta*).

Spontánní disekce AV se dělí především na tyto 2 typy:

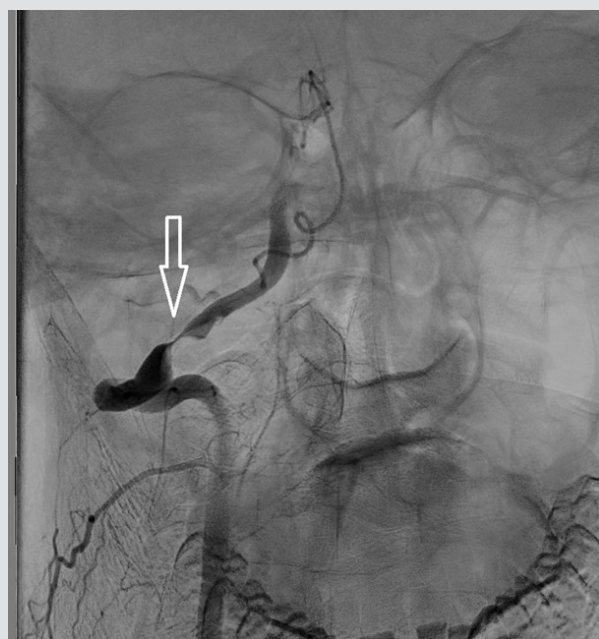
1. **Ischemický typ** se projevuje ischemickými příznaky a/nebo infarktem vertebrobazilárního povodí v důsledku zúžení tepen a tromboembolie.

2. **Hemoragický typ** se projevuje subarachnoidálním krvácením (SAH) způsobeným rupturou intradurálního disekujícího aneuryzmatu AV.

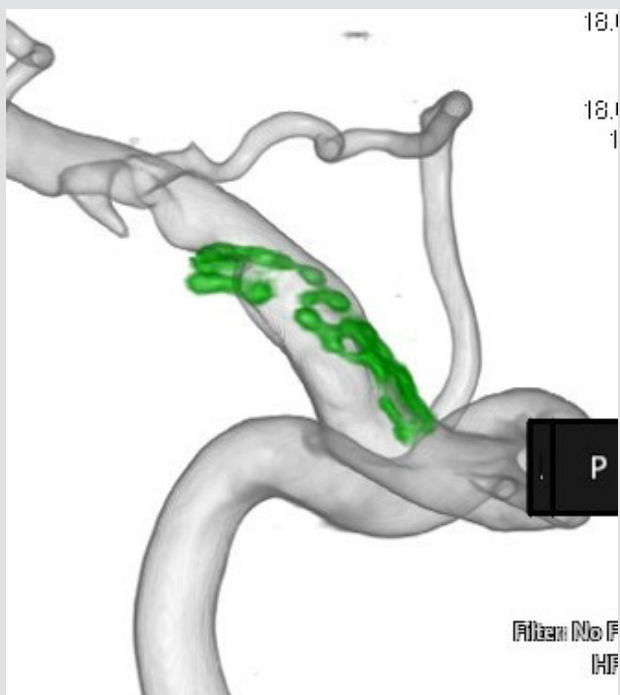
Popis případu

V květnu roku 2023 je do Nemocnice České Budějovice transportován 28letý pacient s obrazem pravostranné parestezie obličeje a končetin. Neužívá žádné trauma ani jinou zjevnou příčinu obtíží. Na provedené CT angiografii (CTAG) i následně na angiografii je potvrzen krátký embolický uzávěr

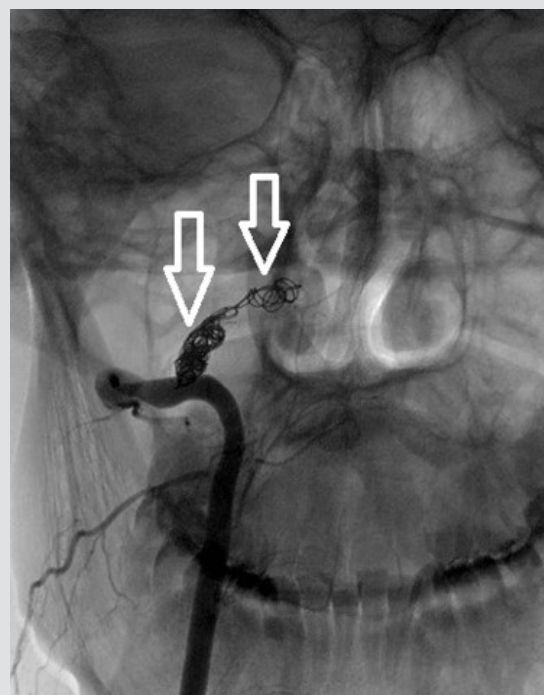
distální bazilární tepny (BA) a významná stenóza intrakraniálního úseku pravé vertebrální tepny (úsek V4) na podkladě disekce, bez známek krvácení (viz obr. 1). Pacientovi byla podána intravenózní trombolýza (IVT) a provedena urgentní mechanická trombektomie pomocí stent retrieveru přes levou AV a embolus byl z BA odstraněn. Disekce se neošetřovala, pacient je po pár dnech dimitován na duální antiagregační léčbě kyselinou acetylsalicylovou (100 mg) a klopidogrelem (75 mg) v dobrém klinickém stavu, bez neurologických obtíží.



OBR. 1
Digitální subtrakční angiografie (DSA) pravé AV s významnou stenózou lumina v místě disekce (šipka)



OBR. 2
3D model AV s deformovaným stentem (stent označen zeleně)

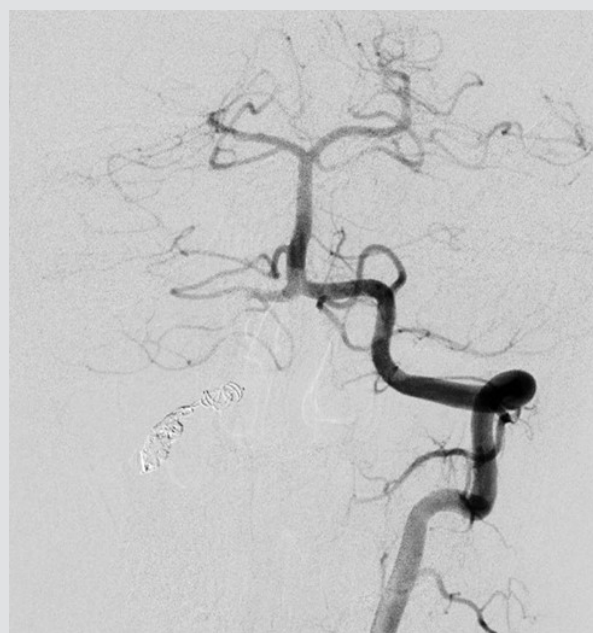


OBR. 3
DSA pravé AV po uzávěru lumina spirálkami (šipky)

Po 2 měsících se u něj stav opakuje, opět je prokázán uzávěr distální BA a znovu řešen akutně aplikací IVT a endovaskulárně, aspirací pomocí aspiračního katétru přes levou vertebrální tepnu. Obraz na disekované pravé AV se nezměnil. Neurologický stav se upravil a pacient byl přeložen do ÚVN Praha k ošetření disekce pravé AV, která byla příčinou opakované distální embolizace a CMP.

V ÚVN byl při krátké hospitalizaci do místa disekce zaveden krátký balonexpandibilní stent a pacient byl v dobrém klinickém stavu dimitován domů, stále na duální antiagregační léčbě.

Po dalších 2 měsících přijíždí zpět do ÚVN se silnou cefaleou a pravostrannou hemihypestezií. NA CTAG i posléze na angiografii je patrný obraz progresse disekce a kolaps stentu (deformace a oploštění) (viz obr. 2). Bylo rozhodnuto o uzavření AV v místě disekce. Byl proveden balónkový okluzní test (BOT), který pacient i po 30 minutách toleroval. Tepna byla



OBR. 4
DSA levé AV s dobrým plněním zadního povodí



uzavřena několika odpoutatelnými spirálkami (viz obr. 3). Dobrý kolaterální oběh a plnění zadního povodí byly potvrzeny na kontrolní angiografii levé AV (viz obr. 4).

MRI vyšetření provedené den po výkonu i kontrolní MRI po 3 měsících ukazuje uzávěr pravé AV v místě implantovaných spirálek a mozkovou tkáň bez čerstvé ischemie.

Závěr

Disekce na mozkové tepně (karotidě či vertebrální tepně) je relativně vzácnou příčinou CMP. Tvoří však až 25 % všech ischemických iktů u pacientů do 50 let věku. Intrakraniální disekce jsou obvykle spojené s těžkým neurologickým deficitem nebo SAH a mají špatnou prognózu.

Nutnou podmínkou správné léčby je včasná diagnostika na CTAG v celém úseku krčních tepen (od aortálního oblouku až po vrchol hlavy) nebo angiografie se zobrazením obou karotických i vertebrálních tepen. Medikamentózní léčba je preferována u pacientů s disekcí, bez klinických obtíží. Recentní studie CADISS (*The Cervical Artery Dissection in Stroke Study*) prokázala u pacientů s krční disekcí nízké riziko recidivy CMP do 1 roku. Neprokáza žádný rozdíl v prevenci CMP nebo reziduální stenózy a okluze mezi pacienty léčenými antikoagulační a antiagregační.

Většina disekcí AV se zhojí spontánně. U přetrvávajících symptomatických disekcí lze zasáhnout endovaskulárně pomocí implantace stentu (rekonstrukční metoda) nebo uzávěrem tepny v místě disekce spirálkami (dekonstrukční metoda).

LITERATURA:

1. Urasyanandana K, Songsang D, Aurboonyawat T et al. Treatment outcomes in cerebral artery dissection and literature review. *Interv Neuroradiol* 2018; 24 (3): 254–262, doi: 10.1177/1591019918755692.
2. Britt TB, Agarwal S. Vertebral artery dissection. *StatPearls*, Treasure Island, 2024.
3. Keser Z, Chiang CC, Benson JC et al. Cervical artery dissections: etiopathogenesis and management. *Vasc Health Risk Manag* 2022; 18: 685–700, doi: 10.2147/VHRM.S362844.
4. Markus HS, Levi C, King A et al. Antiplatelet therapy vs anticoagulation therapy in cervical artery dissection: the Cervical Artery Dissection in Stroke Study (CADISS) randomized clinical trial final results. *JAMA Neurol* 2019; 76 (6): 657–664, doi: 10.1001/jamaneurol.2019.0072.
5. Park KW, Park JS, Hwang SC et al. Vertebral artery dissection: natural history, clinical features and therapeutic considerations. *J Korean Neurosurg Soc* 2008; 44 (3): 109–115, doi: 10.3340/jkns.2008.44.3.109.

Aktivní dvoukomorový hydrocefalus na podkladě koloidní cysty III. mozkové komory mimikující CMP



MUDr. Ondřej Pelíšek^{1,2}, MUDr. Linda Machová, Ph.D.¹, doc. MUDr. Ondřej Volný, Ph.D.¹

¹Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd LF OU a FN Ostrava

²Ústav fyziologie a patofyziologie LF OU v Ostravě

Úvod

Prezentujeme zajímavou kazuistiku zdůrazňující důležitost akutního neurozobrazení v managementu náhle vzniklého neurologického deficitu, správného a rychlého rozpoznání aktivního hydrocefalu iktovým lékařem (tzn. vyloučení diagnózy ischemické CMP a vyhnutí se podání systémové trombolýzy) a emergentního směřování k neurochirurgickému výkonu.

Popis případu

68letá žena (pravačka) byla přivezena po telekonzultaci s lékařem iktového centra na urgentní příjem Fakultní nemocnice Ostrava se suspektní cévní mozkovou příhodou (CMP). RZP volal syn pacientky s následujícím popisem potíží: „*Matka má od dnešního rána potíže s řečí, od rána prakticky nemluví, nereaguje na oslovení ani nevyhoví výzvě, pokles koutku ani oslabení končetin nepozorují.*“ Na cílený dotaz uvádí, že pro slabost dolních končetin den před touto příhodou upadla a udeřila se do hlavy, vědomí neztratila, křeče nepozoroval. Pacientka se léčí pouze s arteriální hypertenzí a diabetem mellitem 2. typu. Pracuje jako prodavačka a žije se synem. Léky užívá pravidelně (metformin, nimesulid při bolestech zad), má je nachystány v dávkovači.

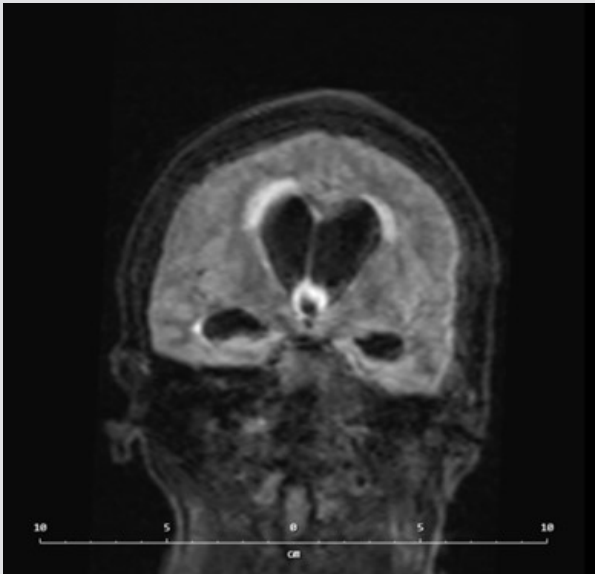
Po příjezdu na urgentní příjem byla nemocná vyšetřena iktovým lékařem – v neurologickém nálezu dominovalo zpomalení psychomotorického tempa a potíže s řečí charakteru lehké expresivní fatické poruchy, na končetinách nebyla pozorována lateralizace – skóre NIHSS (*National Institutes of Health Stroke Scale*) = 4 body. Vstupní glykémie

6,2 mmol/l, TK 145/85 mmHg. V rámci diferenciální diagnostiky bylo indikované provedení multimodálního CT mozku: nativní CT mozku prokázalo obstrukční dvoukomorový hydrocefalus způsobený koloidní cystou ve III. mozkové komoře obturující interventrikulární otvory (viz obr. 1), CT angiografie prokázala cca 50% stenózu extrakraniální *a. carotis interna* vlevo, CTP neprokázala perfuzní deficit (core či penumbra) hodnocený pomocí automatického software Brainomix 360.

Následně byla provedena akutní 3T magnetická rezonance mozku (MRI; sekvence: T2, FLAIR



OBR. 1
Nativní CT mozku – hyperdenzní koloidní cysta ve stropu III. mozkové komory obturující interventrikulární otvory a způsobující aktivní dvoukomorový hydrocefalus



OBR. 2
Axiální snímek MRI – aktivní dvoukomorový hydrocefalus (rozšíření postranních mozkových komor), redukce subarachnoidálních prostor hemisfér a subependymální edém



OBR. 3
Sagitální snímek MRI – aktivní dvoukomorový hydrocefalus (rozšíření postranních mozkových komor a zcela, normální morfologie III. mozkové komory, akveduktu a IV. mozkové komory)

a T1 MPRAGE ve 3D, MPR, DWI a SWI axiálně, CISS na střední linii sagitálně, MPR, postkontrastní T1 MPRAGE navigační) s následujícím nálezem: aktivní dvoukomorový obstrukční hydrocefalus s redukcí subarachnoidálních prostor difuzně při nálezu koloidní cysty III. mozkové komory směrem k *foramina Monroi* více vlevo, bez průkazu cytotoxického edému intraaxiálně (DWI) (viz obr. 2 a 3).

Nemocná byla přijata na Neurochirurgickou kliniku LF OU a FN Ostrava. Emergentně byla provedena endoskopická operace a zevní komorová drenáž (zárok byl proveden cca 5 hodin od příjezdu pacientky na urgentní příjem). Bezprostředně po operaci bylo pozorováno zlepšení neurologického stavu, došlo ke zlepšení psychomotorického tempa a odezněla i porucha řeči v expresivní složce.

Koloidní cysty

Koloidní cysty III. mozkové komory jsou relativně vzácné benigní nádory CNS, které představují přibližně 2 % primárních nádorů mozku. Obvykle jsou umístěny pod střechem III. komory poblíž *foramen Monroi*. Zatímco většina koloidních cyst je asymptomatická a náhodně objevena při zobrazování mozku, mají tyto cysty potenciál růst v čase, což vede k symptomatickým projevům (poruchy vědomí, zpomalení psychomotorického tempa). Rychlé zvětšení léze (či zakrvácení do léze) může vést k (sub)akutnímu obstrukčnímu hydrocefalu a intrakraniální hypertenzi, což se projeví rozvojem akutních neurologických příznaků, jimiž mohou být narůstající bolesti hlavy, nauzea, zvracení, neklid anebo apatie či kvantitativně-kvalitativní poruchy vědomí.

Poděkování

Podpořeno grantem MZ-AZV ČR reg. č. NU23-04-00336 a Národní výzkumnou iktovou sítí Stroczech v rámci výzkumné infrastruktury CZECRIN (č. projektu LM2023049) financované státním rozpočtem České republiky.



LITERATURA:

1. de Witt Hamer PC, Verstegen MJ, De Haan RJ et al. High risk of acute deterioration in patients harboring symptomatic colloid cysts of the third ventricle. *J Neurosurg* 2002; 96 (6): 1041–1045.
2. Melicher D, Gaál S., Berényi T et al. Acute hydrocephalus caused by a colloid cyst – a case report. *Int J Emerg Med* 2023; 16 (1): 28.
3. Carrasco R, Pascual JM, Medina-López D, Burdaspal-Moratilla A. Acute hemorrhage in a colloid cyst of the third ventricle: a rare cause of sudden deterioration. *Surg Neurol Int* 2012; 3: 24, doi: 10.4103/2152-7806.92932.
4. Jenkinson MD, Mills S, Mallucci CL, Santarius T. Management of pineal and colloid cysts. *Pract Neurol* 2021; 21 (4): 292–299.
5. Lagman C, Rai K, Chung LK et al. Fatal colloid cysts: a systematic review. *World Neurosurg* 2017; 107: 409–415.

SÍLA TROJÍ OCHRANY

JARDIANCE® chrání
dospělé pacienty snížením rizika:

- CKD** – progresse onemocnění ledvin nebo KV úmrtí^{†1}
- HF** – hospitalizace pro HF nebo KV úmrtí^{†2,3}
- DM2+KVO** – KV úmrtí^{†4}

NOVĚ



ÚHRADA CKD od 1. 6. 2024



POZNÁMKY

- [†] Randomizovaná, dvojitě zasklepená, placebem kontrolovaná studie EMPA-KIDNEY s paralelními skupinami s populací 6 609 pacientů s CKD hodnotila účinnost a bezpečnost JARDIANCE 10 mg ve srovnání s placebem. Primárním cílovým parametrem ve studii EMPA-KIDNEY bylo kompozitum KV úmrtí nebo progresse onemocnění ledvin. U pacientů léčených přípravkem JARDIANCE došlo k 28% RRR pro tento cílový parametr (HR = 0,72; 95% CI = 0,64 – 0,82; p < 0,001).³
- [†] Randomizovaná, dvojitě zasklepená, placebem kontrolovaná studie s paralelními skupinami EMPEROR-Reduced s populací 3 730 dospělých pacientů s symptomatickým chronickým srdečním selháním a sníženou ejekční frakcí (EF LK ≤ 40 %). Primárním cílovým parametrem ve studii EMPEROR-Reduced bylo kompozitum KV úmrtí nebo HFF analyzované jako doba do první příhody. U pacientů léčených přípravkem JARDIANCE došlo k 25% RRR pro tento cílový parametr (HR = 0,75; 95% CI = 0,65 – 0,86; p < 0,001).¹ Randomizovaná, dvojitě zasklepená, placebem kontrolovaná studie EMPEROR-Preserved s paralelními skupinami s populací 5 988 dospělých pacientů se symptomatickým a chronickým srdečním selháním a zachovanou ejekční frakcí (EF LK > 40 %). Primárním cílovým parametrem ve studii EMPEROR-Preserved bylo kompozitum KV úmrtí nebo HFF analyzované jako doba do první příhody. U pacientů léčených přípravkem JARDIANCE došlo k 21% RRR pro tento cílový parametr (HR = 0,79; 95% CI = 0,69 – 0,90; p < 0,001).²
- [§] Primárním kompozitním cílovým parametrem ve studii EMPA-REG OUTCOME byl 3bodový ukazatel MACE definovaný jako doba do KV úmrtí, nefatálního infarktu myokardu nebo nefatální cévní mozkové příhody podle analýzy společné skupiny užívající JARDIANCE ve srovnání s placebem. Pacienti byli dospělí s nedostatečnou kompenzací DM2 a s ICHS, ICHDK nebo po IM či cévní mozkové příhodě. 14% RRR pro 3bodový ukazatel MACE (HR = 0,86; 95% CI = 0,74 – 0,99; p = 0,04 pro superioritu) byl zejména tvořen snížením rizika KV úmrtí (HR = 0,62; 95% CI = 0,49 – 0,77).⁴

ZKRATKY

ICHS – ischemická choroba srdeční; **CI** – interval spolehlivosti; **CKD** – chronické onemocnění ledvin; **KV** – kardiovaskulární; **KVO** – kardiovaskulární onemocnění; **HF** – srdeční selhání; **HFmEF** – srdeční selhání s mírně sníženou ejekční frakcí; **HFpEF** – srdeční selhání se zachovanou ejekční frakcí; **HFmEF** – srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí; **HHF** – hospitalizace pro srdeční selhání; **HR** – poměr rizik; **EF LK** – ejekční frakce levé srdeční komory; **MACE** – velká nežádoucí kardiovaskulární příhoda; **IM** – infarkt myokardu; **ICHDK** – ischemická choroba dolních končetin; **RRR** – snížení relativního rizika; **DM2** – diabetes 2. typu.

REFERENCE

1. Herrington WG et al. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. N Engl J Med. 2023;388(2):117-127. 2. Packer M et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. N Engl J Med. 2020;383(15):1413-1424. 3. Anker SD et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2021;385(16):1451-1461. 4. Zinman B et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015;373(22):2117-2128. 5. Souhrn údajů o přípravku JARDIANCE. Ingelheim am Rhein, Německo; Boehringer Ingelheim International GmbH; prosinec 2023 (dostupné na www.sukl.cz)

Zkrácená informace o léčivém přípravku Jardiance 10 mg potahované tablety

Složení: Jardiance 10 mg: jedna tableta obsahuje empagliflozinum 10 mg. **Indikace:** K léčbě diabetes mellitus II. typu ke zlepšení kontroly glykémie u dospělých a dětí ve věku 10 let a starších s nedostatečnou kompenzací diabetu samotnou dietou a tělesným cvičením; jako monoterapie pokud je metformin nevhodný z důvodu nesnášenlivosti; v kombinaci s jinými léčivými přípravky ke snížení hladiny glukózy, včetně kombinace s inzulinem. K léčbě dospělých se symptomatickým chronickým srdečním selháním. *K léčbě dospělých s chronickým onemocněním ledvin. **Dávkování a způsob podávání:** Diabetes mellitus II. typu: počáteční dávka empagliflozinu je 10 mg jednou denně v monoterapii nebo v kombinované terapii. U pacientů, kteří tolerují empagliflozin v dávce 10 mg jednou denně, kteří mají eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² a potřebují přísnější kontrolu glykémie, lze dávku zvýšit na 25 mg jednou denně. Maximální denní dávka je 25 mg. U dětí s eGFR < 60 ml/min/1,73 m² a u dětí ve věku do 10 let nejsou dostupné žádné údaje. **Srdeční selhání:** doporučená dávka je 10 mg empagliflozinu jednou denně. *Chronické onemocnění ledvin: doporučená dávka je 10 mg empagliflozinu jednou denně. Nedoporučuje se zahajovat léčbu u pacientů s eGFR < 20 ml/min/1,73 m². U pacientů s diabetem 2. typu se účinek empagliflozinu na snížení glykémie u pacientů s hodnotou eGFR < 45 ml/min/1,73 m² snižuje a u pacientů s hodnotou eGFR < 30 ml/min/1,73 m² pravděpodobně mizí zcela. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** U pacientů, u kterých existuje podezření na ketoacidózu nebo u kterých byla ketoacidóza diagnostikována, je nutné léčbu empagliflozinem okamžitě ukončit. Léčbu je třeba přerušit u pacientů, kteří jsou hospitalizováni z důvodu velkých chirurgických výkonů nebo akutního závažného zdravotního stavu. Před zahájením léčby empagliflozinem je třeba v pacientově anamnéze zvážit faktory s predispozicí k diabetické ketoacidóze. Empagliflozin se nemá používat u pacientů s diabetem I. typu. Pacienti ve věku 75 let a starší mohou mít vyšší riziko hypovolemie. Tablety obsahují laktózu, proto pacienti s intolerancí galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpčí glukózy a galaktózy, by tento přípravek neměli užívat. U pacientů ženského i mužského pohlaví s diabetem mellitus užívajících inhibitory SGLT2 byly hlášeny případy nekrotizující fasciitidy perinea (Fournierova gangréna). V případě podezření na Fournierovu gangrénu je třeba přípravek Jardiance vysadit a rychle zahájit léčbu. **Interakce:** Empagliflozin může zvýšit diuretický efekt thiazidových a kličkových diuretik a může zvyšovat riziko dehydratace a hypotenze. Pokud je empagliflozin podáván v kombinaci s inzulinem nebo inzulinovým sekretagogem, lze z důvodu snížení rizika vzniku hypoglykémie zvážit nižší dávku inzulinu nebo inzulinového sekretagoga. Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášenými nežádoucími příhodami v klinických hodnoceních na diabetes mellitus II. typu byly hypoglykemie (při kombinované léčbě s derivátem sulfonylurey nebo inzulinem). *Nejčastějším nežádoucím účinkem léčiva u dětí byla hypoglykemie. Celkově byl ale bezpečnostní profil u dětí podobný bezpečnostnímu profilu u dospělých s onemocněním diabetes mellitus II. typu. U dospělých se dále vyskytovala vaginální monilíáza, vulvovaginitida, balanitida a jiné infekce genitálu, infekce močových cest, žízeň, pruritus, časté močení; hypovolemie, dysurie; zvýšená hladina kreatininu v krvi/snížená glomerulární filtrace, zvýšený hematokrit, zvýšené sérové lipidy; a vzácné diabetická ketoacidóza. Nejčastěji hlášenými nežádoucími příhodami v klinických hodnoceních u srdečního selhání byla hypovolemie; dále zácpa, angioedém. Přítomnost Diabetes mellitus II. typu zvyšovala frekvenci nežádoucích účinků u pacientů se srdečním selháním. *Nejčastějším nežádoucím účinkem v klinickém hodnocení u chronického onemocnění ledvin byla dna a akutní selhání ledvin, které byly hlášeny častěji u pacientů, kteří dostávali placebo. Celkový bezpečnostní profil empagliflozinu byl obecně v rámci hodnocených indikací konzistentní. **Těhotenství a kojení:** Podávání přípravku Jardiance v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje. Přípravek Jardiance se během kojení nemá podávat. **Balení, výdej a uchování:** Jednodávkové PVC/Al blistry v krabičce obsahující 28x1, 30x1, 90x1 nebo 100x1 potahovaných tablet. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. **Registrační čísla:** EU/1/14/930/013 – 28 tbl (10 mg), EU/1/14/930/014 – 30 tbl (10 mg), EU/1/14/930/017 – 90 tbl (10 mg), EU/1/14/930/018 – 100 tbl (10 mg). **Datum poslední revize textu:** 7. 12. 2023. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173, D 55216 Ingelheim am Rhein, Německo. **Před předepsáním se prosím seznamte s úplným souhrnem údajů o přípravku.** Úplné znění souhrnu údajů o přípravku je uveřejněno na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu/> popř. na stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv www.sukl.cz.

*Všimněte si, prosím, změny v informacích o léčivém přípravku

PC-CZ-103369