

DĚTSKÁ
NEUROPSYCHIATRIE
V KLINICKÉ
PRAXI

Pavína Danhofer
a kolektiv

The big little things

made possible,
in Dravet syndrome and
Lennox-Gastaut syndrome

Před léčbou jsme ho ani nemohli vzít z domu do auta bez záchvatu. Místo počítání záchvatů teď počítáme západy slunce.

Zkušenost jednoho z našich pacientů léčených přípravkem Fintepla®.*

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.
Určeno pouze pro lékaře.

Zkrácená informace o přípravku

Fintepla 2,2 mg/ml perorální roztok. Složení: Jeden ml obsahuje fenfluraminum 2,2 mg (jako fenfluraminum hydrochloridum 2,5 mg). **Indikace:** Léčba epileptických záchvatů spojených se syndromem Dravetové a Lennoxových-Gastautových syndromem jako přídatná terapie k dalším antiepileptikům u pacientů od 2 let. **Dávkování:** Podávání přípravku Fintepla má zahájit a dohlížet na něj lékař se zkušenostmi v léčbě epilepsie. **Syndrom Dravetové: Pediatrická populace (dětí od 2 let) a dospělá populace: Bez stiripentolu:** počáteční dávka (první týden) - 0,1 mg/kg podávané dvakrát denně (0,2 mg/kg/den), 7. den (druhý týden) - 0,2 mg/kg dvakrát denně (0,4 mg/kg/den), 14. den (další titrace) - 0,35 mg/kg dvakrát denně (0,7 mg/kg/den), maximální doporučená dávka - 26 mg (13 mg dvakrát denně, tj. 6,0 ml dvakrát denně). **Se stiripentolem:** počáteční dávka (první týden) - 0,1 mg/kg podávané dvakrát denně (0,2 mg/kg/den), 7. den (druhý týden) - udržovací dávka 0,2 mg/kg dvakrát denně (0,4 mg/kg/den), 14. den (další titrace) - neuplatňuje se, maximální doporučená dávka - 17 mg (8,6 mg dvakrát denně, tj. 4,0 ml dvakrát denně). **Lennoxův-Gastautův syndrom:** Počáteční dávka (první týden) - 0,1 mg/kg podávané dvakrát denně (0,2 mg/kg/den), 7. den (druhý týden) - 0,2 mg/kg dvakrát denně (0,4 mg/kg/den), 14. den (udržovací dávka) - 0,35 mg/kg dvakrát denně (0,7 mg/kg/den), maximální doporučená dávka - 26 mg (13 mg dvakrát denně, tj. 6,0 ml dvakrát denně). **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku, Onemocnění aortální nebo mitrální srdeční chlopně, Plicní arteriální hypertenze. Období 14 dnů od podání inhibitorů monoaminoxidázy kvůli zvýšenému riziku serotoninového syndromu. **Zvláštní upozornění a opatření při používání:** Onemocnění aortální nebo mitrální srdeční chlopně a plicní arteriální hypertenze. Vzhledem k hlášeným případům onemocnění srdečních chlopní, které mohly být způsobeny fenfluraminem ve vyšších dávkách podávaným k léčbě obezity u dospělých, se musí provádět monitorování srdce pomocí echokardiografie - více viz SmPC. **Snižená chuť k jídlu a pokles tělesné hmotnosti.** Tělesnou hmotnost pacienta je třeba sledovat. Byl vytvořen program kontrolovaného přístupu za účelem 1) zabránění použití mimo indikaci ke kontrole tělesné hmotnosti u obezích pacientů a 2) potvrzení, že předepisující lékaři byli informováni o nutnosti pravidelného monitorování srdce u pacientů užívajících přípravek Fintepla. **Somnolence.** Fenfluramin může způsobit somnolenci. **Sebevražedné chování a myšlenky.** U některých pacientů léčených antiepileptiky v různých indikacích byly hlášeny případy sebevražedných představ a chování. **Serotoninový syndrom.** Stejně jako u jiných serotonergních látek se může při léčbě fenfluraminem objevit serotoninový syndrom, potenciálně život ohrožující stav, zejména při souběžném užívání dalších serotonergních látek (včetně SSRI, SNRI, tricyklických antidepresiv nebo triptanů); látek, které narušují metabolismus serotoninu, jako jsou MAOI; nebo antipsychotik, která mohou ovlivnit serotonergní neurotransmiterové systémy. Při podezření na serotoninový syndrom je třeba zvážit snížení dávky nebo přerušení léčby přípravkem Fintepla a/nebo jinými serotonergními přípravky. **Zvýšená frekvence záchvatů.** Stejně jako u jiných antiepileptik může při léčbě fenfluraminem dojít ke klinicky významnému zvýšení frekvence záchvatů, které může vyžadovat úpravu dávky fenfluraminu a/nebo souběžně podávaných antiepileptik nebo ukončení léčby fenfluraminem, pokud je poměr přínosů a rizik nepříznivý. **Cyproheptadin.** Cyproheptadin je silný antagonist serotoninových receptorů, a proto může snížit účinnost fenfluraminu. **Glaukom.** Fenfluramin může způsobit mydriázu a může urychlit rozvoj glaukomu s uzavřeným úhlem. U pacientů s akutním snížením zrakové ostrosti ukončete léčbu. Zvažte ukončení léčby, jestliže se objeví bolest oka a není možné zjistit jiný důvod. **Účinek induktořů CYP1A2 a CYP2B6.** Souběžné podávání se silnými induktoři CYP1A2 nebo CYP2B6 snižuje plazmatické koncentrace fenfluraminu, což může snížit účinnost fenfluraminu - více v SmPC. **Účinek inhibitorů CYP1A2 nebo CYP2D6.** Zahájení souběžné léčby může mít za následek zvýšenou expozici fenfluraminu. Je nutno sledovat výskyt nežádoucích účinků a může být zapotřebí snížit dávku. **Interakce:** Farmakodynamické interakce s jinými látkami tlumícími centrální nervový systém zvyšují riziko zhoršeného účinku centrálního nervového systému - více v SmPC. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Podávání přípravku Fintepla v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje. Riziko pro kojené děti nelze vyloučit. Nebyly zaznamenány žádné účinky fenfluraminu na lidskou fertilitu při klinických dávkách až 104 mg/den. **Nežádoucí účinky: Syndrom Dravetové: Velmi časté:** snížená chuť k jídlu, somnolence, průjem, horečka, únava, snížená hladina glukózy v krvi, abnormální echokardiogram, časté: bronchitida, abnormální chování, agresivita, agitace, insomnie, výkyvy nálad, ataxie, hypotonie, letargie, epileptický záchvat, status epilepticus, tremor, zácpa, zvýšená tvorba slin, vyrážka, pokles tělesné hmotnosti, zvýšená hladina prolaktinu v krvi. **Lennoxův-Gastautův syndrom: Velmi časté:** snížená chuť k jídlu, somnolence, průjem, zvracení, únava, časté: bronchitida, chřipka, pneumonie, agresivita, epileptický záchvat, status epilepticus, letargie, tremor, zácpa, zvýšená tvorba slin, vyrážka, zvýšená hladina prolaktinu v krvi, pokles tělesné hmotnosti. **Doba použitelnosti:** 4 roky. Doba použitelnosti po prvním otevření: do 3 měsíců. **Zvláštní opatření pro uchování:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. Chraňte před chladem nebo mrazem. **Dostupné lékové formy a velikosti balení:** Lahvička obsahující 60 ml perorálního roztoku, adaptér na lahvičku, dvě 3ml stříkačky pro perorální podání se stupnicí s 0,1ml dílkou a dvě 6ml stříkačky se stupnicí s 0,2ml dílkou. Lahvička obsahující 250 ml perorálního roztoku, adaptér na lahvičku, dvě 3ml stříkačky pro perorální podání se stupnicí s 0,1ml dílkou a dvě 6ml stříkačky se stupnicí s 0,2ml dílkou. Lahvička obsahující 360 ml perorálního roztoku, adaptér na lahvičku, dvě 3ml stříkačky pro perorální podání se stupnicí s 0,1ml dílkou a dvě 6ml stříkačky se stupnicí s 0,2ml dílkou. **Držitel rozhodnutí o registraci:** UCB Pharma S.A., Belgie Registrační čísla: EU/1/20/1491/001-004. **Datum revize textu:** 25. 7. 2024. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění v indikaci léčba epileptických záchvatů spojených se syndromem Dravetové. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění v indikaci léčby epileptických záchvatů spojených s Lennoxovým-Gastautovým syndromem. Podrobné údaje najdete v Souhrnu údajů o přípravku. **Přípravek Fintepla je předepisován a vydáván v souladu s programem kontrolovaného přístupu k přípravku Fintepla.**

*Názor pečovatелů poskytnutý UCB: pacienti se syndromem Dravetové a LGS.

**Děkujeme společnostem, které v této publikaci inzerují
nebo její vydání jiným způsobem podpořily (v abecedním pořadí):**

Angelini Pharma Česká republika s.r.o.

Medis Pharma s.r.o.

Neuraxpharm Bohemia s.r.o.

Novartis s.r.o.

Swixx Biopharma s.r.o.

UCB s.r.o.

DĚTSKÁ NEUROPSYCHIATRIE V KLINICKÉ PRAXI

**Pavína Danhofer
a kolektiv**

Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude **trestně stíháno**.

Automatizovaná analýza textů nebo dat ve smyslu čl. 4 směrnice 2019/790/EU a použití této knihy k trénování AI jsou **bez souhlasu nositele práv zakázány**.

doc. MUDr. Pavlína Danhofer, Ph.D., a kolektiv

Dětská neuropsychiatrie v klinické praxi

Editorka:

doc. MUDr. Pavlína Danhofer, Ph.D.

Klinika dětské neurologie Lékařské fakulty Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno

Kolektiv autorů:

MUDr. Katarína Česká, Ph.D.

doc. MUDr. Pavlína Danhofer, Ph.D.

MUDr. Stefania Dvořáčková Fasouli

Mgr. Veronika Gondžová

MUDr. Petra Hanáková

MUDr. Ondřej Horák

MUDr. Kamil Janhuba

MUDr. Lenka Juříková

MUDr. Senad Kolář

MUDr. Lenka Knedlíková

MUDr. Martin Macháček

doc. MUDr. Hana Ošlejšková, Ph.D.

Mgr. Ivona Packanová

Mgr. Milan Pilát

MUDr. Michal Ryzí, Ph.D.

Mgr. Lucie Stroupková

MUDr. Klára Španělová

MUDr. Pavel Theiner, Ph.D.

Mgr. Adam Vajčner

Patricie Vojkovská, DiS.

MUDr. Patrícia Všianská

Mgr. Martina Vyhnalová

Recenzentka:

prof. MUDr. Soňa Nevšimalová, DrSc.

Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

Vydání odborné knihy schválila Vědecká redakce nakladatelství Grada Publishing, a.s.

Obrázky a fotografie dodali autoři. Obrázek 10.27 překreslil Jiří Hlaváček.

Cover Design © Grada Publishing, a.s., 2024

© Grada Publishing, a.s., 2024

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou 9858. publikaci

Šéfredaktorka lékařské literatury MUDr. Michaela Lízlerová

Odpovědná redaktorka BcA. Radka Jančová, DiS.

Jazyková korektura a redakce PhDr. Michaela Malinová

Sazba a zlom Monika Vejrostová

Počet stran 344

1. vydání, Praha 2024

Vytiskla tiskárna TNM PRINT s.r.o., Nové Město

Názvy produktů, firem apod. použité v knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno.

Postupy a příklady v této knize, rovněž tak informace o lécích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autorů. Z jejich praktického uplatnění však pro autory ani pro nakladatelství nevyplynou žádné právní důsledky.

ISBN 978-80-271-7726-4 (pdf)

ISBN 978-80-247-5018-7 (print)

Editorka

doc. MUDr. Pavlína Danhofer, Ph.D.

Klinika dětské neurologie Lékařské fakulty
Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno

Kolektiv autorů

MUDr. Katarína Česká, Ph.D.

Klinika dětské neurologie Lékařské fakulty
Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno

doc. MUDr. Pavlína Danhofer, Ph.D.

Klinika dětské neurologie Lékařské fakulty
Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno

MUDr. Stefania Dvořáčková Fasouli

Oddělení dětské klinické psychologie a psychiatrie
Fakultní nemocnice Brno

Mgr. Veronika Gondžová

Klinika dětské neurologie Lékařské fakulty
Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno

MUDr. Petra Hanáková

Klinika dětské neurologie Lékařské fakulty
Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno

MUDr. Ondřej Horák

Klinika dětské neurologie Lékařské fakulty
Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno

MUDr. Kamil Janhuba

Dětská psychiatrická nemocnice Velká Bíteš

MUDr. Lenka Juříková

Klinika dětské neurologie Lékařské fakulty
Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno

MUDr. Senad Kolář

Klinika dětské neurologie Lékařské fakulty
Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno

MUDr. Lenka Knedlíková

Klinika dětské neurologie Lékařské fakulty
Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno

MUDr. Martin Macháček

Klinika dětské neurologie Lékařské fakulty
Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno

doc. MUDr. Hana Ošlejšková, Ph.D.

Klinika dětské neurologie Lékařské fakulty
Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno

Mgr. Ivona Packanová

Klinika dětské neurologie Lékařské fakulty
Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno

Mgr. Milan Pilát

Oddělení dětské klinické psychologie a psychiatrie
Fakultní nemocnice Brno

MUDr. Michal Ryzí, Ph.D.

Klinika dětské neurologie Lékařské fakulty
Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno

Mgr. Lucie Stroupková

Klinika dětské neurologie Lékařské fakulty
Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno

MUDr. Klára Španělová

Klinika dětské neurologie Lékařské fakulty
Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno

MUDr. Pavel Theiner, Ph.D.

Psychiatrická klinika Lékařské fakulty Masarykovy
univerzity a Fakultní nemocnice Brno

Mgr. Adam Vajčner

Klinika tělovýchovného lékařství a rehabilitace
Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně
Katedra fyzioterapie a rehabilitace Lékařské fakulty
Masarykovy univerzity v Brně

Patricie Vojkovská, DiS.

Dětské rehabilitační oddělení Fakultní nemocnice
Brno

MUDr. Patrícia Všíanská

Klinika dětské neurologie Lékařské fakulty
Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno

Mgr. Martina Vyhnalová

Klinika dětské neurologie Lékařské fakulty
Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno

Recenzentka

prof. MUDr. Soňa Nevšímalová, DrSc.

Neurologická klinika a Centrum klinických
neurovůd 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy
a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze



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

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

- **Přetrvávající účinnost díky přežití bez příhod^{†‡‡}**
- **Snížení celkové potřeby ventilační podpory
až po dobu 7 let od podání dávky^{†§2}**
- **Kontinuální dosahování nových motorických
milníků až po dobu 7,5 roku od podání dávky^{†***†‡2}**

ZOLGENSMA je indikována k léčbě¹

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

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

Zkrácená informace o léčivém přípravku • Zolgensma 2 × 10¹³ genomů vektoru/ml infuzní roztok • **Složení:** Jeden ml obsahuje onasemnogen abeparvovec s nominální koncentrací 2 × 10¹³ genomů vektoru (vg). **Indikace:** Přípravek Zolgensma je indikován k léčbě pacientů s 5q spinální muskulární atrofií (SMA) s bílelickou mutací genu *SMN1* a klinicky stanovenou SMA 1. typu, nebo pacientů s 5q SMA s bílelickou mutací genu *SMN1* a až 3 kopiemi genu *SMN2*. **Bávkování:** Pouze k jednorázové intravenózní infuzi. Pacienti dostanou dávku v nominální výši 1,1 × 10¹⁴ vg/kg onasemnogen abeparvovec. Celkový objem je dán tělesnou hmotností pacienta. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění/opatření:** Před infuzí onasemnogen abeparvovec je třeba provést test na přítomnost protilátek proti AAV9. Pokud bude jejich titer nad 1:50, testování lze opakovat. Zatím není známo, zda a za jakých podmínek lze onasemnogen abeparvovec bezpečně a účinně podávat za přítomnosti protilátek proti AAV9 s titerem nad 1:50. Při použití onasemnogen abeparvovec bylo hlášeno akutní závažné poškození jater a akutní selhání jater, včetně fatálních případů, obvykle do 2 měsíců po infuzi a navzdory podávání kortikosteroidů před a po infuzi. V souvislosti s podáním onasemnogen abeparvovec bylo hlášeno několik případů trombotické mikroangiopatie (TMA). Případy se obecně vyskytly během prvních dvou týdnů po infuzi onasemnogen abeparvovec. TMA je akutní a život ohrožující stav charakterizovaný trombocytopenií a mikroangiopatickou hemolytickou anémií. Byly hlášeny případy s fatálními následky. Současně bylo také pozorováno akutní poškození ledvin. V některých případech byla hlášena současná aktivace imunitního systému. *Trombocytopenie je klíčovým projevem TMA, proto je třeba pečlivě sledovat počty trombocytů během prvních tří týdnů po infuzi a pravidelně poté. * V případě trombocytopenie je třeba okamžitě provést další vyšetření, včetně diagnostiky hemolytické anémie a renální dysfunkce. Pokud pacienti vykazují klinické známky, příznaky nebo laboratorní nálezy shodné s TMA, je nezbytné se okamžitě poradit s odborníkem, aby byla TMA léčena podle klinické indikace. Pečovatelé mají být informováni o známkách a příznacích TMA a mají být poučeni, aby vyhledali neodkladnou lékařskou péči, pokud se takové příznaky objeví. * Existuje teoretické riziko tumorogenity v důsledku integrace vektorové DNA AAV do genomu. * **Interakce:** Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Zkušenosti s používáním onasemnogen abeparvovec u pacientů užívajících hepatotoxické léčivé přípravky nebo hepatotoxické látky jsou omezené. Bezpečnost onasemnogen abeparvovec u těchto pacientů nebyla dosud stanovena. Zkušenosti se současným podáváním přípravku cilených na 5q SMA jsou omezené. **Těhotenství a kojení:** Data získaná u člověka týkající se použití během těhotenství a kojení nejsou k dispozici a studie fertility a reprodukční studie u zvířat nebyly provedeny. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: Zvýšení hladiny jaterních enzymů. Časté: Trombocytopenie (zahrnuje trombocytopenii a snížený počet trombocytů), zvracení, hepatotoxicita (zahrnuje fatální případy), pyrexie, zvýšená hladina troponinu. **Další nežádoucí účinky – viz úplná informace o přípravku. Podmínky uchování:** Uchovávejte a transportujte zmrazené (< -60 °C). Uchovávejte v chladničce (2–8 °C) okamžitě po přijetí. Uchovávejte v původním obalu. Před uložením přípravku do chladničky se musí na původní krabičce vyznačit datum příjmu. Po rozmrazení se nesmí přípravek znovu zmrazovat. Jakmile je objem dávky natažen do injekční stříkačky, musí se během 8 hodin provést aplikace infuze. **Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním:** Tento léčivý přípravek obsahuje geneticky modifikované organismy. Je třeba dodržovat příslušná opatření pro zacházení, likvidaci nebo náhodnou expozici. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** Přípravek se dodává ve dvou různých velikostech objemu injekční lahvičky, 5,5 ml nebo 8,3 ml. Dávka onasemnogen abeparvovec a přesný počet injekčních lahviček se vypočítá dle tělesné hmotnosti pacienta. **Udržet rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Marillon Road, Dublin 4, Irsko. **Registrační číslo:** EU/1/20/1443/001-037. **Datum registrace/prodloužení registrace:** 18.5.2020/17.5.2022. **Datum poslední revize textu SPC:** 25.3.2024. **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Přípravek je poskytován při ústavní péči (hospitalizace) a je plně hrazen ze zdravotního pojištění.** *Všimněte si prosím změny (změn) v informacích o léčivém přípravku.

*ZOLGENSMA je léčivý přípravek pro genovou terapii, který exprimuje lidský SMN protein, jehož exprese je řízená konstitutivním promotorem. Očekává se, že poskytnutím alternativního zdroje pro expresi SMN proteinu se podpoří přežití a funkce transdukovatelných motoneuronů. ¹ Hlášení k 23. květnu 2022. ² Nejstaršímu pacientovi bylo v čase sběru dat 8,5 let věku (8,0 let po podání). Všichni pacienti (10/10), kteří obdrželi navrhovanou terapeutickou dávku (1,1 × 10¹⁴ vg/kg), přežili a byli bez trvalé ventilace (průměrný věk při posledním sběru dat byl 7,1 let). ³ Při posledním sběru dat v kohortě s navrhovanou terapeutickou dávkou (1,1 × 10¹⁴ vg/kg) 2/10 pacientů nedostávali žádnou ventilační podporu, 5/10 pacientů nadále používalo pouze kašlacího asistenta a 3/10 pacientů vyžadovali trvalou ventilační podporu (včetně BIPAP a kašlacího asistenta), což je pokles oproti (5/10) v prosinci 2019. ^{2,3} ** Při posledním sběru dat 3/10 pacientů v kohortě s navrhovanou terapeutickou dávkou (1,1 × 10¹⁴ vg/kg) dosáhli nového vývojového milníku stání s dopomocí (z toho 2/3 pacientů toho dosáhli bez přidatné léčby); zbývajících 7/10 pacientů si udrželo dříve dosažené milníky. ^{2,3} [†] 60 % (6/10) pacientů dostávalo přídatnou léčbu (nusinersen a/nebo risdiplam); pět pacientů stále dostává přídatnou léčbu. Všech šest pacientů si udrželo dosažené milníky a jeden pacient dosáhl nového milníku po přidání nusinersenu. ²

SMA – spinální muskulární atrofiie
SMN – protein nezbytný pro přežívání motoneuronu

Reference: 1. Souhrn údajů o přípravku ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec). 2. Mendell JR, et al. Prezentace posteru na: Muscular Dystrophy Association Clinical and Scientific Conference, 19–22 března, 2023; Dallas, Texas, USA. 3. Mendell JR, et al. JAMA Neurol. 2021;78:834–41.

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

CZ/FA-11220745/06/2024

NOVARTIS | Reimagining Medicine

Obsah

Předmluva	XIII	4.3	Klinický obraz	29
Úvodní slovo	XV	4.4	Diagnostika a diferenciální diagnostika	31
ČÁST I		4.5	Terapie	35
PSYCHIATRICKÉ A NEUROVÝVOJOVÉ PORUCHY		4.6	Prognóza	42
V DĚTSKÉM VĚKU	1	5	Tikové poruchy	
1 Mentální retardace / Poruchy intelektu		(<i>Patrícia Všianská</i>)	45	
(<i>Veronika Gondžová</i>)	3	5.1	Úvod a epidemiologie	45
1.1 Úvod a epidemiologie	3	5.2	Patofyziologie	47
1.2 Patofyziologie	4	5.3	Klinický obraz	49
1.3 Klinický obraz	4	5.4	Diagnostika a diferenciální diagnostika	50
1.4 Diagnostika a diferenciální diagnostika	5	5.5	Terapie	52
1.5 Terapie	6	5.6	Prognóza	59
1.6 Prognóza	6	6 Obsedantně-kompulzivní porucha		
2 Poruchy vývoje jazyka		(<i>Stefania Dvořáčková Fasouli, Milan Pilát</i>)	65	
(<i>Veronika Gondžová</i>)	9	6.1	Epidemiologie	65
2.1 Úvod a epidemiologie	9	6.2	Patofyziologie	65
2.2 Patofyziologie	10	6.3	Etiologie	65
2.3 Klinický obraz	10	6.4	Klinický obraz	66
2.4 Diagnostika a diferenciální diagnostika	12	6.5	Diagnostika	66
2.5 Terapie	13	6.6	Diferenciální diagnostika	67
2.6 Prognóza	13	6.7	Komorbidita	67
3 Porucha pozornosti s hyperaktivitou / ADHD		6.8	Prognóza	67
(<i>Pavel Theiner</i>)	15	6.9	Terapie	68
3.1 Úvod a epidemiologie	15	7 Poruchy nálady u dětí a adolescentů		
3.2 Patofyziologie	16	(<i>Kamil Janhuba</i>)	73	
3.3 Klinický obraz	16	7.1	Úvod	73
3.4 Diagnostika a diferenciální diagnostika	17	7.2	Přehled diagnostických jednotek poruch nálady	74
3.5 Terapie	18	7.3	Epidemiologie	74
3.6 Prognóza	20	7.4	Etiologie a rizikové faktory poruch nálady	75
4 Poruchy autistického spektra		7.5	Klinický obraz a diagnostika pohledem diagnostických a klasifikačních systémů	80
(<i>Lucie Stroupková, Senad Kolář, Pavlína Danhofer</i>)	23	7.6	Klinický obraz a diagnostika, specifika dětství a adolescence	84
4.1 Epidemiologie	23	7.7	Léčba	88
4.2 Patofyziologie autismu	23	7.8	Prognóza	95

8	Úzkostné poruchy (<i>Ivona Packanová</i>) . . .	99
8.1	Úvod a epidemiologie	99
8.2	Patofyziologie	100
8.3	Klinický obraz	101
8.4	Diagnostika	103
8.5	Diferenciální diagnostika	103
8.6	Terapie	104
8.7	Prognóza	104
9	Poruchy spánku (<i>Michal Ryzí</i>)	109
9.1	Úvod a epidemiologie	109
9.2	Fyziologie spánku a význam spánku . . .	109
9.3	Klinický obraz	111
9.4	Diagnostika a diferenciální diagnostika	118
9.5	Terapie	120
9.6	Poruchy spánku u psychiatrických onemocnění dětského věku	120

ČÁST II PSYCHIATRICKÉ KOMORBIDITY U NEUROLOGICKÝCH ONEMOCNĚNÍ DĚTSKÉHO VĚKU 123

10	Epilepsie
10.1	Vývojové a epileptické encefalopatie a kognitivní funkce (<i>Michal Ryzí</i>) 125
10.2	Epilepsie a ADHD (<i>Pavčina Danhofer</i>) 140
10.3	Epilepsie a poruchy autistického spektra (<i>Lenka Knedlíková, Hana Ošlejšková, Pavčina Danhofer</i>) 152
10.4	Epilepsie a afektivní a úzkostné poruchy (<i>Michal Ryzí, Pavčina Danhofer, Martin Macháček</i>) . . . 168
10.5	Kognitivně-behaviorální a psychiatrické vedlejší účinky protizáchvatové léčby (<i>Klára Španělová</i>) 175
10.6	Dlouhodobá stimulace nervus vagus a vztah k psychickým funkcím (<i>Ondřej Horák</i>) 187
11	Primární bolesti hlavy (<i>Pavčina Danhofer, Lenka Knedlíková</i>) . . 195
11.1	Klasifikace primárních bolestí hlavy . . . 195

11.2	Patofyziologie migrény	195
11.3	Patofyziologie tenzní bolesti hlavy	197
11.4	Klinický obraz	198
11.5	Terapie	201
11.6	Komorbidity	207

12	Autoimunitní onemocnění mozku (<i>Petra Hanáková</i>)	215
12.1	Roztroušená skleróza u dětí	215
12.2	Anti-NMDAR encefalitida	221

13	Nervosvalová onemocnění (<i>Lenka Juříková</i>)	231
13.1	Klinické projevy	231
13.2	Diagnostika	232
13.3	Terapie	232
13.4	Neuropsychiatrické komorbidity u pacientů s nervosvalovým onemocněním	232

14	Dětská mozková obrna (<i>Katarína Česká</i>)	241
14.1	Epidemiologie	241
14.2	Etiologie DMO	242
14.3	Klasifikace dětské mozkové obrny	243
14.4	Stanovení diagnózy dětské mozkové obrny	243
14.5	Psychiatrické komorbidity dětské mozkové obrny	248
14.6	Terapie dětské mozkové obrny	252

ČÁST III FUNKČNÍ NEUROLOGICKÉ PORUCHY 259

15	Funkční neurologické poruchy (<i>Pavčina Danhofer, Martina Vyhnařová, Adam Vajčner, Patricie Vojtkovská</i>)	261
15.1	Epidemiologie	262
15.2	Patofyziologie	263
15.3	Psychologické aspekty pacientů s FNP	265
15.4	Funkční poruchy hybnosti	268
15.5	Psychogenní neepileptické záchvaty (PNES)	282
15.6	Komplexní regionální bolestivý syndrom	288
15.7	Další FNP	294

ČÁST IV**KLINICKÝ ROZHOVOR****A SCREENINGOVÉ DOTAZNÍKY 303**

- 16 Klinický rozhovor a screeningové
dotazníky sloužící k identifikaci
psychiatrických symptomů
v ambulantní praxi (Martina Vyhnalová,
Lucie Stroupková, Pavlína Danhofer) ... 305**
- 16.1 Způsoby identifikace rizik 305

Seznam zkratk 311**Souhrn 317****Summary 319****Rejstřík 321**



Předmluva

Vážení čtenáři, vážení kolegové,

dostává se vám do rukou kniha *Dětská neuro-psychiatrie v klinické praxi*, která v mých myšlenkách vznikala řadu let. Cílem této knihy je lehce poodstoupit od problematiky neurologických onemocnění v dětském a adolescentním věku a pohlédnout na ně v širším kontextu. Pokrok v medicíně je neuvěřitelný a umožňuje nám dostat se až na molekulárněgenetickou úroveň pochopení patofyziologie řady onemocnění. To s sebou přináší nové terapeutické přístupy či přímo možnost vyléčení celé řady neurologických onemocnění, u kterých dosud dominovala jen terapie symptomatická.

I v poloze vnímání této knihy je zásadní právě pochopení patofyziologických mechanismů společného výskytu neurologických a psychiatrických symptomů, jež posouvá naše poznatky na jinou, vyšší úroveň; zároveň má však tato kniha ambice vrátit se i trochu zpět. Klade důraz na pacienta jako osobnost, zaměřuje se na jeho chování a nálady, rodinné a sociální vazby, což je velkou výzvou právě u dětí a dospívajících, kde je potřeba osobitého přístupu akcentována i velmi dynamickým vývojem charakteristickým pro toto období života.

Oddělit neurologická a psychiatrická onemocnění je z podstaty anatomické a fyziologické nemožné, stejně tak nelze od sebe oddělit neurologii

a psychiatrii. V minulém století obor Neuropsychiatrie existoval a měl své opodstatnění. Léčit dítě s neurologickým onemocněním vyžaduje multioborový přístup, spolupráce s dalšími odbornosti je zde klíčová.

První část knihy je věnována popisu neurovývojových poruch, psychiatrických symptomů a onemocnění, abychom čtenáři umožnili ponořit se do problematiky. Jednotlivé kapitoly v druhé části knihy jsou pak neurologické, vlastně neuropsychiatrické. Snažíme se zde propojit patofyziologické aspekty komorbidních neurologických a psychiatrických diagnóz a zdůraznit i terapeutická specifika, která s sebou tento přístup přináší. Na konci každé kapitoly v druhé části knihy je pak ilustrativní kazuistický příběh. Celou knihu protkává akcent na lidský individuální přístup v medicíně, důležitost bazálních principů vedení rozhovoru s pacientem založených na dostatku času, schopnosti naslouchat, a empatickém přístupu.

Tato kniha chce vzdát hold multioborové spolupráci a vzniká právě na jejím základě. Tímto chci poděkovat nejen všem kolegům z oboru dětské neurologie, psychologie, psychiatrie a fyzioterapie, kteří se na knize podíleli a věnovali jí nemalé úsilí a volný čas, ale i vám, kteří ji budete číst. Společnými silami můžeme zajistit kvalitní péči o naše dětské pacienty nejen po stránce lékařské, ale i po stránce lidské.

Pavlaína Danhofer

Úvodní slovo

Vážené a milé kolegyně a kolegové, vážení čtenáři,

držíte v rukou knihu Pavlína Danhofer *Dětská neuropsychiatrie v klinické praxi*.

Já tuto knihu beze zbytku vnímám jako zcela průlomovou a v pediatrických oborech naprosto unikátní.

Dovolte mi v tomto velkém okamžiku sdělit několik poznámek a zmínit některá východiska, která Pavlínu Danhofer a kolektiv brněnských autorů motivovala k jejímu napsání.

Domnívám se, že zajímavé je zmínit fakt, že v Brně má propojení dětské psychiatrie a dětské neurologie hluboké kořeny. Spojnicí je osobnost profesora Karla Popka, který je považován za zakladatele dětské psychiatrie a za jednoho ze zakladatelů dětské neurologie. Profesor Popek působil v letech 1935–1937 jako přednosta Kliniky pro choroby duševní a nervové Masarykovy univerzity v Brně a po válce vedl Psychiatricko-neurologickou kliniku až do roku 1948. Poté došlo k oddělení psychiatrické a neurologické části a prof. Popek se stal prvním přednostou nové Neurologické kliniky v Nemocnici u sv. Anny. Tam v roce 1949 zřídil první dětská neurologická lůžka v Brně. Zajímavé je, že pro předválečnou Kliniku pro choroby duševní a nervové je charakteristické biologické pojetí duševních nemocí.

Dále bych ráda uvedla, že na Klinice dětské neurologie LF MU a FN Brno má novodobé propojování dětské psychiatrie a dětské neurologie rovněž již dlouhou tradici. Prakticky celý svůj profesní život jsem přesvědčena, že psychiatrie a neurologie, a to obzvláště v dětství, jsou „dvě strany stejné mince“. Před 30 lety jsem proto spolu s PhDr. Zuzanou Makovskou zahájila kroky ke kompetentní neuropsychologické

diagnostice a diagnostice neurovývojových poruch. Mým přáním a cílem bylo co nejlépe poznat (a hlavně pochopit) komplexní kontext kognitivního a behaviorálního backgroundu mozkové činnosti u neurologicky nemocných dětí a díky tomu pak zpřesnit individuální prognózy i terapeutické postupy. Za několik desetiletí jsme spolu s kolegy, včetně Pavlína Danhofer, postupně vytvořili pool pacientů, klinickou praxi a získali zkušenosti.

Nyní jsem plna nadšení, obdivu a hrdosti, že v naší práci paní docentka nadále nejen pokračuje, ale rozvíjí ji i na akademické úrovni. Vede na klinice tým lékařů a klinických psychologů Centra pro výzkum a diagnostiku neurovývojových poruch a věnuje se funkčním neurologickým poruchám, ale především zahájila konkrétní a hlubší dialog i spolupráci s brněnskými dětskými psychiatry. Reaguje tak na fakt zhoršení duševního zdraví dětí a mladistvých a rovněž na tvrdou realitu personálního nedostatku nejen dětských neurologů, ale ještě více dětských psychiatrů. Jasnou prioritou knihy, kterou uvádí na trh, je zlepšení znalostí neurologů o dětských psychiatrických onemocněních a naopak.

V současné době obor neuropsychiatrie ani dětské neuropsychiatrie neexistuje. Přesto v posledních letech díky velkému rozvoji genetiky i na molekulární úrovni a poznávání společných neurobiologických základů neurologických a psychiatrických poruch či onemocnění všichni intenzivně vnímáme, že umělé hranice obou oborů se rozostřují a mnohde splývají. Znovu vznikají neuropsychiatrická pracoviště pro dospělé pacienty a existují i knihy s tematikou neuropsychiatrie. Jako dětští neurologové dobře víme, že právě v dětství probíhá extenzivní postnatální vývoj struktury a funkce

mozku. Dětství a mládí je reálně velmi zranitelným životním obdobím, kdy genetické dispozice silně moderují environmentální podněty včetně procesu učení a fyzického a duševního zdraví. Ukazuje se, že mix neurologických a psychiatrických onemocnění je častý a je proto nezbytné ho brát jako významný faktor, který ovlivňuje proces zrání dětského mozku a spoluurčuje osobnostní, behaviorální, emoční a kognitivní profil dospělého člověka. Logickou touhou pediatriů napříč všemi odbornostmi, a zvláště pak dětských neurologů, je správně tento mix u svých pacientů rozpoznat a pokud možno i správně léčit. Potřebujeme tedy mít v dané problematice

aktuální znalosti. A právě tyto nám přináší *Dětská neuropsychiatrie v klinické praxi* Pavlína Danhofer, která svým způsobem navazuje na tradici a historické kořeny neuropsychiatrie v Brně.

V závěru bych ráda vyjádřila svoje přání. Snažme se dobře poznat duši i fyzično našich dětí. Harmonizujme co nejvíce fyzický i duševní vývoj dítěte ve zdraví i nemoci. Objevme všechny ukryté potenciály, které nabízí postnatální vývoji dětského mozku, a přispějme k vývoji harmonického člověka, tak jak to naši předkové vyznávali už v renesanci.

Bylo mi velkou ctí napsat úvodní slovo k této velmi významné knize.

doc. MUDr. Hana Ošlejšková, Ph.D.

Přípravek Epidyolex je indikován k adjuvantní léčbě záchvatů spojených s Lennox-Gastautovým syndromem (LGS) nebo syndromem Dravetové (DS) v použití společně s klobazamem u pacientů ve věku 2 let a starších.

Přípravek Epidyolex je indikován k adjuvantní léčbě záchvatů spojených s komplexem tuberózní sklerózy (TSC) u pacientů ve věku 2 let a starších.

Epidyolex®
cannabidiol
Perorální roztok

MĚNÍME JEJICH ŽIVOTY

PROSTŘEDNICTVÍM TRVALÉHO
SNÍŽENÍ POČTU ZÁCHVATŮ
U LENNOX-GASTAUTOVA
SYNDROMU (LGS),
SYNDROMU DRAVETOVÉ (DS)
A KOMPLEXU TUBERÓZNÍ
SKLERÓZY (TSC)¹⁻⁵

Od 1. 4. 2024 je
léčivý přípravek Epidyolex
hrazen z veřejného
zdravotního pojištění.⁶

**Epidyolex je lék schválený pro léčbu
záchvatů spojených s LGS, DS a TSC
dospělých, dospívajících i dětí od 2 let věku.**

Reference:

1. Souhrn údajů o přípravku Epidyolex. 2. Thiele EA, et al. JAMA Neurol. 2021;78(3):285-292. 3. Patel AD, et al. Epilepsia. 2021;62(9):2228-2239. 4. Scheffer IE, et al. Epilepsia. 2021;62(10):2505-2517. 5. Thiele EA, et al. Long-term Safety and Efficacy of Add on Cannabidiol for Treatment of Seizures Associated With Tuberous Sclerosis Complex in an Open-Label Extension Trial. Poster presented at The American Epilepsy Society Annual Meeting; virtual event; December 4-8, 2020. 6. Rozhodnutí LP Epidyolex, Sp. zn. SUKLS282064/2022..

Zkrácená informace o léčivém přípravku EPIDYOLEX (cannabidiolum)

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

Název přípravku: Epidyolex 100 mg/ml perorální roztok. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** 1 ml perorálního roztoku obsahuje cannabidiolum 100 mg. **Pomocné látky se známým účinkem:** 1 ml roztoku obsahuje 79 mg bezvodého ethanolu, 736 mg čistěného sezamového oleje, 0,0003 mg benzylalkoholu. **Indikace:** K adjuvantní léčbě záchvatů spojených s Lennoxovým-Gastautovým syndromem (LGS) nebo syndromem Dravetové (DS) v použití společně s klobazamem u pacientů ve věku od 2 let. K adjuvantní léčbě záchvatů spojených s komplexem tuberozní sklerózy (TSC) u pacientů ve věku od 2 let. **Dávkování a způsob podání:** Léčba přípravkem Epidyolex má být zahájena dále vedena pod dohledem lékaře se zkušeností s léčbou epilepsie. **Doporučené dávky: LGS a DS: Počáteční dávka – první týden:** 2,5 mg/kg dvakrát denně (5 mg/kg/den); **druhý týden:** 5 mg/kg dvakrát denně (10 mg/kg/den); **další případné navýšování dávek:** každý týden o 2,5 mg/kg podávaných dvakrát denně (5 mg/kg/den). **Maximální doporučená dávka:** 10 mg/kg dvakrát denně (20 mg/kg/den). **TSC: Počáteční dávka – první týden:** 2,5 mg/kg dvakrát denně (5 mg/kg/den); **druhý týden:** 5 mg/kg dvakrát denně (10 mg/kg/den); **další případné navýšování dávek:** každý týden o 2,5 mg/kg dvakrát denně (5 mg/kg/den). **Maximální doporučená dávka:** 12,5 mg/kg dvakrát denně (25 mg/kg/den). **Zvláštní skupiny pacientů: Starší pacienti:** Dávky volit s opatrností, obvykle začít na dolní hranici rozmezí dávek a brát v úvahu vyšší četnost snížení funkce jater, ledvin nebo srdečních funkcí a současného onemocnění nebo jiné souběžné léčby. **Porucha funkce ledvin:** Kanabidiol lze podávat pacientům s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin bez úpravy dávkování. S lehkou pacientů v konečném stádiu onemocnění ledvin nejsou žádné zkušenosti. **Porucha funkce jater:** U pacientů s lehkou poruchou funkce jater není úprava dávky kanabidiolu nutná. Opatrnost je třeba u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater. U těchto pacientů se doporučuje nižší počáteční dávka. **Pediatrická populace: S LGS a DS:** Použití kanabidiolu u dětí ve věku do 6 měsíců není relevantní. Bezpečnost a účinnost kanabidiolu u dětí ve věku od 6 měsíců do 2 let nebyly dosud stanoveny. S TSC: Použití kanabidiolu u dětí ve věku do 1 měsíce není relevantní. Bezpečnost a účinnost kanabidiolu u dětí ve věku od 1 měsíce do 2 let nebyly dosud stanoveny. **Způsob podání:** Perorální podání. Je třeba užívat trvale buď s jídlem, nebo bez něj, včetně ketogenní diety. Při užívání s jídlem, se má zvážit podobné složení jídla. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku. Pacienti se zvýšenou hladinou aminotransferáz nad trojnásobek horního limitu normálních hodnot (ULN) a hladinou bilirubinu nad dvojnásobek ULN. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití: Hepatocelulární poškození:** Kanabidiol může způsobovat zvýšení hladin jaterních aminotransferáz v závislosti na dávce. Před zahájením léčby kanabidiolem je třeba stanovit hodnoty sérových aminotransferáz (ALT a AST) a celkové bilirubinu. **Běžné sledování:** Hladiny sérových aminotransferáz a celkové bilirubinu se mají měřit v intervalech 1 měsíc, 3 měsíce a 6 měsíců po zahájení léčby kanabidiolem, a pak v pravidelných intervalech nebo podle klinické indikace. **Intenzivnější sledování:** Je třeba, aby u pacientů se zjištěnými zvýšenými hladinami ALT nebo AST, a u pacientů, kteří užívali valproát, byly zjišťovány hodnoty sérových aminotransferáz a celkové bilirubinu 2 týdny, 1 měsíc, 2 měsíce, 3 měsíce a 6 měsíců po zahájení léčby kanabidiolem a pak v pravidelných intervalech nebo podle klinické indikace. Jestliže se u pacienta objeví klinické známky nebo příznaky svědčící o poruše funkce jater, je třeba ihned změnit hladiny sérových aminotransferáz a celkové bilirubinu a léčbu kanabidiolem přerušit nebo případně ukončit. Kanabidiol je nutno vysadit u všech pacientů s hladinami aminotransferáz vyššími než trojnásobek ULN a hladinami bilirubinu vyššími než dvojnásobek ULN. U pacientů s prodlouženým zvýšením hladin aminotransferáz na hodnoty vyšší než pětinásobek ULN je také třeba léčbu ukončit. U pacientů s dlouhodobým zvýšením hladin sérových aminotransferáz je třeba posoudit i jiné možné příčiny. Je třeba zvážit úpravu dávky kteréhokoliv současně podávaného léčivého přípravku, o kterém je známo, že má vliv na játra. **Somnolence a sedace:** Kanabidiol může způsobovat somnolenci a sedaci, které se častěji vyskytují na začátku léčby a v průběhu léčby se mohou zmírňovat. Jejich výskyt byl vyšší u pacientů současně užívajících klobazam. Další látky tlumící CNS, včetně alkoholu, mohou účinky somnolence a sedace zvyšovat. **Zvýšená četnost záchvatů:** Během léčby kanabidiolem může dojít ke klinicky relevantnímu zvýšení četnosti záchvatů, což může vyžadovat úpravu dávky kanabidiolu a/nebo souběžně podávaných antiepileptik nebo vysazení kanabidiolu. **Sebevražedné chování a myšlenky:** U pacientů je třeba sledovat známky sebevražedného chování a myšlenek a zvážit vhodnou léčbu. **Snížení tělesné hmotnosti:** Kanabidiol může způsobit úbytek tělesné hmotnosti nebo snížení přírůstku tělesné hmotnosti, pravděpodobně v závislosti na dávce. Kontinuální úbytek tělesné hmotnosti/absenci přírůstku tělesné hmotnosti je zapotřebí pravidelně kontrolovat a případně zvážit pokračování v léčbě kanabidiolem. **Pomocné látky se známým účinkem: Sezamový olej:** Tento léčivý přípravek obsahuje čistěný sezamový olej, který může vzácně způsobit těžké alergické reakce. **Benzylalkohol:** Tento léčivý přípravek obsahuje 0,0003 mg/ml benzylalkoholu, který může způsobit alergické reakce. Velké objemy se musí podávat s opatrností, zejména v případě poruchy funkce jater nebo ledvin, protože existuje riziko kumulace a toxické reakce (metabolická acidóza). **Ethanol:** 1 ml přípravku Epidyolex obsahuje 79 mg ethanolu, což odpovídá 10 % v/v bezvodého ethanolu. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce: Induktory CYP3A4 nebo CYP2C19:** Silný induktor CYP3A4/2C19 rifampicin a další silné induktory CYP3A4 nebo CYP2C19 (např. karbamazepin, enzalutamid, mitotán a třezalka tečkovaná), mohou způsobit snížení plazmatické koncentrace kanabidiolu, které může vést ke snížení účinnosti. Může být potřebná úprava dávky. **Inhibitory UGT:** Kanabidiol je substrátem UGT1A7, UGT1A9 a UGT2B7. Při současném podávání léčivých přípravků, které jsou známými inhibitory těchto enzymů UGT, je třeba postupovat opatrně. **Současná antiepileptická léčba:** Farmakokinetika kanabidiolu je komplexní a u pacienta může dojít k interakcím se současně užívanými antiepileptiky. **Klobazam:** Při podávání kanabidiolu s klobazamem dochází k obousměrným FK interakcím. Podle jedné studie u zdravých dobrovolníků může docházet k (trojnásobnému až čtyřnásobnému) zvýšení hladin N-desmethylklobazamu (aktivního metabolitu klobazamu). Navíc byla pozorována zvýšená expozice 7-hydroxy-kanabidiolu (aktivního metabolitu). Dojde-li při současném podávání klobazamu a kanabidiolu k výskytu somnolence nebo sedace, je třeba zvážit snížení dávky klobazamu. **Valproát:** Současné podávání kanabidiolu a valproátu způsobovalo zvýšení výskytu elevace aminotransferáz. Pokud dojde ke klinicky významnému zvýšení aminotransferáz, je třeba u všech pacientů snížit dávku kanabidiolu a/nebo valproátu. Současné podávání kanabidiolu a valproátu zvyšuje výskyt průjmů a případů snížené chuti k jídlu. **Stiripentol:** Při současném podávání kanabidiolu a stiripentolu došlo ke zvýšení hladin stiripentolu. **Fenytoin:** Je-li současně s kanabidiolem podáván fenytoin, může být expozice fenytoinu vyšší. Fenytoin má úzký terapeutický index, proto je nutné při zahájení podávání kanabidiolu v kombinaci s fenytoinem postupovat opatrně. **Lamotrigin:** Lamotrigin je substrátem enzymů UGT včetně UGT2B7, který je *in vitro* inhibován kanabidiolem. Při současném podávání s kanabidiolem mohou být hladiny lamotriginu zvýšené. **Everolimus:** Současné podávání kanabidiolu a everolimu ve studii se zdravými dobrovolníky vedlo ke zvýšení expozice everolimu přibližně 2,5násobně jak u C_{max} , tak i u AUC. Při zahájení léčby kanabidiolem u pacientů užívajících everolimus sledujte terapeutické hladiny everolimu a podle toho upravte dávku. Při potlačení léčby everolimem u pacientů užívajících stabilní dávku kanabidiolu se doporučuje nižší počáteční dávka everolimu s monitorováním terapeutické hladiny léku. **Potenciální účinky kanabidiolu na jiné léčivé přípravky:** Substráty CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A9 a UGT2B7: Údaje získané *in vitro* a *in vivo* naznačují lékové interakce při současném podávání kanabidiolu se substráty CYP1A2 (např. theofylin, kofein, tizanidin), substráty CYP2B6 (např. bupropion, efavirenz), UGT1A9 (např. diflunisal, propofol, fenofibrát) a UGT2B7 (např. gemfibrozil, morfin, lorazepam). Předpokládá se, že klinicky významné interakce způsobuje i současné podávání kanabidiolu se substráty CYP2C8 (repaglinid) a substráty CYP2C9 (např. warfarin). Údaje získané *in vitro* prokázaly, že kanabidiol inhibuje CYP2C19, což může způsobovat zvýšené plazmatické koncentrace léků, které jsou tímto izoenzymem metabolizovány, např. klobazam a omeprazol. Z důvodu možného indukce a inhibice aktivity enzymů je třeba zvážit úpravu dávky substrátů CYP1A2 a CYP2B6, pokud je to klinicky vhodné. *In vitro* hodnocení lékových interakcí s enzymy UGT: Získané údaje naznačují, že kanabidiol je reverzibilním inhibátorem aktivity UGT1A9 a UGT2B7 a inhibátorem činnosti zprostředkované UGT1A1, UGT1A4 a UGT1A6. Při podávání kanabidiolu současně se substráty těchto UGT enzymů může být nutné snížení dávky těchto substrátů. **Citlivé substráty P-gp podávané perorálně:** Při současném podávání s kanabidiolem lze pozorovat vyšší expozici jiným perorálně podávaným citlivým substrátům P-gp (např. sirolimu, takrolimu nebo digoxinu). Při současném perorálním podávání je třeba zvážit terapeutické monitorování léčiv a snížení dávky jiných substrátů P-gp. **Těhotenství:** Údaje o podávání kanabidiolu těhotným ženám jsou omezené. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu. Kanabidiol se v těhotenství nemá používat, pokud potenciální přínos pro matku jednoznačně nepřevažuje nad potenciálním rizikem pro plod. **Kojení:** Nejsou k dispozici žádné údaje o vylučování kanabidiolu do mateřského mléka. Kojení má být během léčby přerušeno. **Fertilita:** Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku kanabidiolu na fertilitu u člověka. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Pacienti je třeba poučit, aby neřídili a neobsluhovali stroje, dokud nebudou mít s přípravkem dostatečné zkušenosti, aby mohli posoudit, zda má na jejich schopnosti nepříznivý vliv. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté ($\geq 1/10$): snížení hemoglobinu, snížení hematokritu, snížená chuť k jídlu, somnolence, sedace, průjem, zvracení, pyrexie, únava. Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$): pneumonie, infekce močových cest, podrážděnost, agrese, letargie, epileptický záchvat, kašel, nauzea, zvýšení AST, zvýšení ALT, zvýšení GGT, vyrážka, zvýšená hladina kreatininu v krvi, pokles tělesné hmotnosti. Popis vybraných nežádoucích účinků je uveden v plné verzi SmPC. **Předávkování:** V případě předávkování je třeba pacienta sledovat a podávat vhodnou symptomatickou léčbu, včetně monitorování životních funkcí. **Zvláštní opatření pro uchování:** Nevýžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd, 5th Floor, Waterloo Exchange, Waterloo Road, Dublin 4, D04 E5W7, Irsko. **Registrační čísla:** EU/1/19/1389/001-002. **Datum revize:** 07/2024.

URČENO PRO ODBORNOU VEŘEJNOST.

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Aktuální výši a podmínky úhrady naleznete na www.sukl.cz. **Úplnou informaci o přípravku obdržíte na adrese:** Swixx Biopharma s.r.o., Hyberská 1034/5, 110 00 Praha 1, tel.: +420 242 434 222. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu>. Nežádoucí účinky musí být hlášeny Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek> nebo firmě Swixx Biopharma s.r.o. prostřednictvím e-mailu: medinfo@swixxbiopharma.com

Verze 6

ČÁST I

PSYCHIATRICKÉ A NEUROVÝVOJOVÉ PORUCHY V DĚTSKÉM VĚKU

Mentální retardace / Poruchy intelektu

Veronika Gondžová

1.1 Úvod a epidemiologie

Mentální retardace (MR, v MKN-11 nazývána **Vývojová porucha intelektu**) je neurovývojová porucha projevující se snížením či nedostatečným rozvojem kognitivních a adaptivních funkcí. Zasahuje do všech složek intelektu, jednotlivé oblasti však nemusí být zasaženy rovnoměrně. MR negativně ovlivňuje kognitivní, verbální, motorické i sociální schopnosti jedince, typická je rovněž limitovaná flexibilita myšlení a adaptabilita. K manifestaci projevů poruchy dochází typicky v dětském věku v průběhu vývoje opožděním či absencí dosažení očekávané úrovně schopností. Komorbidita s dalšími duševními, neurovývojovými a somatickými poruchami je v případě MR 3–4× častější než v běžné populaci [1]. Nejčastěji se jedná o epilepsii, mozkovou obrnu, úzkostné poruchy, poruchy spánku, poruchu opozičního vzdoru a poruchy autistického spektra [2], setkáváme se ale rovněž s poměrně častým spoluvýskytem s poruchami řeči, senzorických a motorických funkcí. Manuál DSM-5 připouští rovněž komorbiditu se specifickými vývojovými poruchami učení. Udávaná prevalence činí v celosvětovém měřítku 1 % populace, ve vyspělých zemích 2–3 % [3]. V ČR je výskyt odhadován na 3 % populace, přičemž u mužů je výskyt 1,5–2× častější než u žen [4].

Diagnostická kritéria dle MKN-10 [5]

1. Výkon ve standardizovaném komplexním inteligenčním testu nižší než IQ 70 (resp. výkon nacházející se více než dvě standardní odchylky pod průměrem použité psychodiagnostické metody).

2. Oslabené adaptivní fungování v sociálním prostředí.

MKN-10 vyžaduje, aby diagnóza odpovídala aktuálnímu stavu duševních funkcí a zohledňovala případné pozitivní efekty terapií a rehabilitací. Pokud jedinec zvládá běžné nároky každodenního života a je soběstačný, nelze dle kritérií MKN-10 diagnózu MR stanovit ani v případě nízkého výkonu v inteligenčním testu.

Pro úplnost uvádíme rovněž šířeji pojatá diagnostická kritéria dle DSM-5.

Diagnostická kritéria dle DSM-5 [1]

- A. Deficity intelektových funkcí, jako je uvažování, řešení problémů, plánování, abstraktní myšlení, usuzování, vzdělávání se ve škole a učení se na základě zkušenosti, potvrzené klinickým vyšetřením a individualizovaným standardizovaným testováním intelektových schopností.
- B. Deficity adaptivních funkcí vedoucí k neschopnosti naplnit vývojové a sociokulturní standardy pro osobní nezávislost a společenskou odpovědnost. Bez trvalé podpory omezuje deficit adaptivních funkcí průběh jedné či více činností v rámci každodenního života, jako je komunikace, začlenění do společnosti a nezávislá existence, a to v různých prostředích, jako je domov, škola, práce a společnost.
- C. Začátek obtíží spadá do období vývoje.

1.2 Patofyziologie

Potenciální příčiny MR lze dělit z hlediska doby jejich vzniku na [6]:

Prenatální

– genetické

Vrozené metabolické vady, chromozomové aberace (např. Downův syndrom, syndrom fragilního X chromozomu), mikrodeleční syndromy (např. Angelmanův syndrom, syndrom Praderův–Williho), mozkové malformace.

– sekundární

Endokrinopatie, kongenitální infekce (např. kongenitální syfilis, cytomegalovirus, toxoplasmóza) exogenní embryofetopatie.

Perinatální

Asfyxie, hypoxie a další události během porodu vedoucí k neonatální encefalopatii.

Postnatální

Hypoxicko-ischemická encefalopatie, traumata CNS, demyelinizační poruchy, paroxysmální onemocnění, infekce, malnutrice, závažná sociální deprivace, toxický metabolický syndrom a intoxikace [1].

Přibližně u 30 % pacientů nelze příčinu jednoznačně identifikovat [4].

1.3 Klinický obraz

1.3.1 Lehká mentální retardace

Intelekt osob s lehkou mentální retardací (LMR) se pohybuje v rozmezí 50–69 bodů, což u dospělých odpovídá mentálnímu věku 9–12 let [5]. Tento typ představuje zhruba 85 % všech MR [4]. Psychomotorický vývoj probíhá v prvních letech života obvykle v rámci normy nebo jen s drobnými odchylkami. V předškolním a mladším školním věku se začínají projevovat rozdíly oproti neurotypické populaci zejména v oblasti řeči, sociálních interakcí a exekutivních funkcí (potíže s pozorností, autoregulací emocí a chování), ve starším věku a dospělosti se akcentují obtíže v kognitivní oblasti a zvládání každodenního života. Osoby s LMR působí ve srovnání

s vrstevníky sociálně nezrale, mívají obtíže s porozuměním komplexnějším sociálním situacím. Vyjadřování je konkrétní, s omezenou slovní zásobou, schopnost porozumění řečenému zpravidla odpovídá úrovni exprese. Pragmatická rovina řeči je však obvykle u tohoto stupně postižení zasažena jen okrajově. V kognitivní oblasti vážne abstrakce a logické usuzování, myšlení vykazuje sníženou flexibilitu, objevují se perseverace, stereotypní myšlenkové vzorce. Vizuomotorické dovednosti a mechanická paměť zasaženy být nemusí. Vzdělávání dětí s LMR probíhá v běžných základních školách s využitím podpůrných opatření nebo ve speciálních školách. Obvykle si osvojí základy čtení, psaní a početních dovedností, důraz je kladen na rozvoj praktických schopností zvládání každodenního života. Z hlediska bazální sebeobsluhy bývají osoby s LMR samostatné, v náročnějších životních situacích potřebují zvýšenou sociální oporu z důvodů sociální a emoční nezralosti, afektivní lability a zvýšené sugestibility. Většina z nich je schopna vykonávat méně kvalifikovaná praktická povolání.

1.3.2 Střední mentální retardace

Intelekt v rozmezí 35–49 bodů IQ koresponduje s mentálním věkem 6–9 let. Střední mentální retardace (SMR) představuje zhruba 10 % všech MR [5], u většiny případů lze detekovat organickou etiologii. Ačkoliv je interindividuální variabilita z hlediska úrovně dosažených schopností u střední MR vysoká, psychomotorická retardace bývá jasně patrná již od kojeneckého věku. Významně se opoždí rozvoj sociálních dovedností, expresivní i receptivní řeči, atypie ve verbální oblasti přetrvávají do dospělosti (simplexní vyjadřování s agramatismy, oslabená artikulace, limitovaná slovní zásoba), základní komunikace je obvykle relativně funkční. Často se přidružuje emoční labilita včetně sklonů k hetero- či autoagresivnímu chování a různé tělesné hendikepy. Děti se střední MR obvykle navštěvují speciální ZŠ, některé z nich jsou schopny osvojit si základy čtení, psaní a počítání, zpravidla je ale nedokážou bez dopomoci funkčně využívat. Výuka je primárně cílena na praktické dovednosti sloužící ke zvládání každodenního života. Při optimální stimulaci tyto osoby zvládají základní sebeobsluhu, celoživotně

však potřebují kontinuální dopomoc a dohled. Část jedinců je schopna nequalifikované manuální práce v chráněném prostředí.

1.3.3 Těžká mentální retardace

Intelekt osob s těžkou mentální retardací (TMR) se pohybuje v rozmezí 20–34 bodů IQ, což u dospělých odpovídá mentálnímu věku 3–6 let [5]. Těžká MR se na celkovém výskytu MR podílí 3–4 % [4]. U většiny osob s těžkou MR nalézáme kombinované postižení, vedle kognitivních schopností je jako důsledek závažného organického poškození či abnormního vývoje CNS zasažena zpravidla rovněž motorika a/nebo smyslové orgány. Verbální komunikace může zcela chybět, pokud se rozvine, zpravidla dosahuje úrovně izolovaných slov či mechanicky naučených frází. Obdobná bývá úroveň receptivní složky řeči, osoby s TMR se obvykle dokážou orientovat v jednoduchých pokynech a zvýrazněných neverbálních komunikačních prostředcích. Zvýšená afektivní labilita může ústít v nekorigované auto-agresivní a/nebo heteroagresivní projevy. Vzdělávání probíhá ve speciální základní škole, schopnosti učení jsou však limitované. Výuka se zaměřuje na trénink základní komunikace, sebeobslužné dovednosti a orientaci v běžných sociálních situacích. Osoby s TMR potřebují dopomoc při všech běžných denních aktivitách včetně bazální sebeobsluhy, jsou plně závislé na podpoře pečujících osob.

1.3.4 Hluboká mentální retardace

IQ nižší než 20 bodů odpovídá mentálnímu věku nižšímu než 3 roky. Takto nízký intelekt již nelze zachytit inteligenčními testy, pouze na něj lze usuzovat na základě klinických metod nebo za využití škál sociální adaptace. Hluboká mentální retardace (HMR) tvoří 1–2 % z veškerého počtu MR [5]. S HMR se pojí těžká motorická omezení až imobilita, neurologická onemocnění, smyslová postižení a inkontinence. Tyto závažné komorbidity komplikují možnosti další stimulace vývoje. Komunikace je zpravidla omezena na nonverbální vyjadřování libosti či nelibosti, někteří jedinci jsou schopni rozumět verbální komunikaci na úrovni izolovaných

slov a omezenému počtu gest. Často se vyskytují automatické stereotypní pohyby (kývání tělem) či jiný druh stimmingu a automutilace. Osoby s HMR jsou ve všech aspektech života plně odkázány na péči okolí, na vykonávání bazálních sebeobslužných činností se mohou v určitých případech podílet. Vzdělávání je zajišťováno prostřednictvím rehabilitačních tříd speciálních škol.

1.4 Diagnostika a diferenciální diagnostika

Základním předpokladem diagnózy mentální retardace je deficit kognitivních schopností, který je prokázán psychologickým vyšetřením intelektu. U LMR a SMR lze využít standardních intelektových baterií, jejichž spodní hranice měřitelnosti se pohybuje mezi 35 a 55 body IQ. Výsledky měření ovlivňuje celá řada intervenujících proměnných (motorické a senzorické komorbidity, afektivní labilita, omezená schopnost autoregulace chování a emocí), je třeba je interpretovat v širším kontextu klinických metod. U hlubšího kognitivního deficitu lze na orientační kognitivní úroveň usuzovat na základě klinických metod a výsledků škál sociální adaptace. Vždy je také nezbytné zhodnotit ve spolupráci s pečujícími osobami úroveň adaptability a míru soběstačnosti jedince v každodenních úkonech.

Diferenciální diagnostika

Neurokognitivní poruchy

Jednoznačným diagnostickým vodítkem k rozlišení MR a neurokognitivních poruch je jejich etiologie a průběh. MR jako neurovývojová porucha se začíná manifestovat již v dětském věku jako stav, kdy nedošlo k adekvátnímu a kompletnímu rozvoji mentálních schopností jedince. V případě neurokognitivních poruch se jedná o ztrátu dříve nabytých kognitivních schopností, ke které může dojít např. v souvislosti s traumatem hlavy, mozkovou příhodou či rozvojem neurodegenerativního onemocnění. V případě ztráty dosažených kognitivních schopností u osoby s MR je doporučováno uvádět obě zmíněné diagnózy [1].

Poruchy autistického spektra

Diferenciální diagnostika poruch autistického spektra (PAS) a mentální retardace je v klinické praxi velmi častou zakázkou. Projevy obou okruhů poruch se v mnohém prolínají, v popředí klinického obrazu jsou shodně obtíže v oblasti adaptability, flexibility myšlení, afektivní labilita, sklony ke stereotypnímu chování atd. Velmi četný je rovněž spoluvýskyt obou poruch – dle Thorové [7] se rozumové schopnosti u osob s PAS pohybují v pásmu MR až v 75 % případů, dle recentních studií narůstá počet nově diagnostikovaných osob s PAS bez poruchy intelektu, podíl osob s MR je aktuálně odhadován spíše k 30 % [8]. Efektivním vodítkem se jeví být kvalita sociálních schopností. U osob s MR je rozvoj sociálních dovedností opožděný (zpravidla odpovídá úrovni mentálního věku), u osob s PAS je sociální deficit hlubší. Tyto osoby hůře interpretují projevy emocí, vážne u nich aktivní i pasivní sdílení pozornosti, specifické atypie jsou patrné rovněž v očním kontaktu a řeči. Intelektový profil u osob s PAS je častěji disharmonicky rozložen s výraznými výkyvy, nezřídka jsou rovněž přítomny savant dovednosti.

Specifické vývojové poruchy řeči a jazyka

U dětí s prostou poruchou komunikace je typicky oslabena verbální složka intelektu, zatímco performanční oblast zůstává intaktní. Při zvolení funkčního komunikačního kanálu (např. alternativní způsoby komunikace typu znakování či obrázkového slovníku u receptivních poruch) by neměly být přítomny významné obtíže v oblasti adaptability.

Specifické vývojové poruchy učení

Podnětem k úvahám o sníženém intelektu bývá v těchto případech školní neúspěšnost. V rámci diferenciální diagnostiky je opět nezbytná administrace intelektového testu a specifické vyšetření zaměřené na poruchy učení.

1.5 Terapie

Jako u naprosté většiny neurovývojových poruch je i v případě MR dostupná pouze **symptomatická terapie**. Terapeutické intervence se zaměřují na maximalizaci rozvoje kognitivního potenciálu, zvýšení kvality života a nácvik praktických dovedností

k zajištění maximální možné míry samostatnosti. Dle individuálních potřeb jedince lze aplikovat fyzioterapii, ergoterapii, logopedii, zooterapii, psychoterapii, terapii senzorické integrace, sociální rehabilitaci a mnoho dalších. K zajištění všestranné stimulace v domácím prostředí lze využít služby rané péče, terénní sociální služby pro děti do 7 let se zdravotním postižením či ohroženým vývojem v důsledku nepříznivého zdravotního stavu.

Farmakoterapie

K redukci problematického, typicky agresivního chování bývá indikována terapie **typickými či atypickými antipsychotiky**, která s sebou ale nese rizika vedlejších účinků v podobě sedace, sekundárního snížení kognitivních funkcí, zhoršení sebeobsluhy a v neposlední řadě extrapyramidových příznaků. V případech poruch nálady, závažného repetitivního a automutilačního chování se uplatňují selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), při zvýšené fluktuaci stavů dráždivosti a agitace střídaných apatií lze využít stabilizátory nálady. Stimulancia (**methylenidát**) a sympatomimetika (**atomoxetin**) jsou indikována za účelem zlepšení kvality pozornosti. V některých případech je nezbytná **medikace k potlačení libida**. [9]

1.6 Prognóza

Mentální retardace představuje trvalý stav, kdy při optimální péči dochází ke zlepšení dílčích dovedností pouze v rámci základního hendikepu. Za nejvýznamnější pozitivní prognostický faktor lze považovat stimulující prostředí a včasné zahájení cílených terapií.

Souhrn

- Poruchy intelektu zasahují 3 % populace, přičemž u mužů je výskyt 1,5–2× častější než u žen. Z celkového počtu tvoří 85 % lehká mentální retardace, 10 % středně těžká, 3–4 % těžká a 1–2 % hluboká mentální retardace.
- Mentální retardace negativně ovlivňuje kognitivní, verbální, motorické i sociální schopnosti

jedince, typická je rovněž limitovaná flexibilita myšlení a adaptabilita.

- Komorbidita s dalšími duševními, neurovývojovými a somatickými poruchami jsou v případě MR 3–4× častější než v běžné populaci, nejčastěji se jedná o epilepsii, mozkovou obrnu, úzkostné poruchy, poruchy spánku, poruchu opozičního vzdoru, poruchy autistického spektra, poruchy řeči, poruchy senzorických a motorických funkcí.
- Primárním diagnostickým předpokladem je snížení intelektu potvrzené psychologickým vyšetřením.
- Terapie poruch intelektu je symptomatická ve formě intervencí sloužících k rozvoji intelektového potenciálu a zvýšení kvality života (fyzioterapie, ergoterapie, logopedie, zooterapie, psychoterapie, terapie senzorické integrace, sociální rehabilitace). Farmakologicky lze indikovat atypická antipsychotika k redukci agresivního chování, SSRI a stabilizátory nálady k mírnění úzkostně-depresivní symptomatiky, stimulantia a sympatomimetika ke zvýšení kvality pozornosti.

Literatura

1. Raboch J, Hrdlička M, Mohr P, et al. American Psychiatric Association. DSM-5®: diagnostický a statistický manuál duševních poruch. Praha: Hogrefe – Testcentrum, 2015.
2. Oeseburg B, Dijkstra GJ, Groothoff JW, et al. Prevalence of chronic health conditions in children with intellectual disability: A systematic literature review. *Intellect Dev Disabil.* 2011;49(2):59–85.
3. Parekh R. What is intellectual disability? [internet]. Psychiatry.org. American Psychiatric Association; 2021. Dostupné z <https://www.psychiatry.org/patients-families/intellectual-disability/what-is-intellectual-disability>.
4. Höschl C, Libiger J, Švestka J. Psychiatrie: II. doplněné a opravené vydání. Praha: Tigris, 2004.
5. MKN-10 klasifikace [internet]. mkn10.cz. Dostupné z <https://mkn10.uzis.cz/prohlizec/F70-F79>.
6. Muntau AC. Pediatrie. Praha: Grada Publishing, 2009.
7. Thorová K. Poruchy autistického spektra. Praha: Portál, 2016.
8. Study logs five-fold increase in autism in New York–New Jersey region [internet]. www.rutgers.edu. [online, přístup 13.04.2024]. Dostupné z <https://www.rutgers.edu/news/study-logs-five-fold-increase-autism-new-york-new-jersey-region>.
9. Česká a slovenská psychiatrie [internet]. www.cspsychiatr.cz. [online, přístup 13.04.2024]. Dostupné z <http://www.cspsychiatr.cz/detail.php?stat=655>.

Poruchy vývoje jazyka

Veronika Gondžová

2.1 Úvod a epidemiologie

Poruchy vývoje jazyka (v terminologii DSM-5 poruchy řeči a jazyka) představují širokou skupinu poruch, při nichž dochází k narušení normálního způsobu osvojování řeči od časných stadií vývoje. Projevy poruch řeči jsou tedy bez výjimky patrné již v prvních letech života dítěte. Tyto poruchy se mohou manifestovat v oblasti artikulace, porozumění, motorické realizace řeči, plynulosti, prozodie a pragmatiky. Charakter a míra obtíží i jejich vliv na běžné fungování dítěte mohou být zcela marginální stejně jako velmi závažné. Některé z poruch zasahují výhradně expresivní složku řeči (schopnost produkovat hlásky, slova či gesta, konstruovat věty, dorozumět se s druhými). V případě, že je oslabena receptivní složka (schopnost přijímat jazyková sdělení a rozumět jim), jedná se o poruchu smíšenou negativně ovlivňující rovněž expresi.

Prevalence v dětské populaci představuje 2 % (při započítání lehčích dyslalií v předškolním věku výskyt stoupá až k 19 %). Výskyt je čtenější u chlapců v poměru 3:1 [1]. Ačkoliv se jedná o poruchy organické (resp. biologické) etiologie, přesnou příčinu nelze mnohdy spolehlivě určit. Významný je podíl hereditárních faktorů a environmentálních vlivů. Mezi nejčastější komorbidity patří specifické vývojové poruchy učení, poruchy emocí a chování [2].

Diagnostická kritéria dle MKN-10 [2]

Poruchy, při nichž normální způsob osvojení jazyka je narušen od časných vývojových stadií. Tyto stavy nelze přímo přičítat neurologickým abnormalitám

nebo poruchám řečového mechanismu, smyslovému poškození, mentální retardaci nebo faktorům prostředí. Specifické vývojové poruchy řeči a jazyka jsou často následovány přidruženými problémy, jako jsou obtíže ve čtení a psaní, obtíže v meziosobních vztazích a poruchy emocí a chování.

Diagnostická kritéria dle DSM-5 [3]

- A. Přetrvávající obtíže v osvojování a používání jazyka v různých modalitách (např. mluvené slovo, písmo, znaková řeč nebo další) v důsledku deficitu porozumění nebo narušení tvorby řeči, což zahrnuje:
 1. Omezený slovník (znalost slov a jejich užití);
 2. Omezená větná struktura (schopnost skládat slova podle gramatických pravidel a morfologie tak, aby vytvořila věty);
 3. Narušení slovního projevu (schopnost používat slovní zásobu a spojit věty za účelem vysvětlení, popisu událostí nebo ke konverzaci).
- B. Jazykové schopnosti jsou značně a kvantifikovatelně pod očekávanou úrovní pro daný věk, což vede k funkčnímu omezení efektivní komunikace, sociálního začlenění, k narušení školního a pracovního výkonu (jednotlivě nebo v jakékoliv kombinaci).
- C. Začátek obtíží spadá do období raného vývoje.
- D. Potíže nejsou důsledkem poruchy sluchu nebo jiného senzorického postižení, motorické poruchy ani jiné tělesné nebo neurologické poruchy a nelze je lépe vysvětlit poruchou intelektu nebo celkovým opožděním vývoje.

2.2 Patofyziologie

Dříve všeobecně přijímaná teorie o dominanci prenatálních a perinatálních rizik se jeví jako překonaná [4], za nejvýznamnější faktor je aktuálně považována dědičnost v kombinaci s environmentálními vlivy, které vedou k neuronanatomickým abnormitám v mozku. Ačkoliv nejsou známy spolehlivé neurobiologické markery poruch vývoje jazyka, výzkumy založené na zobrazovacích metodách naznačují možnou souvislost s asymetrií levé hemisféry a objemem mozku. Výsledky studií využívajících elektrofyziologická vyšetření hovoří o abnormním zpracování sluchových vjemů [5].

2.3 Klinický obraz

Základními diagnostickými znaky poruch vývoje jazyka jsou obtíže v osvojování a používání jazyka v důsledku deficitu porozumění nebo narušení tvorby slov, vět, struktury vět a slovního vyjadřování [3]. Typické je opožďování vývoje oproti věkové normě (tab. 2.1).

2.3.1 Specifická porucha artikulace řeči

Jako specifickou poruchu artikulace označujeme užívání řečových zvuků na úrovni nižší, než odpovídá mentálnímu věku dítěte, ačkoliv řečová dovednost nevybočuje z pásma normy. Obtíže s artikulací

narušují srozumitelnost řeči, snižují efektivitu komunikace a mohou sekundárně ovlivňovat sociální vztahy a školní či pracovní úspěšnost jedince. Korrectní artikulace předpokládá fonologickou znalost řečových zvuků a souhru oromotoriky s dýcháním a vokalizací.

1. Dyslalie

Nejčastější formou poruchy artikulace řeči je dyslalie, označovaná také jako patlavost. Je charakteristická chybnou výslovností jedné nebo více hlásek. Z vývojového hlediska rozlišujeme **dyslalii fyziologickou** (výslovnost fonému není správná, ale odpovídá vývojové normě) a **dyslalii pravou** (fixace chybného artikulačního stereotypu po 7. roce věku) [6]. Pokud se dyslalie vyskytují bez dalších přidružených potíží, pak zpravidla velmi dobře reagují na logopedickou terapii, zejména je-li indikována včasně. U pravých dyslalií je náprava výslovnosti obvykle komplikovanější.

2. Dysartrie

Porucha artikulace u dysartrie je způsobena organickým postižením centrální nervové soustavy (např. v důsledku dětské mozkové obrny, traumatu mozku či genetických syndromů). Ústí v různě závažné narušení komunikační schopnosti od drobných artikulačních obtíží po úplnou neschopnost motorické realizace artikulačního záměru, v extrémních případech až v omezení rozvoje expresivní složky

Tabulka 2.1 Ontogeneze lidské řeči

Ontogeneze řeči	Základní milníky	Vývoj výslovnosti hlásek
od 3 měsíců	broukání	
6–8 měsíců	žvatlání, počátky vokálního napodobování včetně intonace, melodie hlasu, slabikování	
kolem 1. roku	počátky porozumění řeči, první slova s významem, slovní zásoba o jednotkách slov	M B P A E I O U D T N J
kolem 2. roku	dvouslovné věty, ukazování obrázků, orientace v tělesném schématu, slovní zásoba o nižších stovkách výrazů	od 2,5 roku A U O V F H C H K G
kolem 3. roku	otázky „proč“, věty o několika slovech, počátky konverzačních schopností, užívání zájmen	od 3,5 roku B Ě P Ě V Ě Ď Ť Ň
kolem 4. roku	slovní zásoba kolem 2 000 slov, užívání všech slovních druhů, řeč je již dobře srozumitelná	od 4,5 roku Č Š Ž
kolem 5. roku	gramaticky korektní vyjadřování, schopnost popsat děj	od 5,5 roku C S Z
kolem 6. roku	správná artikulace	R, Ř

řeči. Zasaženy jsou typicky všechny složky motorické realizace řeči, tedy respirace, fonace, rezonance, artikulace i prozodie. Z doprovodných projevů lze pozorovat narušení senzitivity úst, oslabení orofaciálního svalstva, narušení koordinace pohybů a zvýšenou salivaci [4].

2.3.2 Expresivní porucha řeči

Expresivní poruchu řeči nebo také expresivní vývojovou dysfázii (EVD) lze chápat jako poruchu osvojování řeči, resp. ztíženou schopnost naučit se verbální komunikaci při jinak adekvátních podmínkách pro vývoj řeči. Diagnostickým vodítkem je vzhledem k mentálnímu věku výrazně snížená schopnost dítěte užívat mluvenou řeč. Porozumění verbálnímu obsahu zůstává při této formě neoslabe-no stejně jako nonverbální složka intelektu. Klinický obraz v předřečovém období nevykazuje žádné abnormality, dítě projevuje zájem o komunikaci, sdílení pozornosti, adekvátně navazuje oční kontakt. Až po období broukání a slabičného žvatlání se vývoj řeči začíná opožďovat. O významném opoždění hovoříme v případě, kdy dítě ve dvou letech ne- užívá žádná slova s jednoznačným významem a ve třech letech chybí dvouslovné věty. Dysfatici obvykle zdatně kompenzují verbální deficit nonver- bálně, slovní zásoba se pozvolna rozšiřuje až mezi 3. a 4. rokem věku [7]. Po dosažení čtvrtého roku věku je často pozorován vývojový spurt provázený rychlým nárůstem slovní zásoby, která však nadále zůstává kvantitativně subnormní. Přetrvávají také obtíže v oblasti gramatiky a syntaxe (nezralá sklad- ba vět, chybné užívání či vynechávání předložek, zájmen, časování sloves a skloňování podstatných jmen, opomíjení koncovek a předpon), objevit se mohou redukce nebo přesmyk slabik, případně chy- by v artikulaci. Prostý opožděný vývoj řeči (OVR) se v prvních třech letech života nemusí od EVD symp- tomaticky nijak lišit. Oba stavy od sebe lze spolehli- vě rozlišit až v období, kdy může dojít k manifestaci kvalitativních odchylek. K řečovému spurtu dochází při OVR zpravidla dříve (cca ve třech letech) a vývoj řeči záhy splývá s normou.

2.3.3 Receptivní porucha řeči

Těž bývá označována jako receptivní vývojová dys- fázie (RVD). Diagnostickým kritériem je v tomto případě vzhledem k mentálnímu věku výrazně sní- žená schopnost porozumět mluvené řeči, na kterou nasedá rovněž markantní opoždění vývoje expre- sivní složky. Na významné opoždění usuzujeme, pokud dítě v 18 měsících není schopno na pokyn ukázat několik běžných předmětů a ve dvou letech nerozumí jednoduchým, běžným instrukcím [7]. Tuto poruchu provází nízká reaktivita a oslabení pozornosti k verbálním podnětům (při neoslabe- né pozornosti k podnětům vizuálním), v extrém- ním případě až k verbální sluchové agnozii nebo- li slovní hluchotě. Porozumění a dorozumívání se nonverbálními komunikačními prostředky se může rozvíjet pozvolněji, kvalita a četnost užívání základ- ních gest a očního kontaktu by však měla odpovídat normě. Děti jeví přiměřený zájem o sociální kon- takt (zejména je-li zvolen srozumitelný komunika- ní kanál), projevují radost z interakcí, aktivně sdílí pozornost, imitují činnosti druhých [8]. I přes řečo- vé opoždění je patrné funkční užívání komunikace, tzn. její pragmatická rovina je intaktní. Obtíže v me- zilidských vztazích se typicky manifestují v kontak- tu s cizími osobami včetně vrstevníků, v domácím prostředí se u naprosté většiny dětí rozvinou funkč- ní kompenzační mechanismy. Důsledkem nedosta- tečného rozvoje porozumění řeči je inhibice vývoje symbolického a abstraktního myšlení. Ve školním věku se často přidružují poruchy učení.

2.3.4 Získaná afázie s epilepsií

Syndrom získané afázie s epilepsií (Landauův–Kleff- nerův syndrom) se manifestuje ztrátou expresivní a receptivní složky řeči u dítěte, jehož premorbidní vývoj řeči probíhal bez významných poruch a při zachování celkové úrovně intelektových schop- ností. K rozpadu řeči dochází typicky mezi třetím a osmým rokem života v souvislosti se specifickou epileptiformní abnormitou v EEG (v případě re- gresu řeči je standardně indikováno spánkové EEG vyšetření). Ke ztrátě řečových funkcí dochází při- bližně v 75 % případů náhle, u čtvrtiny pacientů je patrné progredující zhoršování v průběhu několika

měsíců. Úroveň nonverbální komunikace zůstává zpravidla intaktní. U 30 % pacientů obtíže v reakci na adekvátní protizáchvatovou léčbu (ASM – anti-seizure medication) vymizí a dojde k plnému uzdravení, přibližně u 2/5 závažný deficit v receptivní složce řeči přetrvává [1]. Pokud je přítomna patologie v EEG, která nesplňuje diagnostická kritéria pro Landauův–Kleffnerův syndrom, pak medikace ASM není indikována, protože nevede ke zlepšení stavu řeči. Výskyt syndromu je velmi vzácný, objevuje se přibližně u 1 dítěte z 350 000 [9].

DSM-5 zařazuje mezi poruchy řeči dále poruchu plynulosti řeči se začátkem v dětství (kóktavost, v MKN-10 zařazena mezi poruchy chování a emocí s obvyklým nástupem v dětství a v dospívání) a sociální (pragmatickou) poruchu komunikace. Pro úplnost uvádíme stručný popis i těchto jednotek:

2.3.5 Porucha plynulosti řeči (kóktavost, balbuties)

Dle definice DSM-5 [2] se jedná o narušení normální plynulosti a tempa řeči, které je neadekvátní věku a jazykovým dovednostem jedince, přetrvává a je charakterizováno častým a zřejmým výskytem jednoho (nebo více) následujících projevů: opakování zvuků a slabik, prodlužování souhlásek a samohlásek, lámání slov (např. pauzy uprostřed slov), přítomnost slyšitelných nebo tichých pauz v řeči, rozvleklost (nahrazování slov s cílem vyhnout se problematickým výrazům), vyražení slov při nadměrném tělesném napětí, opakování jednoslabičných slov. Porucha vede ke strachu z mluvení nebo omezuje efektivní komunikaci, sociální začlenění nebo školní/pracovní výkon. Začátek obtíží spadá do období raného vývoje (začátek obtíží v pozdějším věku je řazen pod diagnostickou jednotku porucha plynulosti řeči se začátkem v dospělosti). Závažnost projevů souvisí se situačními vlivy, typicky se horší v emočně náročných situacích (pozitivní či negativní stres, rozrušení), nebo pokud je na komunikaci vyvíjen tlak. Naopak při hlasitém čtení, zpěvu či při mluvení k neživým objektům nebo ke zvířatům se obtíže zpravidla nevyskytují.

Porucha nesouvisí s rychlostí a motorickou řečí ani není důsledkem senzorického deficitu,

neurologického poškození, ani ji nelze vysvětlit jinou duševní poruchou či vedlejšími účinky medikace.

2.3.6 Sociální (pragmatická) porucha komunikace

Základním charakteristickým rysem je primární narušení schopnosti kontextuálně a účelně užívat řeč nebo neschopnost použít jazyk a komunikaci v sociálním kontextu, což se projevuje nedostatky v porozumění a omezenou schopností dodržovat sociální pravidla verbální a neverbální komunikace v přirozeném kontextu, nedostatečnou schopností přizpůsobit řeč potřebám naslouchajícího nebo situace a malou schopností dodržovat pravidla konverzace a vyprávění [2]. Tato diagnóza stojí na pomezí poruch řeči a poruch autistického spektra, pro něž je oslabení pragmatické roviny řeči typické. Častý je spoluvýskyt s poruchami aktivity a pozornosti, poruchami chování a specifickými poruchami učení.

2.4 Diagnostika a diferenciální diagnostika

Diagnostika specifických vývojových poruch řeči a jazyka vyžaduje multioborový přístup. Zahrnuje vyšetření neurologické, foniatrické, psychologické (včetně diagnostiky intelektu) a logopedické (stav oromotoriky, sluchové percepcce, úroveň porozumění a řečové produkce v rovině foneticko-fonologické, morfologicko-syntaktické, lexikálně-sémantické a pragmatické) [10].

Opožděný vývoj řeči

Prostý opožděný vývoj řeči vzniká typicky na genetickém podkladě. V prvních třech letech vývoje prakticky kopíruje symptomatiku expresivní vývojové dysfázie – opožďuje se vývoj verbální komunikace, nonverbální dorozumívání zpravidla funkčně kompenzuje verbální deficit a receptivní složka řeči je intaktní. Dítě jeví přiměřený zájem o sociální vztahy s dospělými i vrstevníky, aktivně sdílí pozornost, snadno se učí imitací, nejsou patrné atypické zájmy či herní aktivity. Kolem třetího roku věku dochází k vývojovému spurtu, v krátké době je

dosaženo věkové normy, další vývoj řeči již nevykazuje žádné atypie.

Porucha sluchu

V případě opožďování vývoje řeči je vždy namístě nejprve vyloučit poruchu sluchu jako primární příčinu obtíží. Porucha sluchu a porucha vývoje jazyka mohou být diagnostikovány souběžně, pokud je řečový deficit větší, než lze vzhledem k charakteru a tíži sluchové vady očekávat.

Porucha intelektu

Mentální retardace negativně ovlivňuje všechny složky intelektu, jednotlivé oblasti však nemusí být zasaženy rovnoměrně. U dětí s prostou poruchou komunikace je typicky oslabena verbální složka intelektu, zatímco performační oblast zůstává intaktní. Při zvolení funkčního komunikačního kanálu (např. alternativní způsoby komunikace typu znakování či obrázkového slovníku u receptivních poruch) by neměly být přítomny významné obtíže v oblasti adaptability.

Poruchy autistického spektra (PAS)

Jedním z diagnostických kritérií poruch autistického spektra jsou atypie v oblasti komunikace, velmi často v podobě opožděného vývoje expresivní, případně i receptivní složky řeči. Diferenciální diagnostika PAS a receptivní vývojové poruchy řeči vyžaduje značnou klinickou zkušenost, je třeba kvalitativně i kvantitativně zhodnotit potenciální atypie nejen v oblasti komunikace, ale i sociální interakce, hry/zájmu, adaptability, emocionality, senzorky a dalších. U receptivní poruchy je oslabena reaktivita a pozornost pouze k verbálním podnětům, sociální reaktivita zůstává při zvolení vhodného komunikačního kanálu intaktní. V případě PAS se jedná o hlubší deficit sociálního kontaktu z hlediska iniciativy, reciprocity i reaktivity, patrné jsou obtíže v pragmatické rovině řeči (vázne užívání komunikace prakticky, v sociálním kontextu), oslabené imitační dovednosti, výrazné obtíže s adaptací na změny a mnoho dalších specifik.

2.5 Terapie

Terapie spočívá primárně v logopedické péči, která je dle individuálních potřeb klientů doplňována o služby fyzioterapeutické, ergoterapeutické, terapii senzorické integrace a další. K zajištění všestranné stimulace v domácím prostředí lze využít služeb rané péče (terénní sociální služba pro děti do sedmi let se zdravotním postižením či ohroženým vývojem v důsledku nepříznivého zdravotního stavu) s logopedickou specializací. Zahájení logopedické péče je individuální, v případě významné genetické zátěže nebo sluchového postižení lze s rodinou preventivně pracovat již v prvních dvou letech života dítěte (v tomto případě se jedná primárně o edukaci rodičů o vhodné stimulaci). Dále je logopedická péče před druhým rokem nezbytná, pokud dítě nekouše potravu, má potíže s polykáním, u jídla se častěji dává, potrava a tekutiny mu zaskakují. Rané intervence se rovněž doporučují u dětí s poruchami autistického spektra, u nichž kromě opoždění verbálního vázne rovněž rozvoj neverbální řeči a zájem o komunikaci jako takový. U dětí s opožděnou expresivní složkou řeči, které deficit zdatně kompenzují gesty a jejichž vývoj v ostatních ohledech odpovídá normě, se logopedická péče obvykle zahajuje v období 2,5–3 roky života. Artikulační obtíže je vhodné konzultovat po dosažení čtvrtého roku věku dle závažnosti a chronologie vývoje (viz [tab. 2.1](#)).

2.6 Prognóza

Prognóza vychází z konkrétního typu poruchy, její závažnosti a přítomnosti dalších komorbidit. Obecně platí, že čím dříve jsou indikována efektivní podpůrná opatření, tím větší efekt lze očekávat. Logopedickou péči je zejména při podezření na receptivní poruchu řeči vhodné zahájit již po druhém roce života dítěte. U dyslalií dochází při včasné indikované logopedické péči zpravidla k plné kompenzaci obtíží. Pokud v reziduální formě artikulační neobratnost přetrvává, ani tak zpravidla nemá významné negativní vliv na kvalitu života jedince. U dysartrie je prognóza přímo závislá na charakteru a tíži organického poškození CNS. U expresivní a receptivní poruchy řeči se obtíže typicky mírní s přibývajícím

věkem dítěte, reziduální obtíže ale často přetrvávají po zbytek života.

Souhrn

- Poruchy řeči se týkají přibližně 2 % dětské populace (při započítání lehčích dyslalií v předškolním věku výskyt stoupá až k 19 %). Výskyt je čtenější u chlapců, a to v poměru 3 : 1.
- Poruchy řeči se mohou manifestovat v oblasti artikulace, porozumění, motorické realizace řeči, plynulosti, prozodie a pragmatiky, představují tedy značně variabilní skupinu obtíží.
- K nejčastějším komorbiditám patří obtíže ve čtení a psaní, obtíže v meziosobních vztazích a poruchy emocí a chování.
- Diagnostika vyžaduje multioborový přístup, nezbytné je vyšetření neurologické, foniatrické, psychologické a logopedické.
- Terapie spočívá primárně v logopedické péči, která je dle individuálních potřeb klientů doplňována o služby fyzioterapeutické, ergoterapeutické, terapii senzorické integrace a další. Farmakoterapie se využívá pouze při komorbiditách, které lze touto cestou ovlivnit (např. ADHD, epilepsie).

Literatura

1. Říčan P, Krejčířová D. Dětská klinická psychologie. Praha: Grada; 2006.
2. MKN-10 klasifikace [Internet]. mkn10.cz. Available from: <https://mkn10.uzis.cz/prohlizec/F70-F79>.
3. Raboch J, Hrdlička M, Mohr P, et al. American Psychiatric Association. DSM-5®: diagnostický a statistický manuál duševních poruch. Praha: Hogrefe – Testcentrum, 2015.
4. Neubauer K. Kompendium klinické logopedie: diagnostika a terapie poruch komunikace. Praha: Portál, 2018.
5. Conti-Ramsden G, Durkin K. What factors influence language impairment? Considering resilience as well as risk. Folia Phoniatr Logop [Internet]. 2015;67(6):293–299. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5322585/>.
6. Hublová P. Narušený vývoj řeči, poruchy artikulace – dyslalie, dysartrie [Internet]. clanky.rvp.cz. [cited 2024 Apr 14]. Available from: <https://clanky.rvp.cz/clanek/c/p/22418/NARUSENY-VYVOJ-RECI-PORUCHY-ARTIKULACE---DYSALIE-DYSARTRIE.html>.
7. Höschl C., Libiger J., Švestka J. (ed.). Psychiatrie (II. doplněné a opravené vydání). Praha: Tigris, 2004.
8. Thorová K. Poruchy autistického spektra. Praha: Portál, 2016.
9. Clark M, Holmes H, Ngoh A, et al. Overview of Landau-Kleffner syndrome: early treatment, tailored education and therapy improve outcome. Paediatr Child Health. 2021;31. doi:10.1016/j.paed.2021.02.005.
10. Škodová E, Jedlička I, et al. Klinická logopedie. Praha: Portál, 2007.