



Regina	2
Televízia, Regina, 13. 12. 2023, 16:30	
Modulácia črevného mikrobiómu v súvislosti s IBS a divertikulovou chorobou	3
Tlač, Lekárske listy, 14. 12. 2023	
Úloha rifaximínu-α pri ochoreniach tráviaceho traktu	5
Tlač, Lekárske listy, 14. 12. 2023	
XXXI. Slovenský angiologický kongres	9
Tlač, Lekárske listy, 14. 12. 2023	



Regina [↗](#)

📺 13. 12. 2023, 16:30, Relácia: **Regina**, Stanica: **RTVS 2**, Vydavateľ: **Rozhlas a televízia Slovenska**, Sentiment: **Pozitívny**, Téma: **Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach**, Kľúčové slová: **Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach**

[strojový prepis] ...*Prednáška bude dostupná aj online cez stránku **univerzity Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach**. Na blížiace sa sviatky sa môžete naladiť aj so speváčkou Monikou liž betin, ktorá svoj vianočný hudobný repertoár predstaví v Košiciach v kultúrnom centre kresťanov vo fuke...*



Modulácia črevného mikrobiómu v súvislosti s IBS a divertikulovou chorobou

14. 12. 2023, Zdroj: **Lekárske listy**, Strany: 2, 3, Vydavateľ: MAFRA Slovakia, a.s., Sentiment: Pozitívny, Téma: Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach, Kľúčové slová: UPJŠ

Dosah: 14 000 GRP: 0,31 OTS: 0,00 AVE: 2198 EUR

MUDr. Laura Gombošová, PhD. (II. interná klinika UNLP a LF **UPJŠ** Košice) sa venovala modulovaniu črevného mikrobiómu rifaximínom. Úvodom predstavila medzinárodný projekt 11 krajín z celého sveta, ktorý sa realizoval v rokoch 2021 a 2022 a ktorého súčasťou boli za Slovensko autorka prednášky a MUDr. Radovan Juríček, a za Českú republiku doc. MUDr. Trna, PhD. a prof. MUDr. Milan Lukáš, CSc. Výsledkom bola publikácia, v ktorej sú zahrnuté aktualizované poznatky o patofyziológii hepatálnej encefalopatie, syndróme dráždivého čreva (IBS) a divertikulovej chorobe. Projekt bol osobitne zameraný na moduláciu črevnej mikroflóry počas liečby rifaximínom. Modulovať črevný mikrobióm je možné nielen rifaximínom, ale aj stravou (FOS, GOS), probiotikami, postbiotikami (SCFA) či fekálnou mikrobiálnou transplantáciou (FMT) – obr. 1. Rifaximín je indikovaný pri všetkých týchto ochoreniach: IBS, divertikulovej chorobe, hepatálnej encefalopatii, syndróme bakteriálneho prerastania (SIBO), profylaxii pri GIT chirurgických výkonoch, funkčnej hnačke, funkčnej dyspepsii, prevencii a liečbe cestovateľskej hnačky, nešpecifických zápalových črevných ochoreniach (IBD) a pouchitíde, rekurentných infekciách spôsobených *Clostridium difficile* (CDI), prevencii spontánnej bakteriálnej peritonitídy (SBP) – obr. 2. Divertikulová choroba (DD – diverticular disease). Až 80 % pacientov má asymptomatickú divertikulózu a tí nepotrebujú žiadnu liečbu. 20 % pacientov má symptomatickú nekomplikovanú divertikulovú chorobu (SUDD – symptomatic uncomplicated diverticular disease). Etiopatogenéza DD je dosť komplikovaná, ale zároveň veľmi jasná. Ide o zmeny v črevnej mikrobiote u pacienta s divertikulmi hrubého čreva, minimálnu inflamáciu, genetickú predispozíciu a remodelovanie/zmenu črevnej motility (obr. 3). Zistilo sa, že črevný mikrobióm u pacientov s divertikulózou, teda u pacientov, ktorí nemajú žiadne ťažkosti, a črevný mikrobióm u ľudí, ktorí nemajú žiadne divertikuly, je rovnaký. Pacient s divertikulózou nemá ťažkosti preto, lebo má dobrý črevný mikrobióm. Pacienti s SUDD majú zmenený črevný mikrobióm na vrub zníženého *Faecalibacterium prausnitzii*, znížených baktérií *Lactobacillus* a *Akkermansia*. Títo pacienti majú zvýšené *Bacteroidetes* a iné patologické baktérie.

Faecalibacterium prausnitzii je G+ anaerób, extrémne kyslíkom senzitívny, nesporulujúci, nepohyblivý. Je jeden z najviac zastúpených kmenov v čreve (5 – 15 %). Dominantne sa nachádza v terminálnom ileu. *Faecalibacterium prausnitzii* nemajú pacienti s Crohnovou chorobou (CD). Zdraví ľudia, ktorí nemajú *Faecalibacterium prausnitzii*, sú náchylní na CD. *Faecalibacterium prausnitzii* je hlavným producentom butyrátu. Je pektinolytický – pektín a inulín podporujú jeho rast. *Akkermansia muciniphila* je G- prísny anaerób, nesporulujúci, nepohyblivý. Tvorí významnú časť črevnej mikrobioty (3 – 5 %). Je veľmi dôležitá, pretože zabezpečuje zdravý hlien. Potencuje kvalitu mucínu a udržuje črevnú bariéru. Tvorí veľké množstvo acetátu a propionátu priamo v mucíne čreva. Je vo veľmi významnej interakcii s imunitným systémom čreva, čo potencuje antiinflatórnú odpoveď. Nedostatok baktérie sa podieľa na patogenéze diabetes mellitus 2. typu (DM2), obezite, inzulínovej rezistencie, ALD a IBD. Je veľa prác, ktoré hovoria o tom, že je možné rifaximínom modulovať črevný mikrobióm. Preto by sa o ňom nemalo hovoriť ako o antibiotiku, ale ako o eubiotiku.

Rifaximín u pacientov s SUDD redukuje abdominálnu bolesť. U pacientov, ktorí mali v čreve *Akkermansia*, sa redukcia bolesti dosiahla oveľa rýchlejšie (už po 3 mesiacoch) ako u pacientov, ktorí *Akkermansia* v čreve nemali. Prítomnosť *Akkermansie* v čreve je jeden z prediktorov, či pacient bude, alebo nebude odpovedať na liečbu rifaximínom. Ďalšia práca potvrdila efekt rifaximínu aj počas jednoročnej cyklickej liečby u pacientov s SUDD. To, že eubiotický efekt rifaximínu je asociovaný s poklesom abdominálnej bolesti u pacientov s SUDD, potvrdila aj ďalšia práca. Výsledky boli štatisticky významné: redukcia bolesti brucha; zvýšenie počtu *Akkermansia* po 3 a 6 mesiacoch; zvýšenie počtu *Ruminococcaceae*, *Veillonellaceae*, *Dialister* po 6 mesiacoch; zníženie počtu *Anaerostipes*.

Eubiotický efekt rifaximínu bol potvrdený metagenomickými a metabolomickými analýzami. Rifaximín inhibuje syntézu bakteriovej RNA – beta podjednotky, kde bifidobaktérie majú mutáciu, a preto rifaximín nezničí bifidobaktérie. Počas liečby a po liečbe rifaximínom sa redukuje infiltrácia sliznice čreva bunkami vrodenej imunity (makrofágy, monocyty), normalizuje distribúcia TLR2 a TLR4. Rifaximín znižuje adhérenciu baktérií na epitel a inhibuje translokáciu.

Rifaximín v primárnej prevencii akútnej divertikulitídy. 3 % pacientov s SUDD majú akútnu divertikulitídu. Štúdie zistili, že kombinácia rifaximín + vláknina vs vláknina znížila výskyt komplikácií v 1. roku. Potrebné sú však ďalšie štúdie, najmä prospektívne, placebo kontrolované štúdie. V primárnej prevencii možno odporučiť rifaximín na zníženie výskytu akútnej divertikulitídy.

Rifaximín v sekundárnej prevencii akútnej divertikulitídy. Je treba povedať, že v tejto oblasti sú štúdie veľmi heterogénne a výsledky nie sú konkluzívne. Miera rekurencie akútnej divertikulitídy je 36 % počas 5 rokov. Rizikové faktory sú pozitívna rodinná anamnéza, dĺžka segmentu s divertikulami. Rifaximín s mesalazínom bol efektívnejší než rifaximín samotný. Rifaximín s vlákninou bol efektívnejší než vláknina samotná. Americké ani talianske odporúčania neodporúčajú rifaximín v sekundárnej prevencii divertikulitídy. Potrebné sú ďalšie prospektívne, placebo kontrolované štúdie.

Syndróm dráždivého čreva (IBS – irritable bowel syndrome). Podľa ROME IV kritérií 2016 sa IBS klasifikuje: IBS-C (constipation) – so zápchou; IBS-D (diarrhea) – s hnačkou;

IBS-M (mixed) – zmiešaný; IBS-U (unclassified) – neklasifikovateľný. V súvislosti s rifaximínom sú štúdie a dáta len pri IBS s hnačkou (IBS-D). Pacient s IBS musí byť klasifikovaný podľa Bristolskej škály. Musí mať abdominálnu bolesť spojenú s defekáciou alebo zmenami vyprázdňovania. Bolesť musí byť aspoň 1-krát týždenne počas predchádzajúceho mesiaca. Pri IBS-D má pacient > 25 % tekutej stolice a



< 25 % hrudkovitej stolice. Etiopatogenéza IBS je komplikovaná. Ide o dysbiózu, viscerálnu hypersenzitivitu, ktorá je extrémne vysoká, a prepojenie s mozgom je evidentné (obr. 4). Mikrobióm je alterovaný, alterovaná je funkcia už alterovaného mikrobiómu, zmenená je utilizácia fermentovateľných cukrov, fekálne hladiny mastných kyselín s krátkym reťazcom (SCFA) sú nízke, alterovaná je resorpcia žľových kyselín. Pacienti s IBS majú málo fekalibaktérií, málo bifidobaktérií, veľa bacteroides a enterobacteriaceae, majú premnožené niektoré kmene laktobacilov. Faecalibacterium prausnitzii u pacientov s IBS obnovuje hladiny serotonínu, má antinociceptívny efekt v čreve.

Randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia TARGET 1, 2 sledovala účinnosť rifaximínu u pacientov s IBS-D. Pacienti počas 14 dní dostávali rifaximín v dávke 550 mg 3-krát denne a počas ďalších 10 týždňov boli sledovaní. Došlo k poklesu symptómového indexu, to znamená, že pacienti nemali bolesti, alebo sa bolesti redukovali, a došlo k redukcii hnačiek. Štúdia TARGET 1, 2 pokračovala do open label štúdie. Pacienti, ktorí v štúdiu relabovali, pokračovali v cyklickej liečbe rifaximínom v dvojito zaslepenej štúdiu TARGET 3. Štúdia TARGET 3 potvrdila, že cyklická liečba rifaximínom je efektívna v liečbe rekurentných IBS symptómov, efekt však nie je pretrvávajúci. Pri IBS, najmä IBS-D sú viaceré štúdie – 4 subanalýzy randomizovanej klinickej štúdie TARGET 3, 3 prospektívne štúdie, 1 retrospektívna štúdia, 5 observačných štúdií, 2 prehľadové štúdie, 1 metaanalýza 53 randomizovaných štúdií s probiotikami, antibiotikami a symbiotikami.

Prediktory odpovede na liečbu rifaximínom pri IBS. Na liečbu rifaximínom odpovedajú lepšie pacienti, ktorí majú pred liečbou trochu vyšší fekálny kalprotektín. Odpoveď na liečbu je horšia u pacientov s normálnym fekálnym kalprotektínom. Lepšie odpovedajú pacienti, ktorí majú pozitívny laktulóзовý dychový test pred liečbou. Miera symptómovej odpovede IBS-D pri normalizácii dychového testu po rifaximíne je vysoká (76,5 %). Významným prediktorom odpovede na liečbu rifaximínom pri IBS-D je fekálne bakteriálne zloženie. Ak je zloženie črevného mikrobiómu odlišné od zdravých kontrol, rifaximín zvýši zastúpenie bifidobaktérií a zníži patogénne baktérie (E. coli, Enterobacter). Ak je zloženie črevného mikrobiómu podobné zdravým kontrolám, rifaximín zlepšuje symptómy. Rifaximín a rezistencia. Vznik rezistencie je zanedbateľný, vyplýva to z mechanizmu účinku blokovania DNA-dependentnej RNA polymerázy. Po smrti baktérií je senzitivita na rifaximín rýchlo obnovená. Baktéria Clostridium difficile je vysoko citlivá, bez vývoja rezistencie. V intervale medzi cyklami je obnova senzitivity baktérií extrémne vysoká. Rifaximín moduluje črevný mikrobióm, zvyšuje mikrobiálnu diverzitu. Cyklická liečba redukuje symptómy SUDD. Opa kovaná liečba redukuje symptómy pri IBS-D, zhrnula na záver MUDr. Gombošová.

Obr. 4: Etiopatogenéza IBS

Psychologické stresory Anxieta Depresia Reštrikcia stravy Narušená os mozog-črevo Viscerálna hypersenzitivita a dysmotilita

Antigény a bakteriálne toxíny

Porucha funkcie črevnej bariéry Aktivovaný imunitný systém

Alterované enterické nervy

Dysbióza v črevnom mikrobióme

Nature 2016

Foto RNDr. Milica Šarmírová Pohľad na účastníkov podujatia MUDr. Gombošová



Úloha rifaximínu- α pri ochoreniach tráviaceho traktu

14. 12. 2023, Zdroj: **Lekárske listy**, Strany: 13, 14, 16, Vydavateľ: MAFRA Slovakia, a.s., Autor: **Denisa Semková**, Sentiment: **Pozitívny**, Téma: **Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach**, Kľúčové slová: **UPJŠ**

Dosah: 14 000 GRP: 0,31 OTS: 0,00 AVE: 5999 EUR

Rubrika: Interná medicína

Slovenská gastroenterologická spoločnosť a Česká gastroenterologická spoločnosť v dňoch 30.11. – 1.12.2023 zorganizovali v hoteli DoubleTree by Hilton v Bratislave XXXVII. Slovenský a Český gastroenterologický kongres. Súčasťou bohatého odborného programu bolo aj sympóziium podporené spoločnosťou Alfasigma, počas ktorého zazneli dve prednášky venované terapii rifaximínom- α a jeho vplyvu na „Gut-Liver-Brain Axis“ a modulácii črevného mikrobiómu v súvislosti s IBS a divertikulovou chorobou.

Terapia rifaximínom- α a jeho vplyv na „Gut-Liver-Brain Axis“

Ako uviedol doc. MUDr. Jan Trna, PhD. (Masarykov onkologický ústav Brno, Nemocnica Boskovice), „gutbrain axis“ znamená obojstrannú biochemickú signalizáciu medzi gastrointestinálnym traktom (GIT) a centrálnym nervovým systémom (CNS), ktorá ovplyvňuje funkciu oboch systémov. Ovplyvnenie môže byť „top-down“ a „bottom-up“, to znamená, že CNS ovplyvňuje GIT a GIT ovplyvňuje CNS. S „gut-brain axis“ súvisí aj „os mikrobióm-črevo-mozog“, ktorá podčiarkuje ústrednú úlohu črevnej mikroflóry v biochemických signalizačných udalostiach prebiehajúcich medzi GIT a CNS. „Gut-liver axis“ („os črevo-pečeň“) popisuje obojstranný vzťah medzi črevom a jeho mikrobiómom a pečeňou. Diétne, genetické a environmentálne faktory spôsobujú, že tieto dva orgány sa navzájom ovplyvňujú. Pečeň a GIT sú spojené portálnym riečiskom, žľčovodmi a systémovou cirkuláciou. Látky z čreva sú portálnym riečiskom transportované do pečene a ovplyvňujú jej funkciu. Pečeň uvoľňuje do žlče žlčové kyseliny a antimikrobiálne látky, ktoré udržiavajú črevnú eubiózu a zabraňujú tak bakteriálnemu prerastaniu. Dysbióza môže viesť k poruche pečene, čo následne zhoršuje schopnosť udržať eubiózu a bludný kruh sa tak uzatvára.

„Gut-liver-brain axis“ znamená, že črevo, pečeň a mozog sa navzájom ovplyvňujú. Okrem fyziologických a patofyziologických úloh jednotlivých orgánov má zásadnú úlohu mikrobióm. „Mikrobióm-gut-liver-brain axis“ ovplyvňuje vznik a vývoj mnohých chorôb, a to nielen GIT. Hovorí sa o depresii, autizme, anxiety, obezite, schizofrénii, diabete, Parkinsonovej chorobe, Alzheimerovej chorobe. Štúdium tejto osi má potenciálny význam pri pochopení vzniku a progresie týchto ochorení, ale aj v prevencii a pri ich liečbe.

Mikrobióm je vysoko dynamický systém, zloženie ktorého ovplyvňujú mnohé faktory. A naopak, látky, ktoré produkuje mikrobióm, ovplyvňujú celý organizmus. Mikrobióm má vplyv na základné funkcie – metabolizmus, imunitu, kardiovaskulárny systém a nervový systém. Je celý rad dôkazov o tom, že mikrobióm má významný vplyv na organizmus. Príkladom je, že CNS zvierat chovaných za sterilných podmienok sa nevyvíja normálne, alebo transplantácia črevného mikrobiómu mení funkcie mozgu. Mikrobióm je logickým miestom terapeutického zásahu v rámci personalizovanej medicíny. Vplyv „mikrobióm-gut-liver-brain axis“ sa predpokladá pri mnohých ochoreniach, ako sú hepatálna encefalopatia, nealkoholová tuková choroba pečene (NAFLD), alkoholová choroba pečene (ALD), syndróm dráždivého čreva (IBS), horná funkčná dyspepsia, nešpecifické zápalové črevné ochorenia (IBD). Možnosti terapeutického ovplyvnenia mikrobiómu sú široké.

Jednou z možností je ovplyvnenie mikrobiómu rifaximínom. Súčasné odporúčania hovoria o tom, že rifaximín ako eubiotikum je bezpečný a efektívny pri liečbe celého radu ochorení vrátane hepatálnej encefalopatie, IBS a divertikulovej choroby. Boli preukázané jeho klinická účinnosť a potenciál pre dlhodobú liečbu. Rifaximín podporuje rast prospešných baktérií (bifidobaktérie a laktobacily), čiže má eubiotický efekt. Rifaximín: je minimálne absorbovateľné antibiotikum (po p.o. podaní je vstrebávanie < 1 %); má široké spektrum účinku – baktericídny účinok proti väčšine Gram+ a Gram- baktérií, aeróbnym alebo anaeróbnym baktériám; má mnoho mimobakteriálnych účinkov, napríklad zlepšuje epiteliálnu bariéru, redukuje zápalovú aktivitu a ďalšie. Rifaximín sa ireverzibilne viaže na beta podjednotku DNA-dependentnej RNA polymerázy a vytvára tak stabilný komplex, a tým bráni syntéze RNA. Rifaximín dosahuje veľmi vysoké koncentrácie v stolici (8000 μ g/g)

a je vylučovaný nezmenený po dobu 5 – 6 dní po skončení podávania. Možno ho podávať s jedlom alebo i nalačno.

Hepatálna encefalopatia je nervovým prejavom cirhózy pečene. Neurologické a psychiatrické príznaky ako zmätenosť, únava, nespavosť sú obvykle reverzibilné. Sú spôsobené zvýšenou koncentráciou „odpadových“ látok, ktoré sú normálne metabolizované pečeňou (amoniak, neurosteroidy, glutamín, fenoly, merkaptány a ďalšie). Tri typy hepatálnej encefalopatie sú uvedené v tab. Diagnostika ochorenia je predovšetkým klinická (4 stupne) spolu s vyšetrením testu spojovania čísel (NCT – Number Connection Test). Liečba hepatálnej encefalopatie zahŕňa: odstránenie vyvolávajúcich faktorov (zvýšený príjem živočíšnych proteínov, lieky, alkohol, krvácanie do GIT, hypokaliémia, infekcia); podávanie nestráviteľných disacharidov (laktulóza) s cieľom dosiahnuť 3 stolice denne; rifaximín v dávke 3 x 400 mg – kombinácia s laktulózou sa javí ako najúčinnnejšia. Výsledky liečby hepatálnej encefalopatie rifaximínom sú jednoznačné: redukcia hospitalizácií; redukcia dĺžky hospitalizácie; redukcia rehospitalizácií do 30 dní; redukcia návštev urgentov. V porovnaní s laktulózou sú výsledky liečby rifaximínom porovnateľné. Lepšie výsledky sa dosiahli pri kombinovanej liečbe. Znížili sa celkové náklady a náklady na hospitalizácie. Náklady na lieky sa zvýšili, ale celkovo bola liečba hepatálnej encefalopatie kombináciou rifaximínu a laktulóza efektívnejšia.



Syndróm bakteriálneho prerastania (SIBO) je charakterizovaný prítomnosťou abnormálneho množstva baktérií v tenkom čreve so zodpovedajúcim klinickým obrazom – nafukovanie, bolesť, flatulencia, hnačky a podobne. V diagnostike sa využíva dychový test, kultivácia aspirátu z tenkého čreva, terapeutický test. Predisponujúcimi faktormi sú užívanie inhibítorov protónovej pumpy (PPI), opiáty, brušné operácie, stenózy, divertikuly tenkého čreva a ďalšie. Liečba rifaximínom je v prípade SIBO účinná.

Syndróm dráždivého čreva (IBS) má nejasnú patogenézu, predpokladá sa alterácia mikrobióty. V rôznej miere postihuje asi 5 % populácie. Negatívne ovplyvňuje kvalitu života a produktivitu práce. Často je združená s anxiétou a depresiou („gut-brain axis“?). Efekt ovplyvnenia rifaximínom možno očakávať u pacientov s prevažujúcou hnačkou a/alebo meteorizmom. Bolo preukázané, že zloženie mikrobiómy súvisí so zmenami v reaktivite štruktúr mozgu na MR.

Nešpecifické zápalové črevné ochorenia (IBD) sú charakterizované poruchou imunitnej odpovede na črevnú mikrobiótu u geneticky predisponovaných jedincov. Modifikáciou črevnej mikrobióty rifaximínom možno znížiť aktivitu aj vzhľadom na to, že má protizápalový efekt. Na záver doc. Trna povedal, že „gut-liverbrain axis“ je označenie vzájomného ovplyvňovania jednotlivých orgánov medzi sebou, s významným vplyvom mikrobiómy. Má vplyv na vznik a vývoj mnohých ochorení, nielen ochorení GIT. Potenciál pozitívne ovplyvniť mikrobióm má eubiotikum rifaximín. Rifaximín má preukázateľný efekt pri hepatálnej encefalopatii, IBS a SIBO. A v budúcnosti sa uvidí, pri akých ďalších ochoreniach sa preukáže jeho vplyv.

Modulácia črevného mikrobiómy v súvislosti s IBS a divertikulovou chorobou

MUDr. Laura Gombošová, PhD. (II. interná klinika UNLP a LF **UPJŠ** Košice) sa venovala modulovaniu črevného mikrobiómy rifaximínom. Úvodom predstavila medzinárodný projekt 11 krajín z celého sveta, ktorý sa realizoval v rokoch 2021 a 2022 a ktorého súčasťou boli za Slovensko autorka prednášky a MUDr.

Radovan Juríček, a za Českú republiku doc. MUDr. Trna, PhD. a prof. MUDr. Milan Lukáš, CSc. Výsledkom bola publikácia, v ktorej sú zahrnuté aktualizované poznatky o patofyziológii hepatálnej encefalopatie, syndróme dráždivého čreva (IBS) a divertikulovej chorobe. Projekt bol osobitne zameraný na moduláciu črevnej mikrobióty počas liečby rifaximínom.

Modulovať črevný mikrobióm je možné nielen rifaximínom, ale aj stravou (FOS, GOS), probiotikami, postbiotikami (SCFA) či fekálnou mikrobiálnou transplantáciou (FMT) – obr. 1. Rifaximín je indikovaný pri všetkých týchto ochoreniach: IBS, divertikulovej chorobe, hepatálnej encefalopatii, syndróme bakteriálneho prerastania (SIBO), profylaxii pri GIT chirurgických výkonoch, funkčnej hnačke, funkčnej dyspepsii, prevencii a liečbe cestovateľskej hnačky, nešpecifických zápalových črevných ochoreniach (IBD) a pouchitíde, rekurentných infekciách spôsobených *Clostridium difficile* (CDI), prevencii spontánnej bakteriálnej peritonitídy (SBP) – obr. 2. Divertikulová choroba (DD – diverticular disease). Až 80 % pacientov má asymptomatickú divertikulózu a tí nepotrebujú žiadnu liečbu. 20 % pacientov má symptomatickú nekomplikovanú divertikulovú chorobu (SUDD – symptomatic uncomplicated diverticular disease). Etiopatogenéza DD je dosť komplikovaná, ale zároveň veľmi jasná. Ide o zmeny v črevnej mikrobiote u pacienta s divertikulmi hrubého čreva, minimálnu inflamáciu, genetickú predispozíciu a remodelovanie/ zmenu črevnej motility (obr. 3). Zistilo sa, že črevný mikrobióm u pacientov s divertikulózou, teda u pacientov, ktorí nemajú žiadne ťažkosti, a črevný mikrobióm u ľudí, ktorí nemajú žiadne divertikuly, je rovnaký. Pacient s divertikulózou nemá ťažkosti preto, lebo má dobrý črevný mikrobióm. Pacienti s SUDD majú zmenený črevný mikrobióm na vrub zníženého *Faecalibacterium prausnitzii*, znížených baktérií *Lactobacillus* a *Akkermansia*. Títo pacienti majú zvýšené *Bacteroidetes* a iné patologické baktérie. *Faecalibacterium prausnitzii* je G+ anaerób, extrémne kyslíkom senzitívny, nesporulujúci, nepohyblivý. Je jeden z najviac zastúpených komenzálov v čreve (5 – 15 %). Dominantne sa nachádza v terminálnom ileu. *Faecalibacterium prausnitzii* nemajú pacienti s Crohnovou chorobou (CD). Zdraví ľudia, ktorí nemajú *Faecalibacterium prausnitzii*, sú náchylní na CD. *Faecalibacterium prausnitzii* je hlavným producentom butyrátu. Je pektinolytický – pektín a inulín podporujú jeho rast. *Akkermansia muciniphila* je G- prísny anaerób, nesporulujúci, nepohyblivý. Tvorí významnú časť črevnej mikrobioty (3 – 5 %). Je veľmi dôležitá, pretože zabezpečuje zdravý hlien. Potencuje kvalitu mucínu a udržuje črevnú bariéru. Tvorí veľké množstvo acetátu a propionátu priamo v mucine čreva. Je vo veľmi významnej interakcii s imunitným systémom čreva, čo potencuje antiinflamatórnu odpoveď. Nedostatok baktérie sa podieľa na patogenéze diabetes mellitus 2. typu (DM2), obezite, inzulínovej rezistencie, ALD a IBD. Je veľa prác, ktoré hovoria o tom, že je možné rifaximínom modulovať črevný mikrobióm. Preto by sa o ňom nemalo hovoriť ako o antibiotiku, ale ako o eubiotiku.

Rifaximín u pacientov s SUDD redukuje abdominálnu bolesť. U pacientov, ktorí mali v čreve *Akkermansia*, sa redukcia bolesti dosiahla oveľa rýchlejšie (už po 3 mesiacoch) ako u pacientov, ktorí *Akkermansia* v čreve nemali. Prítomnosť *Akkermansie* v čreve je jeden z prediktorov, či pacient bude, alebo nebude odpovedať na liečbu rifaximínom. Ďalšia práca potvrdila efekt rifaximínu aj počas jednoročnej cyklickej liečby u pacientov s SUDD. To, že eubiotický efekt rifaximínu je asociovaný s poklesom abdominálnej bolesti u pacientov s SUDD, potvrdila aj ďalšia práca. Výsledky boli štatisticky významné: redukcia bolesti brucha; zvýšenie počtu *Akkermansia* po 3 a 6 mesiacoch; zvýšenie počtu *Ruminococcaceae*, *Veillonellaceae*, *Dialister* po 6 mesiacoch; zníženie počtu *Anaerostipes*.

Eubiotický efekt rifaximínu bol potvrdený metagenomickými a metabolomickými analýzami. Rifaximín inhibuje syntézu bakteriovej RNA – beta podjednotky, kde bifidobaktérie majú mutáciu, a preto rifaximín nezničí bifidobaktérie. Počas liečby a po liečbe rifaximínom sa redukuje infiltrácia sliznice čreva bunkami vrodenej imunity (makrofágy, monocyty), normalizuje distribúcia TLR2 a TLR4. Rifaximín znižuje adhérenciu baktérií na epitel a inhibuje translokáciu.



Rifaximín v primárnej prevencii akútnej divertikulitídy. 3 % pacientov s SUDD majú akútnu divertikulitídu. Štúdie zistili, že kombinácia rifaximín + vláknina vs vláknina znížila výskyt komplikácií v 1. roku. Potrebné sú však ďalšie štúdie, najmä prospektívne, placebo kontrolované štúdie. V primárnej prevencii možno odporúčať rifaximín na zníženie výskytu akútnej divertikulitídy.

Rifaximín v sekundárnej prevencii akútnej divertikulitídy. Je treba povedať, že v tejto oblasti sú štúdie veľmi heterogénne a výsledky nie sú konkluzívne. Miera rekurencie akútnej divertikulitídy je 36 % počas 5 rokov. Rizikové faktory sú pozitívna rodinná anamnéza, dĺžka segmentu s divertikulami. Rifaximín s mesalazínom bol efektívnejší než rifaximín samotný. Rifaximín s vlákninou bol efektívnejší než vláknina samotná. Americké ani talianske odporúčania neodporúčajú rifaximín v sekundárnej prevencii divertikulitídy. Potrebné sú ďalšie prospektívne, placebo kontrolované štúdie.

Syndróm dráždivého čreva (IBS – irritable bowel syndrome). Podľa ROME IV kritérií 2016 sa IBS klasifikuje: IBS-C (constipation) – so zápchou; IBS-D (diarrhea) – s hnačkou;

IBS-M (mixed) – zmiešaný; IBS-U (unclassified) – neklasifikovateľný. V súvislosti s rifaximínom sú štúdie a dáta len pri IBS s hnačkou (IBS-D). Pacient s IBS musí byť klasifikovaný podľa Bristolskej škály. Musí mať abdominálnu bolesť spojenú s defekáciou alebo zmenami vyprázdňovania. Bolesť musí byť aspoň 1-krát týždenne počas predchádzajúceho mesiaca. Pri IBS-D má pacient > 25 % tekutej stolice a < 25 % hrudkovitej stolice. Etiopatogenéza IBS je komplikovaná. Ide o dysbiózu, viscerálnu hypersenzitivitu, ktorá je extrémne vysoká, a prepojenie s mozgom je evidentné (obr. 4). Mikrobióm je alterovaný, alterovaná je funkcia už alterovaného mikrobiómu, zmenená je utilizácia fermentovateľných cukrov, fekálne hladiny mastných kyselín s krátkym reťazcom (SCFA) sú nízke, alterovaná je resorpcia žľových kyselín. Pacienti s IBS majú málo fekalibaktérií, málo bifidobaktérií, veľa bacteroides a enterobacteriaceae, majú premnožené niektoré kmene laktobacilov.

Faecalibacterium prausnitzii u pacientov s IBS obnovuje hladiny serotonínu, má antinociceptívny efekt v čreve.

Randomizovaná, dvojito zaslepená, placebo kontrolovaná štúdia TARGET 1, 2 sledovala účinnosť rifaximínu u pacientov s IBS-D. Pacienti počas 14 dní dostávali rifaximín v dávke 550 mg 3-krát denne a počas ďalších 10 týždňov boli sledovaní. Došlo k poklesu symptómového indexu, to znamená, že pacienti nemali bolesti, alebo sa bolesti redukovali, a došlo k redukcii hnačiek. Štúdia TARGET 1, 2 pokračovala do open label štúdie. Pacienti, ktorí v štúdiu relabovali, pokračovali v cyklickej liečbe rifaximínom v dvojito zaslepenej štúdiu TARGET 3. Štúdia TARGET 3 potvrdila, že cyklická liečba rifaximínom je efektívna v liečbe rekurentných IBS symptómov, efekt však nie je pretrvávajúci. Pri IBS, najmä IBS-D sú viaceré štúdie – 4 subanalýzy randomizovanej klinickej štúdie TARGET 3, 3 prospektívne štúdie, 1 retrospektívna štúdia, 5 observačných štúdií, 2 prehľadové štúdie, 1 metaanalýza 53 randomizovaných štúdií s probiotikami, antibiotikami a symbiotikami.

Prediktory odpovede na liečbu rifaximínom pri IBS. Na liečbu rifaximínom odpovedajú lepšie pacienti, ktorí majú pred liečbou trochu vyšší fekálny kalprotektín. Odpoveď na liečbu je horšia u pacientov s normálnym fekálnym kalprotektínom. Lepšie odpovedajú pacienti, ktorí majú pozitívny laktulóзовý dychový test pred liečbou. Miera symptómovej odpovede IBS-D pri normalizácii dychového testu po rifaximíne je vysoká (76,5 %).

Významným prediktorom odpovede na liečbu rifaximínom pri IBS-D je fekálne bakteriálne zloženie. Ak je zloženie črevného mikrobiómu odlišné od zdravých kontrol, rifaximín zvýši zastúpenie bifidobaktérií a zníži patogénne baktérie (E. coli, Enterobacter). Ak je zloženie črevného mikrobiómu podobné zdravým kontrolám, rifaximín zlepšuje symptómy. Rifaximín a rezistencia. Vznik rezistencie je zanedbateľný, vyplýva to z mechanizmu účinku blokovania DNA-dependentnej RNA polymerázy. Po smrti baktérií je senzitivita na rifaximín rýchlo obnovená. Baktéria Clostridium difficile je vysoko citlivá, bez vývoja rezistencie. V intervale medzi cyklami je obnova senzitivity baktérií extrémne vysoká.

Rifaximín moduluje črevný mikrobióm, zvyšuje mikrobiálnu diverzitu. Cyklická liečba redukuje symptómy SUDD. Opakovaná liečba redukuje symptómy pri IBS-D, zhrnula na záver MUDr. Gombošová.

Foto RNDr. Milica Šarmírová MUDr. Trna Miesto konania podujatia - DoubleTree by Hilton

Rifaximín podporuje rast prospešných baktérií, má eubiotický efekt

Tab.: Tri typy hepatálnej encefalopatie

Typ A - pri akútnom zlyhaní pečene Typ B - pri portosystémovom skrute Typ C - pri cirhóze pečene

Stánok spoločnosti Alfasigma Predsednícky stôl MUDr. Gombošová

Obr. 1: Modulovanie črevného mikrobiómu

Strava FOS, GOS Probiotiká Postbiotiká SCFA FMT Rifaximín FOS = fruktooligosacharidy, GOS = galaktooligosacharidy, SCFA = mastné kyseliny s krátkym reťazcom, FMT = fekálna mikrobiálna transplantácia



Obr. 2: Indikácie rifaximínu

IBS Divertikulová choroba Hepatálna encefalopatia SIBO Profylaxia pri GIT chirurgických výkonoch Cestovateľská hnačka – prevencia a liečba Funkčná hnačka Funkčná dyspepsia IBD a pouchitída Rekurentné CDI Prevencia SBP IBS = syndróm dráždivého čreva, SIBO = syndróm bakteriálneho prerastania, IBD = nešpecifické zápalové črevné ochorenia, CDI = infekcia spôsobená Clostridium difficile, SPB = spontánna bakteriálna peritonitída

Obr. 3: Etiopatogenéza divertikulovej choroby

Zmeny v črevnej mikrobiote Etiopatogenéza divertikulovej choroby Remodelovanie, zmena črevnej motility Minimálna inflamácia Genetická predispozícia

Pohľad na účastníkov podujatia

Rifaximín moduluje črevný mikrobióm, zvyšuje mikrobiálnu diverzitu

Obr. 4. Etiopatogenéza IBS

Psychologické stresory Anxieta Depresia Reštrikcia stravy Narušená os mozog-črevo

Alterované enterické nervy

Dysbióza v črevnom mikrobióme

Viscerálna hypersenzitivita a dysmotilita

Porucha funkcie črevnej bariéry

Antigény a bakteriálne toxíny

Aktivovaný imunitný systém

Nature 2016

Autor: MUDr. Denisa Semková



XXXI. Slovenský angiologický kongres

☐ 14. 12. 2023, Zdroj: **Lekárske listy**, Strany: 17, 18, 19, Vydavateľ: **MAFRA Slovakia, a.s.**, Autor: **Helena Rusnáková**

Angiologická. Sentiment: **Positívny**, Téma: **Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach**, Kľúčové slová: **UPJŠ**

Dosah: 14 000 GRP: 0,31 OTS: 0,00 AVE: 5999 EUR

Rubrika: Interná medicína

V dňoch 14. - 16. septembra 2023 sa uskutočnil na Táloch v Nízkych Tatrách v hoteli Partizán v poradí XXXI. Slovenský angiologický kongres. Organizátorom kongresu bola Slovenská angiologická spoločnosť Slovenskej lekárskej spoločnosti a bol zaradený do sústavného medicínskeho vzdelávania kreditovaných podujatí, pridelených mu bolo 16 kreditov.

Prezidentom kongresu bol doc. MUDr. Juraj Maďarič, PhD., MPH, vedecký sekretár MUDr. Ivar Vacula, PhD. Organizačný a programový výbor tvorili: MUDr. Ewald Ambrózy, PhD., MUDr. Eva Bojdová, doc. MUDr. Denisa Čelovská, PhD., MUDr. Katarína Dostálová, PhD., MPH, MUDr. Andrej Džupina, PhD., MBA, MUDr. Ľubomír Flák, PhD., MUDr. Daša Kmecová, PhD., MUDr. Iveta Kopálová, doc. MUDr. Juraj Maďarič, PhD., MPH, MUDr. Štefan Pataky, doc. MUDr. Mária Rašiová, PhD., MUDr. Miroslav Širila, MUDr. Ivar Vacula, PhD. a MUDr. Petr Vařejka, PhD. Kongres organizovala agentúra Nesi Production s.r.o. Generálnym partnerom kongresu bola firma Servier Slovensko, spol. s.r.o., hlavnými partnermi Alfasigma Czech s.r.o a Pfizer Luxemburg- SARL, partnermi Bayer spol. s.r.o a Pierre Fabre Medicament s.r.o a zvláštnym partnerom NN Životná poisťovňa, a.s. Podujatie podporili aj ďalšie farmaceutické, vystavujúce firmy a spoločnosti aj s prezentáciou výrobkov a zdravotníckej techniky. Na kongrese odznelo 82 prednášok v 17 blokoch paralelne v dvoch sekciách, ktoré zahŕňali takmer celú problematiku vaskulárnej medicíny. Uskutočnili sa aj workshopy na tému: Základy transtorakálnej echokardiografie pre angiológa (obr. 1) a ultrazvukové kritériá pre safeňu zachovávajúce výkony na varixoch (obr. 2) s podporou spoločnosti INTEST Poprad a WEGA-MS a workshopy o kompresívnej terapii lymfedému s podporou spoločnosti Lohmann Raucher.

Prvý deň

Po otvorení kongresu prezidentom doc. Maďaričom nasledoval blok mladých angiológov so svojimi prácami. Sekcia intervenčnej angiológie SAS pripravila kazuistiky z katetrizačných pracovísk (Klinika angiológie LF UPLŠ a VÚSCH a.s., Košice, Klinika angiológie LFUK a NÚSCH, a.s., Bratislava, Klinika rádiodiagnostiky a zobrazovacích metód UNLP Košice). V druhom bloku intervenčnej angiológie nasledovali prednášky o kritickej končatinovej ischémii. Referovali o revaskularizačnej liečbe pacientov s CLTI z pohľadu EBM, o záchyte pacientov a načasovaní končatinovej revaskularizácii, o tom, kde končia možnosti súčasnej revaskularizácie a o komplexnej postprocedurálnej starostlivosti a osude pacienta a končatiny po intervenčnej liečbe.

Nechýbal osvedčený blok angiologických sestier, prednášky na tému patologických prejavov na dolných končatinách. Išlo o interaktívne sympóziu o prípadových štúdiách a príkladoch z praxe. Lymfologická sekcia pripravila blok s lymfologickou problematikou. Prednášky sa venovali problematike lymfovenózných spojok pri lymfatickej nedostatočnosti, špecifikám na jednotlivých pracoviskách v Prahe-Motol, v Kolíne a v Bardejove a realizácii MR lymfografie. Už tradične boli prezentované aj kazuistiky pacientov v bloku „Môj pacient roka“. Na záver prvého dňa nasledovalo zhromaždenie členov Slovenskej angiologickej spoločnosti SLS na plenárnej schôdzi, kde bola podaná informácia o činnosti spoločnosti od posledného kongresu, ako aj realizované odborné akcie za predošlý rok. Správu o hospodárení predniesol MUDr. Miroslav Širila, správu dozornej rady MUDr. Eva Bojdová. Hlavný odborník MZ SR pre odbor angiológia MUDr. A. Džupina, PhD. referoval o rokovaníach a problémoch s Ministerstvom zdravotníctva SR aj zdravotnými poisťovňami ohľadom revíznych pravidiel, venoval sa minimálnemu štandardu pre špecializačný študijný odbor angiológa, stavu siete ambulantnej starostlivosti v angiológii, návrhu na zmenu indikačných obmedzení NOAK. Predstavení boli noví angiológovia, ktorí atestovali v rokoch 2022 a 2023, návrh na certifikačný študijný plán v odbore intervenčná angiológia, minimálny štandard pre špecializačný odbor angiológia a kategorizácia ústavnej zdravotnej starostlivosti, ako aj príprava programu diabetickej nohy v spolupráci so Slovenskou diabetologickou spoločnosťou. Podaná bola aj informácia o pláne najbližších podujatí s účasťou S.A.S. SLS.

Druhý deň

Druhý deň sa diskutovalo o interdisciplinárnom manažmente krvácavých stavov u pacientov s antikoagulačnou liečbou, perioperačnom manažmente z pohľadu intervenčného angiológa a súčasných možnostiach akútnej reverzie účinkov DOAK v praxi. Podobnej problematike bolo venované sympóziu o liečbe rivaroxabanom, individualizovanom prístupe k pacientom z pohľadu angiológa v každodennej praxi. Prevencia a liečba, dve zásady vaskulárnej medicíny v odporúčaníach o dyslipidémii, boli námetom bloku o kardiovaskulárnej prevencii. Hovorilo sa o komplexnej, bezpečnej a správnej liečbe dyslipidémie nielen u vaskulárneho pacienta, čo sa dá dosiahnuť znížením LDL-cholesterolu a úlohe dyslipidémie v rizikovom profile.

Blok Európskej spoločnosti vaskulárnej medicíny obsahoval aj prednášky zahraničných hostí. Dr. O. Schlager z Viedne v on-line prezentácii referoval o intervenčnej liečbe pri pelvickom kongestívnom syndróme, Dr. V. Boc zo Slovinska o vplyve arteriálneho odtoku na výsledok femoro-popliteálnej endovaskulárnej rekanalizácie u klaudikantov. O stenóze renálnej artérie, indikáciách a prediktorech efektu revaskularizácie hovoril doc. MUDr. J. Maďarič, PhD. Záver druhého pracovného dňa bol zakončený diskusným večerom a stretnutím pri okrúhlym stole, ktorý bol takisto venovaný vaskulárnej medicíne. Prípomenujú sme významných cievnych špecialistov, ktorí nás tento rok opustili: Hugo Partch (1938 - 2023), rakúsky vysokoškolský pedagóg, špecialista v dermatologickej flebológii a kompresívnej liečbe a prof. Dr. Herbert Ehringer (1932 - 2023), zakladateľ novej viedenskej angiologickej školy. Výbor Slovenskej



angiologickej spoločnosti SLS ocenil pri príležitosti životných jubileí nasledujúcich angiológov: MUDr. Vieru Lackovú z Košíc (bronzová medaila pri príležitosti 70 rokov života), MUDr. Viliama Bugáňa zo Žiliny (bronzová medaila pri príležitosti 60 rokov života) a doc. MUDr. Juraja Maďariča, PhD., MPH z Bratislavy (strieborná medaila pri príležitosti 50 rokov života). Prof. MUDr. Viere Štvrtinovej, PhD, FESVM bola pri životnom jubileu udelená Medaila založenia Spoločnosti lekársko-slowanskej. Slávnostný večer bol doplnený hudobnými hosťami, kapelou Silent trio.

Tretí deň

Tretí deň kongresu boli už druhýkrát uvedené

kazuistiky z Úradu pre dohľad nad zdravotnou starostlivosťou v oblasti vaskulárnej medicíny. Referovali o nich znalci z tejto oblasti MUDr. M. Koščo (Košice), MUDr. P. Mondek (Nitra) a MUDr. J. Maďarič (Bratislava). Nasledovali prednášky o systémových a vzácnych chorobách v angiológii, aktualitách vo vaskulárnej medicíne. Z bohatého trojdňového programu vyberám niektoré detailnejšie informácie.

Nové klasifikačné kritériá vaskulitídy veľkých ciev a ich dopad na klinickú prax

(doc. MUDr. D. Čelovská, PhD., I, Interná klinika a LF UK a UN Bratislava). Vaskulitídy predstavujú heterogénnu skupinu chorôb s multisystémovými prejavmi. Pre vaskulárnu medicínu sú doménou vaskulitídy veľkých ciev (VVC). Patrí tu obrovskobunková arteritída (OBA) a Takayasuova arteritída (TA), ktoré sú charakterizované imunitne sprostredkovaným systémovým granulomatóznym zápalom veľkých a stredne veľkých ciev (aorta a jej vetvy), môžu byť zasiahnuté aj stredne veľké viscerálne tepny a žily s ich vetvami. OBA a TA pravdepodobne predstavujú dva rôzne fenotypy tej istej chorobnej jednotky, odlišujúcej sa vekom nástupu choroby. V etiopatogenéze vaskulitíd veľkých ciev sa uplatňuje genetika (HLA DR4 pri OBA), vyšší vek s porušenou imunitnou toleranciou, infekcia, úlohu zohráva humorálna aj bunkami sprostredkovaná imunita. Pre VVC sú typické dve fázy choroby: iniciálna akútna systémová fáza a následne štádium vaskulárnych komplikácií. Niekedy sa môžu tieto štádiá čiastočne prekrývať, inokedy je medzi nimi odstup niekoľkých mesiacov až rokov. OBA má výskyt 1 - 770 prípadov/1 milión obyvateľov/rok, pomer žien a mužov je 3 : 1, prítomná je vo vyššom veku okolo 80 rokov, častejšie v severnej Európe. V 20 % je zaznamenaná aj strata zraku a je spojená s výskytom polymyalgia reumatica. Chirurgická alebo endovaskulárna liečba je zriedkavá. TA sa vyskytuje v 0,3 - 150 prípadov/1 milión obyvateľov/rok, pomer žien a mužov je 8 : 1, prítomná je v mladom veku okolo 25 rokov, častejšie v Ázii, strata zraku je zriedka a chirurgická alebo endovaskulárna liečba je bežná. Histologicky sa v oboch prípadoch dokáže granulomatózna panvaskulitída bez fibrinoidnej nekrózy.

Podľa ACR/EULAR z roku 2022 nové klasifikačné kritériá pre vaskulitídu veľkých a stredných ciev sú nasledovné: Pre včasnú diagnózu OBA je absolútnou požiadavkou vek ≥ 50 rokov v čase diagnózy. Ďalšie klinické kritériá sú: ranná stuhnutosť ramien/krku (11,6 %), náhla strata zraku (13,5 %), klaudikácie žuvacích svalov alebo jazyka (47,1 %), nová temporálna bolesť hlavy (62,8 %), citlivosť skalpu (34,4 %), abnormality pri vyšetrení temporálnej tepny (46,8 %). Medzi laboratórne a zobrazovacie kritériá patria: maximálna FW ≥ 50 /h alebo maximálne CRP ≥ 10 mg/l, pozitívna biopsia z temporálnej tepny (44,3 %) alebo ultrasonograficky „haló“ znak na temporálnej tepne (27,9 %), bilaterálne axilárne postihnutie (7,5 %, AG, CTA, MRA, USG, FDG-PET), pozitívna aktivita aorty pri FDG-PET.

EULAR-ACR klasifikačné kritériá pre TA:

absolútna požiadavka je vek = 60 rokov v čase stanovenia diagnózy. Ďalšie klinické kritériá sú: ženské pohlavie, angina pectoris, klaudikácie ramena alebo DK, šelest, oslabené pulzácie na horných končatinách, abnormality pri vyšetrení karotickej tepny, rozdiel v hodnote sTK ≥ 20 mmHg medzi oboma hornými končatinami. Medzi zobrazovacie kritériá patria: počet postihnutých tepnových oblastí (1, 2, 3), symetrické postihnutie tepien, postihnutie aorty s renálnymi a mezenterickými tepnami. V zápalovom štádiu ochorenia je indikovaná imunosupresívna liečba, podávanie glukokortikoidov, metotrexátu, azatioprinu, anti-IL6, anti-TNF protilátok. V štádiu vaskulárnych komplikácií sa odporúča eskalácia imunosupresie alebo intervenčná liečba. Na aorte často dochádza k vzniku aneuryzmy (25 %), ktorá je indikovaná na chirurgickú alebo endovaskulárnu liečbu. V prípade stenóz dochádza k ischemickým prejavom, ktoré vyžadujú buď chirurgickú liečbu alebo PTA/stent. Pacienti vyžadujú pravidelný monitoring – okrem klinického vyšetrenia aj laboratórne odbery (FW, CRP, KO), prvý rok každé 1 - 3 mesiace, neskôr každých 3 - 6 mesiacov. Ak nedochádza k relapsu, postačujú kontroly 1-krát ročne.

Záver: Nové kritériá majú vyššiu senzitivitu pre postihnutie veľkých ciev a porovnateľnú špecifickosť ako tie pôvodné. Vzhľadom na vaskulitické mimikry je dôležitá pre včasnú diagnostiku a adekvátnu liečbu multidisciplinárna spolupráca. Potrebná je prevencia vaskulárnych komplikácií (stenoticko-okluzívnych postihnutí predilekčných tepien, ako aj dilatačno-ektatických). Pokrok v zobrazovacích metódach znamená urýchlenie diagnostiky (MRA/USG), pomáha aj biopsia tepny. Liekom voľby sú kortikoidy, v súčasnosti je už zaznamenaný prienik biologickej liečby aj do vaskulárnej medicíny.

IgG4 asociovaná choroba (doc. MUDr. D. Karetová, PhD., II. Interná klinika kardiológie a angiológie VFN a 1. LF UK Praha) Prvá zmienka o tomto ochorení sa datuje v roku 1888, kedy Ján Mikulicz-Radecki popísal prípad chronického, obojstranného nebolestivého zväčšenia slzných a slinných žliaz. Následne bola zistená asociácia so sarkoidózou, Sjögrenovým syndrómom a IgG4 ochorením. V roku 2003 bolo dokázané, že ide o fibroinflatórne, imunitne sprostredkované ochorenie. V etiopatogenéze neznámy podnet stimuluje iniciálnu Th1imunitnú odpoveď, čo zvyšuje sekréciu prozápalových cytokínov, aktiváciu B-lymfocytov, plazmocytov a eozinofilných granulocytov. Th-2 imunitná odpoveď vyvoláva expanziu a tvorbu IgG4 tvoriacich plazmatických buniek. Porucha regulácie T-lymfocytov



vedie k perzistencii Th-1 a Th-2 imunitnej odpovede. Fibróza zvyšuje hladinu IL-4, IL-13 a IL-10, s aktiváciou makrofágov a produkciou profibrotických cytokínov a PDGF. Dochádza ku klonálnej expanzii CD4⁺ cytotoxických T-lymfocytov, v okolí vznikajú polyklonálne B-lymfocyty v klastroch. Medzi diagnostické kritériá ochorenia do roku 2019 patria: 1. klinický obraz - lokalizovaná/difúzna masa v jednom alebo viacerých orgánoch; 2. zvýšená hladina IgG4 v sére (viac ako 1,35 mg/l) – nie je podmienkou; 3. histopatologické vyšetrenie: výrazná lymfo-plazmocytárna infiltrácia a fibróza, infiltrácia IgG4 + plazmatickými bunkami, pomer IgG4+/IgG+ bunky 40 % a 10 IgG4+ plazmocytov/HPF. Diferenciálne-diagnosticky je potrebné vylúčiť orgánové malignity, lymfómy, vaskulitídy alebo podobné ochorenia (Sjögrenov syndróm, Castlemanova choroba, sekundárna retroperitoneálna fibróza alebo sarkoidóza). IgG4-RD a aorta: postihnutie aorty je až v 20 %. IgG4 asociovaná choroba sa môže nachádzať v aorte a odstupujúcich vetvách bez alebo s aneu ryzmou (aortitis, periaortitis). Zápalové postihnutie je lokalizované predovšetkým v adventícii. Klinické symptómy sú nešpecifické, bolesti, hydronefróza a pod. IgG4-RD je jednou z možných príčin „zápalových“ aneuryziem aorty. Základom liečby je systémová imunosupresia podávaním kortikosteroidov (20 - 60 mg denne s postupným znižovaním), DMARD (metotrexát, azathioprin, mykofenolát mofetil). V súčasnosti je už aj možnosť podávania rituximabu v monoterapii 2 x 1000 mg počas 2 týždňov a potom podľa stavu. Chirurgická liečba spočíva v debulkingu alebo resekcii tumorózných hmôt. Záver: IgG4 asociovaná choroba je progresívne, imunologicky sprostredkované fibrotizujúce ochorenie, v typickom prípade vedie k tvorbe „tumoróznych“ mäs. Diagnostika je kombináciou laboratórných nálezov, zobrazenia postihnutých orgánov, histopatologickým dôkazom a vylúčením podobných ochorení. Klinické prejavy sú nešpecifické. Dominantnými bunkami v infiltrátoch sú CD4⁺ cytotoxické T lymfocyty, spolu s M2 makrofágami, ktoré sú aktivované B lymfocytmi a makrofágami. Vyšetrenie sérovej koncentrácie IgG4 je biomarkerom, ale nie potvrdením diagnózy. Dlhodobé sledovanie môže byť prínosné pri neistých stavoch, najmä pokiaľ koncentrácia neklesá pri liečbe. Perspektívnou liečbou je B lymfodeplečná terapia rituximabom (monoklonálna protilátka proti CD20) a anti CD4+ CTL.

Systémová skleróza (SSc) z pohľadu angiológa (doc. MUDr. Mária Rašiová, PhD., Klinika angiológie, LF **UPJŠ** a VÚSCH, Košice). Ide o systémové autoimúne ochorenie s chronickou progresívnou fibrózou rôznych orgánov, najmä kože, pľúc, GIT, skeletových svalov a srdca. Viac ako polovica pacientov so SSc zomrie na následky tohto ochorenia a pri vážnom postihnutí pľúc alebo srdca je trojročné prežívanie pacientov 47 – 56 %. Ide o heterogénne ochorenie s rôznou rýchlosťou progresie. Fenotyp ochorenia závisí od rozsahu fibrózy. Prevalencia SSc je odhadovaná na 30 - 120 prípadov na 1 milión obyvateľov. Systémová skleróza predstavuje vaskulopatiu. Dochádza k aktivácii endotelových buniek, trombocytov, expresii adhezívnych molekúl, diferenciácii pericytov do vaskulárnych hladkosvalových buniek, fibroblastov a myofibroblastov. Nekontrolovaná aktivácia fibroblastov vedie k nadprodukcii kolagénu a ECM, intimálna hyperplázia v artériách k lumennej obštrukcii. Redukujú sa cirkulujúce endotelové progenitorové bunky a ich angiogénny potenciál, čo vyvoláva chronickú vazokonstrikciu, hyperkoaguláciu a redukciu fibrinolýzy. Dôsledkom je ischemia, akumulácia kolagénu/ECM a ireverzibilná tkanivová fibróza s poruchou funkcie orgánu. Rozlišujú sa nasledujúce formy SSc: Limitovaná kutánná forma SSc je lokalizovaná distálne (pod lakťom/kolenom), ide o kožnú sklerózu, sklerózu tváre a krku. Prejavuje sa dlhou históriou Raynaudovho fenoménu (RF). V neskoršom štádiu sú časté komplikácie – pľúcna artériová hypertenzia, črevné postihnutie, prítomné sú anticentromérové protilátky, teleangiektázie na koži. Difúzna kutánná SSc sa prejavuje sklerózou kože aj v oblasti proximálnych častí končatín a trupu bez predchádzajúcej alebo krátkej histórie RF, renálnou krízou, pľúcnou fibrózou. SSc môže byť aj bez sklerodermie alebo s prekrytým syndrómom (SLE, dermato/ polymyozitída, RA). Pri systémovej skleróze je prítomný sekundárny RF. Pacienti sú starší ako 40 rokov, zisťujú sa trofické defekty na prstoch (ulcerácie, digitálne bodkovité jazvy, tkanivová nekróza, sklerodaktýlia, kalcinóza, fibróza kože). Limitovaná forma má dlhšiu anamnézu RF, pri difúznej forme vzniká RF krátko pred SSc. Prítomnosť RF pri SSc koreluje s hladinou ET-1. Približne u jednej desatiny pacientov s iniciálne primárnym RF vznikne systémové ochorenie spojiva, pričom u 2/3 je to systémová skleróza. V diagnostike pomáha aj kapilaroskopia. Vyšetrujú sa kapiláry nechtového lôžka prstov rúk, prebiehajúcich paralelne s povrchom kože. Hodnotia sa megakapiláry, mikrohemorágie, neoangiogenéza či avaskulárne oblasti. Medzi diagnostické kritériá SSc patria: zhrubnutie kože (proximálne od MCP kĺbov, opuchnuté prsty, symptómy na prstoch nepresahujúce MCP kĺb), kožné lézie (ulcerácie, vťahnuté bodkovité jazvy), teleangiektázie, kapilaroskopické abnormality, pľúcne poškodenie (pľúcna hypertenzia a/alebo pľúcna fibróza), Raynaudov fenomén, SSc špecifické autoprotilátky (anti-topoizomerázové I, anti-centromérové, anti-RNA polymerázové II).

Liečba SSc podľa EULAR odporúčaní je nasledujúca: pri prítomnosti Raynaudovho fenoménu sú indikované dihydropyridínové kalciové blokátory. Zvyčajne perorálny nifedipín má byť zvážený ako liek prvej voľby pre SSc-RF, ďalej majú byť zvážené PDE-5 inhibítory. Intravenózný iloprost má byť zvážený pre ťažké formy SSc-FR po iniciálnej perorálnej terapii. Pri digitálnych ulceráciách má byť zvážený intravenózný iloprost, takisto ako PDE-5 inhibítory. Bosentan má byť zvážený na redukciu počtu nových digitálnych ulcerácií, pri mnohopočetných ulceráciách napriek liečbe CaB, PDE-5 inhibítormi alebo liečbe iloprostom. Ide o triedu odporúčaní A. RF sa vyskytuje najmä v strednom veku a u mužov. Ulcerácie sú na prstoch, aj drobné jazvy, prítomná je strata kožného tkaniva a sklerodaktýlia. V diagnostike pomáha anamnéza, USG, kapilaroskopia a reumatologické vyšetrenie.

Inhibícia faktora XIa – nová stratégia antikoagulačnej liečby (doc. MUDr. Karetová, PhD., II. Interná klinika kardiológie a angiológie VFN a 1. LF UK Praha). Ideálne antitrombotikum by malo byť účinné a bezpečné, má byť dostupné v perorálnej (ev. tiež v parenterálnej) forme, má mať rýchly nástup účinku s dostatočnou dobou účinku (aplikácia 1 - 2x denne), má mať prediktívne farmakokinetické vlastnosti s fixným dávkovaním aj v špecifických situáciách, bez nutnosti monitorovania, ale s možnosťou sledovania antikoagulačného účinku, má mať dostupné antidotum, nemá mať interakciu s potravou a liekmi a má byť ekonomicky výhodné a dostupné. Vývoj nových antikoagulancií je vždy orientovaný na väčšiu bezpečnosť, základný aspekt liečby je „preventívny“. Majú mať zachovaný plný antitrombotický efekt a majú znižovať riziko krvácania, najmä intrakraniálneho. Slabé miesto doterajších antikoagulancií je to, že inhibujú



spoločnú cestu koagulácie, čo spôsobuje výskyt veľkých krvácaní. Ročne sa popisuje výskyt veľkých krvácaní 1 – 3 % naprieč skupinami i naprieč indikáciami. Prečo by sme nemali byť spokojní s doterajšími antikoagulantami? DOAK prekonali zásadné limitácie antagonistov vitamínu K, ide o podobnú účinnosť pri zlepšenom bezpečnostnom profile (50 % redukcia intrakraniálneho krvácania a iktu, 19 % zníženie rizika systémovej embolizácie a 10 % zníženie rizika celkovej mortality). Pri liečbe DOAK nie je nutný rutinný monitoring, majú minimum liekových interakcií. Napriek tomu riziko krvácania zostáva najmä u fragilných chorých, pri nutnosti duálnej medikácie či pri rizikových chirurgických výkonoch.

XIa inhibítory by mohli byť efektívne a súčasne bezpečnejšie, pretože bránia trombóze priamym ovplyvnením vnútornej cesty bez toho, aby ohrozovali hemostatické mechanizmy. Doterajšie antikoagulanty brzdia trombózu, ale súčasne kompromitujú hemostázu, takže sa ponúka selektívna inhibícia vnútornej cesty. Význam faktora XI: je súčasťou „intrinsic pathway“, cirkuluje ako zymogen. Prvýkrát bol identifikovaný u rodiny s krvácaním po zubnej extrakcii, bolo to označené ako trombofília C, choroba s miernym krvácaním, väčšinou po traume. Hereditárny deficit fXI (mutácia na chromozóme 4) je najčastejšie príčinou zníženej hladiny, okrem ťažšej hepatopatie, autoimunitných chorôb (SLE) či membranózne glomerulonefritídy. Inhibíciou aktivity fXI sa znižuje tvorba inhibítorov fibrinolýzy, brzdí sa „intrinsic pathway“ a bráni sa amplifikácii koagulačnej kaskády. FXI má podradnú úlohu v hemostáze. Úloha fXI pri poškodení cievnej steny je nevýznamná, ale je dôležitá pre formáciu trombu – kontaktom, stagnáciou, zápalom a pod. Aké sú možnosti inhibície fXI? Inhibíciou transkripcie mRNA, inhibíciou aktivácie faktorov a inhibíciou katalytickej funkcie. Inhibícia tohto faktora pokrýva všetky významné indikácie: fibriláciu predsiení, profylaxiu venózneho tromboembolizmu, mimotelovú cirkuláciu. Inhibícia malomolekulárnym liečivom je vysvetlená efektom obsadenia katalytického centra faktora. Ide o xiany – milvexian a asundexian. Milvexian je perorálne účinný malomolekulárny inhibítor, porovnateľný s LMWH pri ortopedických výkonoch. Má väčšiu účinnosť a rovnakú bezpečnosť. Asundexian je takisto perorálne účinný malomolekulárny inhibítor fXIa s trendom k väčšej bezpečnosti. Aktuálne prebiehajú klinické štúdie vo fáze IIb, ktoré dokazujú trend k väčšej bezpečnosti oproti apixabanu pri fibrilácii predsiení (PACIFICAF), nezvýšeného rizika významného krvácania oproti placebo pri akútnom IM (PACIFICAMI) a nezvýšeného rizika významného krvácania oproti placebo pri ischemickom ikte (PACIFIC-stroke). Klinickým korelátom inhibície fXIa je hemofília C. Efekt liečby sa sleduje stanovením aPTT alebo protrombínovým časom. Antidotom je čerstvá mrazená plazma. Inhibícia syntézy sa prejaví až po 4 týždňoch, efekt inhibície účinku sa prejaví hneď.

Záver: trend vývoja smeruje k zaisteniu väčšej bezpečnosti antitrombotík. Inhibícia f. XIa (najmä xiany) je najnádejnejšia. Zasahuje iba hemostázu indukovanou stagnáciou či kontaktom, nie poškodením cievnej steny. V rade indikácií bol dokázaný nižší výskyt krvácania. Okrem klasických farmák vývoj smeruje najmä do oblasti interferujúcej RNA.

Dokončenie článku prinesieme v niektorom z ďalších LL

Obr. 1: Workshop o transtorakálnej echokardiografii

Podujatím rezonovali už tradične mnohé zaujímavé témy

Obr. 2: Workshop o ultrazvukových kritériách pre safénu zachovávajúce výkony na varixoch

Pri neistých stavoch môže byť prínosné dlhodobé sledovanie XIa inhibítory by mohli byť efektívne a súčasne bezpečnejšie

Autor: MUDr. Helena Rusnáková Angiologická ambulancia ProCare, Košice