

Péče o respirační komplikace v pokročilé fázi Duchenneovy svalové dystrofie

doc. MUDr. David Kemlink, Ph.D.

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

Duchenneova svalová dystrofie je progresivní nervosvalové onemocnění vedoucí k generalizované svalové slabosti včetně respiračních svalů s následným oslabením očišťováním dýchacích cest a respiračnímu hyperkapnickému selhávání. Tyto komplikace byly v minulosti hlavní příčinou úmrtí pacientů. Základním opatřením je časná a soustavná monitorace síly respiračních svalů a včasná adekvátní reakce. Díky pokročilým technickým možnostem je možné prodloužit přežívání pacientů s relativně zachovanou kvalitou života. Hlavními používanými metodami jsou podpora očišťování dýchacích cest pomocí mechanického insuflátoru – exsuflátoru (asistent kašle) a neinvazivní ventilační podpora, která v pokročilých fázích vyžaduje mnohočetné pomůcky vč. dýchání pomocí náústku a pokročilé ventilátory z třídy pro zajištění vitálních funkcí s podporou objemové ventilace.

Klíčová slova: Duchenneova svalová dystrofie, neinvazivní ventilační podpora, metody očišťování dýchacích cest, ventilace pomocí náústku, respirační komplikace

Management of respiratory muscle weakness in advanced stages of Duchenne muscular dystrophy

Duchenne muscular dystrophy is a progressive neuromuscular disorder inevitably leading to respiratory muscle weakness with subsequent impaired airway clearance and hypercapnic respiratory failure. These complications were the main cause of death in this patient population. The main intervention is early and regular assessments of respiratory muscle strength and adequate compensation of the impairment. Thanks to modern technical devices it is possible to prolong the survival of the patients with preserved quality of life relative to the state before respiratory failure. The main methods are airway clearance techniques including regular use of mechanical insuflator – exsuflator (cough assistance) and non-invasive ventilation. The latter in more advanced stages of the disease requires providing the patient with multiple interfaces including the mouth-piece (or straw), and advanced life – support ventilators providing also volume controlled modes.

Key words: Duchenne muscle dystrophy, noninvasive ventilation, airway clearance techniques, mouth-piece ventilation

Úvod

Duchenneova svalová dystrofie (Duchenne Muscular Dystrophy – DMD) je onemocněním charakterizované progresivní ztrátou svalové síly a vede tak nevyhnutelně i k respiračním komplikacím, jako slabý, neefektivní kašel, infekce dolních cest dýchacích, noční hypoventilace v některých případech provázená i obstrukční spánkovou apnoí (Obstructive Sleep Apnoe – OSA) a nakonec respiračním selháváním i během dne. Imobilizace způsobená svalovou slabostí i končetinového svalstva, skolióza, srdeční selhávání, a v pokročilých fázích i malnutrice při poruše polykání s aspiracemi, dále přispívají k progresivnímu postižení dýchání u pacientů s DMD (Birnkrant et al., 2018b). Přirozený průběh onemocnění u neléčených pacientů vede k dyspnoei, často dlouhodobým hospitalizacím, a ev. úmrtí pacienta, které bývá nejčastěji způsobeno hlenovými zátkami, těžkou pneumonií, či maligními srdečními arytmiemi na podkladě respirační poruchy (Barbe et al., 1994).

V roce 2010 byla poprvé publikována komplexní doporučení pro diagnostiku a léčbu DMD (Bushby et al., 2010), v roce 2018 byla aktualizována a rozšířena

(Birnkrant et al., 2018a). Od té doby se doba přežívání pacientů s DMD ve vyspělých státech díky aktuálním léčebným a podpůrným opatřením prodlužuje až do čtvrté dekády. Proto je důležité, aby péče o tyto pacienty plynule přecházela z pediatrické specializace do příslušných oborů dospělé medicíny (Sheehan et al., 2018). Zajištění adekvátní respirační péče pro dospělé pacienty s DMD může výrazně zlepšit prognózu, pocit bezpečí a kvalitu života (Rall et Grimm, 2012). Základním opatřením obsaženým v aktuálním doporučení pro léčbu DMD je pravidelné sledování sady vyšetření testujících respirační funkce a dle jejich výsledků indikace adekvátních opatření. Tato začínají od snahy o aktivní zlepšování využití plicního parenchymu, např. pomocí samorozpínacího vaku, či pomůckami s výdechem proti přetlaku – jako např. IMT Threshold (Koessler et al., 2001). Poté se postupně přidává asistence kašle a ventilační podpora (z počátku noční, posléze i denní) tak, jak progreduje tíže respiračního selhávání (Sheehan et al., 2018).

Cílem respirační péče je časná prevence těchto komplikací a jejich promptní léčba. Základní strategií je preventiv-

ní strukturované vyšetřovací schéma pro monitoraci síly respiračních svalů. Základní sadou jsou relativně nenáročná, ale reprodučibilní vyšetření – tj. spirometrie vč. tlaků (manometrie) a pulzní oxymetrie. Z praktického hlediska se diagnostika a péče rozdělují do několika stadií podle aktuálních schopností pacienta (nezávisle na jeho věku) (LoMauro et al., 2015).

Fáze chodícího pacienta

Prvním opatřením, většinou ještě v pediatrické praxi, je pravidelný zácvik rodiny a pacienta s funkčními respiračními vyšetřeními, které v této fázi mají probíhat 1x ročně, aby bylo dosaženo dobré compliance s tímto vyšetřením do budoucna. Základním parametrem je forsírovaná vitální kapacita (FVC) a je důležité hodnocení časového vývoje tohoto parametru – nejdříve tato hodnota díky růstu pacienta stoupá, ale v určitém bodě se stabilizuje a pak začíná klesat. Tento fenomén často nastává v okamžiku, kdy jsou pacienti stále respiračně bez subjektivních příznaků, ale většinou již ve fázi nechodícího pacienta. Věk, kdy pacient dosáhne fáze plató, se často liší

Tab. 1. Indikace předpisu mechanického insuflátoru – exsuflátoru v ČR dle České pneumologické a ftizeologické společnosti (Neumannová et al., 2017)

Minimálně čtyři kritéria musí být splněna:

- vitální kapacita < 50 % normy
- vrcholový výdechový průtok < 2,7 l/s
- vrcholový průtok při kašli < 160 l/min
- maximální nádechový ústní tlak nebo maximální nádechový nosní tlak < 80 % normy
- maximální výdechový ústní tlak < 80 % normy
- saturace hemoglobinu kyslíkem < 90 %
- opakované aspirace
- svalová únava $PO_{1,1} > 0,2$ kPa a/nebo $PO_{1,1}/PI_{max} > 3$ %

Zkratky $PO_{1,1}$ – okluzní tlak dýchacích cest – negativní tlak v dýchacích cestách 0,1 s po začátku nádechu při uzavřených dýchacích cestách; PI_{max} – maximální negativní tlak v dýchacích cestách během dechového cyklu

Tab. 2. Indikace k neinvazivní ventilaci u nervosvalových onemocnění dle aktuálních platných doporučení (Honnerová et al., 2013)

Při symptomech chronické ventilační insuficience a omezení kvality života musí být splněno alespoň jedno z kritérií:

1. Chronická denní hyperkapnie s $PaCO_2 \geq 6,0$ kPa
2. Noční hyperkapnie s $PaCO_2 \geq 6,5$ kPa prokázaná vyšetřením krevních plynů bezprostředně po probuzení
3. Normokapnie ve dne s vzestupem $PTcCO_2 \geq 1,3$ kPa v noci prokázaným transkutánní kapnometrií
4. Více než tři závažné infekce dolních cest dýchacích za rok
5. $AHI > 10$ a $ODI > 4$

$PaCO_2$ – parciální tlak oxidu uhličitého v arteriální krvi; $PTcCO_2$ – transkutánně měřený parciální tlak oxidu uhličitého v kapilární krvi; AHI – počet apnoí za hodinu spánku; ODI – počet poklesů saturace kyslíku o více jak 3 % za hodinu spánku

i v populaci chlapců se stejnou mutací. Proto graf vývoje FVC v závislosti na čase je specifickým fenotypovým markerem průběhu DMD. V současnosti je nejdůležitějším epigenetickým faktorem ovlivňujícím vývoj respiračních funkcí léčba kortikoidy. Ta na jednu stranu prodlužuje fázi, kdy jsou pacienti schopni chodit a mají dobře zachovanou sílu respiračních svalů, ale na druhou stranu vede k nárůstu hmotnosti. Ten je častým nežádoucím účinkem této léčby a spolu s makroglosií zvyšuje riziko rozvoje OSA. Prevalence OSA obecně úzce koreluje s BMI, a tak OSA patří k nejčastější patologii při vyšetření spánku u populace pacientů s DMD užívajících kortikoidy ve věkové kategorii kolem 12 let, tedy v časně nechodící fázi (Hoque, 2016). Proto polysomnografické vyšetření, optimálně vč. kapnometrie, je indikováno i dříve ve všech věkových kategoriích, pokud se u pacienta objeví příznaky OSA. Hlavními příznaky jsou přerušované, explozivní chrápání a zá-

stavy dechu pozorované rodiči či spulnocležníky, nadměrná únava, obtíže se soustředěním a neklid, neosvěživý noční spánek, abnormální poloha se zakloněnou hlavou, potřeba frekventních změn poloh, časté noční močení či dokonce enuréza.

Nezávislým opatřením v této fázi je i každoroční očkování pacientů proti sezónní chřipce (inaktivovaná vakcína) (Saito et al., 2015) a dále pneumokoková vakcína.

Časná fáze nechodícího pacienta

V této fázi je podrobné spirometrické vyšetření vč. měření tlaků při nádechu, výdechu, kašli a průtoky při kašli a transkutánní vyšetření krevních plynů (optimálně i s měření pCO_2 transkutánně či ve vydechovaném vzduchu) doporučováno provádět 2× ročně (Birnkranz et al., 2018a).

Při poklesu FVC pod 60% normy je třeba zahájit postupy vedoucí k zapojení celého plicního parenchymu, např. užívání samorozpínacího vaku 1–2× za den či Threshold IMT (Koessler et al., 2001). V pozdějších fázích je tato funkce nahrazena mechanickým insuflátorem–exsuflátorem (MIE) (Sheehan et al., 2018).

Pozdní fáze nechodícího pacienta

Typickým příznakem v tomto stadiu je slabý a neúčinný kašel, vedoucí k přetížení dýchacích cest retinovanými sekrety. Nejčastějšími následky jsou atelektázy, pneumonie a ventilačně perfuzní nepoměr (perfuze neventilovaných částí plic vede k poklesu SpO_2 v arteriální krvi). Také i jinak banální respirační infekce mohou vést v této fázi k respiračnímu selhání. Aby se tomuto stavu předešlo, je důležité zahájit manuální a mechanickou podporu kašle (MIE). V domácím prostředí za bdělosti je užitečná domácí monitorace SpO_2 , kdy poklesy pod 95% hranici značí potřebu častější a intenzivnější péče o průchodnost dýchacích cest (Camela et al., 2018). Indikační kritéria k přidělení MIE v ČR jsou shrnuta v tabulce 1.

Při poklesu vitální kapacity pod 1000 ml je průměrné přežití pacientů bez ventilační podpory jen 3,1 roku. V tomto období je vhodné provádět vyšetření spánku (polysomnografii) je-

denkrát ročně a dle výsledků indikovat noční neinvazivní ventilační podporu (Sheehan et al., 2018). Indikační kritéria platná v roce 2019 dle výsledků vyšetření pro zahájení neinvazivní ventilace jsou shrnuta v tabulce 2.

Polysomnografické vyšetření se provádí převážně v akreditovaných spánkových laboratořích. Má se u dětských pacientů skládat mimo senzorů monitorujících ventilaci (termistor před nosem a ústy, průtokové či kalibrované tlakové čidlo nosní, kalibrované pletysmografické pásy pro hodnocení pohybů břicha a hrudníku, vysokofrekvenční pulzní oxymetrie, senzor polohy těla, zvuk chrápání a optimální i transkutánní kapnometrie) i z EEG, EOG (elektrookulografie k hodnocení spánkových stadií) a EMG brady a končetin. Toto komplexní zapojení umožňuje určit typ poruch spánku, jeho vazbu na určitou polohu těla a spánkové stadium (typicky u DMD se obtíže objevují nejdříve v REM spánku) a ev. další komorbidní poruchy spánku (např. projevy parasomnií vázaných na NREM spánek).

I u pacientů pouze s OSA není vhodné zahajovat léčbu pomocí kontinuálního přetlaku (CPAP), ale přímo indikovat přístroj pro neinvazivní ventilační podporu. Neinvazivní ventilace je užívána i během anestezie či sedace, a pokud se pacient podrobí ev. operačnímu výkonu, musí navazovat na extubaci (Bach et al., 2010).

Prodlužování neinvazivní ventilace do denní doby je většinou řízeno dle potřeb pacienta, zvláště dle příznaků, jako je dyspnoe, obtíže s polykáním, celková únava, pocení, bolesti hlavy, překrvení sliznic a spojivek. Pacienti, kteří užívají neinvazivní ventilaci více než 18 hodin denně, musí být vybaveni přístrojem, který je certifikovaný jako přístroj pro podporu životních funkcí, mít záložní zdroj energie a i samorozpínací vak pro záložní manuální ventilaci. V některých státech mají pacienti dostupný i druhý záložní ventilátor, zvláště proto, že ventilace samorozpínacím vakem je právě u neinvazivně ventilovaných pacientů velmi obtížná pro úniky vzduchu a to zvláště pro laiky (rodinné příslušníky). Ventilátory pro dlouhodobé používání musí mít možnost plné kontroly dýchání včetně

Obr. Příklad ventilace pomocí náústku



záložní dechové frekvence pro zajištění dlouhodobě efektivní umělé ventilace. Důležitým bodem je rovněž volba správného prostředku (rozhraní) pro neinvazivní připojení k ventilátoru. Nejčastěji se používají nosní a celobličejové masky s gelovým či silikonovým okrajem. Dalšími možnostmi jsou například nosní utěsněné kanyly, či dokonce celohlavové helmy. Nevýhodou všech těchto rozhraní je tvorba otlaků až dekubitů. Proto je potřeba při jejich dlouhodobém užívání střídat různé druhy, aby se zátěž na pokožku obličeje rozptýlila. Pro největší úlevu někteří pacienti během bdělosti užívají náústek, který si drží mezi rty. Při používání náústků („mouthpiece /sipventilation“) (obrázek) je nutné používat přístroje s možností čistě objemově řízené ventilace (Bach, 2017). Hypoxemie u pacientů s DMD je vyvolána hypoventilací či hlenovými zátkami, proto podávání samotného kyslíku je ve většině případů nevhodné.

Kontroverzní je dlouhodobá invazivní ventilační podpora pomocí tracheostomie. Pomocí kombinace trvalé neinvazivní ventilace s několika typy patientského rozhraní a MIE je dle literárních důkazů možné bezpečně a účinně pacienty s DMD udržet s vyšší kvalitou života, než je možné při používání tracheostomie. To je hlavně díky nepřítomnosti umělých struktur v dýchacích cestách a snížení iritací sliznice

dolních cest dýchacích při odsávání pomocí cévek. Velmi důležitým faktorem je i přání pacienta, které je třeba znát i pro situace, kdy nebude možné získat názor pacienta při akutní změně stavu. V případě, že přání není známo, je většinou prováděna akutní (záchranná) tracheostomie a po zlepšení stavu je další postup s pacientem a pečovateli dále diskutován (Toussaint et al., 2007).

Souhrn

Základním opatřením v péči o komplikace slabosti respiračních svalů u DMD je časná a soustavná monitorace jejich síly a adekvátní reakce na zjištěné abnormality. Hlavními metodami umožňujícími prodloužení života s relativně zachovanou kvalitou jsou podpora očišťování dýchacích cest pomocí mechanického insuflátoru-exsuflátoru (asistent kašle) a neinvazivní ventilační podpora. Rovněž prevence dechových komplikací respiračním tréninkem je zásadní zvláště v časných fázích onemocnění. Při potřebě dlouhodobé i denní ventilační podpory je potřeba poskytnout pacientům více různých pomůcek pro připojení k přístroji vč. např. dýchání pomocí náústků během bdělosti. V pokročilých fázích onemocnění může péče o pacienty vyžadovat poskytnutí i pokročilých ventilátorů podporou objemové ventilace a schopných plně a trvale zajišťovat dýchání jako vitální funkci.

Děkujeme za spolupráci pacientům trpícím DMD a jejich rodičům. Zvláště bychom rádi poděkovali Dr. Michelovi Toussaintovi z rehabilitační kliniky Revalidatieziekenhuis Inkendaal Vlezenbeek v Belgii a patientské organizaci End Duchenne za inspiraci a představení nové techniky denní ventilace pomocí náústku českým pacientům.

Literatura

1. Bach JR. Noninvasive Respiratory Management of Patients With Neuromuscular Disease. *Ann Rehabil Med* 2017; 41: 519–538.
2. Bach JR, Goncalves MR, Hamdani I, Winck JC. Extubation of patients with neuromuscular weakness: a new management paradigm. *Chest* 2010; 137: 1033–1039.
3. Barbe F, Quera-Salva MA, Mccann C, Gajdos P, Raphael JC, De Lattre J, Agusti AG. Sleep-related respiratory disturbances in patients with Duchenne muscular dystrophy. *The European respiratory journal* 1994; 7: 1403–1408.
4. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Alman BA, Apkon SD, Blackwell A, Case LE, Cripe L, Hadjiyannakis S, Olson AK, Sheehan DW, Bolen J, Weber DR, Ward LM, Group DMDCCW.

- Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. *The Lancet Neurology* 2018a; 17: 347–361.
5. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Apkon SD, Blackwell A, Brumbaugh D, Case LE, Clemens PR, Hadjiyannakis S, Pandya S, Street N, Tomezsko J, Wagner KR, Ward LM, Weber DR, Group DMDCCW. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *The Lancet Neurology* 2018b; 17: 251–267.
6. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, Kaul A, Kinnett K, McDonald C, Pandya S, Poysky J, Shapiro F, Tomezsko J, Constantin C. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *The Lancet Neurology* 2010; 9: 77–93.
7. Camela F, Gallucci M, Ricci G. Cough and airway clearance in Duchenne muscular dystrophy. *Paediatric respiratory reviews* 2019; 31: 35–39.
8. Honnerová M, Kemlink D, Lněnička J, Šonka K, Vyskočilová J. Indikační kritéria pro domácí neinvazivní ventilační podporu (NIV). http://www.sleep-society.cz/images/odborne/doporucene-postupy/Indikace_NIV.pdf 2013; 2017.
9. Hoque R. Sleep-Disordered Breathing in Duchenne Muscular Dystrophy: An Assessment of the Literature. *Journal of clinical sleep medicine* : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine 2016; 12: 905–911.
10. Koessler W, Wanke T, Winkler G, Nader A, Toifl K, Kurz H, Zwick H. 2 Years' experience with inspiratory muscle training in patients with neuromuscular disorders. *Chest* 2001; 120: 765–769.
11. Lomauro A, D'angelo MG, Aliverti A. Assessment and management of respiratory function in patients with Duchenne muscular dystrophy: current and emerging options. *Therapeutics and clinical risk management* 2015; 11: 1475–1488.
12. Neumannová K, Doušová T, Kos S, Sedlák V, Zatloukal J. Doporučený postup pro indikaci dlouhodobé domácí léčby pomocí CoughAssist. Česká pneumologická a fizeologická společnost ve spolupráci s Českou společností dětské pneumologie 2017; www.pneumologie.cz/upload/1486744726.pdf.
13. Rall S, Grimm T. Survival in Duchenne muscular dystrophy. *Acta myologica: myopathies and cardiomyopathies: official journal of the Mediterranean Society of Myology/edited by the Gaetano Conte Academy for the study of striated muscle diseases* 2012; 31: 117–120.
14. Saito T, Ohfuji S, Matsumura T, Saito T, Maeda K, Maeda A, Fukushima W, Fujimura H, Sakoda S, Hirota Y. Safety of a Pandemic Influenza Vaccine and the Immune Response in Patients with Duchenne Muscular Dystrophy. *Internal medicine (Tokyo, Japan)* 2015; 54: 1199–1205.
15. Sheehan DW, Birnkrant DJ, Benditt JO, Eagle M, FINDER JD, Kissel J, Kravitz RM, Sawhani H, Shell R, Sussman MD, Wolfe LF. Respiratory Management of the Patient With Duchenne Muscular Dystrophy. *Pediatrics* 2018; 142: S62–S71.
16. Toussaint M, Chatwin M, Soudon P. Mechanical ventilation in Duchenne patients with chronic respiratory insufficiency: clinical implications of 20 years published experience. *Chronic respiratory disease* 2007; 4: 167–177.

Článek je převzatý z:
Neurol. praxi 2020; 21(2): 114–119

doc. MUDr. David Kemlink, Ph.D.
Neurologická klinika a Centrum
klinických neurověd, 1. LF UK
a VFN v Praze
Kateřinská 30, 128 08 Praha
david.kemlink@vfn.cz

