

Vydalo občanské sdružení rodičů dětí se svalovou dystrofií Duchenne/Becker (DMD/BMD) Parent Project.

Vydáno a přetištěno v českém překladu se souhlasem z originálu Elsevier, vydaného 30. 11. 2009
Lancet Neurology, Vol 9, No 1, 2010, pp 77-93, Bushby et al; Vol 9, No 2, 2010,
pp 177-189, Bushby et al

Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1:
diagnosis, and pharmacological and psychosocial management.
Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2:
implementation of multidisciplinary care.

Vydáno **Online** 30. Listopadu 2009; DOI:10.1016/S14744422(09)70271-6
Viz **Online/Review** DOI:10.1016/S14744422(09)70272-8

Děkujeme MUDr. Janě Haberlové PhD. za odborné konzultace a revizi překladů



Vydáno za podpory Občanského sdružení MDA RIDE pomáhajícího lidem se svalovou dystrofií (www.mdaride.cz).

© Parent Project – svalová dystrofie, Česká republika, 2010

E-mail: parentproject@parentproject.cz, Telefon: 776 001 206-7
Sídlo sdružení: PARENT PROJECT, o.s., Větrná 262, 550 01 Broumov
Zasílací adresa: PARENT PROJECT, o.s., Husova 245, 417 04 Hrob
www.parentproject.cz

Diagnostika a péče u Duchennovy svalové dystrofie (diagnostika, farmakologická a psychosociální péče), část 1.

Katharine Bushby, Richard Finkel, David J Birnkrant, Laura E Case, Paula R Clemens, Linda Cripe, Ajay Kaul, Kathi Kinnett, Craig McDonald, Shree Pandya, James Poysky, Frederic Shapiro, Jean Tomezsko, Carolyn Constantin, za Pracovní skupinu pro péči při DMD („DMD Care Considerations Working Group“)*

Duchennova svalová dystrofie (DMD) je závažné, progredující onemocnění, které postihuje přibližně 1 ze 3600 – 6000 živě narozených chlapců. Ačkoliv jsou k dispozici doporučení pro různé obtíže DMD, doporučení celkové klinické péče doposud neexistují. Americké Centrum pro kontrolu a prevenci nemocí („US Centers for Disease Control and Prevention“) vybralo 84 klinických lékařů s cílem vypracovat doporučení péče za použití metody „RAND Corporation–University of California Los Angeles Appropriateness Method“. Pracovní skupina pro péči DMD („The DMD Care Considerations Working Group“) vyhodnotila postupy vyšetření a intervence používané k řešení diagnostických, gastroenterologických a nutričních, rehabilitačních a nervosvalových, psychosociálních, kardiovaskulárních, respiračních, ortopedických a chirurgických aspektů DMD. Tato doporučení prezentovaná ve dvou částech tohoto materiálu jsou určena širokému okruhu praktikujících lékařů, kteří pečují o jedince s DMD. Poskytují rámec pro rozpoznání multisystémových prvotních projevů a druhotných komplikací DMD a pro poskytování koordinované všeoborové péče. V 1. části přehledu popisujeme metody, které byly použity při zpracování těchto doporučení, celkový pohled na péči, farmakologickou léčbu a psychosociální péči.

Úvod

Duchennova svalová dystrofie (DMD; Online Mendelian Inheritance in Man [OMIM] reference 310200) je onemocněním vázané na X chromozom, které postihuje přibližně 1 ze 3600 – 6000 živě narozených chlapců 1-3. Postižení jedinci mají mírně opožděný motorický vývoj, většinou nejsou schopni řádně běhat a skákat kvůli slabosti proximálního svalstva, což vede rovněž k používání klasického Gowersova manévru při vstávání ze země. Většina pacientů je diagnostikována přibližně v 5 letech věku, kdy se jejich fyzické schopnosti již značně odlišují od vrstevníků.⁴ Bez léčby dochází ke zhoršování svalové síly a do 13 let věku chlapci potřebují invalidní vozík. Objevují se i respirační, ortopedické a srdeční potíže, bez léčby je průměrný věk úmrtí přibližně 19 let. Může být přítomna i neprogresivní kognitivní dysfunkce.⁵

DMD nastává v důsledku mutací (hlavně delecí) dystrofinového genu (DMD; locus Xp21.2). Mutace vedou k absenci nebo vadě v proteinu dystrofinu, což má za následek progresivní degeneraci svalů se ztrátou schopnosti samostatné chůze do 13 let.⁶ Variabilita fenotypu souvisí zejména s typem mutace a jejím dopadem na tvorbu dystrofinu. Existují i mírnější, alelické formy onemocnění, k nimž patří intermediární svalová dystrofie a Beckerova svalová dystrofie, která vede ke ztrátě schopnosti chůze mezi 13. a 16. rokem věku, respektive po 16. roce. S používáním kortikosteroidů, které prodlužují období schopnosti samostatné chůze, se tyto hranice stávají méně zřetelnými. Je nicméně důležité vědět, že tyto fenotypy existují, a pokud nemoc postupuje mírněji než se očekává pro DMD, je na místě provést vyšetření na tyto alternativní formy. Někteří pacienti s mutacemi

dystrofinu mohou mít pouze izolované postižení srdce.⁷⁻¹² Přibližně 10 % přenašeček vykazuje některé projevy nemoci, které mohou zahrnovat i jen výhradně postižení kognitivní a/nebo srdeční funkce. Ačkoliv porucha je obvykle mnohem mírnější u postižených dívek než u chlapců, jsou i případy, kdy je závažnost onemocnění podobná, jako u postižených chlapců.¹³⁻¹⁵ S výjimkou několika případů spojených s chromozomálními přeskupením se předpokládá, že většina dívek je postižena v důsledku nerovnoměrné inaktivace chromozomu X.

Molekulární podstata DMD je známa více než 20 let.¹⁶⁻¹⁷ Od té doby již bylo na zvířecích modelech vyvinuto mnoho slibných léčebných strategií.¹⁸ Byly zahájeny i studie těchto strategií na lidech, což vede k naději na nalezení definitivní léčby této v současné době neléčitelné nemoci.¹⁸ Ačkoliv specifická léčba DMD ještě nedospěla do klinické fáze, přirozený průběh nemoci lze změnit zacílením intervencí na známé projevy a komplikace. Diagnózu lze stanovit promptně; rodině a dítěti může být poskytnuta potřebná podpora, a jedinci s DMD mohou plně rozvinout svůj potenciál, co se týče vzdělání a zaměstnání. Kortikosteroidy, respirační, srdeční, ortopedickou a rehabilitační léčbou dosahujeme zlepšení funkčnosti, kvality života, zdraví a délky života, s tím, že dnes diagnostikované děti se mohou dožít čtvrté dekády věku.¹⁹⁻³²

Organizace zabývající se touto problematikou udávají odlišnou a nekonzistentní úroveň zdravotní péče poskytované jedincům s DMD. Ačkoliv předpokládána a preventivní klinická léčba DMD je zásadně důležitá, doporučení existují jen v několika oblastech. Řešení mnoha komplikací, které DMD přináší, a to

*seznam členů uveden na konci

Institute of Human Genetics, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, UK (K Bushby MD); Division of Neurology (R Finkel MD) and Divisions of Pulmonary Medicine and Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (J Tomezsko PhD), Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA, USA; Division of Pediatric Pulmonary Medicine, MetroHealth Medical Center, Case Western Reserve University, Cleveland, OH, USA (D J Birnkrant MD); Division of Physical Therapy, Department of Community and Family Medicine, Duke University, Durham, NC, USA (L E Case DPT); Department of Neurology, Molecular Genetics and Biochemistry, University of Pittsburgh, and Department of Veteran Affairs Medical Center, Pittsburgh, PA, USA (P R Clemens MD); Division of Cardiology (L Cripe MD, K Kinnett MSN) and Division of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (A Kaul MD), Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, OH, USA; Department of Physical Medicine and Rehabilitation, University of California, Davis, CA, USA (C McDonald MD); Department of Neurology, University of Rochester, Rochester, NY, USA (S Pandya PT); School of Allied Health Sciences, Baylor College of Medicine, Houston, TX, USA (J Poysky PhD); Department of Orthopaedic Surgery,

Children's Hospital Boston, Boston, MA, USA (F Shapiro MD); **National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA** (C Constantin PhD)

Korespondence k rukám:
Katharine Bushby, Newcastle University, Institute of Human Genetics, International Centre for Life, Centre Parkway, Newcastle upon Tyne NE1 3BZ, UK
kate.bushby@newcastle.ac.uk

OMIM viz <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/Muscular Dystrophy Association> viz <http://www.mda.org/>

Parent Project Muscular Dystrophy viz <http://www.parentprojectmd.org/>

TREAT-NMD viz <http://www.treat-nmd.eu/>

Webová příloha na odkazu [Online](#)

souhrnně a konzistentně, je kriticky důležité pro plánování multicentrických studií, i pro zlepšení péče v celosvětovém měřítku.

Vypracování a zavedení standardizovaných doporučení péče bylo nejprve zdůrazňováno zainteresovanými stranami v rámci komunity DMD, k nimž patří vládní orgány, kliničtí lékaři, vědci, dobrovolnické zdravotnické agentury a organizace jako Asociace pro svalovou dystrofii („Muscular Dystrophy Association“) a Parent Project Muscular Dystrophy. Ve Spojených státech amerických se výzkumné a zdravotnické iniciativy zaměřily na problematiku svalové dystrofie zejména v důsledku přijetí dodatků „Asistence komunitě svalové dystrofie, výzkum a vzdělání“ z roku 200133. Součástí těchto aktivit je i vypracování doporučení ohledně péče. V Evropě získala financování na zlepšení léčby a péče v oblasti nervosvalových nemocí organizace Network of Excellence (EC036825), TREAT-NMD, která je financována Evropskou unií a jejíž prioritou je i standardizace péče v oblasti DMD. Americké Centrum pro kontrolu a prevenci nemocí („US Center for Disease Control and Prevention“, CDC) umožnilo vývoj těchto doporučení péče jako společné úsilí všech zainteresovaných stran.

Cílem tohoto materiálu je prezentovat doporučení pro léčbu DMD formulované na základě analýzy nezávislých odborných hodnocení co se týče používaných vyšetření a léčebných intervencí. Tato doporučení se soustředí na oblasti podporující efektivní diagnostiku a účinnou léčbu DMD. Jsou určena širokému okruhu poskytovatelů zdravotní péče, kteří pracují s jednotlivci s DMD a s jejich rodinami, počínaje primární péčí až po multidisciplinární týmy. Účelem těchto doporučení je vytvořit rámec pro rozpoznání prvotních projevů a možných komplikací a pro naplánování optimální léčby napříč různými specializacemi, s koordinovaným, multidisciplinárním týmem. V první části tohoto přehledu popisujeme použité metody a poskytujeme doporučení ohledně diagnostiky, farmakologické léčby a psychosociálního vedení. Druhá část 34 pojednává o provedení multidisciplinární léčby.

Metody

V oblasti DMD bylo provedeno jen velmi málo rozsáhlých randomizovaných kontrolovaných studií (RCT). V oblastech, kde takové studie existují (např. užívání kortikosteroidů), byl kladen důraz na výsledky, které z nich lze odvodit. U ostatních doporučení agentura CDC zvolila jako vodítko pro jejich vytvoření metodu RAND Corporation – University of California Los Angeles Appropriateness Method („RAM“).³⁵ Metoda RAM spojuje vědecké důkazy s kolektivním odborným úsudkem ke stanovení vhodnosti a nutnosti klinických vyšetření a intervencí. Na rozdíl od metod vycházejících z konsensu, metoda RAM zachovává integritu jednotlivých odborných názorů prostřednictvím anonymních a nezávislých hodnocení, což umožňuje odhalit oblasti, kde panuje souhlas, ale i oblasti, kde se názory rozcházejí a převládá nejistota.³⁵

Mezinárodní koalice 84 zkušených odborníků z praxe, představitelů různých odborností, které se zapojují v poskytování péče pacientům s DMD, bylo nominováno svými kolegy a vybráno agenturou CDC

a řídicím výborem pro práci na jedné nebo více komisích. Tito odborníci nezávisle hodnotili intervence a vyšetření používané v léčbě DMD z hlediska jejich vhodnosti a nutnosti na základě klinických scénářů prezentovaných ve formátu matice. Matice byly vyvinuty na základě rozsáhlého rozboru literatury – článků týkajících se intervencí a vyšetření u DMD, za podpory odborných názorů. Z 1981 zkoumaných článků CDC použila pro konečné přezkoumání literatury 489 článků. Na základě rozboru literatury CDC, členové komisí identifikovali znaky a symptomy, které spouští použití určitého vyšetření nebo intervence, a veškeré klinické faktory, které je třeba vzít v úvahu. Na základě vstupů odborníků CDC uspořádala klinické faktory a známky či symptomy do formátu matice. Každá matice se zabývala určitým vyšetřením nebo zásahem, a zahrnovala klinické otázky, cíle, nebo hlavní symptom.

Odborníci poté provedli hodnocení matic ve třech kolech: dvou ke stanovení vhodnosti, a jednom ke stanovení nutnosti. V 1. kole každý odborník anonymně hodnotil vhodnost použití určitého vyšetření nebo intervence ve specifických klinických scénářích pomocí bodové stupnice od 1 do 9. Intervence nebo vyšetření byly označeny jako „vhodné“, pokud očekávaný přínos pro zdraví převážil nad předpokládaným rizikem, bez ohledu na finanční stránku.³⁵ CSD provedla tabulaci a analýzu mediánu vyšetření pro každý scénář dle metodiky RAM. Během osobních jednání odborné komise projednaly výsledky a upravily matice pro druhé kolo hodnocení vhodnosti. Po 2. kole CDC kategorizovala vyšetření a intervence jako „vhodné“, „nevhodné“ či „nejisté“, a identifikovala případné neshody mezi odborníky.

Ve 3. kole odborníci prováděli hodnocení vyšetření a intervencí, které byly vyhodnoceny jako vhodné a u nichž nebyla identifikována neshoda v rámci komise ve 2. kole, tentokrát z hlediska nutnosti, opět za pomoci obdobné stupnice 1 až 9. Odborníci mohli hodnotit vyšetření nebo intervenci jako „nutné“, pokud splňovaly následující čtyři kritéria (1) intervence či vyšetření byly vyhodnoceny jako „vhodné“, bez neshody; (2) bylo by nepatřičné nenabídnout intervenci či vyšetření v navrhovaném klinickém scénáři; (3) je odůvodněná možnost, že zásah nebo hodnotící nástroj pacientovi prospějí; (4) velikost očekávaného prospěchu není malá.³⁵ Po třech kolech nezávislého hodnocení členové odborných komisí data přezkoumali a interpretovali, s cílem vytvořit klinicky relevantní dokument.

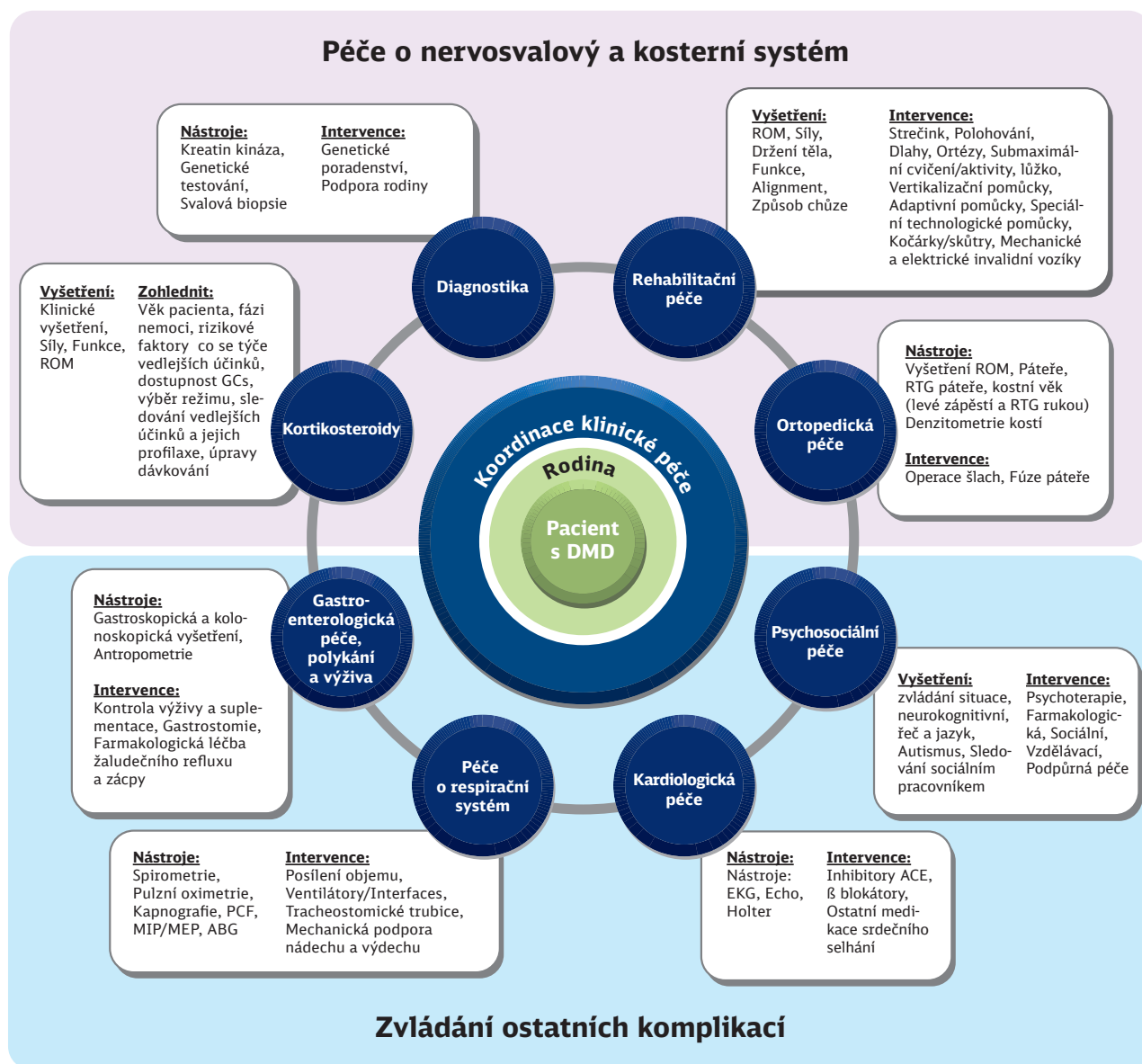
Tento Přehled, sestávající se ze dvou částí, se zaměřuje na vyšetření a intervence, které byly shledány „nutnými“, „vhodnými“ a „nevhodnými“, dle definice RAM. Oblasti neshody nebo nejistoty jsou uvedeny, mají-li praktický dopad. Tato doporučení vycházejí z výsledků získaných metodou RAM, s výjimkou případů, kde jsou k dispozici důkazní informace získané na základě klinických testů, zejména data ze studií RTC. Ve vzácných případech, kdy existují důkazní informace na bázi RTC, které doporučení podporují, jsme tuto skutečnost uvedli. V průběhu formulace doporučení identifikovaly odborné komise klinické otázky, které původně nebyly zahrnuty do originálních matic. Pokud je to uvedeno, byly výsledky získá-

né metodou RAM doplněny i literaturou a odbornými názory, k získání uceleného obrazu o doporučené péči o pacienty s DMD.

Multidisciplinární tým a nástroje

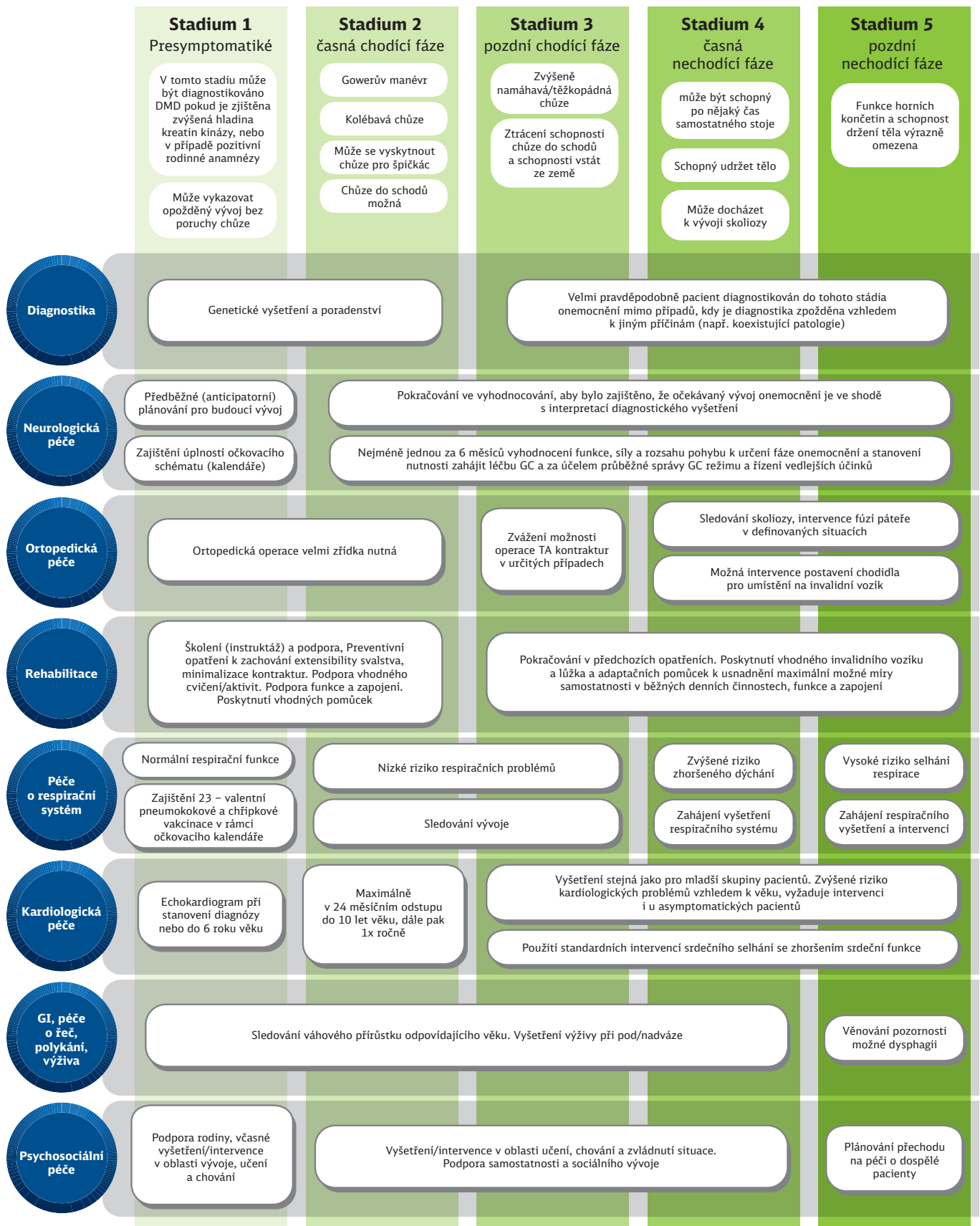
Každá odborná komise definovala soubor vyšetření a intervencí, které lze aplikovat při léčbě DMD (obrázek č. 1). Klíčovým prvkem tohoto procesu je multidisciplinární přístup k péči o pacienty s DMD, a požadovaný okruh odborností. Pacient a jeho rodina by měli aktivně spolupracovat s lékařem – odborníkem, který klinickou péči koordinuje. V závislosti na okolnostech a situaci pacienta, jako např. oblast

/ země trvalého pobytu nebo pojištění, může tuto úlohu vykonávat neurolog nebo dětský neurolog, rehabilitační odborník, neurogenetik, dětský ortoped, pediatr nebo lékař primární péče – praktický lékař, případně jiný lékař. Tento lékař si musí být vědom potenciálních otázek a musí mít přístup k intervencím, které tvoří základ řádné péče o pacienty DMD. Sem patří udržování zdravotního stavu a odpovídající monitorování progresu onemocnění a komplikací s cílem poskytnout včasnou, preventivní péči a zajistit optimální léčbu nemoci. Vstupy z různých specializací a důraz na jednotlivé intervence se budou měnit, jak bude onemocnění progredovat (obrázek č. 2)



Obrázek 1: Mezioborová péče u DMD

Koordinace klinické péče je klíčovým prvkem léčby DMD. Tato péče je nejlépe zajišťována v režimu multidisciplinární péče, kdy pacient a rodina mají přístup k odborným znalostem a dovednostem potřebným k požadované multisystémové léčbě DMD a kdy spolu vzájemně spolupracují. Koordinovanou klinickou péči může zajišťovat široký okruh zdravotnických odborníků, v závislosti na místních službách, včetně (mimo jiné) neurologů nebo dětských neurologů, rehabilitačních odborníků, neurogenetiků, pediatrů a lékařů primární péče. Je zásadně důležité, aby osoba odpovědná za koordinaci klinické péče měla povědomí o dostupných vyšetřeních a intervencích k aktivní léčbě veškerých potenciálních problémů souvisejících s DMD. ABG=arteriální krevní plyny. ACE=angiotensin konvertující enzym. DMD=Duchennova svalová dystrofie. Echo=echokardiogram. EKG=elektrokardiogram. GC=glukokortikoidy. GI=gastrointestinální. MEP=maximum expiratory pressure, maximální tlak při výdechu, MIP=maximum inspiratory pressure, maximální tlak při nádechu. PCF=peak cough flow, vrcholová hodnota proudu vzduchu vydechaného při kašli. ROM=range of motion, rozsah pohybu.



Obrázek č.2 : Stádia nemoci a péče ke zvládnutí

ADL= běžné denní činnosti. GC=glukokortikoidy. GI=gastrointestinální. TA= tendo-Achilles, Achillova šlacha

V praxi je k péči o pacienta s DMD na klinickém pracovišti nutný bezbarierový přístup, systém parkování s odpovídajícím vybavením (např. mechanické zvedací nebo posuvné plochy), a dostupnost školeného personálu, který zajistí bezpečný přesun nechodícího pacienta. Zásadně důležité jsou odborné znalosti a prostředky k získávání přesných údajů o váze, výšce a vitálních projevech, spolu se školeným personálem. Jsou k dispozici i speciální váhy, na které se vejde invalidní vozík. Měření výšky u pacientů s těžkou skoliózou nejsou přesná, a lze je nahradit měřením rozpětí paží.

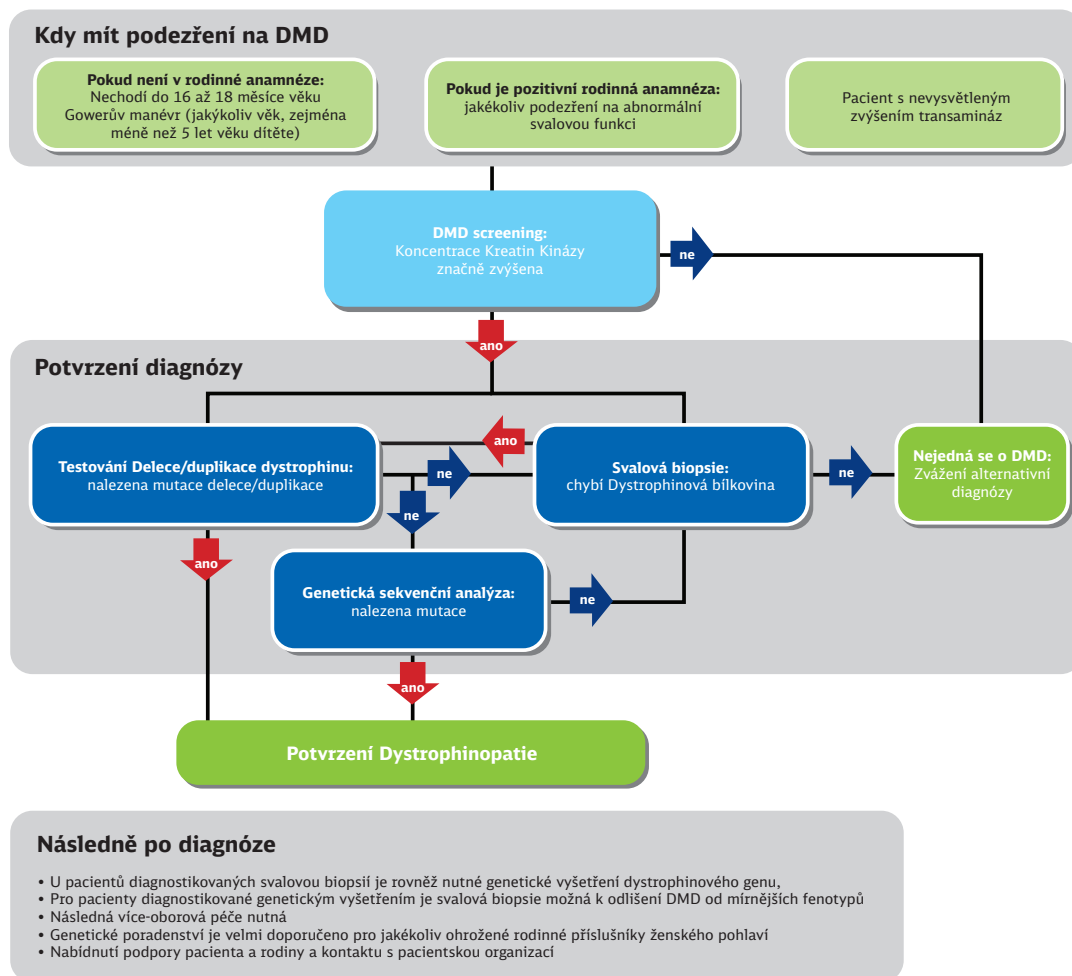
Diagnostika DMD

Cílem péče v oblasti diagnostiky je zajistit přesnou a promptní diagnózu, což umožní zahájení vhodných intervencí, průběžnou podporu a vzdělávání, a minimalizuje délku a dopad protahovaného diagnostického procesu. Diagnostika by měla být prováděna odborníkem na nervosvalová onemocnění, který může dítě posoudit klinicky, má rychlý přístup k odpovídajícím vyšetřením a je schopen je interpretovat v kontextu klinického obrazu. Následné sledování

a podpora rodiny po stanovení diagnózy bude často posilována podporou ze strany genetiků a genetických poradců.

Kdy mít podezření, že se jedná o DMD

Podezření na diagnózu DMD (obrázek 3) by mělo být zváženo bez ohledu na rodinnou anamnézu a obvykle je spouštěno jedním ze tří způsobů: (1) nejobvykleji je u chlapce pozorována abnormální svalová funkce; (2) je zjištěno zvýšení kreatinkinázy v krevním séru na základě testů provedených z jiné indikace; nebo (3) je zjištěno zvýšení transamináz (aspartátaminotransferáza a alaninaminotransferáza, které jsou produkovány svaly a jaterními buňkami). Diagnóza DMD by tedy měla být zvážena před biopsií jater u každého chlapce se zvýšením transamináz. K počátečním symptomům DMD patří opožděný nástup samostatné chůze, časté pády nebo obtíže při běhu a chůzi do schodů. Ačkoliv DMD je obvykle diagnostikována okolo 5 let věku, podezření na tuto diagnózu lze mít již mnohem dříve, s ohledem na opoždění v psychomotorickém vývoji jako například nástup samostatné chůze nebo vývoj řeči; tato opoždění byla zdokumen-



Obrázek 3: Diagnostika DMD: cesta od podezření k potvrzení diagnózy

V případě podezření na DMD se přistoupí k diagnostickému testování periferní krve na zvýšení kreatinkinázy. V případě zvýšení kreatinkinázy jsou indikovány genetické testy. V případě negativity všech genetických testů lze diagnózu dystrophinopatie potvrdit absencí dystrophinového proteinu při biopsii svalu. Pokud diagnóza dystrophinopatie není potvrzena biopsií svalu ani genetickým testem, je diagnostika alternativních svalových dystrofií složitá a vyžaduje zvláštní postupy. CK= kreatinkináza. DMD=Duchennova svalová dystrofie.

tována prospektivně, sledováním pacientů s DMD identifikovanou v rámci screeningu novorozenců.³⁶ Přítomnost Gowersova manévru u dítěte mužského pohlaví by vždy měla vést k diagnostickému vyšetření na DMD, zejména pokud dítě má rovněž kolébovou chůzi. Chůze po špičkách může být přítomna, ale nenapomáhá při rozhodování o podezření na DMD. V případě pozitivní rodinné anamnézy DMD by měl být uplatněn nízký práh pro testování kreatinkinázy, ačkoliv i zde bude mít vliv věk dítěte. U dítěte do 5 let věku pravděpodobně nebude možné zcela vyloučit podezření na DMD běžným vyšetřením svalstva. S rostoucím věkem se však pravděpodobnost DMD na základě běžného vyšetření svalstva u dítěte progresivně snižuje. Chlapec starší než 10 let s normální svalovou funkcí tedy velmi pravděpodobně nemá DMD.

Potvrzení diagnózy

Cesta k potvrzení diagnózy (obrázek č. 3) závisí na místní dostupnosti rychlých a spolehlivých testů, které musí být interpretovány spolu s klinickým obrazem a míře závažnosti projevů v závislosti na typu mutace genu pro dystrofin. I pokud byla DMD nejprve potvrzena absencí exprese dystrofinového proteinu na základě svalové biopsie, je vždy nutný test na DMD mutaci ze vzorku krve. Výsledky genetických testů poskytnou klinické informace potřebné ke genetickému poradenství, prenatalní diagnostice a zvážení možností budoucí terapie specifické pro určité typy mutace. Genetický podklad pro DMD mohou tvořit různé typy mutací.¹² Genetické testy běžně používané k identifikaci mutací dystrofinu jsou multiplex PCR,³⁷ multiplex ligation-dependent probe amplification,³⁸ single-condition amplification / internal primer^{39, 40} a multiplex amplifiable probe hybridization.⁴⁰ Technika Multiplex PCR je široce dostupná a nejméně nákladná, ale detekuje pouze delece a nepokrývá celý gen, takže delece nemusí být vždy plně charakterizována. Techniky multiplex ligation-dependent probe amplification a amplifiable probe hybridization detekují delece a duplikace a pokrývají všechny exony, a technika single-condition amplification / internal primer detekuje delece a poskytuje údaje o řazení. Ani jedna z těchto technik není všeobecně dostupná.

Pokud analýza za použití jedné nebo několika z těchto technik vede k identifikaci a úplné charakterizaci dystrofinové mutace, není již nutné další testování. Je-li test na delece / duplikace negativní, mělo by být provedeno sekvencování dystrofinového genu, s cílem nalézt místo bodových mutací nebo malých delecí / insercí.^{39, 40} Úplná charakterizace mutace (konečné hranice delece nebo přesná pozice jakékoliv bodové mutace) je nutná k umožnění korelace předpokládaného dopadu mutace na čtecí rámec genu, což je hlavním determinantem fenotypické variability pozorované u dystrofinopatie,^{19,21,22} a rovněž ke stanovení vhodnosti léčby specifické pro určité mutace, která je nyní ve stádiu studií.⁴¹⁻⁴³

Svalovou biopsii je možné provést v závislosti na klinické situaci, dostupnosti genetického testování a vybavení střediska, které pacient navštěvuje.⁴⁴ Otevřená biopsie svalu je nutná, jedná-li se o diferenciatní diagnostiku mezi DMD a jinými diagnostickými

možnostmi, jako je jiný typ muskulární dystrofie, kde je nutné, aby bylo k dispozici dostatečné množství vzorku pro další vyšetření. Jehlová biopsie může být na místě tehdy, pokud testování probíhá pouze na DMD, nebo pokud je klinický pracovník dostatečně zručný pro získání mnohočetných částek v rámci jednoho odběru od dětských pacientů.^{45, 46} Na pracovištích, kde je prováděna, je velmi vhodná technika konchotomie, protože vede k získání většího vzorku než biopsie jehlou, a přitom není nutný otevřený chirurgický výkon.^{47, 48}

Klíčové testy prováděné na základě svalové biopsie u DMD jsou imunocytochemie a imunoblotting na dystrofin, a měly by být interpretovány zkušeným patologem pro nervosvalová onemocnění.⁷⁻⁹ Biopsie svalu může podat informace o množství a molekulární velikosti dystrofinu, pokud je tento protein přítomen.^{7-9, 12, 44} Rozlišení mezi úplnou a částečnou absencí dystrofinu může pomoci odlišit DMD od mírnějšího fenotypu dystrofinopatie.^{7-9, 12, 44} K potvrzení DMD není nutná elektronová mikroskopie.

Po stanovení diagnózy DMD na základě pozitivní biopsie je nutné genetické testování. Svalová biopsie není nutná, lze-li dříve zajistit diagnózu na bázi genetických testů, zejména z toho důvodu, že rodina může tento postup vnímat jako traumatický. Pokud však genetické testy byly provedeny a neodhalily žádné mutace, nicméně koncentrace kreatinkinázy jsou zvýšené a jsou přítomny znaky či symptomy konzistentní s DMD, je biopsie svalu dalším nutným diagnostickým krokem. Totéž platí v případě, že je zde rodinná anamnéza DMD a podezření na diagnózu, ale není známa rodinná mutace.

Ačkoliv tradičně byla součástí vyšetření dětí s podezřením na nervosvalové onemocnění i elektromyografie a měření vodivosti nervů, dle názoru odborné komise nejsou tyto indikovány ani nutné pro specifické vyhodnocení DMD.

Nervosvalové a skeletální vyšetření

Součástí klinického vyšetření u DMD je zjištění osobní a rodinné anamnézy a provedení fyzikálního vyšetření se zaměřením na pohybový systém a související funkční postižení. Odborný lékař se zaměřením na nervosvalová onemocnění by měl mít zkušenosti s očekávaným průběhem onemocnění DMD, aby mohl rozeznat odlišnosti od klasického průběhu (např. že mírnější průběh může znamenat méně závažnou dystrofinopatii a že závažnější forma onemocnění může znamenat současnou komorbiditu). Odborný lékař se rozhoduje na podkladě informací získaných pravidelným vyšetřením progresu onemocnění (tj. síla, rozsah pohybu, držení těla, způsob chůze, časové testy),⁴⁹ sledováním schopnosti zvládat běžné denní činnosti, a použitím stupnic pro měření motorických funkcí. Tato vyšetření, která často rozhodují o léčebných intervencích a jejich možných komplikacích jsou popsána v tabulce č. 1. Má-li si lékař udržet kompetentnost, testy vyžadují trénink a zkušenost. Výběr testů používaných v dané kategorii je ovlivňován i místními faktory; důležitá je zejména konzistentnost v rámci individuálních klinických projevů, která umožní porovnání v čase.

	Metoda	Cíle testování	Chodící pacient	Nechodící pacient
Testování síly	Manuální testování svalové síly (stupnice MRC) ⁵⁰ Kvantitativní myometrie (přínosná v případě svalové síly 3-5 na stupnici MRC)*	Opakovaná vyšetření, cílem je: identifikace odchylek od očekávaného klinického průběhu; monitorování progresu onemocnění a predikce ztrát funkčnosti; vyšetření reakce na léčbu; monitorování svalové nerovnováhy	Test síly dolních končetin manuálním testováním svalů každých 6 měsíců	Ranná fáze: test síly horních a dolních končetin každých 6 měsíců. Pozdější fáze: hodnota testování je méně jistá
Rozsah pohybu	Goniometrie 51	Vyšetření oproti výchozímu stavu („baseline“), slouží k: rozpoznání objevujících se kontraktur kloubů a šlach svalů, které by mohly přispět / vést ke zhoršení funkčnosti pohybového systému; k rozpoznání potřeby dalšího či pozměněného terapeutického / chirurgického zásahu (např. ortézy, dlahy, použití vertikalizačních stojanů, prodloužení kontraktur Achill.šlach)	Dolní končetiny: kyčelní, kolenní a hlezenní kloub; Achillovy šlachy, šlachy kolenního kloubu	Dolní končetiny: kyčelní, kolenní a hlezenní kloub; Achillovy šlachy, kolenní šlachy Horní končetiny: loket, zápěstí, dlouhé flexory prstů
Časové testy	Standardizované použití funkčních testů s měřením času ^{50, 57}	Snadný a relevantní způsob změření denního funkčního stavu; reaguje na změnu	Změření času chůze na 10m, změření času Gowersova manévru, změření času k vystoupení 4 schodů, změření času k vstání ze židle, 6-minutový test chůze. V pozdní fázi, kdy je pacient ještě schopen samostatné chůze, může být vhodným testem měření času potřebného k obléknutí košile	V ranné nechodící fázi může být vhodným testem čas potřebný k oblečení košile, v pozdějších fázích se časové testy nepoužívají
Zvládání každodenních činností	Vyšetření zhoršení ve zvládání běžných činností doma, ve škole a v komunitě	Vysoce relevantní z hlediska rozhodnutí v oblasti pomůcek a úprav k bezbariérovému přístupu	Četnost pádů, sledování stereotypu chůze, schopnost sebeobsluhy, psaní, používání počítače Schopnost fungovat ve škole a v komunitě	Schopnost sebeobsluhy, psaní a používání počítače, ovládání ručního a elektrického vozíku Schopnost fungovat ve škole a v komunitě
Stupnice měření motorických funkcí Diagnostická DMD: cesta od podezření k potvrzení diagnózy cí	Vyšetření motorické funkce dle specifický kritérií k získání celkového bodového hodnocení	Umožňuje sledovat progresi a odezvu na terapii	Stupnice měření motorických funkcí dolních končetin „Vignos lower extremity scale“, vyšetření schopnosti chůze „North Star Ambulatory Assessment“, měření motorických funkcí	Stupnice pro horní končetiny „Brooke upper extremity scale“, stupnice pro hodnocení funkčnosti „Egen Klassifikation“, Hammersmithova motorická stupnice

Rutinní klinická kontrola by měla proběhnout každých 6 měsíců, není-li stanoveno jinak. Každé 4 měsíce se doporučuje odborné vyšetření / posouzení z hlediska fyzioterapie a pracovní terapie. MRC = UK Medical Research Council. *Ačkoliv odborná komise shledala tyto testy vhodnými hodnotícími nástroji, jsou obvykle používány spíše ve výzkumu než v klinickém prostředí.

Tabulka č. 1 Navrhovaná nervosvalová vyšetření u pacientů s Duchennovou svalovou dystrofií

Farmakologická intervence v oblasti svalové síly a funkčnosti

Farmakologické zásahy již začaly měnit přirozený průběh DMD a další pokrok a efektivnější léčba vycházející z nových poznatků o příčině DMD by měly umožňovat další zlepšení průběhu onemocnění – včetně genové terapie a tzv. „small molecule therapy“. Nejničivější a nejvíce patrný dopad má DMD na kosterní svalstvo, s následnou ztrátou svalové síly a poruchou funkce. Progrese svalové degenerace u DMD je dobře zdokumentována jak z hlediska patofyziologie a patokineziologie (s proximálně-distální progresí svalové slabosti vedoucí k progresivním ztrátám v oblasti činností působících proti zemské přitažlivosti a nakonec ke ztrátě schopnosti chůze).⁵³⁻⁵⁸ Několik komisí se zabývalo cílenou léčbou na optimalizaci síly a funkčnosti, která zahrnuje farmakologické intervence, např. glukokortikoidy, a fyzioterapeutické intervence (pojednané v části 2 toho Přehledu³⁴), např. používání nenásilného cvičení a aktivit a péče o systém kosterního svalstva

s cílem předcházet kontrakturám a deformitám či je minimalizovat.

Glukokortikoidy

Glukokortikoidy jsou v současné době jediným dostupným lékem, který zpomaluje pokles svalové síly a funkčnosti u DMD,^{19, 20, 59-63} což následně snižuje riziko skoliózy a stabilizuje dýchací funkce.^{61, 62} Může nastat i zlepšení srdeční funkce – zatím jsou k dispozici omezené údaje, které naznačují pomalejší snižování echokardiografických ukazatelů srdeční dysfunkce, i když tyto údaje nemusí nutně vypovídat o oddálení srdečních symptomů, znaků, či související úmrtnosti.^{25, 62}

První RTC studie u pacientů léčených prednisone po dobu do 6 měsíců naznačují zlepšení svalové síly, kdy nejpříznivější profil je u dávkování 0,75 mg/kg denně.⁶⁴ Užívání vyšších dávek, 1,5mg/kg denně nemělo větší účinnost⁶⁵ a nižší dávka 0,3 mg/kg byla méně prospěšná. Denní podávání bylo mnohem účinnější než léčba každý druhý den.⁶⁵ V Evropě je místo

prednizonu často používán prednisolon. Deflazacort, podobný glukokortikoid dostupný v mnoha zemích, který však v současné době není schválený pro použití v USA US Food and Drugs Administration ani CDC, vykazuje podobné účinky při denní dávce 0,9 mg/kg a má mírně odlišný chronický rizikový profil.^{67, 68}

Následné dlouhodobější studie o užívání prednisonu / prednisolonu a deflazacortu se zaměřují spíše na jejich efekt co se týče prodloužení období schopnosti samostatné chůze než na krátkodobá zlepšení v síle (tj. ke snižování motorických funkcí dochází i nadále, ale pomaleji).^{69, 70} V poslední době bylo rovněž prokázáno, že pokračováním v léčbě i poté, co pacient ztratí schopnost samostatné chůze, dochází ke snížení rizika progresivní skoliózy a ke stabilizaci proměnných u testů plicních funkcí.^{61, 62}

Na základě těchto přesvědčivých zdrojů, praktických návodů a osobní zkušenosti komise důrazně doporučuje zvázení glukokortikoidové terapie u všech pacientů s DMD.^{19, 20} Ve zbývajících částech této kapitoly uvádíme vodítko ohledně klinických informací, které jsou nezbytné ke stanovení, kdy začít s medikací glukokortikoidy a jak monitorovat a zvládat vedlejší účinky.

Cílem užívání glukokortikoidů je u chodícího dítěte zachování schopnosti chůze a minimalizace pozdějších dýchacích, srdečních a ortopedických komplikací, s přihlédnutím k dobře popsaným rizikům spojeným s chronickým podáváním glukokortikoidů. Pokud tyto rizika již existují, riziko vedlejších účinků se může zvýšit (tabulka č. 2). U těchto pacientů je třeba věnovat zvláštní péči rozhodování, které glukokortikoidy zvolit, kdy začít s léčbou a jak nejlépe dítě sledovat z hlediska případných obtíží. Po celou dobu léčby je třeba zohledňovat vysoké riziko vedlejších účinků steroidů. Prevence a zvládnutí vedlejších účinků musí být proaktivní.⁵⁹ Rodině musí být vydán „steroidový průkaz“ nebo jiný doklad uvádějící, že dítě užívá steroidy, a co je třeba vzít v úvahu při první pomoci („emergency care“) v případě akutního stavu, zlomeniny, závažné infekce, nutnosti operace nebo celkové anestezie, který na tyto skutečnosti upozorní zdravotnické pracovníky, se kterými dítě může přijít o styku.

Zahájení terapie glukokortikoidy

V literatuře nenalezneme všeobecně akceptované směrnice ohledně času, kdy je nejvhodnější u chlapce s DMD zahájit terapii glukokortikoidy. Názor odborné komise odvozený metodou RAM je, že načasování zahájení terapie glukokortikoidy musí být předmětem individuálního rozhodnutí na základě funkčního stavu, s přihlédnutím k věku pacienta a pre-existujícím rizikovým faktorům co se týče negativních vedlejších účinků. K rozhodování může klinickým pracovníkům pomoci rozpoznání tří fází motorické funkčnosti u DMD: fáze, kdy se pacient pohybově zlepšuje („progress“), fáze „plateau“ a fáze, kdy dochází k poklesu funkčnosti („decline“) – obrázek č. 4. V každém případě platí, že před zahájením užívání steroidů by měl být splněn národní očkovačský kalendář a stanovena imunita proti planým neštovicím.

Zahájení terapie glukokortikoidy se nedoporučuje u dětí, kde ještě dochází k získávání pohybových dovedností, zejména do dvou let věku. Typicky chlapci s DMD dělají pokrok v pohybové oblasti do přibližně

4 až 6 let věku, ačkoliv pomaleji než zdraví chlapci v jejich věkové skupině.⁸¹ V této fázi by s pečujícími osobami měla být projednána možnost eventuálního podávání steroidů, tzn. před fází stagnace pohybových dovedností („plateau“) a následné fáze poklesu. Fáze „plateau“, která může trvat i jen několik měsíců, lze identifikovat pokud již nedochází k pokroku v pohybových dovednostech, ale ještě nedochází k poklesu, a to na základě předchozí historie a časových testů (tabulka č. 1). Dítě, kterému trvá časový test déle, ztrácí dovednosti (jako je chůze do schodů) a vykazuje menší vytrvalost nebo častěji padá, je ve fázi poklesu. Jakmile je jednoznačně stanovena fáze „plateau“, obvykle ve věku 4 – 8 let, měl by klinik navrhnout zahájení léčby glukokortikoidy, pokud neexistují podstatné důvody (např. pre-existující rizikové faktory vedlejších účinků), proč vyčkat až do fáze poklesu. Zahájení podávání steroidů v plně rozvinuté fázi poklesu nebo poté, co je schopnost chůze marginální, je rovněž doporučováno, ale může mít omezenější přínos.

Tato doporučení ohledně času, kdy začít s léčbou glukokortikoidy, by měla být vykládána jako minimální práh. Někteří lékaři upřednostňují agresivnější přístup s časnějším zahájením léčby již při prvním nástupu klinických symptomů, ačkoliv nejsou k dispozici publikované údaje, které by tento přístup odůvodňovaly, a odborná komise tedy nepovažovala za vhodné prosazovat časnější léčbu glukokortikoidy.

Protože rozhodnutí o zahájení léčby glukokortikoidy vychází ze sériového vyšetření a z informací sdělených rodiči, je u zahájení léčby při první návštěvě nebo na základě konzultace jiného lékaře nutné další sledování. V případě první návštěvy je vyšetření rozvoje pohybových funkcí dítěte (pokrok, „plateau“ a pokles) založeno čistě na anamnéze podané pečující osobou, takže u dítěte mladšího 6 let je třeba postupovat při stanovení těchto závěrů velmi pečlivě. Je-li podávání glukokortikoidů zahájeno při první návštěvě, navrhuje, aby byl v tomto okamžiku určen lékař, který bude odpovídat za sledování dítěte, zejména pokud tuto úlohu nemůže plnit lékař, který doporučuje tuto léčbu.

Dlouhodobé užívání glukokortikoidů vyžaduje velké zapojení ze strany rodiny. K základním otázkám, které je třeba projednat, patří vedlejších účinků, povinnost sledovat a zvládat negativní otázky, které mohou vyvstat, a požadavek, aby dítě bylo přísně sledováno svým lékařem primární péče / praktickým lékařem a specializovaným týmem.

Užívání glukokortikoidů po ztrátě schopnosti chůze

U pacientů, kteří užívali glukokortikoidy v době, kdy byli schopni chůze, mnoho odborníků pokračuje s medikací i po ztrátě schopnosti chůze⁶² s cílem zachovat sílu horních končetin, snížit progresi skoliózy a oddálit zhoršení dýchacích a srdečních funkcí.^{19, 61, 62}

Indikace k zahájení léčby glukokortikoidy u nechodících pacientů jsou spíše relativní než absolutní. Účinnost léčby glukokortikoidy z hlediska prevence skoliózy nebo stabilizace srdečních či dýchacích funkcí není v tomto kontextu známa; tato otázka vyžaduje ověření v dalších studiích. Omezená data z provedených studií nicméně napovídají, že u pacientů v časně nechodící

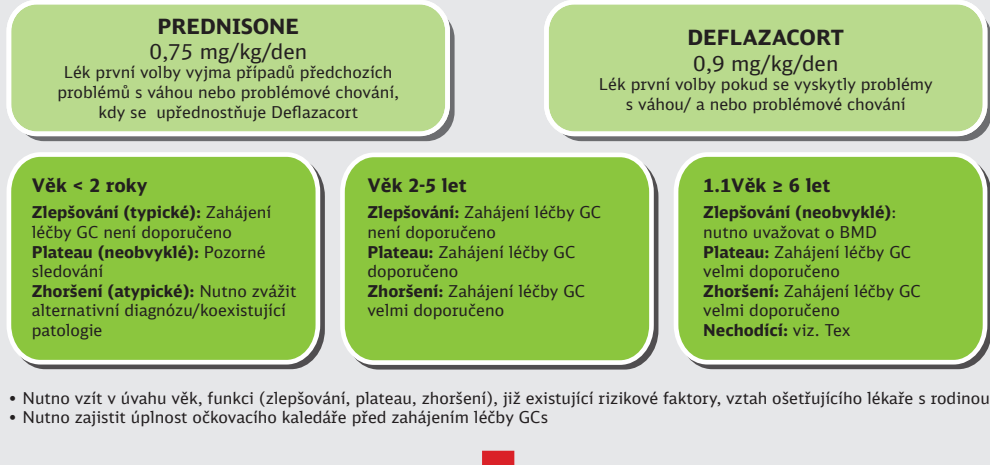
fázi dochází ke krátkodobé stabilizaci dechových funkcí.⁶⁵ Pokud pacient a pečující osoba požadují zahájení podávání steroidů, je v případě stagnace klinického obrazu indikováno denní dávkování. Denní dávkování je rovněž vhodné v případě zhoršujících se funkcí. U této skupiny je však více potřeba zvážit efekt pre-existujících rizikových faktorů, jako jsou behaviorální otázky, riziko zlomenin nebo obezity; je třeba přísně sledovat vedlejší účinky. Zda může terapie kortikoidy být pro-

spěšná i pro pacienta s omezenou funkčností horních končetin a pokročilým dechovým postižením (např. pacient, který již potřebuje noční ventilační podporu bi-level positive airway pressure assistance), je nejisté. Přítomnost abnormálního echokardiogramu nebo symptomů srdečního selhání nejsou kontraindikací terapie glukokortikoidy, nicméně užívání glukokortikoidů je-li přítomna pokročilá kardiomyopatie může přinášet vyšší riziko vedlejších účinků.

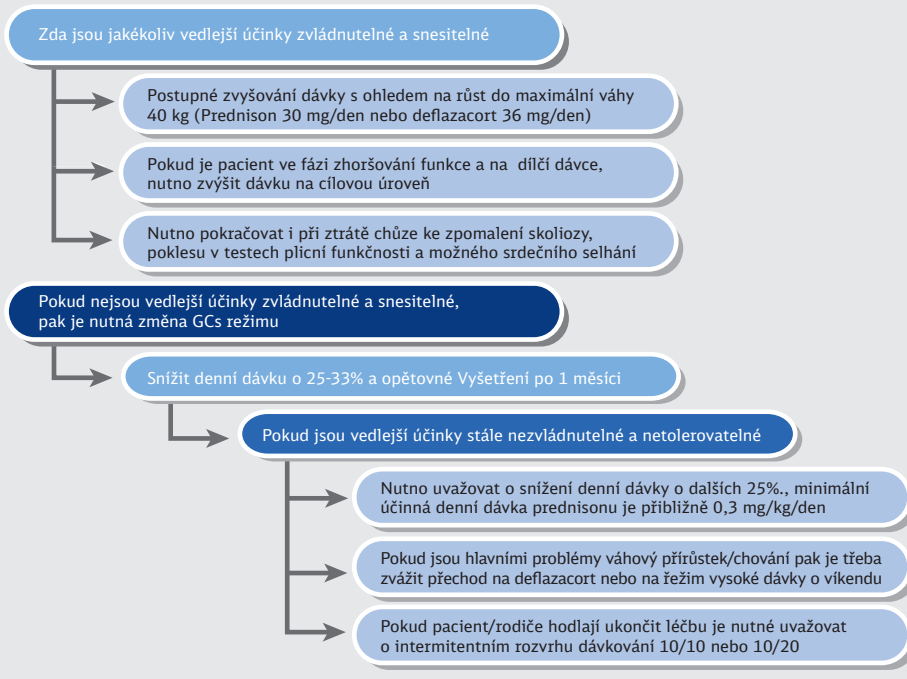
Doporučené sledování	Intervence	
Konstituční a kosmetické		
Cushingoidní rysy, ¹⁹ obezita, ^{70, 71}	Zvláštní obezřetnost je nutná, je-li pacient, rodiče nebo sourozenci obézní Před zahájením užívání steroidů je nutné dietetické poradenství; upozornit na zvýšenou chuť k jídlu	Zahájit aktivní dietetické řízení pro celou rodinu, nejen pacienta Zvážit přechod z prednisonu na deflazacort Zvolit jiný režim
Hirsutismus ¹⁹	Předem upozornit rodiče	Obvykle se nevyskytuje v takovém rozsahu, aby byla nutná změna medikace
Akné, tinea, bradavice	Více patrné u teenagerů	Používat pomocná léčebná opatření (předepsat topickou léčbu) a neuspěchat změnu režimu GC, pokud chlapec není emocionálně sklíčený
Růstová retardace ^{72,73}	Sledovat výšku nejméně každých 6 měsíců v rámci všeobecné péče (u DMD bývá postava drobnější i bez léčby steroidy ⁶¹)	Zvážit endokrinologické vyšetření, pokud se růst zastaví
Opožděná puberta	Sledovat pubertální vývoj dle Tanner a Identifikovat rodinnou anamnézu opožděné pohlavní zralosti	Zvážit endokrinologické vyšetření, je-li opoždění patrné nebo znepokojuje-li pacienta
Negativní změny v chování, ^{19, 74-76}	Identifikovat výchozí náladu temperament, případnou hyperaktivitu (ADHD) a upozornit rodiče, že tyto se často přechodně zhorší v prvních 6 týdnech terapie glukokortikoidy	Rozhodnout, zda je na místě před zahájením terapie glukokortikoidy zaléčit výchozí problémy (např. ADHD – poradna nebo preskripcie léků) Zvážit změnu načasování medikace glukokortikoidů na pozdější denní dobu Zvážit předání odborníkovi na behaviorální zdraví
Suprese imunity / funkce nadledvin ⁷⁷	Upozornit rodiče na riziko závažné infekce a nutnost bezodkladně řešit i malé infekce Upozornit rodiče, aby informovali zdravotnický personál, že jejich dítě užívá steroidy a měli u sebe průkaz upozorňující na léčbu steroidy Zajistit, aby glukokortikoidy nebyly náhle vysazeny	Získat imunizaci proti planým neštovicím před zahájením terapie glukokortikoidy; potvrdit protektivním titrem v séru Zapojit se do sledování z hlediska tuberkulózy Pokud se vyskytne vážná infekce, získat konzultaci odborníka na infekční nemoci Pokud není dočasně k dispozici deflazacort, nahradit ekvivalentem prednisonu V případě operace nebo závažného onemocnění aplikovat intravenózně jednorázovou dávku hydrokortisonu nebo metylprednisolonu (neexistuje obecně akceptovaná strategie; doporučuje se konzultace anesteziologa nebo endokrinologa) Není-li k dispozici perorální přípravek, aplikovat intravenózně
Hypertenze ⁷⁶	Sledovat tlak krve v percentilech ve vztahu k výšce a pohlaví při každé návštěvě kliniky	Při tlaku krve >99% snížit příjem soli, snížení tělesné hmotnosti Nedostaví-li se požadovaný účinek, předat odborníkovi k možné medikaci ACE inhibitory nebo β-blokátory
Glukózová intolerance	Test moči na glukózu papírkem / tyčinkou při návštěvě kliniky Dotaz na nadměrné močení / žízeň	Je-li test na glukózu v moči pozitivní, zkusit test glukózy v krvi nalačno a po jídle, pokud je abnormální, konzultace endokrinologa
Refluxní choroba jícnu (GERD)	Zeptat se na symptomy refluxní choroby jícnu (pálení žáhy) Upozornit rodiče, aby hlásili příznaky	Vyhýbat se nesteroidním protizánětlivým lékům (NSAID) V případě symptomů předepsat ranitidin nebo inhibitory protonové pumpy
Peptický vřed ⁷⁸	Upozornit rodiče na riziko a nutnost hlásit příznaky V minulosti gastritida, refluxní choroba jícnu, bolesti břicha nebo krev ve stolici Provést testování stolice na krvácení v případě chudokrevnosti nebo pozitivní anamnézy	Vyhýbat se nesteroidním protizánětlivým lékům (NSAID) V případě symptomů předepsat ranitidin nebo inhibitory protonové pumpy Vyhledat konzultaci gastroenterologa
Šedý zákal	Každoroční oftalmologické vyšetření	Zvážit přechod z deflazacortu na prednison, pokud se vyvine šedý zákal, který postihuje vidění Konzultace oftalmologa
Deminerálizace kostí a zvýšené riziko zlomenin ^{76, 79}	Pečlivě zaznamenávat anamnézu zlomenin Každoroční sledování hustoty kostí – DEXA Každoročně sledovat koncentraci 25-hydroxylovaného vitamínu D v krvi (v případě klimatu, kde probíhají roční období, se doporučuje ideálně měření v zimě) a je-li hladina < 32 nmol/L doplnit vitamin D3 Dietolog by měl vyhodnotit příjem kalcia a vitamínu D	Je-li koncentrace 25-hydroxylovaného vitamínu D 20-31nmol/L, podávat 1000 IU perorálně dvakrát denně, je-li < 20 nmol/L, podávat 2000 IU perorálně dvakrát denně. Zkontrolovat koncentraci 25-hydroxylovaného vitamínu D po 3 měsících léčby Povzbuzovat k pohybovým činnostem Užívat multivitaminové doplňky s vitamínem D3 Zvážit biofosfáty, např. pamidronát
Myoglobinurie ⁸⁰	Zeptat se na abnormální zbarvení moči po zátěži, testování moči	Upozornit na nutnost vyhnout se nadměrnému anaerobnímu (např. chůze ze schodů, dřepy, skoky na trampolíně) a aerobnímu cvičení Pokud přetrvává, přistoupit k renálnímu vyšetření.
Tabulka uvádí běžné vedlejší účinky vysokých dávek glukokortikoidů u rostoucích dětí pro chodící a nechodící pacienty s DMD, s předpokládaným zahájením podávání prednisonu nebo deflazacortu ve věku 6 let (+ 2) a průběžným denním užíváním ^{19,20,59,78,80} . Jsou-li vedlejší účinky nezvratelné nebo nesnesitelné, je třeba snížit dávku. Pokud to nepomůže, je třeba dále snížit dávku nebo přejít na jiný režim, než je od léčby zcela upuštěno (obrázek č. 5). Pečlivé sledování vedlejších účinků je důležité, zejména během prvních 6 měsíců léčby ACE=angiotensin converting enzyme. ADHD=attention-deficit hyperactivity disorder. DEXA=dual-energy x-ray absorptiometry. DMD=Duchenne muscular dystrophy. GC=glukokortikoidy. GERD=gastriitis/gastroesophageal reflux disease. NSAID=non-steroidal anti-inflammatory drug. *viz část 2 tohoto Přehledu (obrázek č. 1).		

Tabulka č. 2: Doporučené sledování a intervence v případě vedlejších účinků glukokortikoidů

Zahájení léčby GC



Sledování vedlejších účinků a faktory, které je nutno zvážit při léčbě GCs



Obrázek 4: Schéma pro zahájení a řízení léčby GC medikace pro Duchenne muskulární dystrofii

Viz Tabulka č. 2 pro sledování vedlejších účinků atd. (BMD = Becker Musculární dystrofie, GC = glukokortikoidy)

Režimy a dávkování glukokortikoidů

Metodou RAM byl stanoven závěr, že denní užívání glukokortikoidů se preferuje před alternativními režimy (např. podávání každý druhý den, vysoká dávka o víkendu, nebo 10 dní „s“ střídavě s 10 či 20 dny „bez“; tabulka č. 3). Novější data z pokračujících a budoucích studií mohou vést k úpravám tohoto doporučení¹⁸².

Má se zato, že prednison (prednisolon) a deflazacort fungují podobně a ani jeden z nich nemá jednoznačně vyšší účinnost co se týče změny v průběhu poklesu pohybových, dýchacích či srdečních funkcí.^{19,20,59} Volba, který glukokortikoid užívat, tedy závisí na legální dostupnosti, nákladnosti, formě a vnímaném profilu vedlejších účinků (obrázek č. 4).^{19,20,59}

Prednison je nenákladný a je dostupný ve formě tablet i v tekuté formě. Deflazacort, je-li dostupný, je dražší a je dostupný v menším počtu velikostí tablet, a tekutá forma není široce dostupná. Deflazacort může být upřednostňován před prednisolem u některých pacientů, protože je u něj pravděpodobně menší riziko přírůstku na váze.^{19,20,59,68,70,83}

Doporučená počáteční dávka u chodících chlapců je 0,75 mg/kg denně u prednisonu, a 0,9 mg/kg denně u deflazacortu, podává se ráno.^{19,20,59} Někteří pacienti znamenávají přechodně behaviorální problémy (např. hyperaktivita, emocionální labilita) několik hodin po podání medikace. U těchto dětí lze upřednostnit podávání odpoledne, po návratu ze školy. Obecně platí,

	Dávka prednisonu*	Dávka deflazacortu*	Komentář	V případě vedlejších účinků
Každý druhý den	0,75–1,25 mg/kg každý druhý den	2 mg/kg každý druhý den	Méně účinné, ale zvážit pokud denní podávání má vedlejší účinky, které nelze efektivně zvládat či snášet	Jsou-li vedlejší účinky nezvladatelné nebo nesnesitelné, je třeba snížit dávku
Vysoká dávka o weekendu	5 mg/kg každý pátek a sobotu	Zatím nebylo testováno	Méně údajů ohledně účinnosti oproti dennímu podávání. Zvážit jako alternativu dennímu podávání, zejména v případě problémů s váhovým přírůstkem nebo behaviorálních problémů	Jsou-li vedlejší účinky nezvladatelné nebo nesnesitelné, je třeba snížit dávku
Přerušované podávání	0,75 mg/kg 10 dní prostřídán s 10–20 dny bez medikace	0,6 mg/kg 1–20 dní a zbytek měsíce bez medikace	Méně účinné, ale má méně vedlejších účinků. Zvážit jako nejméně účinný ale nejlépe snášený režim před úplným upuštěním od léčby	Jsou-li vedlejší účinky nezvladatelné nebo nesnesitelné, je třeba snížit dávku

*Nejsou stanoveny dávky, které by byly obecně akceptovány jako optimální

Tabulka č. 3 Alternativní strategie dávkování glukokortikoidů

že vyšší dávky glukokortikoidů nemají vyšší účinnost. Panuje přesvědčení, že minimální účinná dávka, která vykazuje určitý přínos (ačkoli ne v maximální míře), je 0,3 mg/kg denně u prednisonu.^{20,64} Nejsou k dispozici údaje, ani odborný konsensus ohledně optimální dávky glukokortikoidové medikace u nechodících pacientů, kteří doposud steroidy neužívali. Vycházíme-li z obvyklého dávkování u pacientů, kteří pokračují v užívání steroidů od chodící fáze, nabízí se jako vhodná možnost dávka 0,3–0,6 mg/kg denně. U chodících pacientů se dávka glukokortikoidů obvykle zvyšuje, jak dítě roste, za předpokladu, že vedlejší účinky jsou zvladatelné a snesitelné,⁸² dokud nedosáhne váhy přibližně 40 kg, s tím, že horní limit u prednisonu je přibližně 30–40 mg/den (Studijní skupina Clinical Investigators in Duchenne Dystrophy uvádí horní limit 40 mg; Pandya S, nepublikováno) a u deflazacortu 36–39 mg/den.⁶² Nechodící teenageři na chronické terapii glukokortikoidy obvykle váží více než 40 kg, a dávka na kilogram často klesne až na 0,3–0,6 mg/kg denně u prednisonu či deflazacortu, což nicméně stále vykazuje podstatný přínos.^{61,62} Alternativní přístup je nezvyšovat dávku glukokortikoidů, jak dítě roste, a udržovat počáteční dávkování. Porovnání tohoto přístupu s většinovým názorem, tj. zvyšováním dávky s růstem, co se týče účinnosti a profilu vedlejších účinků, není známo.

U pacientů na relativně nízkých dávkách glukokortikoidů (menších než výchozí dávka na kg tělesné hmotnosti), u kterých dochází k poklesu funkčnosti, považuje odborná komise za vhodné zvážit úpravu s cílem zachování funkce. Dávka glukokortikoidů se zvýší až na cílovou dávku a pacient je znovu vyšetřen po 2–3 měsících ke stanovení přínosu a snášení medikace. V této situaci může být rovněž odůvodněné zvýšit dávku u individuálního pacienta nad rámec typické cílové dávky s cílem zjistit, zda by toto posílení mohlo prodloužit období schopnosti chůze; nicméně v současnosti nejsou k dispozici údaje ani odborný konsensus, které by toto stanovisko podporovaly. Je však třeba vzít v úvahu, že se zvýšením dávky glukokortikoidů může dojít i ke zvýšení vedlejších účinků.

Zvládání vedlejších účinků

Pečlivé sledování vedlejších účinků steroidů poté, co dítě zahájí dlouhodobou léčbu steroidy, je zásadní.

Ačkoliv terapie steroidy je v současné době hlavní medikací u DMD, neměl by k ní poskytovatel lékařské péče ani rodiče přistupovat lehkovážně, a měla by být řízena klinickými pracovníky s odpovídajícími odbornými znalostmi a zkušenostmi. Nastavení parametrů pro sledování u rostoucího dítěte s DMD na chronické terapii glukokortikoidy může pomoci stanovit četnost dávkování a upravit dávku (obrázek č. 4). Tabulka č. 2 uvádí souhrn hlavních vedlejších účinků, které je třeba sledovat, a vhodné intervence k jejich zvládnutí.

Udržování denního dávkování je vhodné, pokud jsou motorické funkce dítěte stabilní nebo dochází k jejich poklesu, a pokud jsou vedlejší účinky glukokortikoidů zvladatelné a snesitelné. Pokud denní režim dávkování vede k nezvladatelným a/nebo nesnesitelným vedlejším účinkům, které se nezmírní ani po snížení dávky alespoň jednou, pak je vhodné přejít na alternativní režim (tabulka č. 3). Jsou-li však vedlejší účinky glukokortikoidů nezvladatelné a/nebo nesnesitelné, pak zvyšování dávky s ohledem na růst dítěte nebo s ohledem na pokles funkčnosti není na místě, a naopak je nutné dávku snížit, ať už je motorická funkce stabilní nebo klesající. To platí pro všechny režimy dávkování. Doporučuje se snížení o 25–33% procent, s kontrolou za měsíc, telefonicky nebo návštěvou, ke stanovení, zda se vedlejší účinky dostaly pod kontrolu. Pokud je problém s obezitou, pak by měl lékař zvážit přechod z prednisonu na deflazacort (tabulka č. 2). Od terapie glukokortikoidy by nemělo být zcela upuštěno, ani pokud jsou vedlejší účinky nezvladatelné a/nebo nesnesitelné, aniž by se alespoň jednou nezkusilo snížit dávku nebo přejít na alternativní režim. Toto doporučení platí pro chodící i nechodící pacienty. Pokud by se však úpravou dávkování / režimu podávání glukokortikoidů nepodařilo dosáhnout toho, aby významné vedlejší účinky byly dostatečně zvladatelné a snesitelné, je nutné glukokortikoidovou terapii ukončit bez ohledu na stav motorických funkcí. Toto rozhodnutí je vždy třeba učinit individuálně spolu s dítětem a jeho rodinou, protože snesitelnost vedlejších účinků ve srovnání s vnímaným přínosem je vždy otázkou individuálního posouzení. Obrázek č. 4 a tabulka č. 2 uvádějí podrobnější údaje o specifických otázkách a doporučení, jak je zvládat.

Další léky a potravinové doplňky

Užívání oxandrolonu, anabolického steroidu nebylo shledáno jako nutné nebo vhodné, ať už s glukokortikoidovou terapií nebo bez ní. Bezpečnost botulinum toxinu A při léčbě nebo prevenci kontraktur u jedinců s DMD nebyla studována a je považována za nevhodnou. Nebyla stanovena doporučení ohledně užívání kreatinu. RCT studie ohledně kreatinu u DMD neukázala jednoznačný přínos.⁸⁴ Pokud pacient užívá kreatin a má známky renální dysfunkce, je třeba přestat tento doplněk užívat.

Doplňky jako koenzym Q₁₀, karnitin, aminokyseliny (glutamin, arginin), antiinflamatorika / antioxidanty (rybí tuk, vitamin E, výtažek ze zeleného čaje), a další jsou některými pacienty užívány a někteří praktičtí lékaři jsou jejich zastánci. Vzhledem k absenci důkazních informací z literatury a odborného konsensu komisí nečiníme žádná doporučení ohledně užívání těchto doplňků. Odborná komise rovněž nehodnotila hodnotu potenciálních léků modifikujících průběh onemocnění, jako pentoxifylin nebo různé bylinné či rostlinné přípravky. Bylo stanoveno, že v této oblasti je nutný další výzkum. Rozhodně je podporováno aktivní zapojení rodin do činností vedoucích k získávání dalších znalostí o DMD, jako registry pacientů a klinické studie.

Psychosociální péče

Lékařská péče ve vztahu k pacientovi s DMD a jeho rodině by nebyla úplná bez podpory jejich psychosociální rovnováhy.^{85,86} U řady rodičů je stres způsobený psychosociálními problémy jejich dítěte větší než stres spojený s fyzickými aspekty onemocnění.⁸⁷ Potřeby se různí dle věku pacienta a stádia nemoci (obrázek č. 2), nicméně platí několik obecných tvrzení.

DMD je víceúrovňové/vícesystémové onemocnění. Na psychosociálním zdraví se mohou podílet biologické faktory (včetně nedostatku dystrofinu či jeho izoforem a následného vlivu na vývoj a funkci mozku)⁸⁸, sociální a emocionální faktory a léčebné faktory (např. glukokortikoidy). Přestože většina psychosociálních problémů není spojena výhradně s DMD, pacienti s tímto onemocněním jsou vystaveni zvýšenému riziku potíží v těchto oblastech. Psychosociální obtíže pozorovatelné u pacientů s DMD by měly být léčeny prostřednictvím týchž účinných, podložených intervencí, které se používají u ostatních lidí.⁸⁹ Důraz by přitom měl být kladen na prevenci a včasnost zásahu, jakož tak bude maximalizován potenciální výsledek.

Obecně vzato je psychosociální přizpůsobení chlapců s DMD obdobné jako u ostatních chronických stavů. Na určité rizikové oblasti je však třeba brát zvláštní zřetel. Problémy se sociálním fungováním mohou být způsobeny biologicky zapříčiněným nedostatkem určitých kognitivních schopností (např. společenské vzájemnosti, společenského úsudku, nahlížení, emočního rozlišování), zatímco důsledky DMD (tzn. fyzická omezení) mohou vést ke společenské izolaci, stranění se společnosti a omezenému přístupu ke společenským aktivitám. Řečové a jazykové nedostatky včetně těch týkajících se vývoje jazyka, krátkodobé verbální paměti a fonologického zpracování, stejně tak jako kognitivní opoždění včetně zhoršené inteligence a specifických poruch učení jsou dostatečně zdokumentovány.⁹¹⁻⁹⁴ Existuje rovněž zvýšené riziko neurobehaviorálních a neuro-vývojových poruch včetně poruch autistického spektra, hyperaktivní poruchy spojené s nedostatkem pozornosti a obsedantně-kompulzivní poruchy.⁹⁵ Mohou nastat problémy s emočním přizpůsobením a depresí.⁵ Problémem může být také úzkost, kterou mohou zhoršit kognitivní nedostatky mentální flexibility a adaptability (tzn. přílišná strnulost myšlenkových pochodů). Nedostatek mentální flexibility a emoční regulace může analogicky vést k oponujícímu/konfliktnímu chování a problémům s prchlivostí. Zvýšený výskyt deprese u rodičů dětí, které mají DMD, podtrhuje nutnost vyšetřovat a podporovat celou rodinu⁹⁶.

Vyšetření

Ke klíčovému období, kdy je vhodné zvážit vyšetření, patří období okolo stanovení diagnózy (u některých rodin bude třeba v případě některých vyšetření počkat 6-12 měsíců, aby mohlo dojít k adaptaci po diagnóze), před zahájením školní docházky a po změně funkce. Přestože ne každá klinika má přímo k dispozici všechny uvedené vyšetření a intervence (tabulka č. 1 a 2), doufáme, že tato doporučení poslouží jako případné vodítko pro doplnění lékařského personálu a nasměrování doporučení. Vyšetření jsou zaměřena na oblast

Panel 1: Psychosociální vyšetření

Emocionální přizpůsobení / zvládnutí

- Doporučuje se stručný screening emocionálního stavu při každé návštěvě kliniky, nebo přinejmenším jednou ročně
- Sledování emocionálního přizpůsobení může být neformální, není nutné komplexní vyšetření
- Je vhodné používat krátké, standardizované hodnotící stupnice - může usnadnit vyšetření
- Vyšetření může provádět sociální pracovník nebo odborník na duševní zdraví, případně klinický pracovník s odpovídajícím školením v této oblasti (např. ošetřující lékař, sestra)

Neurokognitivní

- Doporučuje se komplexní vyšetření vývoje (dětí ≤ 4 let věku) nebo neuropsychologické vyšetření (dětí ≥ 5 let věku) v době stanovení diagnózy a před zahájením školní docházky
- Měly by být používány standardizované testy založené na výkonu a hodnotící stupnice pro rodiče / pacienta
- Vyšetření by měl provádět neuropsycholog nebo jiný odborník ze znalostí v oblasti fungování a vývoje mozku v kontextu zdravotního stavu / onemocnění

Jazyk a řeč

Vyšetření z hlediska možné terapie v oblasti jazyka a řeči je nutné u:

- mladších dětí, kde je podezření na opoždění v oblasti vývoje řeči a/nebo jazyka (stanoví pečující osoba nebo odborník)
- starších pacientů, u kterých došlo ke ztrátě nebo zhoršení schopnosti komunikace

Poruchy autistického spektra

- Vyšetření je nutné u dětí s DMD, u kterých je podezření na opoždění v oblasti řeči, omezené nebo opakující se vzorce chování, nebo nedostatky v sociálním fungování (stanoví pečující osoba nebo odborník)
- Je-li vyšetření pozitivní nebo pokud obavy přetrvávají, je třeba odeslat ke zkušenému odborníkovi ke komplexnímu vyšetření

Sociální práce

- Je nutné posouzení pečujících osob a rodiny sociálním pracovníkem
- Odborný sociální pracovník je definován jako klinický sociální pracovník nebo jiný odborník dostatečně vyškolený a kvalifikovaný k vyhodnocení a řešení emocionálního přizpůsobení a zvládnutí, který má přístup k finančním zdrojům a programům a síti sociální podpory, a který má povědomí / porozumění o problematice DMD

DMD=Duchennova svalová dystrofie.

emočního přizpůsobení a zvládnání, neurokognitivní funkci, vývoj řeči a jazyka, možnou přítomnost poruch autistického spektra a sociální podporu. Je nutno provádět pravidelnou kontrolu psychosociálního stavu pacienta, rodičů a sourozenců.

Intervence

Zásahy budou záviset na konkrétním jedinci, měly by však pokrývat široké spektrum potřeb. Pro zajištění psychosociálního zdraví pacienta/rodiny je klíčové určit koordinátora péče, který by fungoval jako kontaktní osoba pro rodiny a měl dostatečné vědomosti a zkušenosti s nervosvalovými poruchami, a byl tak schopen uspokojit informační potřeby rodiny.⁸⁶ Nezbytné jsou proaktivní zásahy, které pomohou rodinám a pacientům vyhnout se společenské izolaci a sociálním problémům, k nimž v rámci DMD dochází (tabulka č. 2).

Aby bylo možné řešit potenciální problémy s učním, je třeba ve spolupráci s rodiči a školou vypracovat pro všechny děti s DMD individuální vzdělávací plán. Bude tak navíc usnadněna úprava činností, které by jinak mohly mít negativní vliv na svaly dítěte (např. tělesná výchova) nebo které by mohly vést ke ztrátě energie/únavě (např. dlouhá chůze na oběd a zpět) nebo k problémům týkajícím se bezpečnosti (např. aktivity na hřišti) a bezbariérového přístupu. Podpora nezávislosti pacienta a jeho zapojení do rozhodování v otázkách jeho zdravotní péče je rovněž nezbytná.

Psychofarmakologická intervence by měla být zvážena k léčbě mírných až závažných psychiatrických symptomů, jako součást multimodálního léčebného plánu, který by zahrnoval i vhodnou psychoterapii a intervence v oblasti vzdělávání. Platí zde standardní směrnice a praktiky ohledně předepisování léků, s tím, že je třeba vzít v úvahu i skutečnost, že pacient je kardiak, zvažít interakci a vedlejší účinky v kombinaci s ostatní medikací (např. váhový přírůstek a glukokortikoidy) a přihlídnout k celkovému zdravotnímu stavu pacienta. Doporučuje se pečlivé sledování systematickými, rutinními kontrolami, včetně konzultace příslušného odborného lékaře v případě podezření na zhoršení.

Paliativní péče dle potřeby je vhodná k zmírnění utrpení a zlepšení kvality života pacientů s DMD. Kromě léčby bolesti by týmy paliativní péče měl být schopny poskytnout i emoční a duševní podporu, pomoci rodinám vyjasnit si cíle léčby a učinit těžká lékařská rozhodnutí, napomáhat komunikaci mezi rodinami a lékařskými týmy a řešit otázky související s truchlením a ztrátou blízké osoby.

Závěry

Doporučení prezentovaná ve dvou částech tohoto Přehledu jsou výsledkem mezinárodní spolupráce klinických odborníků, kteří pracovali s cílem podat informace o optimální péči o pacienty s DMD. Vzhledem k malému množství dat z RCT studií u DMD (což je běžná situace u vzácných poruch), byla k formulování výroku o vhodnosti či nevhodnosti a nutnosti klinických intervencí použita uznávaná metoda RAM, která nabízí několik předností oproti jiným metodám, které jsou založeny na konsensu: jedná se

Panel č. 2: Psychosociální intervence

Psychoterapie

- Školení v oblasti rodičovského vedení: doporučuje se u excentrických rysů chování (např. neposlušnost / rušivé chování, konflikty mezi dítětem a rodiči)
- Individuální terapie: doporučuje se v případě interních poruch chování (např. nízké sebevědomí a deprese, úzkost a obsedantně-kompulzivní porucha, potíže s přizpůsobením se a zvládnáním situace)
- Skupinová terapie: doporučuje se u nedostatku sociálních dovedností
- Rodinná terapie: doporučuje se u problémů s přizpůsobením a zvládnáním a v případě konfliktu mezi dítětem a rodiči
- Aplikovaná behaviorální analýza: doporučuje u specifického chování souvisejícího s autismem

Farmakologická intervence

- Selektivní serotonin re-uptake inhibitory k léčbě deprese, úzkosti, obsedantně-kompulzivní poruchy
- Stabilizátor nálady v případě agresivity, zlosti / emoční dysregulace

Zásahy v oblasti sociální interakce

- Zvyšování povědomí a znalostí o DMD u pracovníků ve školství
- Vzdělávání vrstevníků o DMD
- Školení sociálních dovedností (dle potřeby k řešení nedostatků v této oblasti)
- Modifikované / upravené sporty, letní tábory a zájmové kroužky / programy pro mládež
- Mimo jiné umělecké kroužky, jízda na koni, aquaterapie, používání asistenčních psů, pobyt v přírodě, internet / chat room, a další
- Podporování samostatnosti pacienta a schopnost sebe prezentace

Zásahy v oblasti vzdělávání

- Neuropsychologické vyšetření v době stanovení diagnózy a před zahájením školní docházky
- Individuální studijní program při nástupu do školy
- Opatření k řešení nedostatků, jak jsou identifikovány

Zásahy v oblasti péče a podpory

- Koordinátor péče: je kontaktním bodem pro rodinu, měl by naplňovat informační potřeby rodiny, plánovat a koordinovat návštěvy u lékařů a pomáhat při komunikaci s kliniky atd. Mělo by se jednat o odborníka s dostatečnou úrovní školení ohledně klinické péče o pacienty s DMD
- Služby domácí zdravotnické péče: měly by být využívány je-li zdraví pacienta ohroženo, protože ve stávající situaci nebo za stávajících okolností nelze zajistit dostatečnou péči; může být na místě i v jiných situacích, kdy stávající poskytovatelé péče nemohou dostatečně splnit potřeby pacienta
- Plánování přechodu: povzbuzovat ke schopnosti sebe prezentace v lékařské péči, usnadnit přechod k novému týmu lékařské péče, rozvíjení příležitostí v oblasti vzdělání a zaměstnání
- Paliativní péče: odpovídající léčba bolesti, dle potřeby; emocionální a duchovní podpora; pomoc při rozhodování o léčbě
- Péče v hospicu: nutné u pacientů v konečné fázi

DMD = Duchennova svalová dystrofie

například o formulování otázek k dalšímu řešení na základě důkazních informací, nezávislé posouzení jednotlivých možností s následným projednáním ve skupině, a několik opakovaných kol³⁵. Další výhodou spočívá v systematickém vyhodnocení různých klinických scénářů, které v co nejvyšší možné míře napodobují rozhodovací proces v klinickém kontextu v celé jeho složitosti.

Tato první část doporučení péče vypracovaných za použití této metody klade důraz na celkový étos multidisciplinární péče u DMD, a poté podrobněji pojednává o diagnostice, farmakologické léčbě a psychosociální péči. Zlatým standardem diagnostiky DMD v současné době je přesná genetická diagnóza, a doporučujeme tedy, aby byla aktivně vyhledávána ve všech případech. S ohledem na budoucí možnost terapií specifických pro určité mutace (v současné době ve fázi 1 a 2 klinických studií) nabývá na významu nutnost, aby tyto techniky byly universálně dostupné.⁴¹ Jak se mění genetické technologie, zejména s vývojem vysoce výkonné „high-throughput“ diagnostiky, měl by tento algoritmus být mnohem jednoznačnější.

Strategie rešerši a kritéria pro výběr

Byla prohledána odborná literatura „peer-reviewed“, za použití klíčového slova „Duchenne“ nebo „svalová dystrofie“ nebo obou, a bylo provedeno párování s jedním ze 410 dalších vyhledávaných termínů souvisejících se souhrnným seznamem vyšetření a intervencí používaných v léčbě DMD. Úplný seznam klíčových slov použitých pro vyhledávání je k dispozici na vyžádání. Byly použity mimo jiné databáze: Medline, Embase, Web of Science a Cochrane library. Prvotní kritéria pro zařazení zahrnovala dostupná abstrakta ze studií na lidech publikovaná v Anglii mezi lety 1986 a 2006. Každá pracovní skupina rovněž při diskusích, konečných hodnoceních a formulaci doporučení zohlednila i přední články ze svého oboru zveřejněné před rokem 1986 a od roku 2007 do poloviny roku 2009.

Z farmakologického hlediska je hlavní částí nervosvalové léčby DMD užívání glukokortikoidů. Jejich užívání podporují údaje ze studií RCT⁹, ačkoliv léčebné režimy se v jednotlivých zemích a u různých kliniků výrazně liší. Další studie co se týče glukokortikoidů a zvládnutí jejich vedlejších příznaků pravděpodobně přinesou další poznatky ohledně jejich optimálního využití.^{60,82} Než se tak stane, poskytují tyto směrnice určitý rámec pro užívání glukokortikoidů, který umožňuje větší konzistentnost – což je důležité nejen z hlediska péče o stávající pacienty, ale i v kontextu plánování multicentrických studií k novým terapiím, které povolují výchozí užívání steroidů jako součást standardní péče.

Navzdory mnoha studiím, které uvádějí, že behaviorální otázky a otázky související s učením jsou pro pacienty s DMD a jejich rodiny důležité, jen málo publikací uvádí pragmatické směrnice co se týče psychosociální péče u tohoto onemocnění. Poskytování podpory v tomto směru je v rámci medicínsky orientované struktury péče mnohdy problematické, nicméně tato doporučení jednoznačně kladou tento prvek do centra celkové péče, s důrazem na preventivní intervence, a naznačují, že měření dopadu na tyto oblasti bude představovat významný úkol, jak se bude obor posouvat k dalším klinickým studiím.

V druhé části tohoto Přehledu³⁴ se diskuse zaměřuje na úlohu rehabilitačních, kardiovaskulárních, gastroenterologických / nutričních, ortopedických / chirurgických a respiračních specializací při léčbě DMD, aby obě části přehledu mohly podat souhrnný a aktuální návod k léčbě tohoto onemocnění.

Příspěvatelé

Všichni autoři poskytli své intelektuální a odborné znalosti a schopnosti při návržení studie, tvorbě a interpretaci dat, sepsání Přehledu a rozhodnutí jej zveřejnit. Návrh, korekturu a schválení konečné verze Přehledu zajistila KB za pomoci RF, DJB, LEC, LC, SP, a CC se podíleli na rešerši literatury.

Řídící výbor Pracovní skupiny pro péči při DMD („DMD Care Considerations Working Group“, CCWG)

T Abresch, C McDonald (University of California, Davis, CA, USA); L E Case (Duke University, Durham, NC, USA); D Atkins, K Siegel (US Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD, USA); L Cripe, B Wong (Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, OH, USA); V Cwik (Muscular Dystrophy Association, Tucson, AZ, USA); J Finder (Children's Hospital of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA); P Furlong (Parent Project Muscular Dystrophy, Fort Lee, NJ, USA); A Kenneson, A Vatave, C Constantin (CDC National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities, Atlanta, GA, USA); S Pandya (University of Rochester, Rochester,

NY, USA); J Porter (National Institute of Neurological Disorders and Stroke, US National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA); M Sussman (Shriner's Hospital for Children, Portland, OR, USA).

DMD-CCWG publikační výbor

K Bushby (managing editor; Newcastle University, Newcastle upon Tyne, UK), all expert panel chairs (see below), and the following members of the steering committee: T Abresch, C Constantin, V Cwik, J Finder, P Furlong, J Porter, K Siegel, M Sussman, B Wong.

DMD-CCWG členové odborných komisí

Kardiovaskulární léčba – L Cripe (chair); J Towbin (Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, OH, USA); J Bourke (Newcastle University, UK); D Connuck (Janet Weis Children's Hospital, Danville, PA, USA); E Goldmuntz (Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA, USA); L Markham (Vanderbilt University, Nashville, TN, USA); K D Mathews (University of Iowa Children's Hospital, Iowa City, IA, USA); E McNally (University of Chicago, Chicago, IL, USA); R Moxley (University of Rochester, Rochester, NY, USA); R Williams (University of Utah, Salt Lake City, UT, USA).

Diagnostika – P R Clemens (chair; University of Pittsburgh and the Department of Veteran Affairs Medical Center, Pittsburgh, PA, USA); A M Connolly (Washington University School of Medicine, St Louis, MO, USA); C Cunniff (University of Arizona College of Medicine, Tucson/Phoenix, AZ, USA); K Dent, K Flanagan (University of Utah, Salt Lake City, UT, USA); E Hoffman (Children's National Medical Center, Washington, DC, USA); S Iannaccone (University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX, USA); N Johnson (Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, MD, USA); T Miller (University of Arizona Health Sciences Center, Tucson/Phoenix, AZ, USA); T Sejersen (Karolinska Institute, Stockholm, Sweden).

Gastrointestinální a nutriční léčba – A Kaul (co-chair); J Tomezko (co-chair [retired]; Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA, USA); S Casey (Seattle Children's Hospital, Seattle, WA, USA); N Goemans (University Hospital Leuven, Leuven, Belgium); A Gulyas, K Swan (University of Medicine and Dentistry of New Jersey, Newark, NJ, USA); K Larson (Gillette Children's Specialty Healthcare, St Paul, MN, USA); H Lipner (Hackensack University Medical Center, Hackensack, NJ, USA); M Mascarenhas (Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA, USA); K Rao (Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, OH, USA).

Nervosvalová léčba – R Finkel (chair); C Bonnemann (Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA, USA); D Biggar (Bloorview Kids Rehab, Toronto, Canada); K Bushby (Newcastle University, Newcastle upon Tyne, UK); D Escobar (formerly with Children's National Medical Center, Washington, DC, USA); E W Massey (Duke University School of Medicine, Durham, NC, USA); T Miller (University of Arizona Health Sciences Center, Tucson/Phoenix, AZ, USA); J Pascual (University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX, USA); J Sladky (Emory University, Atlanta, GA, USA); K Wagner (Johns Hopkins Hospital, Baltimore, MD, USA); B Wong (Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, OH, USA).

Ortopedická a chirurgická léčba – F Shapiro (chair; Children's Hospital Boston, Boston, MA, USA); B Alman (Hospital for Sick Children, Toronto, Canada); J Bach, A Patel (University of Medicine and Dentistry of New Jersey, Newark, NJ, USA); D J Birnkrant (MetroHealth Medical Center/Case Western Reserve University, Cleveland, OH, USA); T Do, N Weidner (Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, OH, USA); W Mackenzie (Jefferson Medical College, Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA, USA); C McDonald (University of California, Davis, CA, USA); H Saraste (Karolinska Institute, Stockholm, Sweden); M Sussman (Shriner's Hospital for Children, Portland, OR, USA); E Vroom (Algra and Vroom Orthodontics Practice, Purmerend, Netherlands).

Psychosociální léčba – K Kinnett (co-chair); J Poysky (co-chair), S Moreland (Baylor College of Medicine, Houston, TX, USA); S Cotton (University of Melbourne, Melbourne, Australia); J Hendriksen (Maastricht University Hospital, Maastricht, Netherlands); V Hinton (Columbia University, New York, NY, USA); J Kiefel (Children's

Healthcare of Atlanta, Atlanta, GA, USA); K McGuire (Muscular Dystrophy Association, Tucson, AZ, USA); M Ritzo (Children's National Medical Center, Washington, DC, USA); C Trout (University of Iowa Children's Hospital, Iowa City, IA, USA); N Weidner (Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, OH, USA).

Rehabilitační léčba – L E Case (co-chair; Duke University, Durham, NC, USA); C McDonald (co-chair; University of California, Davis, CA, USA); S Pandya (co-chair; University of Rochester, Rochester, NY, USA); G Carter (University of Washington School of Medicine, Seattle, WA, USA); C Cronin, A Gulyas (University of Medicine and Dentistry of New Jersey, Newark, NJ, USA); M Eagle (Newcastle University, Newcastle upon Tyne, UK); J Engel (University of Washington, Seattle, WA, USA); S Evans (Children's National Medical Center, Washington, DC, USA); J Lipner (Hackensack University Medical Center, Hackensack, NJ, USA); D Matthews (University of Colorado School of Medicine, Denver, CO, USA); L Morrison (University of New Mexico School of Medicine, Albuquerque, NM, USA); H Posselt (Montrose Access, Corinda, QLD, Australia); P Ryan, J Smith (New York Presbyterian Hospital, New York, NY, USA); N Strauss (Columbia University Medical Center, New York, NY, USA); C Trout (University of Iowa Children's Hospital, Iowa City, IA, USA); A Wright (Carolinas Neuromuscular/ALS-MDA Center, Charlotte, NC, USA).

Respirační léčba – D J Birnkrant (chair; MetroHealth Medical Center, Case Western Reserve University, Cleveland, OH, USA); R Amin (Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, OH, USA); J Bach (University of Medicine and Dentistry of New Jersey, Newark, NJ, USA); J Benditt (University of Washington School of Medicine, Seattle, WA, USA); M Eagle (Newcastle University, Newcastle upon Tyne, UK); J Finder (Children's Hospital of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA); J T Kissel (Ohio State University Medical Center, Columbus, OH, USA); A Koumbourlis (Children's National Medical Center, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, NY, USA); R M Kravitz (Duke University, Durham, NC, USA).

Střet zájmů

KB je konzultantem pro Acceleron, AVI, Debiopharm, Prosensa, a Santhera. LEC obdržel honorář od Genzyme Corporation, účastnil se výzkumu podporovaného Genzyme Corporation, PTC Therapeutics, the Leal Foundation, and Families of Spinal Muscular Atrophy, získal grantovou podporu od National Skeletal Muscle Research Center, a je členem Pompe Registry Board of Advisors. U všech ostatních autorů není střet zájmů.

Poděkování

Děkujeme P Eubanks, A Kenneson, A Vatave (CDC); A Cyrus and E Levy (Oak Ridge Institute for Science and Education); B Bradshaw, H Desai, P Haskell, E Hunt, A Marsden, C Muse, and L Yuson (Booz/Allen/Hamilton); and B Tseng (Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School) for their contributions to this study and manuscript. Rovněž děkujeme následujícím organizacím za jejich spolupráci na této studii: Muscular Dystrophy Association, National Institute on Disability and Rehabilitation Research, Parent Project Muscular Dystrophy, and TREAT-NMD (EC036825). Dále děkujeme M Levine, M Mascarenhas, and M Thayu (Children's Hospital of Philadelphia) za jejich účast na diskusích ohledně zdraví kostí; a G Carter, J Engel (University of Washington), H Posselt (Montrose Access, Australia), a C Trout (University of Iowa Children's Hospital) za jejich poradenství ohledně léčby bolesti. CDC poskytl podporu projektu co se týče financování, návržení / designu studie, sběru, analýzy a výkladu dat a přípravy rukopisu. Zjištění a závěry prezentované v této zprávě jsou zjištěními a závěry autorů a nemusí nutně reprezentovat oficiální stanovisko CDC.

Reference

- 1 Drousiotou A, Ioannou P, Georgiou T, et al. Neonatal screening for Duchenne muscular dystrophy: a novel semiquantitative application of the bioluminescence test for creatine kinase in a pilot national program in Cyprus. *Genet Test* 1998; **2**: 55–60.
- 2 Bradley D, Parsons E. Newborn screening for Duchenne muscular dystrophy. *Semin Neonatol* 1998; **3**: 27–34.
- 3 Emery AE. Population frequencies of inherited neuromuscular diseases—a world survey. *Neuromuscul Disord* 1991; **1**: 19–29.
- 4 Bushby KM, Hill A, Steele JG. Failure of early diagnosis in

symptomatic Duchenne muscular dystrophy. *Lancet* 1999; **353**: 55–78.

- 5 Poysky J, Behavior in DMD Study Group. Behavior patterns in Duchenne muscular dystrophy: report on the Parent Project Muscular Dystrophy behavior workshop 8–9 of December 2006, Philadelphia, USA. *Neuromuscul Disord* 2007; **17**: 986–94.
- 6 Hoffman EP, Brown RH Jr, Kunkel LM. Dystrophin: the protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. *Cell* 1987; **51**: 919–28.
- 7 Nicholson LV, Johnson MA, Bushby KM, Gardner-Medwin D, Curtis A, Ginjaar IB. Integrated study of 100 patients with Xp21 linked muscular dystrophy using clinical, genetic, immunochemical, and histopathological data. Part 1. Trends across the clinical groups. *J Med Genet* 1993; **30**: 728–36.
- 8 Nicholson LV, Johnson MA, Bushby KM, Gardner-Medwin D, Curtis A, Ginjaar IB. Integrated study of 100 patients with Xp21 linked muscular dystrophy using clinical, genetic, immunochemical, and histopathological data. Part 2. Correlations within individual patients. *J Med Genet* 1993; **30**: 737–44.
- 9 Nicholson LV, Johnson MA, Bushby KM, Gardner-Medwin D, Curtis A, Ginjaar IB. Integrated study of 100 patients with Xp21 linked muscular dystrophy using clinical, genetic, immunochemical, and histopathological data. Part 3. Differential diagnosis and prognosis. *J Med Genet* 1993; **30**: 745–51.
- 10 Towbin JA. The role of cytoskeletal proteins in cardiomyopathies. *Curr Opin Cell Biol* 1998; **10**: 131–39.
- 11 Towbin JA, Bowles NE. Molecular genetics of left ventricular dysfunction. *Curr Mol Med* 2001; **1**: 81–90.
- 12 Muntoni F, Torelli S, Ferlini A. Dystrophin and mutations: one gene, several proteins, multiple phenotypes. *Lancet Neurol* 2003; **2**: 731–40.
- 13 Bushby KM, Goodship JA, Nicholson LV, et al. Variability in clinical, genetic and protein abnormalities in manifesting carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 1993; **3**: 57–64.
- 14 Richards CS, Watkins SC, Hoffman EP, et al. Skewed X inactivation in a female MZ twin results in Duchenne muscular dystrophy. *Am J Hum Genet* 1990; **46**: 672–81.
- 15 Hoffman EP, Arahata K, Minetti C, Bonilla E, Rowland LP. Dystrophinopathy in isolated cases of myopathy in females. *Neurology* 1992; **42**: 967–75.
- 16 Koenig M, Hoffman EP, Bertelson CJ, Monaco AP, Feener C, Kunkel LM. Complete cloning of the Duchenne muscular dystrophy (DMD) cDNA and preliminary genomic organization of the DMD gene in normal and affected individuals. *Cell* 1987; **50**: 509–17.
- 17 Kunkel LM, Monaco AP, Hoffman E, Koenig M, Feener C, Bertelson C. Molecular studies of progressive muscular dystrophy (Duchenne). *Enzyme* 1987; **38**: 72–75.
- 18 Muntoni F, Wells D. Genetic treatments in muscular dystrophies. *Curr Opin Neurol* 2007; **20**: 590–94.
- 19 Manzur AY, Kuntzer T, Pike M, Swan A. Glucocorticoid corticosteroids for Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; **1**: CD003725.
- 20 Moxley RT 3rd, Ashwal S, Pandya S, et al. Practice parameter: corticosteroid treatment of Duchenne dystrophy: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2005; **64**: 13–20.
- 21 Jeppesen J, Green A, Steffensen BF, Rahbek J. The Duchenne muscular dystrophy population in Denmark, 1977–2001: prevalence, incidence and survival in relation to the introduction of ventilator use. *Neuromuscul Disord* 2003; **13**: 804–12.
- 22 Yasuma F, Konagaya M, Sakai M, Kuru S, Kawamura T. A new lease on life for patients with Duchenne muscular dystrophy in Japan. *Am J Med* 2004; **117**: 363.
- 23 Eagle M, Bourke J, Bullock R, et al. Managing Duchenne muscular dystrophy—the additive effect of spinal surgery and home nocturnal ventilation in improving survival. *Neuromuscul Disord* 2007; **17**: 470–75.
- 24 Eagle M. Report on the muscular dystrophy campaign workshop: exercise in neuromuscular diseases Newcastle, January 2002. *Neuromuscul Disord* 2002; **12**: 975–83.

- 25 Markham LW, Kinnett K, Wong BL, Woodrow Benson D, Cripe LH. Corticosteroid treatment retards development of ventricular dysfunction in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2008; **18**: 365–70.
- 26 American Academy of Pediatrics Section on Cardiology and Cardiac Surgery. Cardiovascular health supervision for individuals affected by Duchenne or Becker muscular dystrophy. *Pediatrics* 2005; **116**: 1569–73.
- 27 Bushby K, Muntoni F, Bourke JP. 107th ENMC International Workshop: the management of cardiac involvement in muscular dystrophy and myotonic dystrophy. 7th–9th June 2002, Naarden, the Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2003; **13**: 166–72.
- 28 Duboc D, Meune C, Lerebours G, Devaux JY, Vaksman G, Bécane HM. Effect of perindopril on the onset and progression of left ventricular dysfunction in Duchenne muscular dystrophy. *J Am Coll Cardiol* 2005; **45**: 855–57.
- 29 Brooke MH, Fenichel GM, Griggs RC, Mendell JR, Moxley RT, CIDD Group. Duchenne muscular dystrophy: patterns of clinical progression and effects of supportive therapy. *Neurology* 1989; **39**: 475–81.
- 30 Vignos PJ, Wagner MB, Karlinchak B, Katirji B. Evaluation of a program for long-term treatment of Duchenne muscular dystrophy. Experience at the University Hospitals of Cleveland. *J Bone Joint Surg Am* 1996; **78**: 1844–52.
- 31 Rahbek J, Werge B, Madsen A, Marquardt J, Steffensen BF, Jeppesen J. Adult life with Duchenne muscular dystrophy: observations among an emerging and unforeseen patient population. *Pediatr Rehabil* 2005; **8**: 17–28.
- 32 Tataru K, Shinno S. Management of mechanical ventilation and prognosis in Duchenne muscular dystrophy. *IRYO Jap J Natl Med Serv* 2008; **62**: 566–71.
- 33 Parent Project Muscular Dystrophy. MD-CARE Act. http://www.parentprojectmd.org/site/PageServer?pagename=ending_speakup_mdcareact (accessed Oct 7, 2009).
- 34 Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. *Lancet Neurol* 2009; published online Nov 30. DOI:10.1016/S1474-4422(09)70272-8.
- 35 Fitch K, Bernstein SJ, Aguilar MS, et al. The RAND/UCLA appropriateness method user's manual. Santa Monica, CA: RAND Corporation, 2001.
- 36 Parsons, EP, Clark AJ, Bradley DM. Developmental progress in Duchenne muscular dystrophy: lessons for earlier detection. *Eur J Paediatr Neurol* 2004; **8**: 145–53.
- 37 Prior TW, Bridgeman SJ. Experience and strategy for the molecular testing of Duchenne muscular dystrophy. *J Mol Diagn* 2005; **7**: 317–26.
- 38 Lalic T, Vossen RH, Coffa J, et al. Deletion and duplication screening in the DMD gene using MLPA. *Eur J Hum Genet* 2005; **13**: 1231–34.
- 39 Flanigan KM, von Niederhausern A, Dunn DM, Alder J, Mendell JR, Weiss RB. Rapid direct sequence analysis of the dystrophin gene. *Am J Hum Genet* 2003; **72**: 931–39.
- 40 Dent KM, Dunn DM, von Niederhausern AC, et al. Improved molecular diagnosis of dystrophinopathies in an unselected clinical cohort. *Am J Med Genet A* 2005; **134**: 295–98.
- 41 Lim LE, Rando TA. Technology insight: therapy for Duchenne muscular dystrophy—an opportunity for personalized medicine? *Nat Clin Pract Neurol* 2008; **4**: 149–58.
- 42 van Ommen GJ, van Deutekom J, Aartsma-Rus A. The therapeutic potential of antisense-mediated exon skipping. *Curr Opin Mol Ther* 2008; **10**: 140–49.
- 43 van Deutekom JC, Janson AA, Ginjaar IB, et al. Local dystrophin restoration with antisense oligonucleotide PRO051. *N Engl J Med* 2007; **357**: 2677–86.
- 44 Muntoni F. Is a muscle biopsy in Duchenne dystrophy really necessary? *Neurology* 2001; **57**: 574–75.
- 45 Lacomis D. The use of percutaneous needle muscle biopsy in the diagnosis of myopathy. *Curr Rheumatol Rep* 2000; **2**: 225–29.
- 46 Lacomis D. The utility of muscle biopsy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2004; **4**: 81–86.
- 47 Henriksson KG. Semi-open muscle biopsy technique. A simple outpatient procedure. *Acta Neurol Scand* 1979; **59**: 317–23.
- 48 Dorph C, Nennesmo I, Lundberg IE. Percutaneous conchotome muscle biopsy. A useful diagnostic and assessment tool. *J Rheumatol* 2001; **28**: 1591–99.
- 49 Beenakker EA, Maurits NM, Fock JM, Brouwer OF, van der Hoeven JH. Functional ability and muscle force in healthy children and ambulant Duchenne muscular dystrophy patients. *Eur J Paediatr Neurol* 2005; **9**: 387–93.
- 50 Florence JM, Pandya S, King WM, et al. Clinical trials in Duchenne dystrophy. Standardization and reliability of evaluation procedures. *Phys Ther* 1984; **64**: 41–45.
- 51 Pandya S, Florence JM, King WM, Robinson J, Signore LC, CIDD Group. Reliability of goniometric measurements in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Phys Ther* 1985; **65**: 1339–42.
- 52 Brooke MH, Griggs RC, Mendell JR, Fenichel GM, Shumate JB, Pellegrino RJ. Clinical trial in Duchenne dystrophy. 1. The design of the protocol. *Muscle Nerve* 1981; **4**: 186–97.
- 53 Gorospe JR, Hoffman EP. Duchenne muscular dystrophy. *Curr Opin Rheumatol* 1992; **4**: 794–800.
- 54 Matsumura K, Ohlendeck K, Ionasescu VV, et al. The role of the dystrophin-glycoprotein complex in the molecular pathogenesis of muscular dystrophies. *Neuromuscul Disord* 1993; **3**: 533–35.
- 55 Johnson EW, Walter J. Zeiter Lecture: pathokinesiology of Duchenne muscular dystrophy: implications for management. *Arch Phys Med Rehabil* 1977; **58**: 4–7.
- 56 McDonald CM, Abresch RT, Carter GT, et al. Profiles of neuromuscular diseases. Duchenne muscular dystrophy. *Am J Phys Med Rehabil* 1995; **74** (suppl): S70–92.
- 57 Siegel IM. Pathomechanics of stance in Duchenne muscular dystrophy. *Arch Phys Med Rehabil* 1972; **53**: 403–06.
- 58 Sutherland DH, Olshen R, Cooper L, et al. The pathomechanics of gait in Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol* 1981; **23**: 3–22.
- 59 Angelini C. The role of corticosteroids in muscular dystrophy: a critical appraisal. *Muscle Nerve* 2007; **36**: 424–35.
- 60 Bushby K, Muntoni F, Urtizberea A, Hughes R, Griggs R. Report on the 124th ENMC International Workshop. Treatment of Duchenne muscular dystrophy: defining the gold standards of management in the use of corticosteroids. 2–4 April 2004, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2004; **14**: 526–34.
- 61 King WM, Ruttencutter R, Nagaraja HN, et al. Orthopedic outcomes of long-term daily corticosteroid treatment in Duchenne muscular dystrophy. *Neurology* 2007; **68**: 1607–13.
- 62 Biggar WD, Harris VA, Eliasoph L, Alman B. Long-term benefits of deflazacort treatment for boys with Duchenne muscular dystrophy in their second decade. *Neuromuscul Disord* 2006; **16**: 249–55.
- 63 Houde S, Filiatrault M, Fournier A, et al. Deflazacort use in Duchenne muscular dystrophy: an 8-year follow-up. *Pediatr Neurol* 2008; **38**: 200–06.
- 64 Griggs RC, Moxley RT 3rd, Mendell JR, et al. Prednisone in Duchenne dystrophy. A randomized, controlled trial defining the time course and dose response. *Arch Neurol* 1991; **48**: 383–88.
- 65 Mendell JR, Moxley RT, Griggs RC, et al. Randomized, double-blind six-month trial of prednisone in Duchenne's muscular dystrophy. *N Engl J Med* 1989; **320**: 1592–97.
- 66 Fenichel GM, Mendell JR, Moxley RT, et al. A comparison of daily and alternate-day prednisone therapy in the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Arch Neurol* 1991; **48**: 575–79.
- 67 Mesa LE, Dubrovsky AL, Corderi J, Marco P, Flores D. Steroids in Duchenne muscular dystrophy—deflazacort trial. *Neuromuscul Disord* 1991; **1**: 261–66.
- 68 Biggar WD, Politano L, Harris VA, et al. Deflazacort in Duchenne muscular dystrophy: a comparison of two different protocols. *Neuromuscul Disord* 2004; **14**: 476–82.
- 69 Fenichel GM, Florence JM, Pestronk A, et al. Long-term benefit from prednisone therapy in Duchenne muscular dystrophy. *Neurology* 1991; **41**: 1874–77.
- 70 Bonifati MD, Ruzza G, Bonometto P, et al. A multicenter, double-blind, randomized trial of deflazacort versus prednisone in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 2000; **23**: 1344–47.
- 71 American Academy of Pediatrics Committee, Kleinman RE, eds. Pediatric nutrition handbook (6th edn). Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics Press, 2009.

- 72 Daley-Yates PT, Richards DH. Relationship between systemic corticosteroid exposure and growth velocity: development and validation of a pharmacokinetic/pharmacodynamic model. *Clin Ther* 2004; **26**: 1905–19.
- 73 Foster BJ, Shults J, Zemel BS, Leonard MB. Interactions between growth and body composition in children treated with high-dose chronic glucocorticoids. *Am J Clin Nutr* 2004; **80**: 1334–41.
- 74 Stuart FA, Segal TY, Keady S. Adverse psychological effects of corticosteroids in children and adolescents. *Arch Dis Child* 2005; **90**: 500–06.
- 75 Bender BG, Ikle DN, DuHamel T, Tinkelman D. Neuropsychological and behavioral changes in asthmatic children treated with beclomethasone dipropionate versus theophylline. *Pediatrics* 1998; **101**: 355–60.
- 76 Balaban B, Matthews DJ, Clayton GH, Carry T. Corticosteroid treatment and functional improvement in Duchenne muscular dystrophy: long-term effect. *Am J Phys Med Rehabil* 2005; **84**: 843–50.
- 77 Mortimer KJ, Tata LJ, Smith CJ, et al. Oral and inhaled corticosteroids and adrenal insufficiency: a case-control study. *Thorax* 2006; **61**: 405–08.
- 78 Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, eds. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics (11th edn). New York: McGraw-Hill Medical, 2005.
- 79 Brown JJ, Zacharin MR. Proposals for prevention and management of steroid-induced osteoporosis in children and adolescents. *J Paediatr Child Health* 2005; **41**: 553–57.
- 80 Garrod P, Eagle M, Jardine PE, Bushby K, Straub V. Myoglobinuria in boys with Duchenne muscular dystrophy on corticosteroid therapy. *Neuromuscul Disord* 2008; **18**: 71–73.
- 81 Brooke MH, Fenichel GM, Griggs RC, et al. Clinical investigation in Duchenne dystrophy: 2. Determination of the power of therapeutic trials based on the natural history. *Muscle Nerve* 1983; **6**: 91–103.
- 82 Bushby K, Griggs R, MSG/ENMC FOR DMD trial study group. 145th ENMC International Workshop: planning for an international trial of steroid dosage regimes in DMD (FOR DMD), 22–24th October 2006, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2007; **17**: 423–28.
- 83 Biggar WD, Gingras M, Fehlings DL, Harris VA, Steele CA. Deflazacort treatment of Duchenne muscular dystrophy. *J Pediatr* 2001; **138**: 45–50.
- 84 Escolar DM, Buyse G, Henricson E, et al. CINRG randomized controlled trial of creatine and glutamine in Duchenne muscular dystrophy. *Ann Neurol* 2005; **58**: 151–55.
- 85 Cyrulnik SE, Fee RJ, Batchelder A, Kiefel J, Goldstein E, Hinton VJ. Cognitive and adaptive deficits in young children with Duchenne muscular dystrophy (DMD). *J Int Neuropsychol Soc* 2008; **14**: 853–61.
- 86 Green JM, Murton FE. Diagnosis of Duchenne muscular dystrophy: parents' experiences and satisfaction. *Child Care Health Dev* 1996; **22**: 113–28.
- 87 Nereo NE, Fee RJ, Hinton VJ. Parental stress in mothers of boys with Duchenne muscular dystrophy. *J Pediatr Psychol* 2003; **28**: 473–84.
- 88 Anderson JL, Head SI, Rae C, Morley JW. Brain function in Duchenne muscular dystrophy. *Brain* 2002; **125**: 4–13.
- 89 Kazdin AE, Weisz JR. Evidence-based psychotherapies for children and adolescents. New York: Guilford Press, 2003.
- 90 Hendriksen JG, Poysky JT, Schrans DG, Schouten EG, Aldenkamp AP, Vles JS. Psychosocial adjustment in males with Duchenne muscular dystrophy: psychometric properties and clinical utility of a parent-report questionnaire. *J Pediatr Psychol* 2009; **34**: 69–78.
- 91 Hinton VJ, De Vivo DC, Nereo NE, Goldstein E, Stern Y. Selective deficits in verbal working memory associated with a known genetic etiology: the neuropsychological profile of Duchenne muscular dystrophy. *J Int Neuropsychol Soc* 2001; **7**: 45–54.
- 92 Cyrulnik SE, Fee RJ, De Vivo DC, Goldstein E, Hinton VJ. Delayed developmental language milestones in children with Duchenne's muscular dystrophy. *J Pediatr* 2007; **150**: 474–78.
- 93 Cotton SM, Voudouris NJ, Greenwood KM. Association between intellectual functioning and age in children and young adults with Duchenne muscular dystrophy: further results from a meta-analysis. *Dev Med Child Neurol* 2005; **47**: 257–65.
- 94 Hendriksen JG, Vles JS. Are males with Duchenne muscular dystrophy at risk for reading disabilities? *Pediatr Neurol* 2006; **34**: 296–300.
- 95 Hendriksen JG, Vles JS. Neuropsychiatric disorders in males with Duchenne muscular dystrophy: frequency rate of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD), autism spectrum disorder, and obsessive-compulsive disorder. *J Child Neurol* 2008; **23**: 477–81.
- 96 Abi Daoud MS, Dooley JM, Gordon KE. Depression in parents of children with Duchenne muscular dystrophy. *Pediatr Neurol* 2004.

Diagnostika a péče u Duchennovy svalové dystrofie (realizace víceborové péče), část 2.

Katharine Bushby, Richard Finkel, David J Birnkrant, Laura E Case, Paula R Clemens, Linda Cripe, Ajay Kaul, Kathi Kinnett, Craig McDonald, Shree Pandya, James Poysky, Frederic Shapiro, Jean Tomezsko, Carolyn Constantin, pro DMD Care Considerations Working Group* (Skupina pro péči o pacienty s DMD).

Základem pro optimální zvládnání péče o pacienty se svalovou dystrofií typ Duchenne je víceborový přístup k této nemoci, kdy je třeba se zaměřit jak na předpokládaná a preventivní opatření, tak na aktivní zákroky k řešení primárních i sekundárních aspektů nemoci. Realizací komplexní strategie zvládnání nemoci lze pozitivně změnit běžný průběh nemoci a zvýšit funkčnost, kvalitu života a věk nemocného. Standardizovaná péče může usnadnit plánování v rámci výzkumných klinických center a pomoci při identifikaci oblastí, v nichž lze péči zlepšit. Tato studie zahrnuje souhrn informací a doporučení, které se týkají péče o pacienty s DMD v oblasti rehabilitace, ortopedie, respirační péče, kardiovaskulárního systému, gastroenterologie a výživy, bolesti a také obecné informace týkající se chirurgických a ambulantních akutních zákroků. Doporučení uvedené v části 2 i v části 1 této studie, která se zaměřuje na diagnózu, farmakologickou léčbu a psychosociální péči, nabízejí možnost diagnózy a péče o nemocného na základě celostního a víceborového přístupu.

Úvod

V části 1 studie je nutnost víceborového přístupu ukázána při diagnóze a farmakologické a psychosociální léčbě DMD, přičemž důraz je kladen na celistvost přístupu k nemoci, tzn. ani jeden aspekt léčby by neměl být posuzován odděleně. Tento systémový model péče založený na víceborovém přístupu je schopen předjímat změny v systémech lidského těla v jejich rané fázi a je schopen reagovat na široké spektrum komplikací, které s DMD souvisejí. Tento systémový model byl aplikován na pacienty a jejich rodiny ve všech fázích nemoci, které existují. Druhá část studie nabízí informace o poskytování optimální péče v oblasti rehabilitace, kardiovaskulárního systému, gastroenterologie/výživy, ortopedie a chirurgie a respirační oblasti. Tak jako v předchozí části byly použity metody aplikované korporací RAND Corporation-University of California Los Angeles² (více podrobností o metodách naleznete v první části studie¹).

Změna svalového tonu a kloubní kontraktury

Zvýšení svalového tonu a kloubní kontraktury se objevují v souvislosti s DMD v důsledku několika faktorů, jako je ztráta schopnosti aktivně pohybovat kloubem ve všech možných směrech, klidová poloha v pozici flexe, svalová nerovnováha v oblasti kloubu a fibrotické změny ve svalové tkáni.³⁻⁸ Zachování pohybového rozsahu a bilaterální symetrie pomůže pacientovi k optimální pohyblivosti, funkčnosti a chůzi. Pomůže také jako prevence rozvoje fixních deformit a k udržení integrity kůže.⁹⁻¹⁴

Léčba kloubních kontraktur vyžaduje asistenci specialistů na nervosvalová onemocnění, fyzioterapeutů, rehabilitačních pracovníků a ortopedů.¹⁵⁻¹⁶ Programy k prevenci kontraktur jsou obvykle vedeny a realizovány fyzioterapeutem a jsou založeny na individuál-

ních potřebách pacienta, stupni onemocnění, reakci na terapii a toleranci. Každé čtyři měsíce by měla být léčba v lokálním prostředí pacienta podrobena kontrole specialistou.

Fyzioterapie

Protahování a polohování

Efektivní protahování svalů a šlach vyžaduje kombinaci postupů, jako je aktivní protahování, aktivní protahování s asistencí, pasivní protahování a dlouhodobé protahování pomocí polohování, používání dlah či ortéz a kompenzačních pomůcek umožňujících stání.^{9,10,12,17-20} Se zhoršujícími se obtížemi při stání a chůzi se pacientovi doporučuje právě stání jako léčebný program.

Aktivní protahování, aktivní s asistencí a pasivní protahování k prevenci či minimalizaci kontraktur by se mělo provádět minimálně 4x až 6x týdně, a to ohledně jakékoli konkrétní skupiny šlach a svalů. Protahování by se mělo provádět doma a/nebo ve škole a na klinice.

K pravidelnému protahování kotníku, kolena a kyčle by mělo docházet jak u chodících, tak nechozících pacientů. V případě, že pacient nechodí, je třeba se věnovat protahování horních končetin včetně ohybače ukazováčku a zápěstí, lokte a ramenního kloubu. Další oblasti vyžadující protahování lze identifikovat po individuálním vyšetření pacienta.

Kompenzační pomůcky k péči o pohybovou soustavu

Ortézy

K prevenci kontraktur slouží ortézy, polohování kloubů a stání jako léčebný program. Ortézy na chodidlo a kotník (ankle-foot orthosis – AFO) užívané na noc mohou pomoci k prevenci či minimalizaci progresu kontraktur vedoucích k equosnímu postavení nohy,

*Členové Skupiny pro péči o pacienty s DMD (DMD Care Considerations Working Group) jmenovaní na konci části 1 této studie:

Institute of Human Genetics, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, UK (K Bushby MD); Division of Neurology (R Finkel MD) and Divisions of Pulmonary Medicine and Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (J Tomezsko PhD), Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA, USA; Division of Pediatric Pulmonary Medicine, MetroHealth Medical Center, Case Western Reserve University, Cleveland, OH, USA (D J Birnkrant MD); Division of Physical Therapy, Department of Community and Family Medicine, Duke University, Durham, NC, USA (L E Case DPT); Department of Neurology, Molecular Genetics and Biochemistry, University of Pittsburgh, and Department of Veterans Affairs Medical Center, Pittsburgh, PA, USA (P R Clemens MD); Division of Cardiology (L Cripe MD, K Kinnett MSN) and Division of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (A Kaul MD), Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, OH, USA; Department of Physical Medicine and Rehabilitation, University of California, Davis, CA, USA (C McDonald MD); Department of Neurology, University of Rochester, Rochester, NY, USA (S Pandya PT); School of Allied Health Sciences, Baylor College of Medicine,

Houston, TX, USA (J Poysky PhD); Department of Orthopaedic Surgery, Children's Hospital Boston, Boston, MA, USA (F Shapiro MD); and National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA (C Constantin PhD)

Kontaktní osoba: Katharine Bushby, Newcastle University, Institute of Human Genetics, International Centre for Life, Centre Parkway, Newcastle upon Tyne NE1 3BZ, UK; kate.bushby@newcastle.ac.uk

tyto ortesy by se měly používat celoživotně.^{6,17–19,21,22} Ortéza by měla být udělána pacientovi na míru, aby oblast chodidla a kotníku zůstala zachována v optimální podobě. Ortézy zpevňující koleno, kotník a chodidlo (KAFO – knee-ankle-foot orthosis, tzn. ortézy na celou dolní končetinu) mohou být užitečné při stání či krátké chůzi k terapeutickým účelům²³ v pozdní chodící fázi pacienta či v rané nechodící fázi pacienta. V noci je pacienti snášejí většinou s obtížemi.⁶ Používání ortéz na chodidlo a kotník během dne může být vhodné pro pacienty, kteří se pohybují pouze na kolečkovém křesle. Polohovací ortézy pro prsty jsou vhodné pro pacienty s problémem zatuhlého ohybače ukazováčku.

Kompenzační pomůcky umožňující stání

Kompenzační pomůcky pro pasivní stání jsou důležité u pacientů, kteří nemají či mají jen mírnou kontrakturu kyčelního, kolenního či kotníkového kloubu, a to v jejich pozdní chodící fázi či rané nechodící fázi. Mnozí odborníci se přimlouvají za užívání kompenzačních pomůcek k pasivnímu stání či kolečkových křesel umožňujících stání až do pozdní nechodící fáze pacienta, pokud nejsou kontraktury ve stádiu, které polohování neumožňují, či pokud pacientovi kompenzační pomůcky zcela nevyhovují.²⁴

Chirurgické zákroky na kontrakturách dolních končetin

Nelze jednoznačně určit, kdy je chirurgické řešení kontraktur dolních končetin nutné. V případě, že se přes veškerá cvičení i polohování u pacienta kontraktury dolních končetin vyskytnou, existuje i možnost chirurgického řešení.^{15,25–32} V takovém případě je třeba postupovat zcela individuálně, tzn. s ohledem na konkrétního pacienta.

Kloub, který je nejčastěji chirurgicky korigován, poté i pomocí dlah či ortéz, je kotník. Méně často se toto týká kolena. Co se týče kyčelního kloubu, chirurgické řešení kontraktur trvalé flexe kyčelního kloubu přináší špatné výsledky. Navíc kyčelní kloub nelze efektivně fixovat. Chirurgické uvolnění či prodloužení svalu m. iliopsoas a ostatních flexorů kyčelního kloubu může mít za následek další ochabnutí těchto svalů. Pacient pak není schopen chůze ani s korekcemi kontraktur. U chodících pacientů často dochází k nápravě deformací kyčelního kloubu poté, co došlo ke korekci kolenního a kotníkového kloubu, neboť flexe kyčelního kloubu a lumbální lordóza nemají trvalý charakter.

Existuje celá řada chirurgických řešení, přičemž ani jedno nelze doporučit jako nejvhodnější. Chirurgická řešení musí být volena individuálně dle konkrétního pacienta a v závislosti na fázi, v jaké se pacient nachází, tzn. chodící či nechodící fázi nemoci.

Raná chodící fáze

V této fázi nemoci byly již u pacientů ve věku od 4 do 7 let s nálezem kontraktur dolních končetin provedeny výkony v těchto oblastech – prodloužení Achillovy šlachy, prodloužení flexorů kolen uvolnění flexorů kyčle a abduktorů kyčle.^{25,26} Některé kliniky dokonce doporučují provést tyto intervence ještě před samotným vznikem kontraktur.^{25,26} Tento postup, který byl

vytvořen před dvaceti-pěťadvaceti lety s cílem pokusit se zachovat rovnováhu svalového systému, když svalová síla je ještě v pořádku,²⁵ není v současnosti hojněji aplikován, i když stále má své zastánce.

Střední chodící fáze

Intervence v této fázi nemoci jsou prováděny s cílem prodloužit dobu, kdy je pacient schopen chůze, neboť kloubní kontraktury mohou omezit schopnost chůze i v případech, kdy svalový systém dolní končetiny má ještě dostatek síly. Existují důkazy, které naznačují, že schopnost chůze lze chirurgickým zákrokem prodloužit o 1 až 3 roky.^{15,25–27,30–32} Nelze však nalézt shodu o nejvhodnější metodě chirurgické korekce kontraktur, neboť výsledky jednotlivých zákroků nelze objektivně posuzovat. Neoperovaní pacienti, kteří neužívají steroidy, ztrácí schopnost chůze v průběhu svého života, avšak přesný věk se významně liší. Z tohoto důvodu věk jako prostředek k porovnání určitého chirurgického zákroku nelze použít, neboť z důvodu srovnání malého počtu stejných zákroků není statisticky relevantní. Zjistili jsme, že pouze málo studií se zabývalo faktem, že pacient většinou schopnost chodit neztratí náhle, ale spíše postupně během jednoho až dvou let. To činí otázku možného prodloužení schopnosti chůze aplikací konkrétních intervenčních postupů velmi složitou. Prodloužení schopnosti samostatné chůze užíváním steroidů pak ještě více zvýšilo pocit nejistoty ohledně významu chirurgické korekce kontraktur. Lze nabídnout určitá doporučení jak chirurgicky prodloužit schopnost chůze, avšak výše uvedené by mělo být bráno v potaz. Před zákrokem je také třeba posoudit svalovou sílu a pohyblivost jednotlivých kloubů pacienta.

Chirurgické zákroky na dolních končetinách k zachování schopnosti chůze zahrnují oboustranné víceúrovňové (kyčel-koleno-kotník či koleno-kotník) zákroky, oboustranné jednoúrovňové zákroky(kotník) a ojedinelé také jednostranné jednoúrovňové zákroky(kotník) k řešení asymetrie.^{15,25–32} Chirurgická řešení zahrnují prodloužování šlachy, transfer šlachy, tenotomie (protěti šlachy) spolu s uvolněním fibrotických kloubních kontraktur (kotník) či itiotibiální fascie na boční straně stehna od kyčle ke kolenu. Jednoúrovňová operace (tzn. korekce kontraktury Achillovy šlachy >20°) není vhodná v případě kontraktur kolenní flexe větší než 10° a při síle čtyřhlavého stehenního svalu nižší než 3/5. Deformita typu pes equinus (chození po špičkách) a deformity nohy typu pes varus (chůze po zevní hraně nohy) lze korigovat prodloužením Achillovy šlachy a transferem šlachy svalu m. tibialis posterior skrze interoseální membránu na dorzolaterální část nohy s cílem změnit funkci svalu m. tibialis posterior z flexe–inverze na dorsální flexi–everzi nohy.^{15,27–29,32} Prodloužení šlachy v oblasti zadní části kolene se obecně vyžaduje v případě flekční kontraktury kolene větší než 15°.

Po prodloužení či transferu šlachy může být nutné použít fixační a ortopedické pomůcky, což je třeba zvážit před samotným zákrokem. Použití fixačních pomůcek je vždy nutné po tenotomii. Pokud bylo chirurgické řešení voleno k zachování chůze, pacient musí být mobilizován pomocí chodítka či berlí hned první či druhý den po operaci k prevenci atrofizace

dolních končetin. Pooperační chůze musí pokračovat během imobilizace končetiny i při rehabilitaci po sundání sádky. Základem je zkušený tým, ve kterém úzce spolupracují ortoped, fyzioterapeut a specialista na protetiku.

Pozdně chodící fáze

Navzdory počátečním slibným výsledkům^{30–32} je chirurgické řešení v pozdně chodící fázi pacienta většinou neefektivní ve srovnání s výsledky zákroků provedených v dřívějších fázích.

Raná nechodící fáze

V rané nechodící fázi některé kliniky provádějí rozsáhlé chirurgické zákroky a používají fixační a ortopedické pomůcky na dolní končetiny s cílem znovu obnovit schopnost chůze v horizontu 3 až 6 měsíců poté, co tuto schopnost pacient ztratil. Tento postup se však v současné době jeví jako nevhodný a neefektivní.

Pozdní nechodící fáze

Deformity typu pes equinus větší než 30° lze korigovat prodloužením Achillovy šlachy či tenotomií a deformity typu pes varus (pokud existují) lze upravit transferem, prodloužením či tenotomií šlachy m.tibialis posterior. Smyslem těchto zákroků je řešit specifické symptomatické obtíže, zejména ulevit od bolesti a tlaku, aby byl pacient schopen správně položit nohu na podnožku vozíku.^{27,28} Tento postup nelze aplikovat rutinně.

Kompenzační/adaptivní pomůcky k zachování funkce

Ortézy na chodidlo a kotník nejsou nutné ve fázi, kdy pacient chodí, neboť obvykle omezují pacientovy pohyby umožňující efektivní chůzi, přidávají pacientovi na váze, což může být při chůzi problém, a činí vstávání z podlahy pro pacienta obtížnějším. V pozdní chodící fázi lze použít k prodloužení schopnosti chůze ortézu na koleno, kotník a chodidlo, která koleno fixuje, ale není to bezpodmínečně nutné.

Během rané chodící fáze jsou pro pacienta vhodné odlehčené manuální pomůcky k zachování mobility, aby byla usnadněna chůze v případě dlouhých vzdáleností. V pozdně chodící fázi je ideálním řešením ultralehké mechanické kolečkové křeslo, které má pevný sedák a opěrku zad, umožňuje symetrickou podporu páteře a neutrální polohu dolních končetin a má odklápěcí podnožku. V rané nechodící fázi může být vhodný jako záloha k elektrickému vozíku i mechanický vozík umožňující běžné sezení a odpočinek.

S postupujícími problémy s chůzí je vhodné obstarat elektrický vozík. Stále častěji poskytovatelé rehabilitačních pomůcek doporučují, aby první elektrický vozík pacienta umožňoval běžné sezení a elektrické komponenty umožňující polohování, jako např. opěrka hlavy, pevné sedadlo a opěrka zad, boční podpěry trupu, elektricky nastavitelný úhel opěrky a sedu, elektricky nastavitelná výška sedátka, elektricky nastavitelná poloha stupaček (odklápěcí či sklápěcí stupačky ke zjednodušení přesunu). Někteří odborníci doporučují elektrické vozíky umožňující pacienta postavit. K dalším užitečným modifikacím vozíku pa-

tří antidekubitní polstrování, podpěry v oblasti kyčlí a sklápěcí kolenní abduktory.

S postupujícím úbytkem síly v horních končetinách je třeba konzultovat možná řešení se specialistou na rehabilitační a kompenzační pomůcky, který může posoudit možnosti využití alternativního počítače či jiného automatizovaného přístupu ke styku s okolím, jako např. kontrolní systém ovládaný jazykem, komunikace za použití jediného spínače, ovládání pomocí infračerveného paprsku či ovládání okem.^{33–35}

Ostatní kompenzační pomůcky, jež mohou pomoci v pozdně chodící fázi pacienta, jsou vysouvací podnos s adaptabilní slámkou, hands-free vak na vodu a/nebo rotační platforma (vhodná v případech, že pacient nemůže vést ruku k puse či síla bicepsu je na stupni 2/5), elektrické polohovatelné lůžko s antidekubitálním polstrováním či matrací, kompenzační pomůcky na záchod a do koupelny, pomůcky k přemístování pacienta, jako např. hydraulické zvedáky, kladky či speciální prostěradla k posouvání pacienta, a jiné pomůcky k ulehčení styku s okolím.

Doporučení ohledně cvičení

Průzkum v oblasti optimálního typu, frekvence a intenzity cvičení pro pacienty s DMD byl velmi omezený.^{36–48} Mnohá doporučení vznikla na základě známé patofyziologie a studií zvířat, jež se zabývají poraněními svalů způsobenými kontrakturami u dystrofinopatie.⁴⁹

Lehké aerobní cvičení či zátěž je některými lékaři doporučována, a to zejména v počátcích nemoci, kdy má pacient ještě dostatek síly. Na druhou stranu někteří odborníci zdůrazňují, aby se pacienti vyhnuli přílišné námaze a únavě z přetížení.⁴⁴ Vysokozátěžová silová cvičení a ekcentrická cvičení jsou během celého života pacienta nevhodná kvůli obavám z poranění svalů v důsledku kontraktur. K prevenci atrofie a jiných druhotných komplikací v důsledku nečinnosti je nutné, aby všichni chlapci, kteří chodí nebo jsou v rané nechodící fázi, pravidelně lehce posilovali funkce svého těla, a to kombinací cvičení v plaveckém bazénu a rekreačního cvičení v rámci své komunity. Plavání, které může přispět ke zlepšení aerobního stavu pacienta a slouží také jako respirační cvičení, se všeobecně doporučuje pacientům od rané chodící fáze do rané nechodící fáze a může se v něm pokračovat během celé nechodící fáze, pokud je to ze zdravotního hlediska bezpečné. Nízkozátěžový silový trénink a optimalizace funkcí horní poloviny těla mohou být pro pacienta přínosné. Výrazná bolest svalů či myoglobinurie v intervalu 24 hod od poslední aktivity je příznakem přetížení a poranění svalů v důsledku kontraktury. Pokud k tomuto problému dojde, je třeba aktivitu modifikovat.⁵⁰

Péče o kosterní systém

Páteř

U pacientů, kteří neužívají glukokortikoidy, je goti procentní pravděpodobnost progresivního vývoje skoliózy páteře^{28,51} a malá pravděpodobnost vzniku vertebrálních fraktur v důsledku osteoporózy. Bylo prokázáno, že denní užívání glukokortikoidů snižuje riziko skoliózy;^{52,53} avšak zvyšuje riziko vertebrálních fraktur.^{54,55} Otázka, zda glukokortikoidy dlouhodobě

snížují riziko skoliózy či pouze oddalují počátek rozvoje skoliózy, je zatím nejasná. Péče o páteř pacienta s DMD je založena na spolupráci se zkušeným neurochirurgem a zahrnuje sledování možného rozvoje skoliózy, podpora páteřní/pánevní symetrie a extenze páteře pomocí sedacího systému vozíku a (zejména u pacientů užívajících glukokortikoidy) monitorování možného vzniku bolestivých vertebrálních fraktur.

Monitorování možného rozvoje skoliózy zahrnuje klinická vyšetření během chodící fáze pacienta. Rentgeny páteře jsou nutné pouze v případech, že skolióza byla potvrzena. Během nechodící fáze pacienta je klinické vyšetření skoliózy nezbytné při každé návštěvě. Rentgen páteře (předozadní a boční projekce celé páteře) by měl být proveden jako základní vyšetření všech pacientů zhruba v okamžiku, kdy začínají být závislí na mechanickém invalidním vozíku. Předozadní rentgen páteře by měl být proveden jednou ročně u vybočení páteře o méně než 15–20° a každých šest měsíců v případě vybočení o více než 20° bez ohledu na to, zda pacient užívá glukokortikoidy, až do věku zralosti kosterního systému. Časový interval mezi jednotlivými projekcemi větší než jeden rok zvyšuje riziko nezachycení počínajícího zhoršení skoliózy.

Po dosažení zralosti kosterního systému je rozhodnutí o vhodnosti rentgenování založeno na klinickém posouzení pacienta.

Fúze páteře jsou prováděny s cílem narovnat páteř, zabránit pokračující deformaci páteře, odstranit bolesti způsobené vertebrálními frakturami a osteoporózou a zpomalit tempo respiračních obtíží.^{28,56} Přední páteřní fúze je pro pacienty s DMD nevhodná. Boční páteřní fúze je vhodná pro pacienty, kteří již nechodí, mají vybočení páteře větší než 20°, neužívají glukokortikoidy a jejich kosterní systém ještě není fyzicky vyzrálý.^{28,57,58} Pro pacienty užívající glukokortikoidy je chirurgický zákrok vhodný v případě, že proces vybočování páteře postupuje a je spojen s vertebrálními frakturami a bolestmi, a to vše bez ohledu na to, zda je kosterní systém pacienta již fyzicky vyzrálý. K zákroku dochází poté, co pacientovi byly podávány medikamenty k posílení kostí.

Při rozhodování o rozsahu chirurgické stabilizace skoliózy při odchylce pánevního pletence větší než 15° je nutné provést korekci a stabilizaci pomocí kostní fúze v oblasti od horní části hrudní páteře po křížovou kost.^{59,60} V případě, že pacient netrpí vychýlením pánevního pletence, lze zvážit tato chirurgická doporučení, avšak účinná je i fúze provedená na pátém bederním obratli. Používání ortézy pro oblast hrudní páteře, bederní páteře a křížové kosti je nevhodné v případě volby chirurgického řešení, avšak může být vhodné pro ty pacienty, u nichž nelze kostní fúzi provést.

Péče o kosti

Péče o zdraví kostí je důležitou součástí celoživotní péče o pacienty s DMD. V této oblasti byly v minulosti vydány dvě zprávy nabízející jednotný postup.^{61,62} Tabulka č. 1 shrnuje rizikové faktory, možné analýzy a strategie léčby pro pacienty s DMD. Při postupu dle tabulky č. 1 je třeba si uvědomit, že mohou nastat problémy, které je třeba řešit ve spolupráci s místním specialistou na zdraví kostí a endokrinologem. Toto je oblast, kterou je třeba podrobit dalšímu výzkumu, aby mohly být na základě praktických zkušeností zvoleny ty nevhodnější postupy.

Péče související s frakturami

Fraktury jsou častým problémem pacientů s DMD, přičemž nárůst počtu fraktur byl vysledován u pacientů užívajících glukokortikoidy.⁶³ Vezmeme-li v potaz pokyny pro bezpečnou anestezii pacientů s DMD, interní fixace fraktur je vhodná u chodících pacientů s vážnými frakturami dolních končetin, aby bylo dosaženo rychlé rehabilitace k zachování schopnosti chůze. U nechodících pacientů je nutnost interní fixace méně akutní. Dlahování či sádrování fraktur je nutné u nechodících pacientů; u chodících pacientů je vhodné v případě, že je to ten nejrychlejší a nejbezpečnější způsob jak umožnit zhojení, přičemž pacient je schopen během léčby chodit.

Péče o respirační systém

Cílem péče o respirační systém pacienta je včasná prevence komplikací a řešení těchto komplikací. Strukturovaný a proaktivní přístup k péči o respirační systém, který zahrnuje odkašlávání prostřednictvím asistova-

Otázky související se zdravím kostí	Doporučená vyšetření kostí	Možná intervenční řešení
<p>Faktory indikující špatné zdraví kostí</p> <ul style="list-style-type: none"> Snížená mobilita Slabost svalů Užívání glukokortikoidů <p>↓</p> <p>S následnými problémy:</p> <ul style="list-style-type: none"> Fraktury (dlouhé kosti a obratle) Osteopénie Osteoporóza Kyfoskolióza Bolesti kostí Snížená kvalita života 	<p>Navrhované testy</p> <p>Krev</p> <ul style="list-style-type: none"> Kalcium Fosfor Alkalický fosfor 25-OH hladina vitamínu D (na jaře či pololetně) Zvážit: magnézium, hladina PTH <p>Moč</p> <ul style="list-style-type: none"> Kalcium Sodík Kreatinin 	<p>Indikace k zobrazovací vyšetření kostí*</p> <p>Denzitometrie (DEXA skener)**</p> <ul style="list-style-type: none"> Základní vyšetření ve věku tří let nebo při počátku léčby glukokortikoidy Opakovat ročně u rizikových pacientů: Časté fraktury Chronická léčba glukokortikoidy DEXA Z <-2 <p>Rentgen páteře***</p> <ul style="list-style-type: none"> Pokud byla klinicky zjištěna kyfoskolióza Pokud jsou bolesti; k zjištění vertebrální fraktury <p>Stáří kostí (levé zápěstí) - rentgen****</p> <p>Posouzení selhání schopnosti růstu (jak u pacientů s glukokortikoidy, tak bez)</p>
		<p>Možné intervence</p> <p>Vitamín D</p> <ul style="list-style-type: none"> Užívání vitamínu D při zjištěném nedostatku Doplnění hladiny vitamínu u všech dětí v případě, že hladinu nelze stabilizovat <p>Kalcium</p> <ul style="list-style-type: none"> Užívání kalcia a možné doplňování hladiny po konzultaci s dietologem <p>Bisfosfonáty</p> <ul style="list-style-type: none"> Nitrožilní aplikace bisfosfonátů indikována po vertebrální fraktuře Orální aplikace bisfosfonátů jako léčba či jako ochranné opatření se prokázalo jako diskutabilní

Tabulka č. 1: Péče o zdraví kostí

Informace uvedené v této tabulce nevycházejí z dat zpracovaných korporací RAND na Kalifornské univerzitě v Los Angeles za použití metody „Appropriateness Method“, ale byly zpracovány na základě diskusí s experty.

DEXA=dual-energy x-ray absorptiometry, PTH=parathyroid hormonem.

*Všechny projekce (zobrazovací vyšetření) by měly být provedeny v zařízení, které je schopno provádět a interpretovat vyšetření v souvislosti s věkem pacienta (posouzení fyzické zralosti).

**Denzitometrie za použití DEXA skeneru je lepším řešením, než je použití běžných rtg filmů k detekci osteopenie či osteoporózy. Výsledek měření pomocí DEXA skeneru, který je používá ke zjištění obsahu minerálů v kostech a složení těla, je u dětí hladina Z a u dospělých hladina T (po srovnání se stejně starými jedinci stejného pohlaví).

***Rentgeny páteře (předozadní projekce, boční projekce) se používají k posouzení skoliózy, bolestí páteře a kompresních fraktur. Je lépe upřednostnit snímek ve stojící poloze pacienta, a to zejména v případě, že hlavním syndromem je bolest kostí. Užitečné informace lze ale získat i z projekce v sedě u pacientů s plovoucí nulovou zátěží.

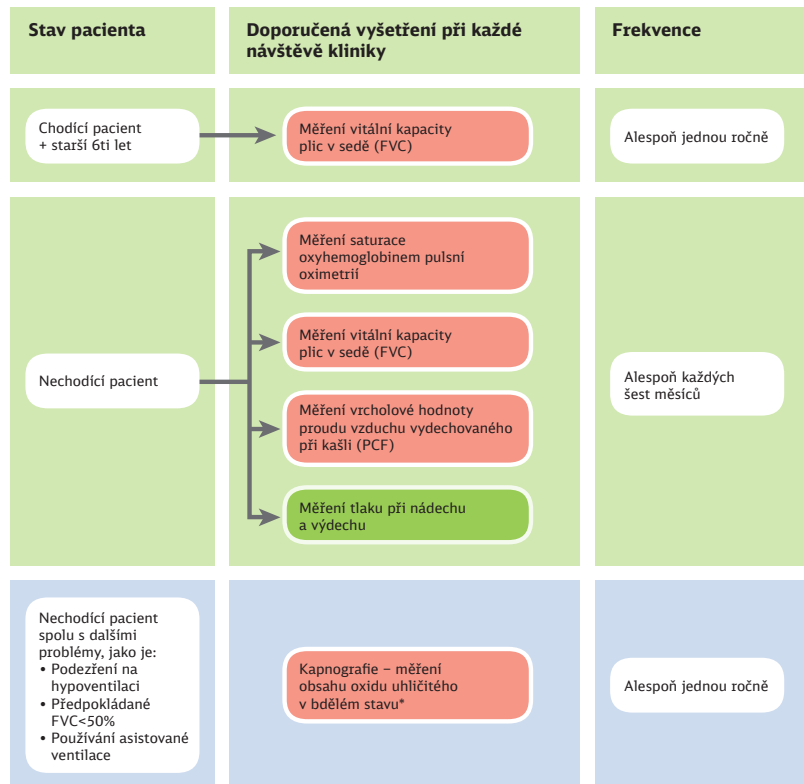
****Měření stáří kostí by se mělo provádět u pacientů, u nichž došlo k selhání schopnosti růstu (výška dle věku <5% či v případě, že lineární růst je slabnoucí). V případě abnormality (>2 SD below the mean), je třeba se spojit s pediatrickým endokrinologem.

né péče a noční ventilaci plic, se prokázal jako přístup prodlužující život pacienta.⁶⁴⁻⁶⁶ U pacientů s DMD se rizika respirační obtíží zvyšují spolu se zhoršujícím se zdravotním stavem v důsledku postupné ztráty síly dýchacích svalů. Tyto komplikace zahrnují neefektivní kašel,⁶⁷⁻⁷⁵ noční hypoventilaci, nepravidelné noční dýchání a totální selhání respiračního systému i v denní dobu.⁷⁶⁻⁸⁴

Pokyny k péči o respirační systém pacientů s DMD již byly publikovány.⁸⁵ Tým pečující o respirační systém by měl zahrnovat lékaře a terapeuta, který se specializuje na iniciaci a zacházení s neinvazivní ventilací,^{36,86-91} techniky zvyšující plicní objem⁹²⁻⁹⁴ a odkašlávání prostřednictvím manuální či mechanické asistované péče.⁹⁵⁻¹⁰² Vyšetření a intervence musí být posuzovány v závislosti na měnícím se zdravotním stavu (obrázek 2 a 3, schéma 1). V chodící fázi pacienta je vhodné minimální vyšetření funkce plic (jako např. měření vitální kapacity plic nejméně jednou za rok) k seznámení pacienta s přístroji a k určení maximální funkce plic. Péče o plíce se stává zcela zásadní v okamžiku, kdy pacient ztrácí schopnost nezávislé chůze. Obrázek 2 uvedený v části 1 této studie propojuje jednotlivá vyšetření a intervence s jednotlivými stádii nemoci a nabízí akční plán jak postupovat v oblasti péče o respirační systém v návaznosti na zhoršující se stav pacienta.¹ Ačkoliv experti uvádějí, že asistovaná ventilace prostřednictvím tracheotomie může život pacienta prodloužit, cílem schématu je propagovat používání neinvazivních způsobů asistované ventilace. Zvláštní pozornost stavu respiračního systému je třeba věnovat při plánování chirurgických zákroků (viz níže).

Imunizace pomocí 23-valentní pneumokokové polysacharidové vakcíny je vhodná u pacientů ve věku 2 a více let. Každoroční imunizace prostřednictvím 3-valentní vakcíny proti chřipce je vhodná u pacientů od šesti měsíců. Ani pneumokoková vakcína, ani vakcína proti chřipce nejsou živé vakcíny, takže se mohou podávat pacientům užívajícím glukokortikoidy, avšak odezva imunitního systému může být snížena. Aktuální a detailní informace o indikacích a kontraindikacích imunizace lze získat z různých zdrojů, jako např. American Academy of Pediatrics a US Centers for Disease Control and Prevention (CDC).

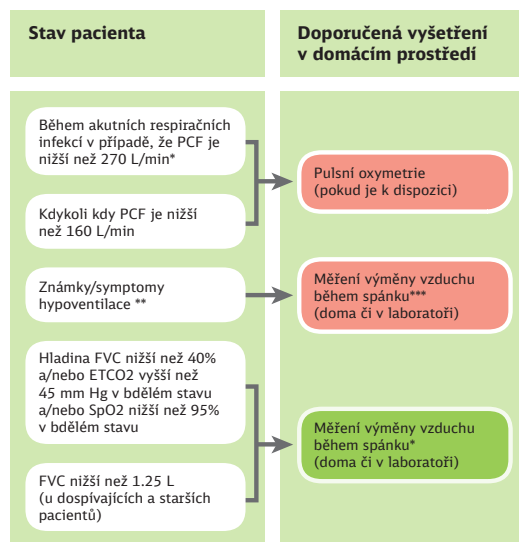
V případě infekce se používají antibiotika spolu s metodami asistovaného odkašlávání (jak manuální, tak mechanické) bez ohledu na to, zda je dostatečná saturace kyslíku v případě, že infekční agens je kultivačně potvrzeno, a bez ohledu na výsledky kultivace, pokud pulsní oximetrie je pod 95%. Dodatečnou terapii kyslíkem lze použít jen s opatrností, neboť tato terapie sice prokazatelně zlepšuje hypoxii, avšak maskuje příčinu vzniklého stavu, a to atelektázu či hypoventilaci. Terapie kyslíkem může ovlivnit centra pro dýchání zhoršit hyperkapnii.^{91,95,103} Pokud pacient trpí hypoxií v důsledku hypoventilace, zadržovaných sekretů v dýchacích cestách a/nebo atelektázy, je nutné aplikovat metody asistovaného manuálního či mechanického odkašlávání a neinvazivně podpořit ventilaci.⁶⁶ Náhrada těchto metod terapií kyslíkem je nebezpečná.⁶⁶



Obrázek 2: Klinická vyšetření respiračního systému pacienta s DMD

FVC=forced vital capacity – měření vitální kapacity plic

*Kapnografie by měla být provedena vždy, když pacient s předpokládanou vitální kapacitou plic nižší než 50% trpí respirační infekcí.



Obrázek 3: Domácí vyšetření respiračního systému pacientů s DMD

ETCO2=měření obsahu CO2. FVC=měření vitální kapacity plic. SpO2=pulsní oximetrie.

*Všechny limity PCF (vrcholové hodnoty proudu vzduchu vydechaného při kašli) a maximálního tlaku při výdechu se vztahují na starší dospívající a dospělé pacienty.

**Známky/symptomy hypoventilace zahrnují únavu až vyčerpání, dyspnoea, ranní či neustálé bolesti hlavy, spánková disfunkce (časté noční probouzení [>3], obtíže s probouzením), hypersomnolence, přerušení spánku kvůli nedostatku dechu (dyspnoea) a tachykardii, potíže s koncentrací, časté noční můry.

***Silně se doporučuje oxymetrie a kapnografie prováděné v domácím prostředí. Dalšími doporučenými metodami jsou domácí oxymetrie během spánku a polysomnografie, přičemž výběr metody závisí na dostupnosti přístroje, odborném posouzení a preferenci dané kliniky.

Více informací o **American Academy of Pediatrics** naleznete na <http://aapredbook.aappublications.org/>

Více informací o chřipce publikovaných **US Centers for Disease Control and Prevention (CDC)** naleznete na <http://www.cdc.gov/flu/>

Schéma 1: Respirační intervence vhodné pro pacienty s DMD

Krok 1: Techniky ke zvýšení objemu plic

Techniky ke zvýšení objemu plic (za použití manuálního ventilačního vaku či mechanického výdechu a nádechu) v případě FVC (vitální kapacita plic) <40%

Krok 2: Techniky manuálního a mechanického asistovaného odkašlávání

Jsou nutné v případě, že:

- respirační infekce a hodnoty PCF (měření vrcholové hodnoty proudu vzduchu vydechaného při kašli) <270 L/min*
- hodnota PCF <160 L/min či maximální tlak při výdechu <40 cm vody
- hodnota FVC <40% či <1.25 L u starších dospívajících pacientů a u dospělých

Krok 3: noční ventilace

Noční ventilace** je vhodná u pacientů se:

- znaky či symptomy hypoventilace (pacienti s FVC <30% jsou v tomto případě vystaveni vysokému riziku)
- SpO₂ <95% a/nebo CO₂ >45 mm Hg v bdělém stavu
- indexem apnoe–hypopnoe >10 / hod při polysomnografii nebo čtyři a více epizod SpO₂ <92% nebo poklesy SpO₂ ve výši nejméně 4% za hodinu spánku

Správně by techniky posílení objemu a techniky manuálního a mechanického asistovaného odkašlávání měly vždy předcházet neinvazivní ventilaci.

Krok 4: denní ventilace

U pacientů, kteří již používají noční ventilaci, je denní ventilace*** vhodná v případě:

- používání noční ventilace v bdělém stavu
 - abnormálního polykání v důsledku dyspnoe, která je řešena pomocí ventilátoru
 - neschopnosti pronést celou větu bez zadýchání a/nebo
 - symptomů hypoventilace s hodnotou SpO₂ <95% a/nebo CO₂ >45 mm Hg v bdělém stavu
- Kontinuální neinvazivní asistovaná ventilace (s mechanicky asistovaným odkašláváním) může usnadnit endotracheální extubaci u pacientů, kteří byli intubováni během akutní nemoci či během anestézie. Poté může dojít k přechodu na noční neinvazivní asistovanou ventilaci.

Step 5: tracheostomie

Indikace k tracheostomii zahrnují:

- preference pacienta či kliniky****
- pacient nemůže používat neinvazivní ventilaci
- nemožnost místní zdravotní infrastruktury zajistit neinvazivní ventilaci
- tři nezdárené pokusy o extubaci během vážné nemoci navzdory optimálnímu použití neinvazivní ventilace a mechanicky asistovaného odkašlávání
- nezdar u aplikaci neinvazivních metod asistovaného odkašlávání k prevenci aspirace sekretu a poklesy hladiny kyslíku v organismu pod 95% nebo stav pacienta vyžadující častou tracheální intubaci prostřednictvím tracheostomie

FVC=vitální kapacita plic. SpO₂=pulsní oximetrie.

* Všechny limity PCF (vrcholové hodnoty proudu vzduchu vydechaného při kašli) a maximálního tlaku při výdechu se vztahují na starší dospívající a dospělé pacienty.

**Doporučeno používání během noci: neinvazivní ventilace pomocí tlakově a objemově řízených ventilátorů a ventilátorů s dvouúrovňovou tlakovou podporou. V případě dvouúrovňové tlakové podpory ventilace je třeba doplnit dechovou frekvencí. Doporučenými doplňky jsou obličejové masky či stany. Lze použít i další doplňky dle individuálních potřeb pacienta.

***Doporučeno pro denní užívání: neinvazivní ventilace pomocí přenosných objemově řízených či objemovotlakově řízených ventilátorů přístroje s dvouúrovňovou tlakovou podporou jsou možnou alternativou. Nástupky jsou velmi vhodné u pacientů používajících během dne přenosné objemově řízené či objemovotlakově řízené ventilátory. Jiné ventilátory a doplňky lze též použít v závislosti na preferenci konkrétní kliniky či pacienta.

****Toto schéma silně doporučuje dlouhodobé používání neinvazivní ventilace, a to i u pacientů na ventilaci 24 hod denně.

Péče o srdeční soustavu

Co se týče srdečních chorob u pacientů s DMD, nejčastěji se setkáváme s kardiomyopatií a/nebo srdeční arytmií.^{104–106} Myokard při pitvě vykazuje známky hypertrofie myocytů, atrofie a fibrózy.¹⁰⁷ Progresivní kardiomyopatie je v současnosti hlavní příčinou úmrtnosti pacientů s DMD a svalovou dystrofií typu Becker, a to zejména z důvodu pokroku, kterého se dosáhlo v péči o svalové choroby a funkci plic.^{65,85,89,108} Historie srdečních chorob u pacientů s DMD vyžaduje další zkoumání. Za pomoci nejnovějších zobrazovacích technologií je třeba zejména definovat počátek vzniku těchto chorob. Již teď je zřejmé, že onemocnění myokardu vzniká u pacienta mnohem dříve, než se dostaví klinické příznaky.^{104,109–112}

Pokud volíme tradiční přístup, který je založen na reakci na vzniklý problém, tzn. pacient navštíví kardiopspecialistu až v pozdní fázi nemoci poté, co se u něj projeví klinické příznaky srdeční dysfunkce, výsledky léčby těchto dysfunkcí jsou většinou velmi slabé.¹⁰⁴ Klinické příznaky srdečního selhání (únava, váhový úbytek, zvracení, bolesti břicha, nespavost a neschopnost vykonávat denní aktivity) nejsou často odhaleny včas kvůli obtížím pacienta s pohybovou soustavou.¹⁰⁴

V současnosti jsou k dispozici dva publikované soubory pokynů k péči o srdeční soustavu pacientů s DMD, které se vzájemně překrývají.^{104,113} Pečovatelský tým by měl zahrnovat kardiopspecialistu, který bude spolupracovat s pacientem a jeho rodinou poté, co je diagnóza potvrzena. Měl by léčit nejen kardiomyopatii, ale i pomoci zajistit kardiiovaskulární zdraví pacienta s dlouhodobého hlediska.

Základní vyšetření srdečních funkcí by se mělo provést v okamžiku, kdy je třeba stanovit diagnózu, nebo do šesti let věku pacienta, a to zejména v případě, že lze toto vyšetření provést bez sedativ. Klinické posouzení je vhodné u pacientů mladších 6ti let, u kterých jsou nutná sedativa. Lze doporučit echokardiografický screening v okamžiku stanovení diagnózy nebo do věku 6ti let dítěte, i když výskyt echokardiografických abnormalit u dětí mladších 8–10 let je nízký. Jsou ovšem případy, kdy abnormality i v tomto věku byly objeveny, což může pomoci při hledání klinických řešení, včetně rozhodnutí o užívání kortikosteroidů či plánování anestézie.¹¹⁴ Základní vyšetření echokardiogramem v tomto věku také podá informace o výskytu anatomických abnormalit (např. defekt septa símí nebo komor, přetrvávající otevřená Botallova dučej), které mohou ovlivnit kardiiovaskulární funkce z dlouhodobého hlediska.

Minimální vyšetření by mělo zahrnovat vyšetření EKG a ECHO srdce (neinvazivní zobrazovací metoda srdečních funkcí), avšak může zahrnout i jiná měření. Vyšetření srdečních funkcí by měla být prováděna nejméně jednou za dva roky do věku 10ti let dítěte. Každoroční celková vyšetření srdce je třeba provádět od věku 10ti let dítěte nebo od okamžiku vzniku symptomů či příznaků srdeční choroby, když tento okamžik předchází věku 10ti let. Zvýšená frekvence vyšetření (nejméně každých šest měsíců) je nutná o výskytu abnormalit komorových funkcí zjištěných neinvazivními zobrazovacími metodami. Tato zjištění by měla též být důvodem k okamžitému zahájení farmakologické léčby bez ohledu na věk pacienta.^{104,113}

Měla by se též zvážit možnost užívání ACE (angiotensin-converting-enzyme) inhibitorů jako základní metoda léčby. Betablokátory a diuretika jsou také vhodná. Při léčbě srdečních selhání by se mělo postupovat podle publikovaných souborů pokynů.^{104,113,115–118} Nedávné klinické studie potvrzují vhodnost léčby kardiomyopatie související s DMD ještě předtím, než se vyskytnou příznaky abnormální funkce. Konkrétní doporučení v tomto ohledu budou možná až po provedení dalších studií.^{108,119–123}

Příznaky či symptomy abnormálního srdečního rytmu by měly být vyšetřeny co nejdříve Holter přístrojem nebo krátkodobou monitorací a měly by být léčeny.^{124–127} Sinusová tachykardie je běžná u pacientů

s DMD; to samé platí o systolické dysfunkci. Při vzniku sinusové tachykardie bez identifikace zjevných příčin by se měla co nejdříve provést další vyšetření včetně vyšetření funkce levé komory.

Jedinci užívající glukokortikoidy vyžadují dodatečné sledování kardiovaskulárního systému, a to zejména sledování hypertenze, v důsledku čehož může dojít k úpravě dávek glukokortikoidů (Tabulka 2, část 1 této studie).¹ Systémová arteriální hypertenze by měla být léčena.

Lze zvážit možnosti prevence vzniku systémových tromboembolických příhod antikoagulační terapií u pacientů s vážnými srdečními dysfunkcemi, avšak u raného stádia srdečních dysfunkcí je tato léčba nevhodná. Nelze potvrdit vhodnost používání interního kardiodefibrilátoru, neboť tato oblast vyžaduje další zkoumání.

Vzhledem k nemocnosti a úmrtnosti pacientů s DMD v důsledku kardiomyopatie je zcela zásadní pokračovat v dalším zkoumání s cílem nejen určit historii vzniku a progresu této choroby, ale stanovit konkrétní postupy péče o myokard s nedostatkem dystrofinu. Další studie možných farmakologických řešení jak oddálit postup choroby jsou nutné. Vzhledem k tomu, že se stav pacientů s DMD obecně lepší, bude nutno se v budoucnu zamyslet i nad možnostmi transplantace srdce.

Nutriční péče, polykání, gastroenterologická péče a péče o řeč a jazyk

Pacienti s DMD mohou být vystaveni riziku jak podvýživy, tak nadváhy/obezity v různých etapách svého života a za různých okolností. Trpí také nedostatkem kalorií, proteinů, vitamínů, minerálů a tekutin. V pozdních stádiích nemoci slabost v oblasti hltanu vede k dysfagii, při níž je otázka nutriční výživy zcela zásadní, postupně ztrátě síly dýchacích svalů v kombinaci s problémy s přísunem potravy a tekutin ústy, což může vést k významným úbytkům na váze a k nutnosti zvážit výživu sondou. Zácpa je také známou komplikací, a to zejména u starších pacientů a pacientů po chirurgických zákrocích. S rostoucím věkem pacientů s DMD přibývají i další komplikace, jako např. gastrointestinální dilatace související s polykáním vzduchu v důsledku používání ventilátoru či vzácně opožděné vyprazdňování žaludku či neprůchodnost střev. S postupující chorobou je třeba zajistit spolupráci s dietologem či nutričním specialistou, terapeutem pro oblast polykání, řeči a jazyka a gastroenterologem. Důvody jsou následující: (1) řídit pacientův stav tak, aby byl zachován dobrý nutriční stav k prevenci podváhy či nadváhy a poskytovat vyváženou, nutričně bohatou stravu (v případě nutnosti zavést výživu sondou); (2) sledovat a řešit problémy s polykáním (dysfagie) k prevenci vdechnutí předmětu či úbytku na váze a řešit problémy s řečí a jazykem a (3) léčit běžné problémy, jako je zácpa či gastroezofageální reflux, medikamenty či jinými způsoby.

Nutriční výživa

Zachování dobrého nutričního stavu pacienta, který je definován jako váha odpovídající danému věku či jako index tělesné hmotnosti (BMI) v rozmezí 10 až 85 percentil národní tabulky BMI, je zcela zásadní

úkol. Špatná výživa může mít negativní vliv v podstatě na jakýkoli systém orgánů v těle. Pokyny jak zabránit podváze či nadváze jsou důležité v průběhu celého života pacienta. Nutriční stav pacienta by měl být monitorován a v případě potřeby konzultován s dietologem či nutričním specialistou na DMD v případech uvedených ve Schématu 2.¹²⁸⁻¹³² Strava by měla obsahovat dostatek energie, proteinů, tekutin, kalcia, vitamínu D a ostatních živin. Doporučujeme, aby každý pacient dostával denní dávku multivitaminu, který obsahuje vitamín D a minerály. Pokud to není již běžnou praxí, doporučujeme provést počítačovou analýzu stravy pacienta s cílem zjistit, zda není potřeba doplnit stravu o konkrétní potraviny či výživové doplňky. Pokud existuje podezření podvýživy a nedostatečného přísunu tekutin, doporučuje získat informace o hladině vitamínů z krevního séra a použít odpovídající doplňky stravy. Doporučení ohledně výživy k zachování zdraví kostí jsou uvedena v Obrázku č. 1.

Polykání

Klinické vyšetření polykání je nutné v případě, kdy se u pacienta projeví úbytek na váze o více než 10% či pacient nepřibývá na váze tak, jak odpovídá jeho věku. Klinické vyšetření je nutné také v případě prodlužující se doby strávené jídlem (více než 30 min) či při jídle se vyskytující vyčerpání, nadměrné rozlévání, slintání či hromadění jídla v ústech či v případě jiných klinických příznaků dysfagie. K těm také patří úporný kašel, dušení, zvracení nebo vlhké vokální fenomény během jídla či pití.¹³³ Epizody, jako je aspirační pneumonie, nevysvětlitelný pokles funkce plic či horečky z neznámého důvodu, mohou být příznaky problémů s polykáním, které vyžadují vyšetření. Váhové úbytky mohou být zapříčiněny i jinými faktory, jako jsou srdeční a dýchací obtíže.

Videofluoroskopické vyšetření polykacího aktu (také známé jako polykání baria) je nutné u pacientů, u nichž se projevují klinické příznaky aspirace či dysmotility hltanu.¹³⁴ Intervenční léčba polykání a kompenzační strategie jsou u pacientů s dysfagií vhodné, a to ve spolupráci se specialistou na řeč a jazyk (speech and language pathologist), který má zkušenosti a znalosti v oblasti léčby orofaryngální dysfagie. Specialista může posoudit vhodnost intervencí a nabídnout pacientovi individuální plán léčby dysfagie s cílem uchovat minimální polykací funkce.

S progresí choroby se u většiny pacientů objevují potíže s rozměňováním potravy přecházející v potíže s faryngální fází polykání v rané dospělosti.¹³⁵⁻¹⁴⁰ Vznik symptomů dysfagie může být pozvolný, přičemž symptomy orální a faryngální dysfagie mohou zůstat pacienti nepovšimnuty.¹⁴⁰ To vede k riziku vzniku komplikací, jako je aspirace a neschopnost přijímat dostatek tekutin a energie z potravy k udržení váhy.¹³⁵⁻¹³⁹ Problémy s váhou mohou být zapříčiněny i neschopností uspokojit zvýšené nároky na dýchání.¹³⁵⁻¹³⁹

Pokud není i nadále možné udržet váhu pacienta a hydrataci orálně, je třeba zvážit zavedení žaludeční sondy. Rodině by měla být specialisty vysvětlena potenciální rizika i výhody zvolené procedury. Gastrostomií lze zavést endoskopicky či chirurgicky při zvážení anestetických, etických, rodinných a pacientových preferencí.¹⁴¹

Schéma 2: Zlepšení pacientovy nadváhy / podváhy

Pravidelně sledovat:

- váhu pacienta*
- lineární výšku u chodících pacientů (měření každých šest měsíců)
- rozpětí paží/segmentální výšku u nechodících pacientů**

Dietetické / nutriční vyšetření je nutné:

- při diagnóze
- při zahájení léčby glukokortikoidy
- pokud pacient trpí podváhou (<10 percentil ve vztahu k věku pacienta)***
- pokud existuje riziko nadváhy pacienta (85–95 percentil ve vztahu k věku pacienta)***
- pokud má pacient nadváhu (>95 percentil ve vztahu k věku pacienta)***
- pokud došlo k nezamýšlenému úbytku na váze / k nezamýšlenému přírůstku na váze
- pokud pacient přiměřeně nepřibývá
- pokud je plánován chirurgický zákrok
- pokud pacient trpí chronickou zácpou
- pokud pacient trpí dysfagií.

Národní pokyny a doporučení k dietám pro osoby trpící podváhou či nadváhou lze nalézt v publikaci od Kleinmana¹²⁸ a jsou též často k dispozici u nadací/ asociací lidí trpících srdečními poruchami a diabetem.

*U nechodících pacientů je nejdříve třeba zjistit hmotnost mechanického invalidního vozíku, poté hmotnost pacienta a mechanického invalidního vozíku, nebo nejdříve hmotnost pečovatele a poté hmotnost pacienta obstarávaná pečovatelem.

**Pokud má pacient skoliózu, mělo by být pokud možno změněno rozpětí paží.

***Nadváha/podváha by měla být posuzována na základě percentil lokálního BMI (váha v daném věku je možnou alternativou, pokud není k dispozici údaj o výšce). Stavba těla se u lidí s DMD liší vzhledem k relativně nízkému podílu aktivní tělesné hmoty oproti relativně vyššímu podílu tuků v těle.¹²⁹

Péče o gastrointestinální systém

Zácpa a gastroezofageální reflux jsou dvěma nejběžnějšími gastrointestinálními problémy, se kterými se v klinické praxi s dětmi s DMD setkáváme.^{133-142,143} Změkčovačidla, laxativa a stimulanty jsou nutné, pokud pacient trpí akutní zácpou či zadržováním stolice. Může být příležitostně nutné použít klystýr. Denní užívání laxativ, jako magnesium hydroxide, laktulóza, polyethylene glycol, je nutné, pokud symptomy přetrvávají. V případě trvalé zácpy by se mělo doporučit zvýšit příjem tekutin. V případě zadržování stolice jsou přínosy manuálního i digitálního uvolňování pod sedativy či v celkové anestézii nejisté. Klystýry, stimulační laxativa (např. dulcolax a senna) a změkčovačidla stolice lze vyzkoušet před manuálním uvolňováním. Klystýr z mléka a melasy nelze doporučit pediatrickým pacientům. Používání vlákniny při chronické či akutní zácpě může příznaky zácpy zhoršit v případě, že pacient nezvýší objem přijatých tekutin.

Gastroezofageální reflux je běžně řešen používáním inhibitorů protonové pumpy či antagonistů H₂ receptorů spolu s doplňkovými terapiemi prokinetiky, sukralfáty a antacidy. Běžnou praxí je předepsat blokátory kyselosti u dětí užívajících kortikosteroidy či orální bisfosfonáty k prevenci komplikací, jako je gastritida, a k prevenci refluxní ezofagitidy. Je třeba doporučit nutriční intervence u pacientů, u kterých se projevují symptomy refluxu.

Péče o řeč a jazyk

Opožděné zvládnutí jazykových dovedností v raném věku jsou pro chlapce s DMD příznačné, přičemž de-

ficit v této oblasti pokračuje během celého dětství.¹⁴⁴ Vyšetření a léčba specialistou na řeč a jazyk jsou nutné v okamžiku, kdy vznikne podezření, že pacient trpí problémy se zvládnutím řeči, chápáním jazyka či s ústním vyjadřováním. Orální motorická cvičení a artikulační terapie jsou nutné u mladých chlapců s DMD, kteří trpí hypotoníí, či u starších pacientů, u kterých dochází k úbytku síly ústních svalů a/nebo ke zhoršení srozumitelnosti řeči. U starších pacientů je vhodné aplikovat kompenzační strategie, hlasová cvičení a zesilovače řeči, pokud srozumitelnost mluvy se horší v důsledku problémů s respiračním podporou nutnou k řeči a intenzitě hlasu. V případě, že řeč pacienta je limitována, je třeba provést vyšetření pro posouzení možnosti využití hlasových komunikačních pomůcek, a to bez ohledu na věk pacienta.

Léčba bolesti

U pacientů s DMD se vyskytuje bolest v různé intenzitě.^{145,146} Efektivní léčba bolesti vyžaduje přesné určení příčin bolesti. Intervence k řešení bolestivých stavů zahrnují fyzioterapii, korekci držení těla, vhodné ortézy vytvořené na míru individuálním potřebám pacienta, mechanický invalidní vozík a speciální lůžkové úpravy a farmakologická léčba (např. svalové relaxanty a protizánětlivé léky). Farmakologické intervence musí vzít v potaz možné interakce s ostatními léky (např. steroidní i nesteroidní protizánětlivé léky) a možné vedlejší účinky, a to zejména ty, které by mohly mít negativní vliv na funkci srdce a plic. Vzácně může být vhodná i ortopedická intervence, a to v případě nezvladatelné bolesti řešitelné chirurgicky. Bolesti zad, zejména v souvislosti s léčbou glukokortikoidy, jsou indikací k tomu, aby bylo provedeno vyšetření ke zjištění vertebrálních fraktur. Takové fraktury lze dobře léčit bisfosfonáty a/nebo kalcitoninem.¹⁴⁷⁻¹⁴⁸ Dalšího výzkumu intervencí k efektivní léčbě bolesti v průběhu celého života pacienta s DMD je i nadále zapotřebí.^{146,149,150}

Zvážení chirurgických výkonů

Stav pacienta může v různých případech vyžadovat celkovou anestézii, a to jak v případech, které souvisejí s DMD (svalová biopsie, chirurgické řešení koubních kontraktur, operace páteře či gastrostomie), tak i v jiných případech (akutní chirurgické zákroky). Existuje několik otázek a problémů, které by měly být vzaty v potaz při plánování bezpečné operace. Operace u pacientů s DMD by měly být prováděny v nemocnici s komplexní péčí, která má zkušenosti s pacienty s DMD. Zvláštní pozornost je také třeba věnovat steroidům, které se používají v průběhu operace, přičemž toto je běžnou praxí u všech pacientů s chronickou léčbou kortikosteroidy.¹⁵¹

Anestetika

U pacientů s DMD by měla být výhradně aplikována celková nitrožilní anestézie vzhledem k riziku reakcí podobných maligní hypertermii a rhabdomyolýzy s možností inhalace anestetik, jako např. halothane a isoflurane.^{152,153} Depolarizující svalové relaxanty, jako např. suxamethonium chlorid, jsou zcela kontraindikovány, neboť mohou ohrozit život pacienta.^{152,153}

Ztráta krve

K minimalizaci ztráty krve a jejích důsledků během závažných operací, jako je např. fúze páteře, je třeba používat mírně hypotenzní anestetika, krystaloidní kostní alografty a peroperační sběr krve – tzv. cell-saver technology. Mohou se rovněž zvážit další intervence jako je použití kyseliny aminokapronové nebo kyseliny tranexamové ke snížení krvácení v průběhu operace.⁵⁴ Pooperační anti-koagulans jako Heparin a/nebo aspirin jsou nevhodné. Může být indikováno použití stahovacích punčoch nebo sekvenční komprese k prevenci hlubokožilní trombózy.

Kardiologie

Echokardiogram a elektrokardiogram musí být provedeny před celkovou anestézi. Musí být rovněž provedeny pokud pacient podstupuje vědomou sedaci, nebo lokální anestézy pokud je poslední vyšetření starší než 1 rok nebo pokud byl abnormální echokardiogram v předchozích 7-12 měsících. Pro místní anestézy je nutné provést echokardiogram pokud byl předchozí výsledek abnormální.

Intervence respiračního systému během chirurgických zásahů

Intervence respiračního systému jsou určeny k poskytnutí odpovídající podpory dýchání během indukce, udržování a zotavení z podání sedativ při výkonu nebo celkové anestéze. Zejména jsou určeny ke snížení rizika pooperačního selhání endotracheální extubace, pooperační atelaktasy a zánětu plic. Těchto cílů může být dosaženo použitím neinvazivní asistované ventilace a asistovaného odkašlávání po operaci pacientů s významnou slabostí dýchacích svalů indikovanou na základě výsledků předoperačního podprahového vyšetření funkce plic.

Předoperační instruktáž ohledně manuálních a asistovaných technik odkašlávání a jejich následné pooperační použití je nutné pro pacienty jejichž vrcholové hodnoty proudu vzduchu vydechovaného při kašli jsou nižší než 270 L/min nebo jejichž tlak při nádechu a výdechu je nižší než 60 cm vodního sloupce (tyto limity pro vrcholovou hodnotu proudu vzduchu vydechovaného při kašli a maximální tlak při nádechu a výdechu se vztahují pouze na starší adolescenty a dospělé pacienty). Předoperační instruktáž a následné použití neinvazivní ventilace je velmi doporučeno pro pacienty jejichž základní měřená vitální kapacita plic je pod hranicí 50% predikce a nezbytná pokud je měřená vitální kapacita plic nižší než 30% predikce. Spirometrie není indikována vzhledem k potenciální neefektivnosti u pacientů se slabostí dýchacích svalů a dostupnosti preferovaných alternativ jako je mechanický nádech a výdech. Po pečlivém zvážení rizik a přínosů, mohou být pacienti se slabostí dýchacích svalů způsobilí pro operaci pokud jsou velmi zkušení v použití neinvazivní ventilace a technik asistovaného odkašlávání, i když se zvýšeným rizikem.

Mimořádné události / pohotovost

Vzhledem ke komplikacím mnoha systémů při onemocnění DMD musí být při přijetí pacienta na pohotovost vzato v úvahu mnoho faktorů. Hned v úvodu musí být personál pohotovosti seznámen s diagnó-

zou, současnou medikací, úrovní respirace, kardiologickým stavem a s přidruženými polékovými onemocněními. Vzhledem k tomu, že mnoho zdravotníků není informováno o možných léčebných strategiích pro DMD, musí být rovněž seznámeni se současnou délkou života a očekávanou kvalitou života pacienta ke snížení rizika terapeutického nihilismu v akutní péči. Je nutné informovat o chronickém užívání kortikoidů (pokud relevantní) při němž existuje riziko snížené odpovědi na stres, skryté infekce a možného žaludečního vředu.

Následné riziko selhání respirace během přidružené infekce je vysoké u pacientů s hraniční respirací. Použití opiátů a ostatních sedativ je nezbytné stejně jako užití kyslíku bez ventilace vzhledem k riziku hyperkapnie. Pokud je již užívána noční ventilace pak je přístup k ventilátoru nezbytný během jakékoliv akutní příhody nebo intervence. U pacientů, kteří již užívají ventilaci je nutné co nejrychleji kontaktovat tým pracovníků respirační péče. Povědomí o riziku arytmie a kardiomyopatie je důležité. Následky anestéze jak je popsáno výše musí být vždy zohledněny pokud je nutný chirurgický zákrok nebo užití sedativ.

Závěry

Tato zpráva je výsledkem první mezinárodní spolupráce ojediněle široké skupiny odborníků na léčbu DMD, která vytvořila komplexní doporučení ohledně péče. Tato snaha byla podpořena přesnou metodou – RAND Corporation – University of California Los Angeles Appropriateness Method², která rozšiřuje proces budování konsenzu nejenom k vytvoření parametrů optimální péče, ale také k identifikaci oblastí ve kterých převládá nejistota a vyžadují další zkoumání.

Model péče se vyvinul během procesu vyhodnocování léčby a intervencí DMD, které zdůrazňují důležitost multidisciplinární péče o pacienta s DMD. Například informace o fyzioterapii, rehabilitaci a ortopedické péči kontraktur (v případech kdy je to nutné) musí být vzaty jako celek společně s důsledky užívání kortikoidů, které mají u většiny chlapců významný vliv na sílu a funkčnost svalů. V tomto kontextu jsou uváděny specializované zprávy v druhé části tohoto přehledu. Jasně fázovaná léčba a intervence byly popsány s cílem určit kardiologické a respirační komplikace, které jsou běžné při DMD a poskytnout tak rámec pro bezpečné zvládnutí těchto komplikací. Respirační intervence, zvláště zavedení noční ventilace měli obrovský dopad na přežití při DMD^{65,66} a prvotní údaje potvrzují, že promptní rozpoznání a léčba zhoršeného kardiologického stavu mají rovněž významný dopad.^{119,121} Další testy jsou očekávány za účelem určení optimálního času pro zahájení aktivní kardiologické léčby. V mezidobě jsou doporučení zde prezentovaná konzistentní s dříve uváděnými metodickými pokyny^{113,115} a co je zejména nejdůležitější posilují nutnost aktivního zapojení kardiologa v každé fázi onemocnění.

V ostatních oblastech, včetně komplikací zažívacího traktu bylo v minulosti uděláno méně práce, nicméně jsme přesvědčeni, že proaktivní léčba v této oblasti je důležitá. Je nutno zvýšit povědomí o možných gastroenterologických komplikacích při DMD, tato oblast byla doposud relativně málo zkoumána

Strategie průzkumu a kritéria výběru

Recenzovaná literatura byla prohledávána za použití klíčového slova „Duchenne“ nebo „svalová dystrofie“, nebo obou, párována s jedním ze 410 dalších vyhledávaných termínů vztahujících se ke komplexním léčebným nástrojům a intervencím použitých při léčbě DMD. Úplný seznam vyhledávaných termínů je k dispozici na vyžádání. Použité databáze zahrnovaly Medline, Embase, Web of Science a Cochrane Library. Počáteční kritéria pro zahrnutí sestávala z dostupných abstrakt humánních studií publikovaných v angličtině mezi lety 1986 až 2006. Každá pracovní skupina pak zahrnula hlavní články ze svých oborů publikovaných před rokem 1986 a od roku 2007 do poloviny roku 2009 v rámci diskuzí, prvotních vyhodnocení a sepsání doporučení.

a zaslouží si další výzkum u dospělé populace pacientů s DMD k poskytnutí úplného obrazu zátěže nemoci těchto pacientů a jejich optimální léčby.

Žijeme ve zcela nové éře naděje týkající se terapií DMD založené na molekulárních základech onemocnění. V mezidobí, tato doporučení byla vyvinuta s podporou a informacemi získanými od DMD komunity, jako orientační bod pro současné a budoucí anticipatorní plánování, vhodné sledování a intervence ve všech oblastech tohoto komplexního onemocnění. Doufáme, že budou celosvětově katalyzátorem ke zlepšení péče o pacienty s DMD.

Autoři

Všichni autoři poskytli své intelektuální a odborné znalosti a schopnosti při navržení studie, tvorbě a interpretaci dat, sepsání Přehledu a rozhodnutí jej zveřejnit. Návrh, korekturu a schválení konečné verze Přehledu zajistila KB za pomoci RF, DJB, LEC, LC, SP, a CC se podíleli na rešerši literatury

Střet zájmů

KB je konzultantem pro Acceleron, AVI, Debiopharm, Prosensa, a Santhera. LEC obdržel honorář od Genzyme Corporation, účastnil se výzkumu podporovaného Genzyme Corporation, PTC Therapeutics, the Leal Foundation, and Families of Spinal Muscular Atrophy, získal grantovou podporu od National Skeletal Muscle Research Center, a je členem Pompe Registry Board of Advisors. U všech ostatních autorů není střet zájmů.

Poděkování

Děkujeme P Eubanks, A Kenneson, A Vatave (CDC); A Cyrus and E Levy (Oak Ridge Institute for Science and Education); B Bradshaw, H Desai, P Haskell, E Hunt, A Marsden, C Muse, and L Yuson (Booz/Allen/Hamilton); and B Tseng (Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School) za jejich příspěvky a rukopis do této studie. Rovněž děkujeme následujícím organizacím za jejich spolupráci na této studii: Muscular Dystrophy Association, National Institute on Disability and Rehabilitation Research, Parent Project Muscular Dystrophy, and TREAT-NMD (EC036825). Dále děkujeme M Levine, M Mascarenhas, and M Thayu (Children's Hospital of Philadelphia) za jejich účast na diskusích ohledně zdraví kostí; a G Carter, J Engel (University of Washington), H Posselt (Montrose Access, Australia), a C Trout (University of Iowa Children's Hospital) za jejich poradenství ohledně léčby bolesti. CDC poskytl podporu projektu co se týče financování, navržení / designu studie, sběru, analýzy a výkladu dat a přípravy rukopisu. Zjištění a závěry prezentované v této zprávě jsou zjištěními a závěry autorů a nemusí nutně reprezentovat oficiální stanovisko CDC.

Reference

- 1 Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol* 2009; published online Nov 30. DOI:10.1016/S1474-4422(09)70271-6.

- 2 Fitch K, Bernstein SJ, Aguilar MS, et al. The RAND/UCLA appropriateness method user's manual. Santa Monica, CA: RAND Corporation, 2001.
- 3 Brooke MH, Fenichel GM, Griggs RC, et al. Duchenne muscular dystrophy: patterns of clinical progression and effects of supportive therapy. *Neurology* 1989; **39**: 475–81.
- 4 Johnson EW, Walter J. Zeiter Lecture: pathokinesiology of Duchenne muscular dystrophy: implications for management. *Arch Phys Med Rehabil* 1977; **58**: 4–7.
- 5 Sutherland DH, Olshen R, Cooper L, et al. The pathomechanics of gait in Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol* 1981; **23**: 3–22.
- 6 Archibald KC, Vignos PJ Jr. A study of contractures in muscular dystrophy. *Arch Phys Med Rehabil* 1959; **40**: 150–57.
- 7 Johnson ER, Fowler WM Jr, Lieberman JS. Contractures in neuromuscular disease. *Arch Phys Med Rehabil* 1992; **73**: 807–10.
- 8 Hsu JD, Furumasa J. Gait and posture changes in the Duchenne muscular dystrophy child. *Clin Orthop Relat Res* 1993; **288**: 122–25.
- 9 McDonald CM, Abresch RT, Carter GT, et al. Pro. Les of neuromuscular diseases. Duchenne muscular dystrophy. *Am J Phys Med Rehabil* 1995; **74** (suppl): S70–92.
- 10 Dubowitz V. Progressive muscular dystrophy: prevention of deformities. *Clin Pediatr (Phila)* 1964; **12**: 323–28.
- 11 Dubowitz V. Prevention of deformities. *Isr J Med Sci* 1977; **13**: 183–88.
- 12 Fowler WM Jr. Rehabilitation management of muscular dystrophy and related disorders: II. Comprehensive care. *Arch Phys Med Rehabil* 1982; **63**: 322–28.
- 13 Vignos PJ Jr. Physical models of rehabilitation in neuromuscular disease. *Muscle Nerve* 1983; **6**: 323–38.
- 14 Siegel IM, Weiss LA. Postural substitution in Duchenne's muscular dystrophy. *JAMA* 1982; **247**: 584.
- 15 Vignos PJ, Wagner MB, Karlinchak B, Katirji B. Evaluation of a program for long-term treatment of Duchenne muscular dystrophy. Experience at the University Hospitals of Cleveland. *J Bone Joint Surg Am* 1996; **78**: 1844–52.
- 16 Vignos PJ Jr. Rehabilitation in progressive muscular dystrophy. In: Licht S, ed. Rehabilitation and medicine. New Haven, CT: Elizabeth Licht, 1968.
- 17 Hyde SA, Floytrup I, Glent S, et al. A randomized comparative study of two methods for controlling Tendo Achilles contracture in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2000; **10**: 257–63.
- 18 Scott OM, Hyde SA, Goddard C, Dubowitz V. Prevention of deformity in Duchenne muscular dystrophy. A prospective study of passive stretching and splintage. *Physiotherapy* 1981; **67**: 177–80.
- 19 McDonald CM. Limb contractures in progressive neuromuscular disease and the role of stretching, orthotics, and surgery. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 1998; **9**: 187–211.
- 20 Johnson EW, Kennedy JH. Comprehensive management of Duchenne muscular dystrophy. *Arch Phys Med Rehabil* 1971; **52**: 110–14.
- 21 Siegel IM. Plastic-molded knee-ankle-foot orthoses in the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Arch Phys Med Rehabil* 1975; **56**: 322.
- 22 Bakker JP, De Groot IJ, De Jong BA, Van Tol-De Jager MA, Lankhorst GJ. Prescription pattern for orthoses in the Netherlands: use and experience in the ambulatory phase of Duchenne muscular dystrophy. *Disabil Rehabil* 1997; **19**: 318–25.
- 23 Bakker JP, de Groot IJ, Beckerman H, de Jong BA, Lankhorst GJ. The effects of knee-ankle-foot orthoses in the treatment of Duchenne muscular dystrophy: review of the literature. *Clin Rehabil* 2000; **14**: 343–59.
- 24 Miller G, Dunn N. An outline of the management and prognosis of Duchenne muscular dystrophy in Western Australia. *Aust Paediatr J* 1982; **18**: 277–82.
- 25 Rideau Y, Dupont G, Delaubier A, Guillou C, Renardel-Irani A, Bach JR. Early treatment to preserve quality of locomotion for children with Duchenne muscular dystrophy. *Semin Neurol* 1995; **15**: 9–17.
- 26 Forst J, Forst R. Lower limb surgery in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 1999; **9**: 176–81.

- 27 Scher DM, Mubarak SJ. Surgical prevention of foot deformity in patients with Duchenne muscular dystrophy. *J Pediatr Orthop* 2002; **22**: 384–91.
- 28 Sussman M. Duchenne muscular dystrophy. *J Am Acad Orthop Surg* 2002; **10**: 138–51.
- 29 Shapiro F. Orthopedic treatment. In: Jones HR, De Vivo DC, Darras BT, eds. *Neuromuscular disorders of infancy, childhood, and adolescence: a clinician's approach*. Amsterdam/Boston: Butterworth-Heinemann, 2003: 1259–63.
- 30 Siegel IM, Miller JE, Ray RD. Subcutaneous lower limb tenotomy is the treatment of pseudohypertrophic muscular dystrophy: description of technique and presentation of twenty-one cases. *J Bone Joint Surg Am* 1968; **50**: 1437–43.
- 31 Smith SE, Green NE, Cole RJ, Robison JD, Fenichel GM. Prolongation of ambulation in children with Duchenne muscular dystrophy by subcutaneous lower limb tenotomy. *J Pediatr Orthop* 1993; **13**: 336–40.
- 32 Miller GM, Hsu JD, Hoer MM, Rentfro R. Posterior tibial tendon transfer: a review of the literature and analysis of 74 procedures. *J Pediatr Orthop* 1982; **2**: 363–70.
- 33 Wagner MB, Vignos PJ Jr, Carlozzi C, Hull AL. Assessment of hand function in Duchenne muscular dystrophy. *Arch Phys Med Rehabil* 1993; **74**: 801–80.
- 34 Wagner MB, Vignos PJ Jr, Carlozzi C. Duchenne muscular dystrophy: a study of wrist and hand function. *Muscle Nerve* 1989; **12**: 236–44.
- 35 Pellegrini N, Guillon B, Prigent H, et al. Optimization of power wheelchair control for patients with severe Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2004; **14**: 297–300.
- 36 Eagle M, Bourke J, Bullock R, et al. Managing Duchenne muscular dystrophy—the additive effect of spinal surgery and home nocturnal ventilation in improving survival. *Neuromuscul Disord* 2007; **17**: 470–75.
- 37 Eagle M. Report on the muscular dystrophy campaign workshop: exercise in neuromuscular diseases Newcastle, January 2002. *Neuromuscul Disord* 2002; **12**: 975–83.
- 38 Vignos PJ Jr, Watkins MP. The effect of exercise in muscular dystrophy. *JAMA* 1966; **197**: 843–48.
- 39 Scott OM, Hyde SA, Goddard C, Jones R, Dubowitz V. Effect of exercise in Duchenne muscular dystrophy. *Physiotherapy* 1981; **67**: 174–76.
- 40 de Lateur BJ, Giaconii RM. Effect on maximal strength of submaximal exercise in Duchenne muscular dystrophy. *Am J Phys Med* 1979; **58**: 26–36.
- 41 Fowler WM Jr. Importance of overwork weakness. *Muscle Nerve* 1984; **7**: 496–99.
- 42 Armstrong RB, Warren GL, Warren JA. Mechanisms of exercise-induced muscle fiber injury. *Sports Med* 1991; **12**: 184–207.
- 43 Fowler WM Jr, Taylor M. Rehabilitation management of muscular dystrophy and related disorders: I. The role of exercise. *Arch Phys Med Rehabil* 1982; **63**: 319–21.
- 44 Fowler WM Jr. Role of physical activity and exercise training in neuromuscular diseases. *Am J Phys Med Rehabil* 2002; **81** (suppl): S187–95.
- 45 McDonald CM. Physical activity, health impairments, and disability in neuromuscular disease. *Am J Phys Med Rehabil* 2002; **81** (suppl): S108–20.
- 46 Sockolov R, Irwin B, Dressendorfer RH, Bernauer EM. Exercise performance in 6-to-11-year-old boys with Duchenne muscular dystrophy. *Arch Phys Med Rehabil* 1977; **58**: 195–201.
- 47 Petrof BJ. The molecular basis of activity-induced muscle injury in Duchenne muscular dystrophy. *Mol Cell Biochem* 1998; **179**: 111–23.
- 48 Ansved T. Muscular dystrophies: influence of physical conditioning on the disease evolution. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2003; **6**: 435–39.
- 49 Allen DG. Eccentric muscle damage: mechanisms of early reduction of force. *Acta Physiol Scand* 2001; **171**: 311–19.
- 50 Garrood P, Eagle M, Jardine PE, Bushby K, Straub V. Myoglobinuria in boys with Duchenne muscular dystrophy on corticosteroid therapy. *Neuromuscul Disord* 2008; **18**: 71–73.
- 51 Smith AD, Koreska J, Moseley CF. Progression of scoliosis in Duchenne muscular dystrophy. *J Bone Joint Surg Am* 1989; **71**: 1066–74.
- 52 Alman BA, Raza SN, Biggar WD. Steroid treatment and the development of scoliosis in males with Duchenne muscular dystrophy. *J Bone Joint Surg Am* 2004; **86**: 519–24.
- 53 Yilmaz O, Karaduman, Topaloglu H. Prednisolone therapy in Duchenne muscular dystrophy prolongs ambulation and prevents scoliosis. *Eur J Neurol* 2004; **11**: 541–44.
- 54 Talim B, Malaguti C, Gnudi S, Politano L, Merlini L. Vertebral compression in Duchenne muscular dystrophy following de. azacort. *Neuromuscul Disord* 2002; **12**: 294–95.
- 55 Bothwell JE, Gordon KE, Dooley JM, Mac Sween J, Cummings EA, Salisbury S. Vertebral fractures in boys with Duchenne muscular dystrophy. *Clin Pediatr* 2003; **42**: 353–56.
- 56 Velasco MV, Colin AA, Zurakowski D, Darras BT, Shapiro F. Posterior spinal fusion for scoliosis in Duchenne muscular dystrophy diminishes the rate of respiratory decline. *Spine* 2007; **32**: 459–65.
- 57 Shapiro F, Sethna N, Colan S, Wohl ME, Specht L. Spinal fusion in Duchenne muscular dystrophy: a multidisciplinary approach. *Muscle Nerve* 1992; **15**: 604–14.
- 58 Heller KD, Wirtz DC, Siebert CH, Forst R. Spinal stabilization in Duchenne muscular dystrophy: principles of treatment and record of 31 operative treated cases. *J Pediatr Orthop* 2001; **10**: 18–24.
- 59 Alman BA, Kim HKW. Pelvic obliquity after fusion of the spine in Duchenne muscular dystrophy. *J Bone Joint Surg Br* 1999; **81**: 821–24.
- 60 Sengupta DK, Mehdian SH, McConnell JR, Eisenstein SM, Webb JK. Pelvic or lumbar fixation for the surgical management of scoliosis in Duchenne muscular dystrophy. *Spine* 2002; **27**: 2072–79.
- 61 Quinlivan R, Roper H, Davie M, et al. Report of a Muscular Dystrophy Campaign funded workshop Birmingham, UK, January 16th 2004. Osteoporosis in Duchenne muscular dystrophy: its prevalence, treatment and prevention. *Neuromuscul Disord* 2005; **15**: 72–79.
- 62 Biggar WD, Bachrach LK, Henderson RC, Kalkwarf H, Plotkin H, Wong BL. Bone health in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2005; **15**: 80–85.
- 63 McDonald DGM, Kinali M, Gallagher AC, et al. Fracture prevalence in Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol* 2002; **44**: 695–98.
- 64 Phillips MF, Quinlivan CM, Edwards RH, Calverley PM. Changes in spirometry over time as a prognostic marker in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; **164**: 2191–94.
- 65 Eagle M, Baudouin SV, Chandler C, Giddings DR, Bullock R, Bushby K. Survival in Duchenne muscular dystrophy: improvements in life expectancy since 1967 and the impact of home nocturnal ventilation. *Neuromuscul Disord* 2002; **12**: 926–29.
- 66 Gomez-Merino E, Bach JR. Duchenne muscular dystrophy: prolongation of life by noninvasive ventilation and mechanically assisted coughing. *Am J Phys Med Rehabil* 2002; **81**: 411–15.
- 67 Bach JR, Saporito LR. Criteria for extubation and tracheostomy tube removal for patients with ventilatory failure: a different approach to weaning. *Chest* 1996; **110**: 1566–71.
- 68 Dohna-Schwake C, Rargette R, Teschler H, Voit T, Mellies U. Predictors of severe chest infections in pediatric neuromuscular disorders. *Neuromuscul Disord* 2006; **16**: 325–28.
- 69 Bianchi C, Baiardi P. Cough peak flows: standard values for children and adolescents. *Am J Phys Med Rehabil* 2008; **87**: 461–67.
- 70 Kang SW, Bach JR. Maximum inspiration capacity: vital capacity and cough flows in neuromuscular disease. *Am J Phys Med Rehabil* 2000; **79**: 222–27.
- 71 Daftary AS, Crisanti M, Kalra M, Wong B, Amin R. Effect of long-term steroids on cough efficiency and respiratory muscle strength in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Pediatrics* 2007; **117**: e320–24.
- 72 Gauld LM, Boynton A. Relationship between peak cough flow and spirometry in Duchenne muscular dystrophy. *Pediatr Pulmonol* 2005; **39**: 457–60.
- 73 Suarez AA, Pessolano FA, Monteiro SG, et al. Peak flow and peak cough flow in the evaluation of expiratory muscle weakness and bulbar impairment in patients with neuromuscular disease. *Am J Phys Med Rehabil* 2002; **81**: 506–11.

- 74 Domenech-Clar R, Lopez-Andreu JA, Compte-Torrero L, et al. Maximal static respiratory pressures in children and adolescents. *Pediatr Pulmonol* 2003; **35**: 126–32.
- 75 Szeinberg A, Tabachnik E, Rashed N, et al. Cough capacity in patients with muscular dystrophy. *Chest* 1988; **94**: 1232–35.
- 76 Smith PE, Calverley PM, Edwards RH. Hypoxemia during sleep in Duchenne muscular dystrophy. *Am Rev Respir Dis* 1988; **137**: 884–88.
- 77 Phillips MF, Smith PE, Carroll N, Edwards RH, Calverley PM. Nocturnal oxygenation and prognosis in Duchenne muscular dystrophy. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; **160**: 198–202.
- 78 Hukins CA, Hillman DR. Daytime predictors of sleep hypoventilation in Duchenne muscular dystrophy. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; **161**: 166–70.
- 79 Ragette R, Mellies U, Schwake C, Voit T, Teschler H. Patterns and predictors of sleep disordered breathing in primary myopathies. *Thorax* 2002; **57**: 724–28.
- 80 Khan Y, Heckmatt JZ. Obstructive apnoeas in Duchenne muscular dystrophy. *Thorax* 1994; **49**: 157–61.
- 81 Barbe F, Quera-Salva MA, McCann C, et al. Sleep-related respiratory disturbances in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Eur Respir J* 1994; **7**: 1403–08.
- 82 Uliel S, Tauman R, Greenfeld M, Sivan Y. Normal polysomnographic respiratory values in children and adolescents. *Chest* 2004; **125**: 872–78.
- 83 Toussaint M, Steens M, Soudon P. Lung function accurately predicts hypercapnia in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Chest* 2007; **131**: 368–75.
- 84 Culebras A. Sleep-disordered breathing in neuromuscular disease. *Sleep Med Clin* 2008; **3**: 377–86.
- 85 Finder JD, Birnkrant D, Carl J, et al. Respiratory care of the patient with Duchenne muscular dystrophy: an official ATS consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; **170**: 456–65.
- 86 Ward S, Chatwin M, Heather S, Simonds AK. Randomised controlled trial of non-invasive ventilation (NIV) for nocturnal hypoventilation in neuromuscular and chest wall disease patients with daytime normocapnia. *Thorax* 2005; **60**: 1019–24.
- 87 Bach JR, Alba AS. Management of chronic alveolar hypoventilation by nasal ventilation. *Chest* 1990; **97**: 52–57.
- 88 Mellies U, Ragette R, Dohna Schwake C, Boehm H, Voit T, Teschler H. Long-term noninvasive ventilation in children and adolescents with neuromuscular disorders. *Eur Respir J* 2003; **22**: 631–36.
- 89 Simonds AK, Muntoni F, Heather S, Fielding S. Impact of nasal ventilation on survival in hypercapnic Duchenne muscular dystrophy. *Thorax* 1998; **53**: 949–52.
- 90 Piastra M, Antonelli M, Caresta E, Chiaretti A, Polidori G, Conti G. Noninvasive ventilation in childhood acute neuromuscular respiratory failure. *Respiration* 2006; **73**: 791–98.
- 91 Niranjan V, Bach JR. Noninvasive management of pediatric neuromuscular respiratory failure. *Crit Care Med* 1998; **26**: 2061–65.
- 92 Bach JR, Bianchi C, Vidigal-Lopes M, Turi S, Felisari G. Lung in.ation by glossopharyngeal breathing and air stacking in Duchenne muscular dystrophy. *Am J Phys Med Rehabil* 2007; **86**: 295–300.
- 93 Bach JR, Kang SW. Disorders of ventilation: weakness, sti. ness and mobilization. *Chest* 2000; **117**: 301–03.
- 94 Misuri G, Lanini B, Gigliotti F, et al. Mechanism of CO2 retention in patients with neuromuscular disease. *Chest* 2000; **117**: 447–53.
- 95 Tzeng AC, Bach JR. Prevention of pulmonary morbidity for patients with neuromuscular disease. *Chest* 2000; **118**: 1390–96.
- 96 Dohna-Schwake C, Ragette R, Teschler H, Voit T, Mellies U. IPPB-assisted coughing in neuromuscular disorders. *Pediatr Pulmonol* 2006; **41**: 551–57.
- 97 Miske LJ, Hickey EM, Kolb SM, Weiner DJ, Panitch HB. Use of the mechanical in-exsu.ator in pediatric patients with neuromuscular disease and impaired cough. *Chest* 2004; **125**: 1406–12.
- 98 Boitano JL. Management of airway clearance in neuromuscular disease. *Respir Care* 2006; **51**: 913–22.
- 99 Fauroux B, Guillemot N, Aubertin G, et al. Physiological bene. ts of mechanical insu. ation-exsu.ation in children with neuromuscular diseases. *Chest* 2008; **133**: 161–68.
- 100 Chatwin M, Ross E, Hart N, Nickol AH, Polkey MI, Simonds AK. Cough augmentation with mechanical insu.ation/exsu. ation in patients with neuromuscular weakness. *Eur Respir J* 2003; **21**: 502–08.
- 101 Winck JC, Goncalves MR, Lourenco C, Viana P, Almeida J, Bach JR. E.ects of mechanical insu. ation-exsu.ation on respiratory parameters for patients with chronic airway secretion encumbrance. *Chest* 2004; **126**: 774–80.
- 102 Homnick DN. Mechanical insu. ation-exsu.ation for airway mucus clearance. *Respir Care* 2007; **52**: 1296–307.
- 103 Smith PE, Edwards RH, Calverley PM. Oxygen treatment of sleep hypoxaemia in Duchenne muscular dystrophy. *Thorax* 1989; **44**: 997–1001.
- 104 American Academy of Pediatrics Section on Cardiology and Cardiac Surgery. Cardiovascular health supervision for individuals a. ected by Duchenne or Becker muscular dystrophy. *Pediatrics* 2005; **116**: 1569–73.
- 105 Chenard AA, Becane HM, Tertrain F, de Kermadec JM, Weiss YA. Ventricular arrhythmia in Duchenne muscular dystrophy: prevalence, signi.cance and prognosis. *Neuromuscul Disord* 1993; **3**: 201–06.
- 106 de Kermadec JM, Bécane HM, Chénard A, Tertrain F, Weiss Y. Prevalence of left ventricular systolic dysfunction in Duchenne muscular dystrophy: an echocardiographic study. *Am Heart J* 1994; **127**: 618–23.
- 107 Moriuchi T, Kagawa N, Mukoyama M, Hizawa K. Autopsy analyses of the muscular dystrophies. *Tokushima J Exp Med* 1993; **40**: 83–93.
- 108 McNally E. New approaches in the therapy of cardiomyopathy in muscular dystrophy. *Annu Rev Med* 2007; **58**: 75–88.
- 109 Giglio V, Pasceri V, Messano L, et al. Ultrasound tissue characterization detects preclinical myocardial structural changes in children a.ected by Duchenne muscular dystrophy. *J Am Coll Cardiol* 2003; **42**: 309–16.
- 110 Sasaki K, Sakata K, Kachi E, Hirata S, Ishihara T, Ishikawa K. Sequential changes in cardiac structure and function in patients with Duchenne type muscular dystrophy: a two-dimensional echocardiographic study. *Am Heart J* 1998; **135**: 937–44.
- 111 Takenaka A, Yokota M, Iwase M, Miyaguchi K, Hayashi H, Saito H. Discrepancy between systolic and diastolic dysfunction of the left ventricle in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Eur Heart J* 1993; **14**: 669–76.
- 112 Nigro G, Comi LI, Politano L, Nigro V. Dilated cardiomyopathy of muscular dystrophy: a multifaceted approach to management. *Semin Neurol* 1995; **15**: 90–92.
- 113 Bushby K, Muntoni F, Bourke JP. 107th ENMC International Workshop: the management of cardiac involvement in muscular dystrophy and myotonic dystrophy. 7th–9th June 2002, Naarden, the Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2003; **13**: 166–72.
- 114 Vita GL, Kirk R, Lochmüller H, Bushby K, Straub V. Early cardiomyopathy in DMD [abstract GP.13.10]. *Neuromuscul Disord* 2009; **19**: 642.
- 115 Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *Circulation* 2005; **112**: 1825–52.
- 116 Saito T, Matsumura T, Miyai I, Nozaki S, Shinno S. Carvedilol e.ectiveness for left ventricular-insu.cient patients with Duchenne muscular dystrophy. *Rinsho Shinkeigaku* 2001; **41**: 691–94.
- 117 Ishikawa Y, Bach JR, Minami R. Cardioprotection for Duchenne’s muscular dystrophy. *Am Heart J* 1999; **137**: 895–902.
- 118 Shaddy RE, Tani LY, Gidding SS, et al. Beta-blocker treatment of dilated cardiomyopathy with congestive heart failure in children: a multi-institutional experience. *J Heart Lung Transplant* 1999; **18**: 269–74.
- 119 Duboc D, Meune C, Lerebours G, Devaux JY, Vaksman G, Bécane HM. E.ect of perindopril on the onset and progression of left ventricular dysfunction in Duchenne muscular dystrophy. *J Am Coll Cardiol* 2005; **45**: 855–57.

- 120 Jeeries JL, Eidem BW, Belmont JW, et al. Genetic predictors and remodeling of dilated cardiomyopathy in muscular dystrophy. *Circulation* 2005; **112**: 2799–804.
- 121 Duboc D, Meune C, Pierre B, et al. Perindopril preventive treatment on mortality in Duchenne muscular dystrophy: 10 years' follow-up. *Am Heart J* 2007; **154**: 596–602.
- 122 Meune C, Duboc D. How should physicians manage patients with Duchenne muscular dystrophy when experts' recommendations are not unanimous? *Dev Med Child Neurol* 2006; **48**: 863–64.
- 123 Bourke JP. Cardiac monitoring and treatment for children and adolescents with neuromuscular disorders. *Dev Med Child Neurol* 2006; **48**: 164.
- 124 Yotsukura M, Fujii K, Katayama A, et al. Nine-year follow-up study of heart rate variability in patients with Duchenne-type progressive muscular dystrophy. *Am Heart J* 1998; **136**: 289–96.
- 125 Yotsukura M, Sasaki K, Kachi E, Sasaki A, Ishihara T, Ishikawa K. Circadian rhythm and variability of heart rate in Duchenne-type progressive muscular dystrophy. *Am J Cardiol* 1995; **76**: 947–51.
- 126 Lanza GA, Dello Russo A, Giglio V, et al. Impairment of cardiac autonomic function in patients with Duchenne muscular dystrophy: relationship to myocardial and respiratory function. *Am Heart J* 2001; **141**: 808–12.
- 127 Corrado G, Lissoni A, Beretta S, et al. Prognostic value of electrocardiograms, ventricular late potentials, ventricular arrhythmias, and left ventricular systolic dysfunction in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Am J Cardiol* 2002; **89**: 838–41.
- 128 Kleinman RE, ed. Pediatric nutrition handbook (6th edn). Elk Grove Village, IL: Academy of Pediatrics Press, 2009.
- 129 Douvillez B, Braillon P, Hodgkinson I, Berard C. Pain, osteopenia and body composition of 22 patients with Duchenne muscular dystrophy: a descriptive study. *Ann Readapt Med Phys* 2005; **48**: 616–22.
- 130 McCrory MA, Wright NC, Kilmer DD. Nutritional aspects of neuromuscular disease. *Phys Med Rehab Clin North Am* 1998; **9**: 127.
- 131 Willig TN, Carlier L, Legrand M, Riviere H, Navarro J. Nutritional assessment in Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol* 1993; **35**: 1074.
- 132 Willig TN, Bach JR, Venance V, Navarro J. Nutritional rehabilitation in neuromuscular disorders. *Semin Neurol* 1995; **15**: 18.
- 133 Ja.e KM, McDonald CM, Ingman E, Haas J. Symptoms of upper gastrointestinal dysfunction in Duchenne muscular dystrophy: case-control study. *Arch Phys Med Rehabil* 1990; **71**: 742–44.
- 134 Logemann JA. Evaluation and treatment of swallowing disorders (2nd edn). Austin, TX: ProEd Inc., 1998.
- 135 Bach JR. Management of patients with neuromuscular disease. Philadelphia: Hanley & Belfus, 2004.
- 136 Pane M, Vasta I, Messina S, et al. Feeding problems and weight gain in Duchenne muscular dystrophy. *Eur J Paediatr Neurol* 2006; **10**: 231–36.
- 137 Hanayama K, Liu M, Higuchi Y, et al. Dysphagia in patients with Duchenne muscular dystrophy evaluated with a questionnaire and video. uorography. *Disabil Rehabil* 2008; **30**: 517–22.
- 138 Nozaki S, Umaki Y, Sugishita S, Tataka K, Adachi K, Shinno S. Video. uorographic assessment of swallowing function in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Rinsho Shinkeigaku* 2007; **47**: 407–12.
- 139 Aloysius A, Born P, Kinali M, Davis T, Pane M, Mercuri E. Swallowing difficulties in Duchenne muscular dystrophy: indications for feeding assessment and outcome of video. uroscopic swallowing studies. *Eur J Paediatr Neurol* 2008; **12**: 239–45.
- 140 Shinonaga C, Fukuda M, Suzuki Y, et al. Evaluation of swallowing function in Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol* 2008; **50**: 478–80.
- 141 Zickler RW, Barbaggioanni JT, Swan KG. A simplified open gastrostomy under local anesthesia. *Am Surg* 2001; **67**: 806–08.
- 142 Gotttrand F, Guillonneau I, Carpentier A. Segmental colonic transit time in Duchenne muscular dystrophy. *Arch Dis Child* 1991; **66**: 1262.
- 143 Tilton AH, Miller MD, Khoshoo V. Nutrition and swallowing in pediatric neuromuscular patients. *Semin Pediatr Neurol* 1998; **5**: 106–15.
- 144 Cyrulnik SE, Fee RJ, De Vivo DC, Goldstein E, Hinton VJ. Delayed developmental language milestones in children with Duchenne's muscular dystrophy. *J Pediatr* 2007; **150**: 474–78.
- 145 Zebracki K, Drotar D. Pain and activity limitations in children with Duchenne or Becker muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol* 2008; **50**: 546–52.
- 146 Engel JM, Kartin D, Ja.e KM. Exploring chronic pain in youths with Duchenne muscular dystrophy: a model for pediatric neuromuscular disease. *Phys Med Rehabil Clin North Am* 2005; **16**: 1113–24, xii.
- 147 Knopp JA, Diner BM, Blitz M, Lyritis GP, Rowe BH. Calcitonin for treating acute pain of osteoporotic vertebral compression fractures: a systematic review of randomized, controlled trials. *Osteoporos Int* 2005; **16**: 1281–90.
- 148 Armingeat T, Brondino R, Pham T, Legré V, La. orgue P. Intravenous pamidronate for pain relief in recent osteoporotic vertebral compression fracture: a randomized double-blind controlled study. *Osteoporos Int* 2006; **17**: 1659–65.
- 149 Ho.man AJ, Jensen MP, Abresch RT, Carter GT. Chronic pain in persons with neuromuscular disease. *Phys Med Rehabil Clin North Am* 2005; **16**: 1099–112.
- 150 Jensen MP, Abresch RT, Carter GT, McDonald CM. Chronic pain in persons with neuromuscular disease. *Arch Phys Med Rehabil* 2005; **86**: 1155–63.
- 151 Ames WA, Hayes JA, Crawford MW. The role of corticosteroids in Duchenne muscular dystrophy: a review for the anesthetist. *Paediatr Anaesth* 2005; **15**: 3–8.
- 152 Hayes J, Veyckemans F, Bissonnette B. Duchenne muscular dystrophy: an old anesthesia problem revisited. *Pediatr Anesth* 2008; **18**: 100–06.
- 153 Yemen TA, McClain C. Muscular dystrophy, anesthesia and the safety of inhalational agents revisited, again. *Paediatr Anaesth* 2006; **16**: 105–08.
- 154 Shapiro F, Zurakowski D, Sethna NF. Tranexamic acid diminishes intraoperative blood loss and transfusion in spinal fusions for Duchenne muscular dystrophy scoliosis. *Spine* 2007; **32**: 2278–83.
- 155 Birnkrant DJ, Panitch HB, Benditt JO, et al. American College of Chest Physicians consensus statement on the respiratory and related management of patients with Duchenne muscular dystrophy undergoing anesthesia or sedation. *Chest* 2007; **132**: 1977–86.
- 156 Bach JR, Sabharwal S. High pulmonary risk scoliosis surgery: role of noninvasive ventilation and related techniques. *J Spinal Disord Tech* 2005; **18**: 527–30.
- 157 Lumbierres M, Prats E, Farrero E, et al. Noninvasive positive pressure ventilation prevents postoperative pulmonary complications in chronic ventilator users. *Respir Med* 2007; **101**: 62–68.