



# Diagnostika a péče o pacienty s Duchennovou svalovou dystrofií, 1. část: Diagnostika a nervosvalová, rehabilitační, endokrinologická, gastrointestinální a nutriční péče

David J Birnkrant, Katharine Bushby, Carla M Bann, Susan D Apkon, Angela Blackwell, David Brumbaugh, Laura E Case, Paula R Clemens, Stasia Hadjiyannakis, Shree Pandya, Natalie Street, Jean Tomezsko, Kathryn R Wagner, Leanne M Ward, David R Weber, za pracovní skupinu DMD Care Considerations Working Group\*

Od zveřejnění Doporučení pro péči o pacienty s Duchennovou svalovou dystrofií (DMD) v roce 2010 se multidisciplinární péče o pacienty trpící tímto závažným, progresivním nervosvalovým onemocněním dále vyvíjela. Spolu s vyšší mírou přežití pacientů došlo také k posunu k více anticipujícím diagnostickým a terapeutickým strategiím s obnoveným důrazem na kvalitu života pacienta. V roce 2014 byl sestaven řídicí výbor odborníků ze širokého spektra lékařských oborů za účelem aktualizace Doporučení pro péči o pacienty s DMD z roku 2010 s cílem zlepšit péči o pacienty. Nová Doporučení pro péči o pacienty s DMD si kladou za cíl reagovat na potřeby pacientů s delší dobou přežití, informovat o pokrocích dosažených ve vyšetřování i intervenci a vzít v úvahu důsledky vznikajících genetických a molekulárních způsobů léčby DMD. Výbor stanovil celkem 11 témat, jež mají být do aktualizace zahrnuta, z nichž osm bylo zpracováno již v původních Doporučeních. Třemi novými tématy jsou primární a urgentní péče, endokrinologická péče a přechody mezi péčí v průběhu celého života pacienta. V první části této třídílné aktualizace představujeme doporučení týkající se diagnostiky DMD a nervosvalové, rehabilitační, endokrinologické (růst, puberta a adrenální nedostatečnost) a gastrointestinální péče (včetně výživy a dysfagie).

## Úvod

Duchennova svalová dystrofie (DMD) je smrtelné recesivní nervosvalové onemocnění vázané na chromozom X způsobené mutacemi dystrofinového genu, což má za následek chybějící nebo nedostatečnou funkci dystrofinu, cytoskeletálního proteinu, který zajišťuje sílu, stabilitu a funkčnost svalových vláken. Hlášená prevalence DMD v USA odpovídá 15,9 případům na 100 000 živě narozených chlapců a ve Velké Británii 19,5 případům na 100 000 živě narozených chlapců.<sup>1-3</sup> U jedinců s DMD dochází k progresujícímu poškození a degeneraci svalů, což má za následek svalovou slabost, s tím spojený opožděný motorický vývoj, ztrátu schopnosti chůze, respirační obtíže a kardiomyopatii. Jakkoli může být klinický průběh postižení kosterních svalů a srdce různorodý, obvykle dochází k úmrtí v důsledku zhoršení srdeční nebo respirační činnosti.<sup>4,5</sup> Toto je první část třídílné aktualizace Doporučení pro péči o pacienty s DMD z roku 2010,<sup>6-8</sup> která vychází za podpory amerického Střediska pro kontrolu a prevenci nemocí (CDC) ve spolupráci s organizací TREAT-NMD zabývající se léčbou nervosvalových onemocnění, Asociací muskulárních dystrofií a občanským sdružením rodičů dětí se svalovou dystrofií Parent Project Muscular Dystrophy.

Rozhodnutí aktualizovat Doporučení pro péči vzniklo v důsledku pokroku dosaženého v několika důležitých oblastech. Za prvé díky multidisciplinární péči došlo k prodloužení dožití pacientů s DMD, přičemž diagnostický a terapeutický přístup příslušných oborů se dále vyvíjí.<sup>9-12</sup> Vzhledem k tomu, že delší doba dožití je pozorována v širším měřítku, se pozornost mnoha oborů přesunula k více anticipujícím diagnostickým a terapeutickým strategiím s cílem předcházet prediktabilním a potenciálně modifikovatelným komplikacím tohoto onemocnění, včas je odhalit a také je léčit.

Za druhé očekávání delšího přežití doprovází rostoucí důraz na kvalitu života a psychosociální péči. Navíc je zde nyní i naléhavá potřeba koordinace a zlepšení přechodu pacienta z dětství do dospělosti. Za třetí si tuto aktualizaci vyzádaly rostoucí zkušenosti se stávajícími léčebnými postupy a očekávání vzniku genetických a molekulárních terapií DMD.<sup>13</sup> Konkrétně jsou k dispozici nové informace týkající se účinnosti, vedlejších účinků a omezení glukokortikoidů (GK),<sup>14,15</sup> přičemž k hodnocení těchto vznikajících léčebných postupů je zapotřebí stanovit klinicky významné a spolehlivé biomarkery a hodnocené parametry.

V první části tohoto přehledového článku se zabýváme následujícími tématy: diagnostika, nervosvalová péče, rehabilitační péče, endokrinologická péče (včetně růstu, puberty a adrenální nedostatečnosti) a gastrointestinální péče (včetně výživy a dysfagie). Druhá a třetí část tohoto přehledového článku popisují doporučení pro péči v dalších oblastech včetně rozšířeného oddílu zabývajícího se psychosociální péčí a nových oddílů s tématem primární péče, urgentní péče a přechodu mezi péčí během života. Obr. 1 poskytuje přehled vyšetření a intervence napříč všemi tématy seřazený podle jednotlivých stadií onemocnění.

## Metody

V roce 2014 řídicí výbor Pracovní skupiny pro péči při DMD („DMD Care Considerations Working Group“, CCWG) stanovil 11 témat, která mají být zahrnuta v této aktualizaci Doporučení pro péči z roku 2010.<sup>6</sup> Původní Doporučení pro péči zahrnovala osm témat:

# Přehledový článek

|   | Stadium 1:<br>Při diagnóze   | Stadium 2:<br>Časná chodící fáze  | Stadium 3:<br>Pozdní chodící fáze   | Stadium 4:<br>Časná nechodící fáze  | Stadium 5:<br>Pozdní nechodící fáze  |
|---|--|---|---|---|--|
| <b>Nervosvalová péče</b>                  | Multidisciplinární vyšetření; poradenství ohledně nových možností léčby; poskytnutí podpory, osvěty a genetického poradenství pacientovi i rodině  | Zajištění úplnosti očkovacího kalendáře   | Zahájení úprava léčby pomocí GK   |   | Pomoc s orientací v péči na konci života   |
| <b>Rehabilitační péče</b>                 | Nejméně jednou za 6 měsíců vyhodnocení funkce, síly a rozsahu pohybu k určení fáze onemocnění  | Nejméně jednou za 6 měsíců poskytnutí komplexního multidisciplinárního vyšetření včetně standardizovaného vyšetření                           | Na základě vyšetření poskytování individualizované přímé péče o pacienty ze strany fyzioterapeutů, ergoterapeutů a logopedů   | Pomoc při prevenci kontraktur nebo deformit, přepínání a pádů; podpora šetření energie a vhodného cvičení či aktivit; poskytování ortopedických pomůcek, vybavení a podpora při učení | Pokračování ve všech předchozích opatřeních; poskytování kompenzačních pomůcek umožňujících mobilitu, sezení, stoj s oporou a pomocné technologie; pomoc při bolesti, prevence a zvládání fraktur; pomoc s financováním, získáváním přístupu, zapojením a seberealizací až do dospělosti |
| <b>Endokrinní péče</b>                    | Každých 6 měsíců měření výšky vestoje  | Každých 6 měsíců posouzení růstu jinak než vestoje  | Od 9 let každých 6 měsíců posouzení pubertálního vývoje   | Poskytnutí osvěty v rámci rodiny a v případě užívání GK předepsání stresových dávek steroidů  |  |
| <b>Gastrointestinální a nutriční péče</b> | Při návštěvách na klinice (každých 6 měsíců) také vyšetření dietologem/nutričním specialistou; zahájení strategií k prevenci obezity; sledování nadváhy/podváhy, zejm. v kritických přechodných obdobích | Každoroční sledování koncentrace 25-hydroxyvitaminu D v séru a příjmu vápníku   | Každých 6 měsíců vyšetření na přítomnost polykací dysfunkce, zácpy, gastroezofageálního refluxu a gastroparézy  | Zahájení každoročního zvažování zavedení gastrostomické sondy v rámci běžné péče  |  |
| <b>Respirační péče</b>                    | Zajištění aktuálního očkování: pneumokoková vakcína a každoročně inaktivovaná vakcína proti chřipce  | Provádění výuky spirometrie a měření během spánku podle potřeby (nízké riziko problémů) Nejméně jednou za 6 měsíců vyšetření dýchacích funkcí | Zahájení využívání technik ke zvýšení objemu plic   | Zahájení asist. odkašlávání a noční ventilace   | Přidání denní ventilace  |
| <b>Kardiologická péče</b>                 | Konzultace u kardiologa; vyšetření pomocí EKG a echokardiografie* nebo MR srdce†   | Každoroční vyšetření srdečních funkcí; do 10 let věku pacienta zahájení podávání inhibitorů ACE nebo blokátorů receptorů pro angiotenzin      | Alespoň jednou ročně vyšetření srdečních funkcí, častěji pokud jsou přítomny příznaky nebo abnormální výsledky zobrazovacích metod; sledování abnormálního srdečního rytmu  | Používání standardních metod intervence při srdečním selhání v případě zhoršujících se funkcí   |  |
| <b>Péče o zdraví kostí</b>                |  | Vyšetření pomocí rentgenu páteře (boční projekce) (pacienti s GK: jednou za 1–2 roky; pacienti bez GK: jednou za 2–3 roky)                    | Doporučení ke specialistovi na zdraví kostí při nejčasnější známce fraktury (zlomenina obratlů dle Genantova skóre 1 nebo vyšší nebo první zlomenina dlouhých kostí)  |   |  |
| <b>Ortopedická péče</b>                   | Alespoň každých 6 měsíců vyšetření rozsahu pohybu  | Každoroční sledování rozvoje skoliózy   | Každých 6 měsíců sledování rozvoje skoliózy   | Zvážení intervence ohledně postavení nohou při sezení na invalidním vozíku; v definovaných situacích zahájení intervence se zadní páteří fúzí   |  |
| <b>Psychosociální péče</b>                | Zhodnocení duševního zdraví pacienta i rodiny při každé návštěvě kliniky a poskytování trvalé podpory  | Poskytování neuropsychologického hodnocení/intervence k učení a řešení emočních a behaviorálních problémů                                     | Hodnocení vzdělávacích potřeb a dostupných zdrojů (individuální vzdělávací program, plán 504); hodnocení potřeb profesní podpory pro dospělé  | Prosazování nezávislosti a sociálního rozvoje přiměřeného věku  |  |
| <b>Přechody</b>                           | Vedení optimistických rozhovorů o budoucnosti s očekáváním dožití do dospělosti  | Podpora stanovování cílů a očekávání života v dospělosti; posouzení připravenosti na přechod (do věku 12 let)                                 | Zahájení plánování přechodu v ob. zdr. péče, vzdělání, zaměstnání i života v dospělosti (do 13–14 let); alespoň jednou ročně sledování pokroku; angažování koordinátora péče nebo soc. pracovnice za účelem metodické pomoci a monitorování | Poskytování podpory při přechodu do další fáze péče a předjímání možných změn zdravotního stavu   |  |

(1) stanovení diagnózy, (2) nervosvalová péče, (3) rehabilitační péče, (4) gastrointestinální a nutriční péče (5) respirační péče, (6) kardiologická péče, (7) ortopedická a chirurgická léčba a (8) psychosociální péče. Tři témata jsou nová: (9) primární a urgentní péče, (10) endokrinologická péče (včetně růstu, puberty, adrenální nedostatečnosti a zdraví kostí) a (11) přechod na další fázi péče v průběhu života.

Metodika uvedená v této aktualizaci není standardně založena na důkazech. Jak tomu bývá u vzácných onemocnění, také v případě DMD bylo dokončeno jen několik rozsáhlých randomizovaných kontrolních hodnocení (vyjma studií kortikosteroidů).<sup>16</sup> Proto byla podobně jako u Doporučení pro péči o pacienty s DMD z roku 2010<sup>6,7</sup> tato metodika vytvořena pomocí metody dotazování skupiny odborníků ohledně vhodnosti a nezbytnosti konkrétních vyšetření a intervencí za pomoci klinických scénářů.<sup>17</sup> Záměrem této metody je objektivizovat odborná stanoviska a účinně promítnout do metodiky názory a praktické zkušenosti panelu expertů vycházející z jejich výkladu a aplikace současné vědecké literatury. Pomocí tohoto přístupu se nám podařilo sestavit základní soubor návodů pro péči o pacienty s DMD. Doporučujeme pouze vyšetření a intervence, které považujeme jak za relevantní, tak za nezbytné.

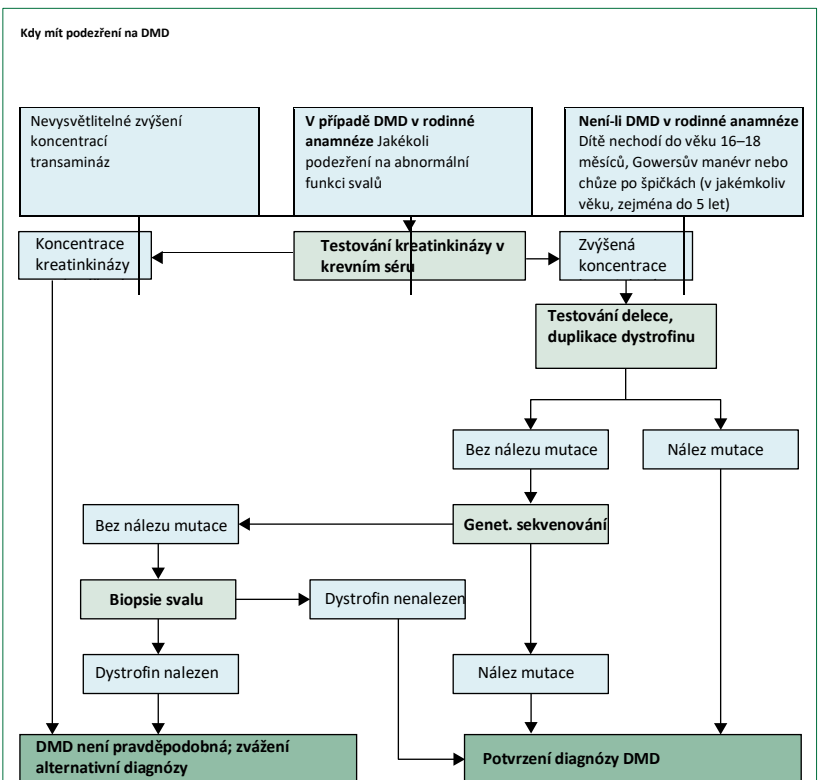
Komplexně jsme prozkoumali odbornou literaturu, abychom vyhledali články týkající se péče o pacienty s DMD v každé zmiňované oblasti, a přidali jsme i klíčová slova pro nová témata. Příloha obsahuje úplný popis naší strategie při hledání v odborné literatuře, tabulku vyhledávaných termínů a shrnutí příslušné odborné literatury. Řídící výbor vybral z výsledků vyhledávání články obsahující informace, které by mohly vyžadovat aktualizaci Doporučení pro péči z roku 2010. Na základě obsahu těchto článků byly následně vytvořeny klinické scénáře. Pro každý z 11 tematických okruhů byl sestaven výbor odborníků. Výbory pomocí metody vhodnosti vyšetření a intervence, které jsou jak relevantní, tak nezbytné pro různé klinické scénáře. V rámci procesu RAM hodnotily výbory relevantnost vyšetření a intervencí ve dvou kolech, po nichž následovalo jedno až dvě kola ke stanovení jejich nezbytnosti. U následujících částí nebyly všechny kroky dvoustupňového procesu hodnocení RAM nutné, a to buď z důvodu nedostatku nové odborné literatury od roku 2010, kdy vznikla Doporučení pro péči, nebo protože se členové výboru okamžitě jednomyslně shodli

**Obr. 1: Komplexní péče o jedince s Duchennovou svalovou dystrofií**

Péči o jedince s Duchennovou svalovou dystrofií zajišťuje multidisciplinární tým zdravotnických odborníků, přičemž vedoucím lékařem je specialista na nervosvalová onemocnění. Obrázek uvádí vyšetření a intervence napříč všemi fázemi onemocnění i tématy obsaženými v tomto trojdielném přehledovém článku.

\*Echokardiogram u pacientů mladších šesti let. †MR srdce u pacientů starších šesti let.

na relevantnosti a nezbytnosti intervence v následujících oblastech: stanovení diagnózy, nervosvalová péče, respirační péče, kardiologická péče, ortopedická a chirurgická léčba a psychosociální péče. Dále jsme měli za to, že metodu RAM nelze využít u dvou nových částí: u primární a urgentní péče a u přechodu na další fázi péče v průběhu života. Výbory u těchto částí dosáhly během diskuse konsenzu, aniž by nejprve hodnotily klinické scénáře.



**Nejčastěji pozorované časné příznaky a symptomy u pacientů s DMD**

| Motorické   | Nemotorické  |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abnormální chůze</li> <li>• Pseudohypertrofie lýtkových svalů</li> <li>• Neschopnost skákat</li> <li>• Snížená vytrvalost při zátěži</li> <li>• Snížená schopnost udržet hlavu při vytažení do sedu</li> <li>• Obtížná chůze do schodů</li> <li>• Pes planus</li> <li>• Časté pády či nemotornost</li> <li>• Gowersův manévř při zvedání ze země</li> <li>• Hrubé motorické zpoždění</li> <li>• Hypotonie</li> <li>• Neschopnost držet krok s vrstevníky</li> <li>• Ztráta motorických dovedností</li> <li>• Bolest svalů nebo křeče</li> <li>• Chůze po špičkách</li> <li>• Nesnáze při běhu nebo lezení</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behaviorální obtíže</li> <li>• Zpoždění kognitivního vývoje</li> <li>• Neprospívání nebo malý váhový přírůstek</li> <li>• Problémy s učením a poruchy pozornosti</li> <li>• Zpoždění řečového vývoje nebo artikulační obtíže</li> </ul> |

**Obr. 2: Diagnóza Duchennovy svalové dystrofie**

Popsané časné příznaky a symptomy DMD vycházejí z práce autorů Ciafaloni a kol.<sup>18</sup> DMD=Duchennova svalová dystrofie.

## Diagnóza

Stanovení včasné a přesné diagnózy DMD je klíčovým aspektem péče. Metoda diagnostikování DMD se od roku 2010 významně nezměnila (Obr. 2).<sup>6</sup> Diagnostický proces obvykle začíná v raném dětství po zaznamenání sugestivních známek a symptomů, jako je slabost, nemotornost, Gowersův manévr, obtíže při chůzi do schodů nebo chůze po špičkách. Okamžité doporučení ke specialistovi na nervosvalová onemocnění s podklady od genetika nebo genetického poradce může zabránit prodlevě v diagnostice DMD.<sup>18</sup> Méně často je diagnóza zvažována kvůli opožděnému vývoji<sup>19</sup> nebo zvýšené koncentraci enzymů, jako je alaninaminotransferáza, aspartátaminotransferáza, laktátdehydrogenáza nebo kreatinkináza, v krevním séru. Občas zvýšená koncentrace aminotransferázy, aspartátaminotransferázy či laktátdehydrogenázy svede pozornost mylně k jaterní dysfunkci, což vede k oddálení diagnózy DMD.

Protože přibližně 70 % jedinců s DMD má delecí nebo duplikaci jednoho nebo více exonů v dystrofinovém genu, prvním potvrzujícím testem je obvykle testování delece a duplikace dystrofinového genu. Testování se provádí nejlépe technikou „multiplex ligation-dependent probe amplification“ (MLPA)<sup>20</sup> nebo komparativní genomovou hybridizací,<sup>21</sup> protože technika multiplexní PCR dokáže identifikovat pouze delece. Identifikace hranic delece nebo duplikace mutace pomocí MLPA nebo komparativní genomové hybridizace může naznačit, zda se dá u mutace předvídat, zda zachová nebo poruší čtecí rámec genu. Je-li testování delece nebo duplikace negativní, mělo by se provést genetické sekvenování za účelem screeningu zbývajících typů mutací, které jsou připisovány DMD (přibližně 25–30 %).<sup>22</sup> Tyto mutace zahrnují bodové mutace (nonsense nebo missense), malé delece a malé duplikace nebo inzerce, které lze identifikovat pomocí sekvenování nové generace.<sup>23–25</sup> Pokud genetické testování klinickou diagnózu DMD nepotvrdí, pak by měl být testován vzorek svalové biopsie na přítomnost proteinu dystrofinu pomocí imunohistochemické analýzy zmrazených řezů tkáně nebo pomocí techniky western blot analyzující extrahovanou svalovou bílkovinu.

## Nositelky genu

Rodinní příslušníci jedince s DMD by měli absolvovat genetické poradenství, aby se stanovilo riziko nositelství genu. Testování na nositelství genu se doporučuje ženským příbuzným chlapce nebo muže, u něhož byla geneticky potvrzena DMD. Je-li příbuzným dítě, je třeba postupovat podle etických zásad pro genetické testování dětí Americké lékařské asociace.<sup>26</sup> Identifikované nositelky genu mohou zvážit několik reprodukčních možností včetně preimplantační genetické diagnostiky nebo prenatalního genetického testování choriových klků nebo vzorku plodové vody. Nositelky genu také potřebují lékařské vyšetření a následnou péči, jak je popsáno v oddíle o kardiologické péči ve 2. části tohoto přehledového článku.

## Novorozenecký screening

Opodstatněnost novorozeneckého screeningu u DMD byla poprvé prokázána v polovině 70. let 20. století<sup>27</sup> měřením koncentrací kreatinkinázy pomocí „suché krevní kapky“ (DBS – dried blood spot). V poslední době byl zaznamenán dvoustupňový novorozenecký screeningový diagnostický systém,<sup>2</sup> kdy jsou vzorky, které odhalí zvýšenou koncentraci kreatinkinázy, následně testovány na mutace dystrofinového genu. V některých zemích se realizovaly studie novorozeneckého screeningu na DMD, ale většinou byly ukončeny,<sup>2,28</sup> a DMD tak v současnosti není součástí Jednotného programu novorozeneckého screeningu,<sup>29</sup> který se do značné míry omezuje na neonatální onemocnění, u nichž časná léčba vykazuje lepší výsledky. Díky podpoře zainteresovaných stran a s ohledem na skutečnost, že vznikající metody léčby DMD mohou prokázat největší účinnost při zahájení před nástupem příznaků, však zájem o novorozenecký screening opět roste.<sup>30,31</sup>

## Nervosvalová péče

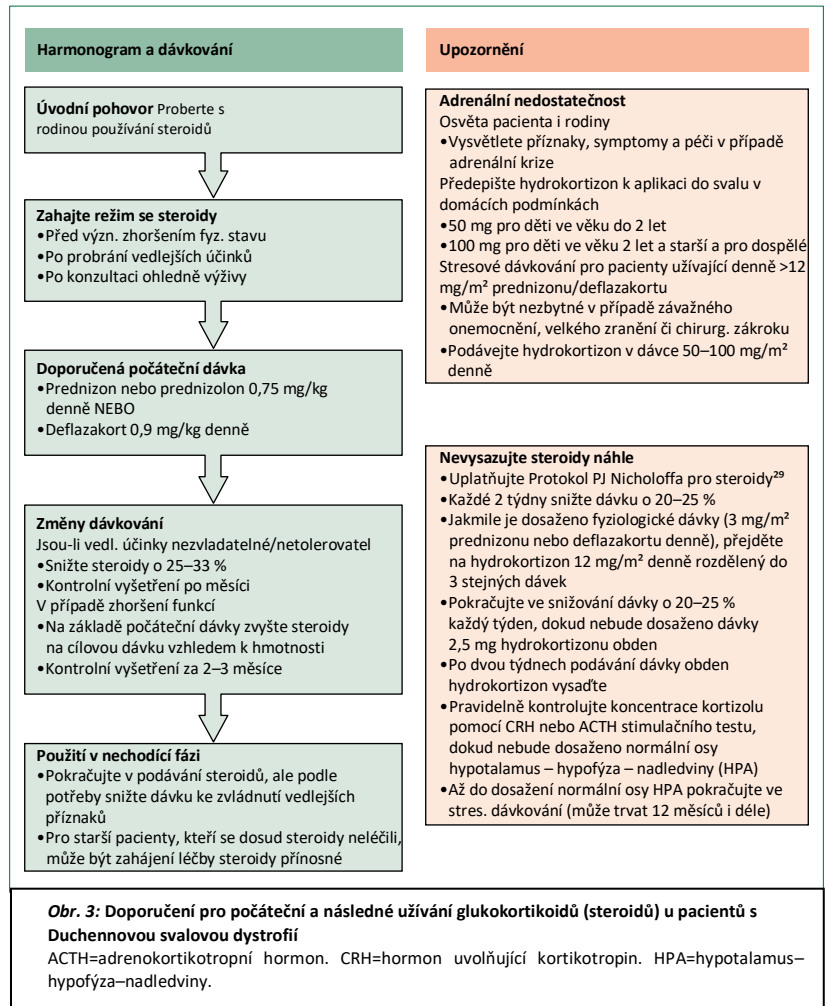
Po stanovení diagnózy vykonává specialista na nervosvalová onemocnění funkci hlavního lékaře, který přebírá veškerou odpovědnost za péči o osobu s DMD a v průběhu pacientova života plní vícero úloh a povinností. (Rámeček 1). Specialista na nervosvalová onemocnění je jedinečným způsobem kvalifikován k tomu, aby pacienty i jejich rodiny provedl čím dál tím komplexnějším technologickým, diagnostickým a terapeutickým systémem současné péče o pacienty s DMD.

### Rámeček 1: Úkoly a povinnosti specialisty na nervosvalová onemocnění při péči o pacienty s Duchennovou svalovou dystrofií

- Vyhodnotit a charakterizovat postupný průběh onemocnění jednotlivých pacientů pomocí ověřených nástrojů hodnocení s cílem stanovit očekávaný klinický průběh onemocnění daného pacienta a poskytnout mu poradenství ohledně prognózy a možných komplikací
- Použít informace z tohoto hodnocení k výběru léčebných intervencí určujících individuální plán léčby, který by naplňoval konkrétní potřeby a cíle každého pacienta i jeho rodiny a zároveň optimalizoval výsledky a kvalitu života definované jednotlivými pacienty i jejich rodinami
- Zapojit do péče konkrétní lékaře, kteří mohou uvést stanovená hodnocení, intervence a léčebný plán do praxe – ideálně v rámci specializované multidisciplinární kliniky pro léčbu DMD, kterou řídí, spravuje a koordinuje specialista na nervosvalová onemocnění; pomoci při péči o nositelky genu včetně kardiologického vyšetření
- Být přímým lékařským poradcem pro pacienty i jejich rodiny při stanovování a přehodnocování individuálních cílů péče v průběhu času a pomáhat jim individualizovat analýzu poměru přínosů a rizik terapeutických intervencí včetně:
  - technologických intervencí pro respirační a kardiologickou péči
  - chirurgických a nechirurgických intervencí, jako je fúze páteře, zvládnání kontraktur a poskytování pomůcek a přístrojů
  - farmakologických intervencí, jako je léčba glukokortikoidy, nově vznikajících typů léčby a účasti pacienta na klinických výzkumných hodnoceních se zkoušenými léky
- Být obhájcem vysoce kvalitní péče o pacienty trpící DMD u patientských institucí a v jejich komunitách, řešit problematiku např. přechodu z péče nabízené klinickými poskytovateli pediatrické péče do péče o dospělé pacienty a poskytování nemocniční péče určené k uspokojení jedinečných zdravotních, fyzických a psychosociálních potřeb jednotlivých pacientů
- Pomoci pacientům i rodinám zvládnout péči na konci života způsobem, který zachová pohodlí, důstojnost a kvalitu života definované jednotlivými pacienty i jejich rodinami

### Vyšetření

Konzistentní a opakovatelná klinická vyšetření nervosvalových funkcí fundovanými odborníky jsou pro péči o pacienty s DMD naprosto zásadní. Vyšetření popsaná v Doporučeních pro péči o pacienty s DMD z roku 2010 zůstávají v platnosti a kliniky by měly využívat sady testů, které jim vyhovují a u nichž chápou klinické opodstatnění. Členové multidisciplinárních týmů musí spolupracovat na optimalizaci konzistentnosti a zamezit nadbytečnému duplikování testů. Doporučená vyšetření jsou uvedena v příloze článku a podrobněji jsou rozebrána v části věnující se rehabilitační péči. Novější studie ukázaly hodnotu minimálních klinicky významných odchylek, prediktivní schopnosti standardizovaných vyšetření funkčního stavu a rozsah optimální odezvy, což potvrdilo význam provádění standardizovaných vyšetření funkčního stavu v průběhu pacientova života.<sup>32–35</sup> Nové vyšetřovací nástroje navíc pomáhají při řízení péče o starší nepohyblivé pacienty, ukazuje se tedy, že je důležité provádět klinické testování po celou dobu života.



### Intervence

Základem léčby DMD stále zůstává fyzioterapie, popsaná v části věnované rehabilitační péči, a léčba pomocí glukokortikoidů. Tyto postupy by měly být používány i poté, co pacient přestane být schopen chůze. Na Obr. 3 je popsáno nasazení a užívání glukokortikoidů.<sup>36</sup> Ukázalo se, že dlouhodobá léčba glukokortikoidy je prospěšná proto, že ke ztrátě schopnosti chůze dochází v pozdějším věku, zůstávají zachovány funkce horních končetin a dýchacího ústrojí a není nutná chirurgická léčba skoliózy.<sup>37</sup> Nedávné studie potvrdily, že je přínosné zahájit léčbu glukokortikoidy již u mladších dětí, než dojde k významnému zhoršení tělesného stavu;<sup>38,39</sup> podrobnější zjištění brzy přinese probíhající hodnocení (ClinicalTrials.gov, identifikátor NCT02167217) zabývající se víkendovým podáváním u chlapců mladších 30 měsíců. Ačkoli přínosy léčby pomocí glukokortikoidů jsou dobře známy, stále panuje nejistota ohledně toho, které z nich jsou nejlepší a v jakých dávkách by měly být podávány.<sup>40</sup> V důsledku této nejistoty se zvyšuje riziko nedostatečné nebo nadměrné léčby, což by mohlo vyvrátit výsledky hodnocení inovativních způsobů léčby. Rozsáhlé studie přirozeného průběhu a kohortní studie potvrzují, že schopnost chůze se ze střední hodnoty 10,0 let u pacientů užívajících kortikosteroidy po dobu méně než jednoho roku prodloužila na průměrnou hodnotu 11,2 let u pacientů užívajících denně prednizon a na 13,9 let u pacientů denně užívajících deflazakort.<sup>41</sup> V několika studiích bylo zjištěno, že účinnost podávání prednizonu pouze o víkendech je stejná jako při každodenním užívání.<sup>41,42</sup> V dvojitě zaslepeném randomizovaném kontrolním hodnocení fáze III bylo porovnáváno podávání deflazakortu v dávce 0,9 mg/kg denně, deflazakortu v dávce 1,2 mg/kg denně, prednizonu v dávce 0,75 mg/kg denně a placebo. Všechny léčebné skupiny vykazovaly v porovnání s placebem větší svalovou sílu a u deflazakortu byl váhový přírůstek nižší než u prednizonu.<sup>14</sup> Poměr přínosů a rizik deflazakortu v porovnání s prednizonem se dále zjišťuje v probíhajícím dvojitě zaslepeném hodnocení.<sup>15</sup>

### Nové možnosti léčby

Seznam léčiv vyvíjených pro léčbu DMD se od vydání Doporučení pro péči z roku 2010 podstatně změnil a úplný soupis hodnocení zabývajících se léčbou DMD se neustále proměňuje. Aktuální informace lze nalézt na stránkách ClinicalTrials.gov a na mezinárodní platformě WHO pro registry klinických hodnocení. DMD představuje vzácné onemocnění a vzhledem k vzrůstajícímu počtu klinických hodnocení je obtížné kapacitu jednotlivých hodnocení naplnit, protože pacientů splňujících kritéria účasti je málo. Dá se očekávat, že nutnost optimalizace zařazování pacientů napomůže iniciativám, které podporují dostatečnou připravenost hodnocení, kupříkladu vytváření registrů, identifikaci měřitek klinicky významných výsledků nebo provádění studií přirozeného průběhu.

V srpnu 2014 udělila Evropská komise podmíněnou registraci účinné látce ataluren pro použití v rámci Evropské unie, což se týká cca

11 % chlapců, u nichž je DMD způsobena terminačním kodonem v dystrofinovém genu.<sup>43,44</sup> V září 2016 americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) ve zrychleném řízení schválil používání eteplirsenu, jenž je zacílen na zhruba 13 % chlapců s mutací dystrofinového genu, u které lze provést přemostění exonu 51.<sup>45</sup> Ataluren a eteplirsen jsou prvními z celé řady léčivých látek, které se zaměřují na specifické mutace a které byly regulačními úřady schváleny. Na vývoji dalších způsobů léčby založených na obnově tvorby dystrofinu se pracuje a u některých z nich již probíhá či brzy započne přezkum ze strany regulačních orgánů.<sup>13</sup> FDA rovněž udělil úplné povolení deflazakortu, který se tak stal prvním glukokortikoidem, jenž je indikován konkrétně pro léčbu DMD.

K dalším kategoriím léčiv, u nichž probíhají hodnocení na léčbu DMD, patří přípravky zaměřené na myostatin, protizánětlivé a antioxidační molekuly, sloučeniny ke snížení fibrózy, léky zlepšující vazodilataci, přípravky pro zlepšení funkce mitochondrií a léky na regulaci tvorby utrofinu.<sup>46</sup> Dokud však nebudou klinické studie dokončeny a tato léčiva nebudou regulačními orgány schválena, nemohou být pacientům s DMD předepsána.

## Rehabilitační péče

DMD se vyznačuje dobře známými vzorci postupné degenerace svalů a svalové slabosti, posturálními kompenzacemi, rizikem postupných kontraktur a deformit a ztrátou funkcí v důsledku nedostatku dystrofinu.<sup>6,7</sup> Při zajištění lepší péče se prodlužuje doba, kdy je pacient s DMD schopen chůze,<sup>47</sup> klesá prevalence závažných kontraktur a deformit, mj. skoliózy,<sup>37</sup> a díky lepšímu funkčnímu stavu je pacient schopen se déle zapojovat ve všech oblastech běžného života.<sup>47,48</sup> Mezi rehabilitační personál řadíme lékaře, fyzioterapeuty, ergoterapeuty, logopedy, ortotiky a poskytovatele zdravotnických prostředků k dlouhodobému používání. V Rámečku 2 a v příloze jsou shrnuta doporučená vyšetření a zákroky. Pro zajištění správné rehabilitační péče je třeba důkladně znát patologii, patokineziologii a přirozený průběh DMD i progresi onemocnění. Zdravotníci by vždy měli zvážit cíle a životní styl daného pacienta, aby mohli optimalizovat kvalitu jeho života po celou dobu jeho trvání.<sup>7</sup> Vyšetření a předběžný plán péče se musí již od diagnózy onemocnění zaměřit na všechny oblasti Mezinárodní klasifikace funkčních schopností, disability a zdraví (ICF), aby bylo možné minimalizovat kontraktury, deformity, ztrátu funkcí, narušení celistvosti kůže, bolesti a špatný kardiopulmonální stav.

## Vyšetření

Při multidisciplinárním rehabilitačním vyšetření se měří pasivní rozsahy pohybu, extenzibilita svalů, držení těla a napřímení páteře, síla a hodnoty se funkce a zapojení do všech běžných denních činností (viz Rámeček 2; příloha).<sup>7,32–35,49–59</sup> Při specializovaných vyšetřeních se analyzují pohybové vzorce a provádějí se standardní hodnocení pro vyšetření DMD a jiných nervosvalových onemocnění.<sup>32,33,60</sup> K základním klinickým hodnocením funkcí, které by měly být prováděny každých šest měsíců po dobu, kdy je pacient schopen chůze, patří vyšetření North Star Ambulatory Assessment (NSAA) a časové funkční testy.<sup>32–35,50,54–56,61</sup> Vyšetření NSAA a časové funkční testy mají vysokou validitu a spolehlivost a vyznačují se dobrou korelací mezi jednotlivými testy v průběhu času, minimem klinicky významných rozdílů a možností předpovídání změn motorických funkcí, které je důležité z hlediska sledování progresu onemocnění a zvážení nových a vyvíjených způsobů léčby.<sup>32–35,55,56,62</sup> Zjištěním testovacích rozsahů s optimální odezvou lze zlepšit možnost predikce, například při 6minutovém testu chůze, kdy lze díky pochopení vzájemných vztahů mezi věkem, výchozí vzdáleností a genetikou zlepšit koncepci výzkumu a informovat pracovníky odpovědné za klinickou péči.<sup>35,63–66</sup> Funkční změny by měly být v klinickém prostředí předpovídány vždy s přihlédnutím k pacientovým schopnostem a omezením vyplývajícím z vyšetření při fyzické zátěži, ke genetickým vlastnostem a k potenciálním interakcím s muskuloskeletálními poruchami, např. kontrakturami.<sup>66,67</sup> Testy sloužící k predikci dalších změn lze využít pro lepší zaměření aktivní péče, např. pro intervence zacílené na konkrétní poruchu nebo pro zjištění budoucí potřeby konkrétních zdravotnických prostředků. Konkrétně u pacientů ve věku do sedmi let bývají nejpřínosnější 6minutový test chůze a časové funkční testy. U pacientů starších sedmi let platí, že pokud při 6minutovém testu chůze ujdou méně než 325 m, vstát jim trvá déle než 30 s, čas k vystoupení čtyř schodů je delší než 8 s, čas k ujití či uběhnutí 10 metrů je delší než 10–12 s a střední linearizovaná hodnota vyšetření NSAA je 34 či méně (hrubé skóre devět), pak u nich v průběhu dalších 12 měsíců dojde k závažnějšímu zhoršení schopnosti chůze.<sup>35,68</sup> Vyšetření funkcí zahrnuje i zhodnocení schopnosti vykonávání běžných denních činností a potřeby adaptivních pomůcek či podpůrných technologií. Kvalitu života lze rovněž hodnotit pomocí různých nástrojů.<sup>69–72</sup>

Stále častější využívání standardizovaných testů na DMD u kojenců a mladších dětí je vhodné, protože je nově možné díky novorozeneckému screeningu onemocnění včas diagnostikovat a objevují se způsoby léčby, které mohou být nejúčinnější, pokud jsou využity v raném dětství (viz příloha). Škála vývoje kojenců podle Bayleyové (Bayley-III) a škála mentálního vývoje podle Griffithsové (Griffiths Mental Development Scales) hodnotí rychlost vývoje u dětí a mohou včas upozornit na opožděný vývoj u dětí s DMD.<sup>49,50,73</sup> Pomocí upravené škály NSAA je možné testovat děti již od věku tří let.<sup>51,74</sup> Ve věku 4–8 let jsou klinicky významným způsobem měření stavu kinematické parametry kyčle při chůzi.<sup>75</sup> K dalším způsobům měření antigravitační funkce, které jsou v případě DMD považovány za ověřovací, patří Alberta škála dětská motorická škála (Alberta Infant Motor Scale), rozšířená Hammersmithova funkční motorická škála (Hammersmith Functional Motor Scale Expanded) nebo měření hrubých motorických funkcí (Gross Motor Function Measure).<sup>49,61,76</sup> Hodnocení schopnosti učení, pozornosti a smyslového zpracování a případná intervence by měly být zahájeny v útlém věku.<sup>77,78</sup> U starších nechodících pacientů se dá potenciální změna v nadcházejícím roce či dvou předpovědět pomocí Brookovy škály pro horní končetiny (Brooke Upper Extremity Scale), škály Egen Klassifikation, flexe v lokti a síly stisku.<sup>57,79,80</sup> V současné době je možné testovat i pomocí hodnocení dosažitelného prostoru<sup>52,81</sup> a funkce horní končetiny (provedení testu horní končetiny).<sup>51,53,58</sup>

Doporučuje se, aby konkrétní kliniky vždy používaly stejná funkční měření, aby bylo možné sledovat změny v průběhu času a v případě potřeby doplnit nové způsoby hodnocení. Vyšetření rehabilitačním specialistou by se mělo dle doporučení provádět alespoň jednou za 4–6 měsíců v průběhu celého života. V případě klinických pochybností, změny stavu nebo jiných důvodů by měla být vyšetření prováděna častěji.

## Intervence

V ambulantním a školním prostředí by měla být pacientům poskytována přímá fyzioterapeutická, ergoterapeutická a logopedická léčba. Tato péče by měla pokračovat i během dospělosti a měla by být doplněna o léčbu poskytovanou při hospitalizacích a v domácím prostředí (viz Rámeček 2; příloha).

Cílem péče zaměřené na extenzibilitu svalů a mobilitu kloubů je předcházet kontrakturám a deformitám nebo je minimalizovat (viz Rámeček 2). V důsledku neschopnosti pohybu kloubu v celém rozsahu, chronického statického polohování, svalové nerovnováhy v oblasti kloubu a fibrotických změn ve svalech se extenzibilita svalů snižuje a vznikají kloubní kontraktury.<sup>7</sup> Omezené dýchání a fibróza mezižeberních svalů snižují mobilitu hrudní stěny. Při zachování pasivních rozsahů pohybu, extenzibility svalů, mobility hrudní stěny a symetrie je možné optimalizovat pohybové a funkční polohování, zachovat schopnost chůze, předejít pevným kontrakturám a deformitám, optimalizovat dýchací funkci a udržet celistvost kůže.<sup>7</sup> Péče o muskuloskeletální aparát vyžaduje práci celého týmu, do níž se zapojují odborníci na nervosvalovou problematiku, fyzioterapeuti, ergoterapeuti, rehabilitační lékaři, ortotici a ortopedové-chirurgové.

Pro prevenci kontraktur je třeba provádět každý den pasivní protahování kloubů, svalů a měkkých tkání, u nichž hrozí zatuhnutí; podporovat pohyblivost snižováním vlivu gravitace a optimalizací biomechanických vlastností, což umožní aktivnější pohyb; používat techniky manuální terapie a zajistit dlouhodobé protažení měkkých tkání; a zajistit optimální polohování, mj. používáním na míru upravených dlah, ortotických pomůcek, kompenzačních pomůcek umožňujících stání, sériového sádrování a komponentů umožňujících nastavení individuálního sedu nebo polohování u pomůcek pro zachování mobility.<sup>7,82</sup> Před ztrátou pasivních rozsahů pohybu by měl být pod vedením fyzioterapeutů a ergoterapeutů zahájen režim každodenního preventivního protahování v domácím prostředí.<sup>83</sup> Protahování se doporučuje pro části těla, u nichž je známo riziko vzniku kontraktur nebo deformit (Rámeček 2). S pravidelným protahováním kotníků, kolen a kyčlí by se mělo začít brzy po stanovení diagnózy a mělo by se v něm pokračovat až do dospělosti. Po ztrátě schopnosti chůze je velmi důležité protahování horních končetin.<sup>7</sup>

V příloze je uveden přehled doporučení pro péči, který zahrnuje různé podpůrné prostředky a pomůcky pro zachování mobility, mj. ortézy na chodidlo a kotník, ortézy zpevňující koleno, kotník a chodidlo, sériové sádrování, kompenzační pomůcky umožňující stání a ruční i elektrické invalidní vozíky.<sup>7</sup> Místo ortéz zpevňujících koleno, kotník a chodidlo se nyní často pro podporu mobility vestoje využívají elektrické vozíky, které umožňují jízdu ve vzpřímené poloze. Ortézy zpevňující koleno, kotník a chodidlo mohou být v některých situacích i nadále vhodné, měly by však být pokládány spíše za léčebné, nikoli funkční nástroje, které elektrickou mobilitu nenahrazují, nýbrž doplňují.<sup>84,85</sup> Fyzické funkce mohou navíc optimalizovat i technologické novinky – od jednoduchých zařízení (např. vyvýšené podnosy či nastavitelná brčka) až po vyspělé technologie (např. robotické pomůcky, dálková aktivace přístrojů pomocí technologie Bluetooth, infračervené univerzální ovladače, smartphony, tablety, počítače a moderní přístupové funkce, jako např. aktivace domácích funkcí hlasem). Další možností jsou adaptivní zařízení a úpravy domácího prostředí, např. kladky (zvedáky) pro bezpečný přesun, rampy, schodišťové výtahy, různé pomůcky na koupání nebo stavební úpravy koupelny, speciální postele či matrace a vozidla upravená pro postižené. K dosažení optimální míry nezávislosti a zapojení do každodenních činností mohou přispět osoby, které o pacienta pečují.

Fyzioterapeuti předepisují, sledují a vedou cvičení, která mohou předcházet zbytečně sedavému či imobilnímu životnímu stylu a souvisejícím problémům, jako je společenská izolace či nadváha. Přestože důvody nejsou dostatečně prozkoumány, může však cvičení u dystrofinopatií přispět ke svalové degeneraci, protože může dojít k poškození svalů v důsledku jejich křehké struktury, metabolických abnormalit, abnormálně vysoké hladiny oxidu dusnatého, což vede k ischemii během cvičení a k nižší kapacitě fyzického cvičení.<sup>7,86–89</sup> Pacienti by se proto měli vyvarovat nadměrné svalové aktivity nebo cvičení a vysoce zátěžového nebo silového tréninku.<sup>7,90</sup> Zejména v raných fázích onemocnění se doporučuje provádět aerobní cvičení nebo aktivitu při submaximální intenzitě, vyhnout se však přílišné námaze a dopřát si přiměřený odpočinek.<sup>7</sup> Již od rané chodící fáze se velmi doporučuje časté plavání, jež lze provozovat až do dospělosti.<sup>7</sup> Jako aerobní forma cvičení při submaximální intenzitě se doporučuje jízda na kole,<sup>91,92</sup> v níž lze při využití asistence a robotických pomůcek pokračovat až do dospělého věku. Bezpečnost při fyzické aktivitě lze podpořit vhodnými adaptivními pomůckami a podpůrnými technologiemi.

### Rámeček 2: Rehabilitační vyšetření a intervence ve všech stadiích onemocnění u pacientů s Duchennovou svalovou dystrofií

#### Vyšetření

Multidisciplinární rehabilitační vyšetření každých šest měsíců, v případě pochybností, změny stavu nebo jiných důvodů i častěji (viz příloha)

#### Intervence

##### Přímá léčba

Přímá léčebná péče poskytovaná po celou dobu pacientova života fyzioterapeuty, ergoterapeuty a logopedy a upravená podle speciálních potřeb pacienta, stadia onemocnění, odezvy na léčbu a snášenlivosti.

##### Prevence kontraktur a deformit

- Preventivní protahování v domácím prostředí prováděné 4–6krát týdně; pravidelné protahování v oblasti kotníků, kolen a kyčlí; později, pokud je to nutné na základě provedeného vyšetření, protahování zápěstí, rukou a šije
- Protahování oblastí, u nichž je známo riziko vzniku kontraktur a deformit\* a u nichž je potřeba protahování zjištěna při vyšetření
- Ortotické intervence, dlahování, sádrování, polohování a pomůcky:
  - ortézy AFO pro protahování v noci – bývají nejlépe snášeny, pokud začínou být používány preventivně v mladším věku
  - ortézy AFO pro protahování a polohování během dne v nechodících fázích
  - dlahy na zápěstí nebo ruku pro protahování dlouhých flexorů/extenzorů zápěstí a prstů – zpravidla v nechodících fázích
  - sériové sádrování – v chodících i nechodících fázích
  - pasivní/elektrické kompenzační pomůcky umožňující stání – pokud je obtížné udržet správné napřimení při stání a pokud kontraktury nejsou natolik závažné, aby znemožňovaly polohování nebo působily nepříjemně
  - ortézy KAFO fixující kolenní klouby – možnost pro pozdní chodící fázi a nechodící fáze
  - zobrazit manuální či elektrické vozíky s možností úpravy polohy (pevný sedák, pevná opěra zad, podpěry v oblasti kyčlí, boční podpěry trupu, adduktory a opěrka hlavy)
- elektrické komponenty umožňující polohování na elektrických vozících (sklon, sklopení, zdvihací područky, opora při stání, nastavitelná výška sedáku)

##### Cvičení a aktivita

pravidelná aerobní aktivita nebo cvičení při submaximální intenzitě (např. plavání nebo jízda na kole), příp. s asistencí, neprovádění výstředních a vysoce zátěžových cvičení, kontrola pro zamezení přílišné námazy, respektování potřeby odpočinku a zachování energie, obezřetnost v souvislosti s možnou sníženou kardiorepirační kapacitou při cvičení a rizikem poranění svalů i v případě, že jsou z klinického hlediska v pořádku

##### Prevence a léčba pádů a zlomenin

- minimalizace rizika pádu ve všech druzích prostředí
- fyzioterapeutická podpora ortopedů při rychlém týmovém řešení zlomenin dlouhých kostí a poskytování související rehabilitační péče za účelem zachování schopnosti chůze, příp. schopnosti stání s oporou

##### Zvládání rozdílů ve schopnosti učení, udržení pozornosti a smyslového zpracovávání

péče ve spolupráci s týmem na základě potřeb a vyšetření

##### Podpůrné technologie a adaptivní pomůcky

plánování a výuka s hodnocením, předešání, zaškolení, nápomoc při získávání finančních prostředků

##### Zapojení do běžných činností

podpora zapojení do všech oblastí života ve všech stadiích onemocnění

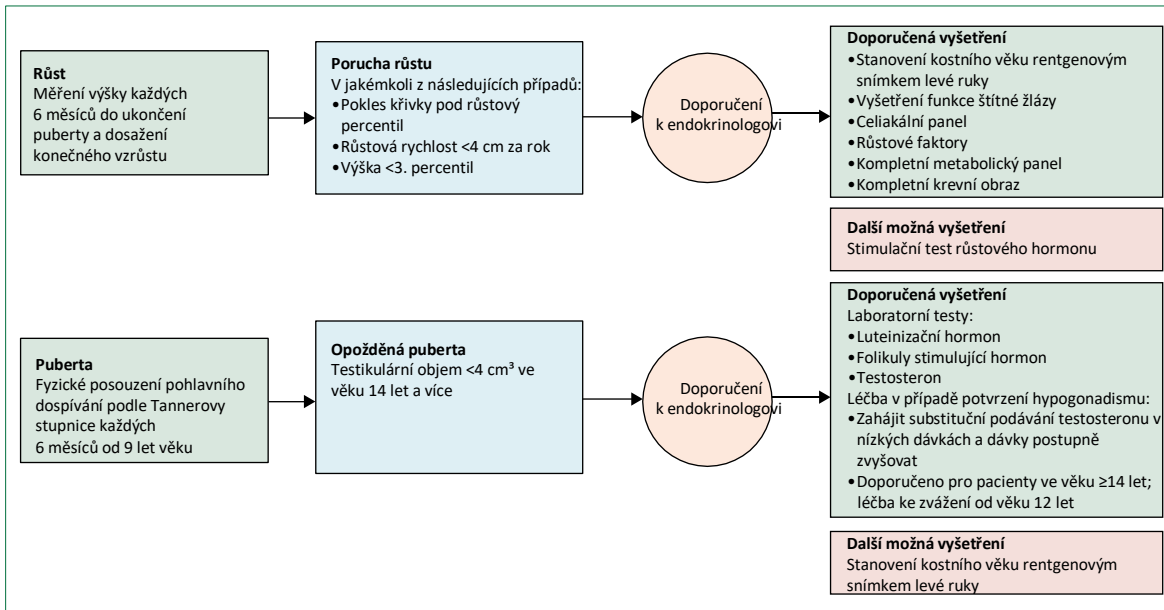
##### Prevence a zvládání bolesti

prevence bolesti a její komplexní zvládání podle potřeby po dobu celého života

AFO=ortézy na chodidlo a kotník. KAFO=ortézy zpevňující koleno, kotník a chodidlo. \*K oblastem, v nichž zpravidla hrozí vznik kontraktur a deformit, patří flexory kyčelních kloubů, iliotiibiální trakt, kolenní šlachy, flexory chodidel, chodidlové fascie, flexory lokte, pronátory předloktí, dlouhé flexory a extenzory zápěstí a prstů ruky, lumbrikální svaly a cervikální extenzory; izolovaná kloubní kontraktura do kyčelní a kolenní flexe a flexe chodidla, vbočené postavení zadní či přední části chodidla, loketní flexe, flexe nebo extenze zápěstí, klouby na prstech ruky; dále pak deformity páteře a hrudní stěny, mj. skolióza, nadměrná kyfóza nebo lordóza a snížená mobilita hrudní stěny.



U pacientů všech věkových kategorií je třeba sledovat míru bolesti a řešit ji.<sup>7,59,93</sup> Intervence by měl řešit celý tým zdravotníků, mj. pomocí fyzioterapie, posturálních korekcí, ortotických intervencí a dlahování, úprav invalidního vozíku a lůžka umožňujících nezávislé přenášení váhy, změny polohy a snižování tlaku, a farmakologické léčby. V případě bolesti zad, zejména v souvislosti s léčbou glukokortikoidy, by mělo být co nejdříve provedeno vyšetření zaměřené na případné fraktury obratlů.<sup>7</sup> Možnosti prevence fraktur a péče o ně jsou podrobněji popsány ve 2. části tohoto přehledového článku.



Obr. 4: Vyšetření a intervence v případě poruchy růstu a opožděné puberty u pacientů s Duchennovou svalovou dystrofií

## Endokrinologická péče

U pacientů s DMD se léčí endokrinologické obtíže, k nimž patří porucha růstu, opožděná puberta a adrenální nedostatečnost. Cílem endokrinologické péče je sledovat růst a vývoj pacienta, zjistit a diagnostikovat nedostatečnou tvorbu hormonů, v nezbytných případech poskytovat substituční hormonální léčbu a zamezit životu nebezpečné adrenální krizi. Této problematice se sice věnovalo několik odborných článků a referátů,<sup>94–96</sup> ale údajů pojednávajících o bezpečnosti a účinnosti léčby pacientů s DMD pomocí růstového hormonu a testosteronu je velmi málo. Níže uvedená doporučení pro péči jsou založena na důkazech a zkušenostech vyplývajících z používání těchto typů léčby při jiných onemocněních a pro DMD byly patřičně upraveny (Obr. 4).

## Růst

Porucha lineárního růstu je u osob s DMD běžná a zhoršuje ji léčba pomocí glukokortikoidů.<sup>39,97</sup> Lineární růst by měl být hodnocen každých šest měsíců až do ukončení puberty a dosažení konečného vzrůstu. U chodících pacientů je nejvhodnějším měřítkem výška vestoje. Výška by měla být zanášena do grafu a pravidelně porovnávána se standardní růstovou křivkou. Ve fázi, kdy jsou pacienti schopni chůze, by se také mělo začít pravidelně měřit jejich výšku i jiným způsobem než vestoje, aby bylo možné výšku přesněji porovnávat, až pacienti schopnost chůze ztratí. U nechodících dětí se vzrůst měří podle rozpětí paží, délky loketní kosti, délky holenní kosti, výšky kolene a segmentálně měřené délky vleže.<sup>98</sup> Žádná z těchto metod však nebyla u populace pacientů s DMD ověřena a k jejich používání je třeba speciálního zaškolení či zvláštních pomůcek. Doporučujeme, aby si každé zařízení zvolilo a používalo způsob měření, který v daném klinickém prostředí funguje nejlépe.

Pokles růstové křivky, který se projevuje trajektorií křivky pod výškový percentil nebo růstovou rychlostí menší než 4 cm za rok, poukazuje na poruchu lineárního růstu a pacienta je třeba doporučit k endokrinologovi. Toto doporučení by měli dostat i všichni pacienti, kteří růstem nedosahují na třetí percentil, a to bez ohledu na trajektorii růstu. Při vyšetřování poruchy lineárního růstu by se měly provést standardní screeningové testy, při nichž se zjistí hladiny hormonů endokrinních žláz či jiné abnormální hodnoty související s poruchami růstu. Existuje jen malé množství údajů hodnotících bezpečnost a účinnost rekombinantního lidského růstového hormonu v populaci pacientů s DMD. Jedna retrospektivní studie zaznamenala krátkodobé výhody spojené s růstovou rychlostí, někteří chlapci s DMD ovšem trpěli takovými vedlejšími účinky jako nitrolební hypertenzí, intolerancí glukózy a zhoršením skoliózy.<sup>99</sup> Žádná z publikovaných studií rekombinantního lidského růstového hormonu nesledovala pacienty až do jejich konečného vzrůstu a žádná ze studií nebyla dostatečně rozsáhlá,

aby bylo možné spolehlivě stanovit, zda má léčba rekombinantním lidským růstovým hormonem negativní vliv na fungování svalů nebo jiné nežádoucí účinky. Kromě toho vznikly teoretické obavy, že vysoká postava může v případě DMD negativně ovlivňovat fungování svalů.<sup>100,101</sup> Dokud nebude k dispozici více důkazů, rutinní používání rekombinantního lidského růstového hormonu k léčbě poruch růstu spojených s DMD se nedoporučuje. Rozhodnutí o léčbě rekombinantním lidským růstovým hormonem by proto vždy mělo být založeno na důkladném zvážení potenciálních rizik a přínosů léčby. Tato léčba by měla být pokud možno vyhrazena jedincům s abnormálními výsledky stimulačního testu růstovým hormonem.

### Puberta

Opožděná puberta v důsledku hypogonadismu představuje potenciální komplikaci spojenou s léčbou glukokortikoidy a může mít nepříznivý vliv na psychologický stav pacienta a zhoršovat kvalitu jeho života. Absence pubertálního vývoje do 14 let věku vyžaduje rychlé doporučení pacienta k endokrinologovi. U jedinců s průkaznou opožděnou pubertou by měly být k potvrzení diagnózy hypogonadismu provedeny biochemické testy s použitím odpovídajících pediatrických nebo vysoce citlivých testů. Měla by rovněž být zvážena možnost provedení radiografického zobrazení levé ruky k určení kostního věku.

U pacientů nad 14 let věku s potvrzenou diagnózou hypogonadismu se doporučuje substituční léčba testosteronem, kterou lze zvážit i v případě chlapců nad 12 let věku v případě absence pubertálního vývoje. Ačkoli se užíváním testosteronu u chlapců s DMD nezabývala žádná klinická hodnocení, je považováno za standard v léčbě patologicky opožděné puberty u pediatrických pacientů a je doporučováno pro léčbu hypogonadismu vyvolaného glukokortikoidy u dospělých mužů.<sup>102</sup> Potenciální kladný vliv testosteronu na emoční a fyzické zdraví obvykle převáží možné vedlejší účinky, mezi které patří změny chování, akné, tělesný zápach, růstový výšvih (spurt) a epifyzální uzávěr. Nedávný retrospektivní přehled zjistil, že testosteron je obecně dobře snášen a je pacienty s DMD a jejich rodinami vnímán jako přínosný.<sup>103</sup>

Ve snaze napodobit normální pubertální vývoj by substituční léčba testosteronem měla být zahájena nízkou dávkou, která se postupně v průběhu několika let bude zvyšovat na hodnoty pro substituční léčbu u dospělých. Je možné použít nitrosvalové nebo topické přípravky. U všech pacientů je třeba koncentrace testosteronu pečlivě sledovat. U léčených jednotlivců je třeba zvážit zhodnocení lipidů, hemoglobinu, hematokritu a krevního cukru. Nepříznivý vliv na funkční stav nebo fungování srdce pacienta by měl lékaře vést ke zvážení přerušení léčby testosteronem nebo snížení dávky.

### Adrenální nedostatečnost

Adrenální nedostatečnost způsobená supresí osy hypotalamus – hypofýza – nadledviny je vzácný, ale život ohrožující stav, který může vzniknout, pokud dojde k náhlému přerušení přísunu glukokortikoidů z důvodu onemocnění nebo přerušení léčby.<sup>104</sup> Všichni pacienti, kterým jsou předepisovány glukokortikoidy, musí být o známkách, příznacích a zvládnání adrenální krize poučeni a dostat předpis na hydrokortizon pro nitrosvalovou injekci aplikovanou v případě nutnosti v domácím prostředí (50 mg pro děti do dvou let, 100 mg pro děti nebo dospělé od dvou let). V případě závažného onemocnění, velkého zranění nebo chirurgického zákroku u pacientů užívajících více než 12 mg/m<sup>2</sup> prednizonu nebo deflazakortu denně může být rovněž nutné dávkování hydrokortizonu v rozmezí 50–100 mg/m<sup>2</sup> denně. Léčba glukokortikoidy by neměla být přerušena náhle, ale spíše postupně v průběhu několika týdnů až měsíců, aby došlo k regeneraci osy hypotalamus – hypofýza – nadledviny.<sup>105</sup> Správným přístupem k vysazování glukokortikoidů (steroidů) je Protokol PJ Nicholoffa (Obr. 3).<sup>36</sup>

### Gastrointestinální a nutriční péče

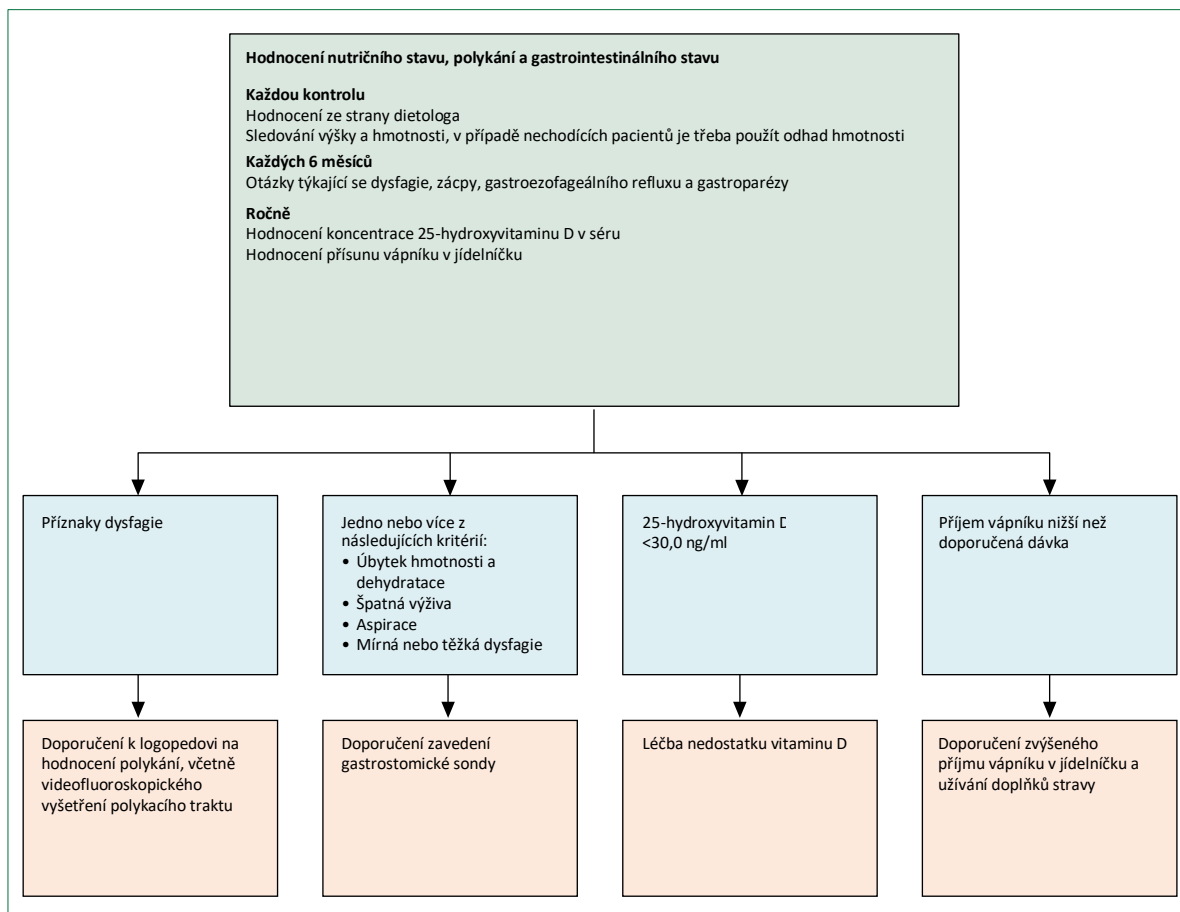
Pacienti s DMD často trpí gastrointestinálními nebo nutričními komplikacemi, včetně přibývání a ubývání na váze, nevyváženého nebo chudého příjmu živin, nevyváženého příjmu tekutin, a dále nízkou hustotou kostí, poruchami polykání a kontrakcí mandibuly.<sup>106</sup> Faktory, které k těmto obtížím přispívají, zahrnují léčbu glukokortikoidy, snížený výdej energie a imobilitu.<sup>107</sup> Takováto nutriční nerovnováha může negativním způsobem ovlivnit respirační systém, kosterní svalstvo i srdeční soustavu.

Cílem nutriční péče je předcházet nadváze či obezitě a podvýživě či špatné výživě prostřednictvím pravidelných hodnocení růstu a hmotnosti, zaměřuje se rovněž na

propagaci zdravého, vyváženého jídelníčku s optimálním příjmem kalorií, proteinů, tekutin a stopových prvků, zejména vápníku a vitamínu D. Zásadní výzkum v oblasti výživy založený na důkazech a zaměřený konkrétně na pacienty s DMD neexistuje. Nutriční doporučení pro pacienty s DMD jsou proto upravena na základě doporučení pro běžnou populaci. V odborném pečovatelském týmu by měl být dietolog s odpovídajícími zkušenostmi, který by měl pacienta s DMD vyšetřit během každé kontroly počínaje diagnózou. Během období, kdy se očekává přibývání na váze nebo naopak úbytek na váze, by měly být kontroly u výživového specialisty častější. Jedincům, kterým hrozí nadváha, by měl fyzioterapeut navrhnout a zavést bezpečný cvičební program. Logoped posoudí u jednotlivých pacientů riziko dysfagie. Gastroenterolog poskytne konzultace ke zvládnání zácpy, gastroezofageálního refluxu a střešní motility a v případech, kdy je to nutné, zavedení gastrostomické sondy. Obr. 5 představuje přehled doporučovaných gastrointestinálních a nutričních hodnocení a zákroků.

### Nutriční hodnocení a plánování

Během každé kontroly by dietolog měl posoudit nutriční stav pacienta, zaznamenat jeho hmotnost a výšku a vytvořit konkrétní výživový plán. Dobrý nutriční stav je definován jako hmotnost k tělesné délce nebo index tělesné hmotnosti (BMI) k věku, který je v rozmezí desátého a osmdesátého pátého percentilu standardních růstových tabulek. Pokud není možné BMI spočítat, vzhledem k nemožnosti změřit výšku, je třeba použít jako ukazatel percentil hmotnosti ve vztahu k věku. Pacienti s DMD mají změněnou stavbu těla, a proto používání standardních růstových tabulek není optimální.



Obr. 5. Vyšetření a intervence v oblasti výživy, polykání a zvládnání gastrointestinálního stavu u pacientů s Duchennovou svalovou dystrofií

Pacienti i jejich rodinní příslušníci by měli mít zdravý a vyvážený jídelníček doporučený v aktuálním dokumentu Výživová doporučení v USA (Dietary Guidelines for Americans).<sup>108</sup> Důraz by měl být kladen na odpovídající příjem tekutin k prevenci dehydratace, která zvyšuje riziko zácpy a renální dysfunkce.<sup>109</sup> Rámeček 3 uvádí obecný výživový plán pro pacienty s DMD.<sup>110</sup>

Sledování zdraví kostí vyžaduje každoroční zhodnocení příjmu vápníku v jídelníčku a koncentrace 25-hydroxyvitaminu D v séru. Pokud je příjem vápníku nižší než doporučená dávka pro daný věk, nebo pokud koncentrace 25-hydroxyvitaminu D v séru poklesne pod 30 ng/ml, měl by být zajištěn odpovídající příjem a užívání doplňků stravy v souladu s doporučeními Ústavu pro medicínu (Institute of Medicine).<sup>114</sup> Podrobnosti jsou uvedeny v části o kostním zdraví a zvládnání osteoporózy ve 2. části tohoto přehledového článku.

### Výživová rizika spojená konkrétně s DMD

Pacienti s DMD jsou v raném věku vystaveni riziku nadváhy nebo obezity, ale s přechodem do dospělosti se u nich zvyšuje riziko podvýživy a špatné výživy (viz příloha).<sup>115,116</sup> V raném dětství zvyšuje léčba glukokortikoidy

riziko nadváhy nebo obezity vzhledem ke zvýšené chuti k jídlu a vyššímu příjmu kalorií a zadržování sodíku a tekutin. Ztráta schopnosti chůze vede ke snížení aktivity, což je spojeno se snížením nároků na příjem kalorií a zvyšuje riziko nadváhy nebo obezity. K řešení těchto rizik by měl lékař sestavit výživový plán zahrnující konkrétní doporučení na příjem kalorií, bílkovin, stopových prvků a tekutin (Rámeček 3). Potřeba kalorií je odhadována na základě výpočtu výdeje energie upraveného podle úrovně aktivity (Rámeček 3). Zdravé stravovací návyky v souladu s doporučeními pro prevenci obezity vydanými Výborem pro výživu Americké akademie pediatriů (American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition) by měla dodržovat celá rodina (viz příloha).<sup>117</sup> Pokud dojde k nadměrnému přibývání na váze, je třeba vytvořit plán pro zvládnutí této situace zahrnující jak jídelníček, tak fyzickou aktivitu.

Porucha polykání (dysfagie) je u pacientů s DMD běžná a často progresivní. Předběžná hodnocení dysfagie jsou důležitá a měla by být prováděna pravidelně.<sup>118</sup> Screeningové otázky by se měly zaměřit na vnímané potíže při polykání tekutin a tuhé stravy, pocit uváznutí jídla v krku, čas potřebný ke konzumaci průměrného jídla a vliv jídla na kvalitu života.<sup>119</sup>

#### Rámeček 3: Obecný výživový plán

Tento obecný výživový plán, který je vytvořen na základě doporučení pro zdravou populaci a není zacílen konkrétně na pacienty s DMD, poskytuje způsoby hodnocení požadavků na energetickou hodnotu, bílkoviny, tekutiny a stopové prvky na základě referenčních příjmů. Pro zajištění každodenních výživových potřeb a minimalizaci rizika vzniku chronických onemocnění by dospělí měli 45–65 % celkových kalorií získávat ze sacharidů, 20–35 % z tuků a 10–35 % z bílkovin. Přijatelná rozmezí pro děti jsou podobná jako u dospělých, s výjimkou batolat a mladších dětí, které v jídelníčku potřebují o něco vyšší podíl tuků.<sup>110</sup>

#### Celkový kalorický příjem

Celkový kalorický příjem je založen na celkovém výdeji energie, který se rovná klidovému energetickému výdeji (REE) vynásobenému faktorem fyzické aktivity.

Nejpřesnější hodnotu REE poskytuje měření pomocí nepřímé kalorimetrie, ale REE lze také u chodících chlapců s DMD léčených steroidy (ve věku 10–17 let) odhadnout pomocí Schofieldovy rovnice (REE [kilokalorie] = [17,7 × hmotnost v kg + 657] × 4,182/1 000).<sup>111</sup> Vzhledem ke snižování fyzické aktivity spojené se ztrátou schopnosti chůze může kalorický příjem podstatně klesnout, a hodnota REE tak může být dokonce i nižší než REE v období před ztrátou schopnosti chůze.

Faktory fyzické aktivity u chlapců ve věku 3–18 let jsou následující: sedavý (1,00), málo aktivní (1,13), aktivní (1,26) a velmi aktivní (1,42).

Vypočítaný energetický nebo kalorický příjem je třeba snížit, pokud původní energetické nebo kalorické doporučení nevede k udržení hmotnosti nebo jejímu snížení. Pokud je cílem zvýšení hmotnosti pacienta, je třeba vypočítaný energetický nebo kalorický příjem zvýšit.

#### Bílkoviny

Doporučená denní dávka bílkovin pro chlapce a muže se liší v závislosti na věku: pro děti ve věku 4–13 let je doporučená dávka 0,95 g/kg tělesné hmotnosti, pro skupinu ve věku 14–18 let činí doporučená dávka 0,85 g/kg denně a pro muže starší 19 let je to 0,80 g/kg denně.

#### Tekutiny

Doporučený příjem tekutin (celkový objem nápojů včetně vody) je založen na hmotnosti nebo věku.

Na základě hmotnosti se doporučuje podle Holliday–Segarova vzorce<sup>112</sup> 100 ml/kg tělesné hmotnosti pro děti do 10 kg, 1 000 ml + 50 ml na každý kilogram nad 10 kg pro děti od 10 do 20 kg a 1 500 ml + 20 ml na každý kilogram nad 20 kg pro děti a dospělé nad 20 kg.

Na základě věku činí denní referenční příjem 1,2 l (cca 5 hrnků) u chlapců a děvčat ve věku 4–8 let; 1,8 l (cca 8 hrnků) u chlapců ve věku 9–13 let; 2,6 l (cca 11 hrnků) u chlapců ve věku 14–18 let a 3,0 l (cca 13 hrnků) u mužů starších 19 let.

#### Stopové prvky

Měl by být dodržován doporučený příjem podle věku<sup>113</sup> s výjimkou nedostatku vitamínu D, který je definován jako hodnota 25-hydroxyvitaminu D nižší než 30,0 ng/ml. Pokud je kalorický příjem nízký, je nutný multivitaminový nebo minerální doplněk stravy.

### Strategie pro vyhledávání a kritéria výběru

V databázích Medline, Embase, Web of Science a Cochrane Library jsme vyhledali recenzované články v angličtině, které byly publikovány od 1. ledna 2006 do 30. září 2013 a týkaly se osmi původních témat a které byly publikovány od 1. ledna 1990 do 30. září a týkaly se tří nových témat. V literatuře jsme vyhledávali pomocí klíčových výrazů „Duchenne“ nebo „muscular dystrophy“, případně obou v kombinaci s jedním ze 626 vyhledávacích výrazů (viz příloha). Toto vyhledávání poté, co byly odstraněny vícekrát se vyskytující položky, identifikovalo 1 215 článků. Z dalšího zkoumání byly vyřazeny přehledy, meta-analýzy, případové série, případové zprávy, studie na zvířatech a články týkající se nesouvisajících onemocnění nebo Beckerovy svalové dystrofie. Ze zbývajících 672 článků řídicí výbor přezkoumal 430 článků, které byly pro aktualizaci Doporučení pro péči potenciálně relevantní. Členové řídicího výboru klasifikovali každý z nich pomocí následujících kritérií: (1) konzistentní se stávajícími Doporučeními pro péči, (2) v rozporu se stávajícími Doporučeními pro péči, (3) nutná aktualizace Doporučení pro péči nebo (4) předkládá nadějný výzkum. Články, ze kterých vyplývala nutnost aktualizace, byly použity k vytvoření klinických scénářů v souladu s metodou vhodnosti RAND/UCLA Appropriateness Method. Specialisté na jednotlivá témata s pomocí RTI International také průběžně při tvorbě textu aktualizovali odkazy. Před zveřejněním bylo vyhledávání aktualizováno a byly vyhledány články zveřejněné mezi 1. říjnem 2013 a 31. červencem 2017. Výsledkem tohoto vyhledávání bylo 880 článků. Předsedové výborů přezkoumali 115 článků potenciálně relevantních pro Doporučení pro péči a odpovídajícím způsobem aktualizovali text a odkazy.

Pokud pacient odpoví na screeningové otázky kladně, měl by být ke konzultaci přizván logoped a provést komplexní hodnocení včetně videofluoroskopického vyšetření polykacího traktu.<sup>120</sup>

Pacienti často neúmyslně ubývají na váze před objevením klinických příznaků dysfagie a během jejich objevení. V důsledku problémů s polykáním a postupu jejich onemocnění se hodnota jejich BMI nebo váhový percentil mohou snížit z hodnot odpovídající nadváze nebo obezitě k normálním hodnotám nebo k hodnotám odpovídajícím podváze. Doporučení pro péči zaměřená na prevenci rizika podváhy nebo podvýživy během této přechodné fáze jsou uvedena v příloze.

Včasná a průběžná diskuse o výživě gastrostomickou sondou mohou usnadnit včasný zákrok v momentě jeho klinické indikace. Rodina a pečovatelský tým by měly v okamžiku, kdy postupující slabost znemožňuje samostatné krmení a polykání, považovat zavedení gastrostomické sondy za nutný a pozitivní zákrok. Indikace pro zavedení žaludeční sondy zahrnují podvýživu, kterou se nedaří zvládnout zlepšením kalorického příjmu ústy, diagnózu střední nebo těžké dysfagie a neschopnost zajistit odpovídající hydrataci. Krmení gastrostomickou sondou vede ke stabilizaci nebo zlepšení výživového stavu podvyživených pacientů s DMD.<sup>121</sup> Hodnocení přínosu krmení gastrostomickou sondou je třeba provést v kontextu respiračních, srdečních a anesteziologických rizik zákroku.

### Běžné gastrointestinální problémy

Velmi častou komplikací DMD je zácpa.<sup>122</sup> Rizikové faktory zahrnují zpomalenou pasáž tlustým střevem, nepohyblivost, slabé břišní svalstvo a dehydrataci (Rámeček 3). Může být nutná každodenní léčba osmotickými laxativy jako polyethylenglykol, oxid hořečnatý nebo laktulóza. Pokud se vyskytuje fekální impakce, může být užitečný klystýr.

U DMD patří k rizikovým faktorům vzniku gastroezofageálního refluxu ezofageální dysmotilita, zpomalené vyprazdňování žaludku, léčba glukokortikoidy a skolióza.<sup>123</sup> Léčba gastroezofageálního refluxu spočívá v supresi žaludečních kyselin při použití antagonistů histaminových H2 receptorů, jako je ranitidin, nebo inhibitorů protonové pumpy, jako jsou lansoprazol nebo omeprazol. Přínosy inhibitorů protonové pumpy musí být vyváženy ve srovnání s potenciálními riziky, včetně vyššího výskytu onemocnění komunitní pneumonií, chronického onemocnění ledvin a zlomenin kostí.<sup>124,125</sup> Výživová opatření zahrnují podávání menších a častějších porcí a snížení příjmu tuků ve stravě.

Jak u pacientů s DMD postupuje oslabování kosterního svalstva, může se objevit zpomalení vyprazdňování žaludku (gastroparéza),<sup>123</sup> které může vést k postprandiální bolesti břicha, nevolnosti, zvracení, brzkému pocitu sytosti a ztrátě chuti k jídlu. Rychlost vyprazdňování žaludku lze posoudit při použití scintigrafického vyšetření. Možnosti léčby zahrnují změny jídelníčku, farmakologickou léčbu a postpylorické krmení gastrojejunální sondou.

### Závěry a směřování do budoucna

V první části této trojdílné aktualizace Doporučení pro péči o pacienty s DMD jsme předložili pokyny k diagnóze a zvládnutí nervosvalového stavu, rehabilitace, endokrinního a gastrointestinálního stavu. Hlavní součástí nových doporučení pro péči jsou pokyny k péči o nositelky genu DMD a přehled nových molekulárních a genetických možností léčby, postupy v rehabilitačním hodnocení a vzniku pokročilých, technologiemi podporovaných rehabilitačních přístupů, nové pokyny k endokrinologickým problémům, včetně růstu, puberty a adrenální nedostatečnosti, a nové přístupy k očekávání a zvládnutí výživových komplikací specifických pro DMD, jako je obezita v souvislosti s léčbou glukokortikoidy a ztrátou schopnosti chůze a podvýživa v pokročilých stádiích DMD.

Možnost screeningu novorozenců a očekávaný příchod genetické a molekulární léčby pro DMD znamená, že v budoucnu bude včasnější zahájení léčby ještě důležitější. Optimální načasování nových léčebných metod bude hrát v rozhodování o zavedení

screeningu novorozenců klíčovou roli. Je pravděpodobné, že neinvazivní prenatální testování na DMD bude klinicky dostupné a umožní včasnější odhalení plodů trpících tímto onemocněním u žen bez DMD v rodinné anamnéze.<sup>126</sup>

Začínají být k dispozici nové typy léčby zaměřené na obnovení tvorby dystrofinu, přičemž jsou očekávány další. Objevuje se více dat o nejvhodnějším dávkování glukokortikoidů pro pacienty s DMD.<sup>15</sup> Budoucí doporučení pro péči budou muset posoudit roli nových látek v celkovém zvládnání DMD, zvláště v kontextu prokázaného přínosu dlouhodobé léčby glukokortikoidy. Až bude u některých z těchto nových typů léčby prokázáno, že jsou bezpečné a účinné, bude možné léčbu pacientů s DMD personalizovat díky výběru nejlepší kombinace typů léčby pro každou jednotlivou mutaci. Z hlediska endokrinologické péče je třeba provést randomizovaná kontrolní hodnocení pro lepší pochopení rizik a přínosů růstového hormonu a terapie testosteronem. Je třeba vyjasnit nejlepší indikace, načasování a dávkování.

Dále jsou vyvíjena klinická a funkční hodnocení pro rehabilitační péči v průběhu celé doby života. S vývojem technologií budou nové typy léčby pravděpodobně stále častěji hodnoceny prostřednictvím sledování aktivity společně s měřením nových, klinicky významných biomarkerů.<sup>127</sup> Robotika a další rychlý pokrok v technologiích zvýší nezávislost a účast pacientů a zlepší kvalitu jejich života. Nově vznikající typy léčby, jako například obnovení tvorby dystrofinu, mohou zlepšit

schopnost a bezpečnost cvičení a aktivity. Intervence ze strany fyzioterapeutů, ergoterapeutů, logopedů a ortotiků společně s novými technologiemi přispějí k optimalizaci péče o muskuloskeletální stav a fungování celé soustavy.<sup>128</sup>

Závěrem – pro gastrointestinální a nutriční péči je nutný výzkum v oblasti klidového energetického vývoje (měřeného pomocí nepřímé kalorimetrie) a celkového energetického výdeje (měřeného pomocí dvojitě značené vody) k hodnocení energetického výdeje nebo nutného kilokalorického příjmu u pacientů s DMD. Je třeba lépe porozumět konkrétním výživovým strategiím, jako je potenciální využití jídelníčku obohaceného o proteiny nebo fruktózu, nebo použití doplňků stravy s BCAA (aminokyseliny s rozvětveným řetězcem),<sup>129</sup> a vliv výživového stavu na celkové ukazatele pacienta s DMD (délka života, funkčnost, kvalita života). Je nutný další výzkum v oblasti vývoje růstových tabulek konkrétně pro pacienty s DMD a přesných technik pro stanovení stavby těla u těchto pacientů. Jediné příčiny vedoucí u chlapců s DMD k obezitě by měly být využity k účinnějším strategiím pro prevenci a zvládnání obezity, včetně farmakologických možností. Vývoj bezpečných a účinných doporučení pro fyzickou aktivitu by mohl pozitivním způsobem ovlivnit výživový stav, mobilitu a sociální zapojení pacientů s DMD během celého jejich života.