

Toto vydanie časopisu podporili spoločnosti



Súčasná klinická prax

Current clinical practice

01

22

Prístup k antikoagulačnej liečbe u chorých s non-valvulárnou predsieňovou fibriláciou
a s vysokým rizikom gastrointestinálneho krvácania

Vitamin B12 – proč, kdy a jak?

Alzheimerova choroba ako inzulínopatia – diabetes mellitus 3. typu

Nástroje rýchleho rozhodovania k individualizovanej antikoagulačnej terapii
pri fibrilácii predsiení

Využitie neinvazívnej diagnostiky pri pacientoch v riziku metabolicky asociovanej
tukovej choroby pečene

REDAKČNÁ RADA

prof. MUDr. Ján Murín, CSc.
(vedúci redaktor)

prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc., FRCP
prof. MUDr. Ján Breza, DrSc.
prof. MUDr. Viera Kupčová, CSc.
prof. MUDr. Ľubomír Lisý, DrSc.
doc. MUDr. Jozef Marenčák, PhD.
prof. MUDr. Jozef Rovenský, DrSc.
prof. MUDr. Robert Hatala, CSc.
prof. MUDr. Marián Mokáň, DrSc., FRCP Edin
prof. MUDr. Ivan Tkáč, PhD.
doc. MUDr. Ľubomír Michalko, CSc.
PharmDr. Peter Stanko

Redakcia:

Ing. Kateřina Michnová

Návrh obálky, grafická úprava

a sadzba:

Karel Zlevor

E-mail redakcie:

katerina.michnova@carecomm.cz

Jazyková úprava:

Mgr. Silvia Semaková
Ing. Jaroslav Zámečník

Skratka pre citácie:

Súč Klin Pr

Excerptované v Bibliographia Medica
Čechoslovaca a v Bibliographia
Medica Slovaca (BMS)

Vydavateľ:

Care Comm s.r.o.

Korešpondenčná adresa:

ISSN 1214-7036 (print)

ISSN 1804-9427 (on-line)

Toto číslo vychádza 6. 5. 2022.

Vychádza 2-krát ročne.

www.skp-casopis.sk

Obsah

Prístup k antikoagulačnej liečbe u chorých s non-valvulárnou predsieňovou fibriláciou a s vysokým rizikom gastrointestinálneho krvácania	5
J. Murín	
Vitamin B12 – proč, kdy a jak?	11
R. Češka, M. Kvapil, M. Lukáš	
Alzheimerova choroba ako inzulínopatia – diabetes mellitus 3. typu	19
M. Kolísek	
Nástroje rýchleho rozhodovania k individualizovanej antikoagulačnej terapii pri fibrilácii predsiení	25
L. Horániová	
Využitie neinvazívnej diagnostiky pri pacientoch v riziku metabolicky asociovej tukovej choroby pečene	33
M. Rác	

Toto vydanie časopisu podporili spoločnosti Wörwag Pharma Slovensko s.r.o., a PFIZER LUXEMBOURG SARL, o.z., ktoré žiadnym spôsobom nezasahovali do odborného obsahu tohto edukačného materiálu.

Správne odpovede z SKP 2021/2: 1d, 2c, 3c, 4d, 5c, 6b, 7b, 8b, 9c, 10a, 11d, 12a, 13c, 14a, 15b, 16b, 17d, 18b, 19c, 20d, 21b

Publikačné podmienky

Článok zaslaný na publikáciu musí obsahovať:

1. Výstižný stručný názov.
2. Celé mená všetkých autorov s ich titulmi a pracoviskami (presná adresa vrátane e-mailu).
3. Súhrn (t. j. obsah článku) do 200 slov a kľúčové slová, oboje v slovenčine a angličtine.
4. Členenie pôvodného článku (celkovo 5–7 strán): úvod, materiál a metódy stručne, výsledky, diskusia, záver (t. j. realizačné výstupy), literatúra (cca 20 citácií, podľa možnosti z posledných 5 rokov, podľa nasledovného vzoru).

Autori článku (max. 3, potom et al). *Názov článku.* Medzinárodná skratka časopisu rok; ročník (event. číslo): stránkovanie, doi.

Autori monografie (max. 3, potom et al). *Názov.* Miesto vydania: nakladateľstvo rok.

5. Prílohy (tabuľky, schémy, čiernobiele alebo farebné obrázky) vždy na zvláštnom liste, v texte označiť, kde sa majú zaradiť.

6. Členenie súborného článku (5–10 strán, avšak čo najstručnejší): súhrn, úvod, ďalšie rozdelenie podľa vlastnej úvahy, vždy záver, ostatné body pozri hore.

Články sa budú lektorovať, jazykovo upravovať a formovať podľa potrieb časopisu.

Za publikované názory je zodpovedný autor článku. Redakcia môže pripísať vysvetľujúcu poznámku, resp. požiadať ďalšieho odborníka o jeho názor. Redakcia nezodpovedá ani za terapeutické odporúčenia autorov, v prípade rozdielných názorov však v poznámke čitateľov upozorní. Odpovúčame vždy overiť medikamentózne údaje a dávkovanie v receptári.

Prístup k antikoagulačnej liečbe u chorých s non-valvulárnou predsieňovou fibriláciou a s vysokým rizikom gastrointestinálneho krvácania

J. Murín

Súhrn

Mnohí pacienti s non-valvulárnou predsieňovou fibriláciou (PF) majú vysoké riziko gastrointestinálneho (GI) krvácania v dôsledku istých klinických stavov, ako sú vysoký vek, chronická obličková choroba v štádiu III–V, HAS-BLED skóre ≥ 3 (hypertenzia, obličkové či pečkové ochorenie, anamnéza prekonania cievnej mozgovej príhody, predošlé krvácanie, nestabilná hodnota INR, užívanie drog alebo alkoholu), liečba steroidmi, antiagreganciami a nesteroidnými protizápalovými liekmi alebo GI ochorenia. Retrospektívna kohortová štúdia u pacientov s non-valvulárnou PF v reálnom svete (údaje získavané z databáz centier Medicare a Medicaid v USA, v období od 01/2012 do 09/2015) porovnávala výskyt prípadov náhlych cievnych príhod a/alebo prípadov systémovej embolizácie, tiež aj výskyt prípadov veľkého (vrátane GI) krvácania, u pacientov liečených non-K vitamínovými orálnymi antagonistami (DOACs: apixabán, dabigatran, rivaroxabán) verzus liečených warfarínom. V súbore analyzovaných bolo 381 054 vysoko (kardiovaskulárne, ale aj hemoragicky) rizikových pacientov, a 49,2 % z nich (187 489) boli ženy. Liečba zástupcami DOACs bola asociovaná s nižším rizikom vzniku mozgových cievnych príhod a/alebo vznikom prípadov systémovej embolizácie oproti liečbe warfarínom (apixabán s relatívnym rizikom [RR] 0,60; dabigatran s RR 0,75; rivaroxabán s RR 0,79). Oproti liečbe warfarínom boli apixabán (s RR 0,59) a dabigatran (s RR 0,78) asociované s nižším výskytom veľkých krvácaní, zatiaľ čo rivaroxabán bol asociovaný s vyšším výskytom veľkých krvácaní (s RR 1,11). U pacientov s non-valvulárnou PF a vysokým rizikom krvácania (vrátane GI) bola liečba DOACs asociovaná s nižším výskytom cievnych mozgových príhod a/alebo výskytom prípadov systémovej embolizácie, ale liečba DOACs variovala vo výskyte veľkých krvácajúcich príhod oproti ich výskytu pri liečbe warfarínom – pričom liečba apixabánom a dabigatranom tu bola bezpečnejšia ako liečba rivaroxabánom.

Kľúčové slová

non-valvulárna predsieňová fibrilácia – direct oral anticoagulation drugs – apixabán – rivaroxabán – dabigatran – warfarín – veľké krvácanie – cievna mozgová príhoda – systémovej embolizácia

Summary

Access to oral anticoagulation treatment in patients with non-valvular atrial fibrillation and a high risk of gastro-intestinal bleeding.

Many patients with non-valvular atrial fibrillation (AF) are at high risk of gastro-intestinal (GI) bleeding due to certain conditions including older age, stage III–V chronic kidney disease, HAS-BLED score ≥ 3 (hypertension, kidney or liver disease, stroke history, prior bleeding, unstable INR, drug or alcohol use), steroid-antiplatelet or nonsteroidal anti-inflammatory drug use, or GI conditions. A retrospective cohort study with non-valvular AF patients in real life (data were collected from Medicare and Medicaid databases from Jan 2012 to Sep 2015) compares the risk of stroke and/or systemic embolism and also of major (also GI) bleeding between patients treated by non-vitamin K oral antagonists (DOACs: apixaban, dabigatran, rivaroxaban) and those treated by warfarin. There were a total of 381,054 high-risk patients (cardiovascularly and haemorrhagically) and 49.2% (187,489) were females. All DOACs were associated with a lower risk of stroke and/or systemic embolism as compared to warfarin (apixaban with relative risk [RR] 0.60; dabigatran with RR 0.75; rivaroxaban with RR 0.79). Compared to warfarin, apixaban (with RR 0.59) and dabigatran (with RR 0.78) were associated with a lower risk of major bleeding, while rivaroxaban was associated with a higher risk of major bleeding (with RR 1.11). In patients with non-valvular AF and high risk of bleeding (GI included) DOACs were associated with lower rates of stroke and/or systemic embolism, but DOAC had varying risks of major bleeding compared to warfarin – apixaban and dabigatran were safer in this respect than rivaroxaban.

Key words

non-valvular atrial fibrillation – direct oral anticoagulation drugs – apixaban – rivaroxaban – dabigatran – warfarin – major bleeding – stroke – systemic embolism

ÚVOD

Prevenca náhlej cievnej mozgovej príhody (NCMP) je významným liečebným prístupom u pacientov s predsieňovou fibriláciou (PF), kde využívame

orálne antikoagulanty – ale treba tu počítať aj so zvýšeným rizikom krvácania [1–4]. Non-vitamín K antagonisti

sú tiež užitočnými orálnymi antikoagulantami (NOAC, dnes sa už skôr používa skratka DOAC – direct oral anticoagulants) a v štúdiách jasne preukázali

účinnosť v prevencii NCMP u PF pri porovnávaní s antikoagulačnou účinnosťou warfarínu [5,6]. Avšak riziko veľkého, ale tiež gastrointestinálneho krvácania môže ohrozovať bezpečnosť liečby týchto pacientov, ak užívajú tieto (DOAC) antikoagulanty [1].

Vo veľkých klinických štúdiách boli nové antikoagulanty (apixabán, dabigatran a edoxabán) v liečbe pacientov asociované s nižším rizikom veľkého krvácania v porovnaní s liečbou warfarínom [7,8], ale ich gastrointestinálne hemoragické riziko súčasne pritom významne varíovalo – bolo u dabigatranu (150 mg dvakrát denne) a u edoxabánu (60 mg raz denne) výrazne vyššie, ale u apexabánu zase bolo nižšie. Rivaroxabán (ROCKET AF štúdia) preukázal v uvedenej štúdii podobný výskyt veľkého krvácania, ako tomu bolo v ramene liečby warfarínom, a rivaroxabán mal súčasne aj vysoký výskyt gastrointestinálneho krvácania [9]. A preto Odporúčania Európskej kardiologickej spoločnosti indikujú, že apexabán alebo dabigatran (ale len v dávke 110 mg dvakrát denne) treba (prednostne) podávať pacientom s nedávnym krvácaním [10].

Oproti warfarínu, štúdie s DOAC z tzv. reálneho sveta preukázali znížené riziko gastrointestinálneho krvácania pri liečbe apexabánom i dabigatranom, a podobné či zvýšené riziko spomenutého krvácania pri liečbe rivaroxabánom [3,11,12]. Registre a štúdie z obecnej populácie u pacientov s non-valvulárnou PF naznačili, že riziko gastrointestinálneho krvácania sa môže u pacientov i značne líšiť. Viaceré faktory asociujú s rizikom veľkého gastrointestinálneho krvácania u chorých s nevalvulárnou PF: vyšší vek, užívanie nesteroidných antireumatík, užívanie vyšších dávok DOACs, komorbidity u liečeného pacienta (ako sú renálna insuficiencia, srdcové zlyhávanie, chronické hepatálne ochorenie či anamnéza gastrointestinálneho krvácania) [3,5,12]. Týchto chorých pred spustením liečby treba preto identifikovať, aby sme ich následne mohli správne a bezpečne liečiť.

Významné informácie v tomto smere nám ponúka analýza štúdie ARISTOPHA-

NES (the Anticoagulants for Reduction In Stroke: Observational Pooled Analysis on Health Outcomes and Experience of Patients) [13].

CHARAKTERISTIKA ARISTOPHANES ŠTÚDIE

V tejto štúdii [13,14] boli zaradení pacienti s non-valvulárnou PF a s vysokým rizikom gastrointestinálneho krvácania, ktorí boli novoliečení pomocou nových antikoagulačných látok (DOACs): apexabánom, dabigatranom, edoxabánom, rivaroxabánom a warfarínom. Išlo tu o podskupinovú analýzu zaradených pacientov v uvedenej štúdii. ARISTOPHANES bola retrospektívnou štúdiou, využila údaje databázy (Centers for Medicare and Medicaid Services, 4 US komerčné databázy) [15]. Do štúdie a jej analýzy zahrnuli pacientov z obdobia 01/2013 až 09/2015, a keďže málo pacientov bolo v tejto databáze liečených edoxabánom, preto tieto osoby do analýzy nezahrnuli.

Na základe skúseností z predošlých štúdií identifikovali výskumníci chorých s vysokým rizikom pre gastrointestinálne krvácanie nasledovne: ak dosiahli vek ≥ 75 rokov, ak trpeli chronickou obličkovou chorobou v štádiách III, IV, a V, ak mali HAS-BLED skóre ≥ 3 (pretože trpeli hypertenziou, renálnym či hepatálnym ochorením, anamnézou prekonania cievnej mozgovej príhody, v minulosti prítomným krvácaním, nestabilnou hodnotou INR, vekom > 65 rokov, nadmerným užívaním alkoholu), ak užívali nesteroidné antireumatiká, antiagreganciá či kortikosteroidy a ak mali v osobnej anamnéze prítomné gastrointestinálne krvácanie či prítomnú vredovú chorobu [3,4,12,15].

Primárnym end-pointom účinnosti antikoagulačnej liečby bolo zhodnotenie výskytu cievnej mozgovej príhody a/alebo výskytu systémovej embolizácie u pacientov. Primárnym bezpečnostným end-pointom bolo hodnotenie prítomnosti významného krvácania, osobitne gastrointestinálneho, intrakraniálneho, či v inej lokalizácii (podľa [16,17]) – údaje sa získavali z databázy (hore už uvedenej).

VÝSLEDKY Z ANALÝZY ŠTÚDIE

Na základe definovaných selekčných kritérií, do štúdie zahrnuli 381 054 pacientov s non-valvulárnou PF a s vysokým rizikom gastrointestinálneho krvácania (81,6 % zahrnutých v štúdii ARISTOPHANES): 23,4 % (89 296 pacientov) bolo liečených apexabánom, 7,4 % (28 317 pacientov) dabigatranom, 31,1 % (118 378 pacientov) rivaroxabánom a 38,1 % (145 063 pacientov) warfarínom.

Vstupné charakteristiky zaradených: vek (77,8–79,4 rokov, najviac zaradených bolo v podskupine ≥ 80 rokov, a to 40–50 %), ženy (49–52,5 %), CCI (Charlson Comorbidity Index) skóre sa pohybovalo (v porovnávaných podskupinách liečby) od 2,8 do 3,0; CHA₂DS₂-VASc skóre od 4,0 do 4,2 (asi 2/3 zaradených, 62,8–66,8 %, malo toto skóre $\geq 4,0$), HAS-BLED skóre bolo 3,2–3,3 (proporcía zaradených 72,9–75,2 % mala toto skóre $\geq 3,0$), anamnéza krvácania (19,2–20,9 %), iné komorbidity: srdcové zlyhávanie (26,7–28,6 %), diabetes (35,6–37,3 %), hypertenzia (89,3–90,2 %), chronická obličková choroba (19,2–22,4 %), hepatálne ochorenie (4,7–5,3 %), prekonaný infarkt myokardu (7,9–9,3 %), dyspepsia žalúdočná (18,4–20,4 %), periférne arteriálne ochorenie (20,5–21,9 %), prekonaná cievna mozgová príhoda (12,3–13 %), tranzitória mozgová ischemia (7,8–8,3 %), anémia/koagulačný defekt (27,7–30,4 %), ischemická choroba srdca (45,2–47,7 %), liečba pacientov: RAAS blokátory (62,6–63,6 %), amiodaron (10,9–11,6 %), betablokátory (60,2–61,9 %), antagonisty H₂-receptorov (6,4–7,2 %), inhibítory protónovej pumpy (30,7–32,8 %), statíny (60,5–62,6 %), antiagreganciá (20,8–22,5 %), nesteroidné antireumatiká (27,3–28,9 %), dávka antikoagulačnej liečby: štandardná u 65,5–78,7 % zaradených a redukovaná dávka u 20,4–34 % zaradených, rizikové faktory pre gastrointestinálne krvácanie: vek ≥ 75 rokov (proporcía zaradených 63,9–70,4 %), HAS-BLED skóre ≥ 3 (72,9–75,2 %), predošlá liečba zaradených (kortikosteroidy: 8,2–9,2 %, nesteroidné anti-

reumatiká: 7,4–8,8 %, antiagreganciá: 11,3–12,5 %, iná: 24,8–26,6 %), predošlé gastrointestinálne ochorenia (vredová choroba: 1,5–1,8 %, predošlé krvácanie: 4,3–5,0 %, *Helicobacter pylori*: 0,4–0,5 %, divertikulóza: 9,7–10,8 %, rakovina: 1,2–1,4 %), štádia III–V u chronickej obličkovej choroby (8,5–10,4 %) a počet „rizikových faktorov“ (jeden: 35–39,9 %; dva: 36,4–37,4 %; tri: 19,6–22,7 %, štyri: 3,9–4,6 %, päť: 0,3 %).

Incidencia (výskyt bez adjustácie na kofaktory) „cievnych mozgových príhod a/alebo systémovej embolizácie“ bola: v prípade liečby apixabánu (1,5 na 100 osobo-rokov), v prípade dabigatranu (1,7 na 100 osobo-rokov), u rivaroxabánu (1,6 na 100 osobo-rokov) a u warfarínu (2,3 na 100 osobo-rokov). Incidencia (výskyt tiež bez adjustácie na kofaktory) veľkého krvácania (ako gastrointestinálneho, intrakraniálneho a v inej lokalizácii) bola: u apixabánu (4,1 na 100 osobo-rokov), u dabigatranu (4,3 na 100 osobo-rokov), u rivaroxabánu (6,4 na 100 osobo-rokov) a u warfarínu (7,0 na 100 osobo-rokov).

Incidencia (výskyt s adjustáciou, t.j. so zohľadnením kofaktorov) „cievnych mozgových príhod a/alebo systémovej embolizácie“ a tiež „veľkého krvácania“ bola analyzovaná v dvoch porovnovaniach:

a) porovnanie medzi DOACs

a warfarínom:

- v prípade apixabánu bolo relatívne riziko (RR) nižšie (0,60; 95% KI: 0,52–0,68) oproti warfarínu (analyzovali súbor 62 372 zaradených pri hodnotení výskytu príhod) a RR bolo tiež nižšie (0,59; 95% KI: 0,56–0,63) pri hodnotení výskytu veľkých krvácaní,
- v prípade dabigatranu bolo RR nižšie oproti warfarínu (0,75; 95% KI: 0,64–0,88) pri hodnotení výskytu príhod a RR bolo tiež nižšie (0,78; 95% KI: 0,70–0,86) v prípade veľkých krvácaní,
- v prípade rivaroxabánu bolo RR nižšie oproti warfarínu (0,79; 95% KI: 0,73–0,86) v prípade výskytu príhod ale RR bolo vyššie oproti warfarínu (1,11; 95% KI: 1,05–1,16) v prípade výskytu veľkých krvácaní,

- ešte analýza výskytu gastrointestinálneho krvácania (DOACs vs. warfarín): u apixabánu bolo RR (0,59; 95% KI: 0,54–0,64) nižšie oproti warfarínu; u rivaroxabánu bolo RR (1,29; 95% KI: 1,20–1,38) vyššie než u warfarínu; u dabigatranu bolo RR (1,04; 95% KI: 0,91–1,99) podobné ako u warfarínu.

b) porovnanie medzi zástupcami DOACs:

- v prípade apixabánu (oproti dabigatranu) bol nižší výskyt príhod (cievnych mozgových a systémovej embolizácie) s RR 0,75 (95% KI: 0,62–0,91) a taktiež podobne tomu bolo oproti rivaroxabánu s RR 0,74 (95% KI: 0,67–0,83); v prípade dabigatranu (oproti rivaroxabánu) bolo RR: 1,12 (95% KI: 0,95–1,33), teda v tomto prípade nebol rozdiel medzi dabigatranom a rivaroxabánom vo výskyte príhod,
- v prípade apixabánu bol nižší výskyt veľkých krvácaných príhod oproti dabigatranu, a to s RR 0,74 (95% KI: 0,62–0,88) a taktiež podobne tomu bolo aj oproti rivaroxabánu s RR 0,55 (95% KI: 0,52–0,58); aj v prípade gastrointestinálneho krvácania bol v ramene liečby apixabánom nižší výskyt oproti ramenu liečby dabigatranom s RR 0,64 (95% KI: 0,50–0,81), aj oproti ramenu liečby rivaroxabánom s RR 0,47 (95% KI: 0,43–0,51); v ramene liečby dabigatranom oproti ramenu liečby rivaroxabánom bol nižší výskyt veľkého krvácania s RR 0,73 (95% KI: 0,66–0,80) i gastrointestinálneho krvácania s RR 0,77 (95% KI: 0,67–0,87).

POSOLSTVO ANALÝZY ŠTÚDIE PRE KLINICKÚ PRAX

V tejto analýze ide o (zatiaľ) najväčšiu štúdiu počtom zaradených, a súčasne ide i o prvú veľkú štúdiu/analýzu pacientov v reálnom svete – porovnávajúcu účinnosť i bezpečnosť liečby antikoagulantami (typu DOACs vs. warfarínom) u pacientov s non-valvulárnou PF a súčasne s vysokým rizikom gastrointestinálneho krvácania. Analýza štúdie

ARISTOPHANES preukázala, že nové antikoagulanty (tzv. DOACs) oproti warfarínu významnejšie redukovali výskyt „cievnych mozgových príhod a/alebo kardio-embolických príhod“ u pacientov s non-valvulárnou PF a s vysokým rizikom gastrointestinálneho krvácania. Ďalej apixabán a dabigatran oproti warfarínu mali pri liečbe nižšie riziko veľkých krvácaní a rivaroxabán ho mal vyššie (oproti warfarínu). Apixabán mal tiež nižšie riziko gastrointestinálneho krvácania a rivaroxabán mal toto riziko vyššie v porovnaní s liečbou warfarínom.

Vysoká proporcia zaradených v štúdii ARISTOPHANES mala aj vysoké riziko pre krvácanie, nakoľko 82 % pacientov malo aspoň jeden rizikový faktor pre gastrointestinálne krvácanie. Najčastejšími rizikovými faktormi tohto krvácania boli nasledovné:

- HAS-BLED skóre ≥ 3 (74,7 % zaradených),
- vek ≥ 75 rokov (66,4 % osôb)
- a predošlú dvojkombináciu krvácaných rizikových faktorov malo 20,1 % pacientov.

VÄČšina PACIENTOV MALA SÚČASNE I VYSOKÉ RIZIKO PRE VZNIK GASTROINTESTINÁLNEHO KRVÁCANIA

V štúdii ARISTOTLE [7] redukoval apixabán oproti warfarínu výskyt cievnych mozgových príhod i výskyt veľkého krvácania významnejšie. A k podobnému výsledku dospela i táto analýza štúdie ARISTOPHANES, kde boli zaradení hlavne pacienti s vysokým rizikom pre gastrointestinálne krvácanie.

V *post hoc* analýze štúdie ARISTOTLE sa preukázalo, že užívanie nesteroidných antireumatik nemalo asociáciu so zvýšeným rizikom gastrointestinálneho krvácania a nebola tu ani interakcia medzi užívaním nesteroidných antireumatik a užívaním antikoagulantov v podskupinách s liečbou apixabánom vs. warfarínom s cieľom prevencie kardiovaskulárnych príhod a s výskytom veľkého krvácania (vrátane gastrointestinálneho) [18]. A v retrospektívnej ana-

lyze pacientov (ktorí dovtedy neužívali antikoagulanty) s non-valvulárnou PF a súčasne s chronickou obličkovou chorobou (štádiá III–V), ktorá sa pokladá byť dôležitým rizikovým faktorom pre gastrointestinálne krvácanie, sa preukázalo, že liečba apixabánom (v porovnaní s liečbou warfarínom) asociovala s nižším rizikom výskytu veľkých krvácaní [5].

V štúdií RE-LY vykazoval dabigatran noninferioritu voči warfarínu ohľadne prevencie cievnych mozgových príhod i prevencie veľkého krvácania, a riziko gastrointestinálneho krvácania bolo v ramene liečby dabigatranom vyššie [8].

V štúdií ROCKET AF bol rivaroxabán non-inferiorný voči warfarínu v prevencii mozgových cievnych príhod, ďalej výskyt veľkých krvácaní bol u rivaroxabánu podobný ako u liečby warfarínom, a výskyt gastrointestinálneho krvácania tu bol vyšší v ramene liečby rivaroxabánom [9]. V nedávnej retrospektívnej analýze pacientov s non-valvulárnou PF a s chronickou obličkovou chorobou (v štádiách IV a V) bolo riziko výskytu cievnych mozgových príhod i riziko výskytu veľkých krvácaní porovnateľné v ramenách liečby rivaroxabánom a warfarínom [19].

ZÁVER

V štúdií ARISTOPHANES (u pacientov s non-valvulárnou PF a s vysokým rizikom výskytu gastrointestinálneho krvácania) bola liečba apixabánom, dabigatranom a rivaroxabánom spojená s nižším rizikom výskytu cievnych mozgových príhod a/alebo systémovej embolizácie, než tomu bolo v ramene liečby warfarínom. Apixabán a dabigatran asociovali pri liečbe s nižším rizikom výskytu veľkého krvácania oproti liečbe warfarínom. A nakoniec liečba apixabánom mala nižšie riziko výskytu gastrointestinálneho krvácania v porovnaní s liečbou warfarínom a liečba rivaroxabánom mala toto riziko krvácania vyššie než pri liečbe warfarínom.

Literatúra

- Li G, Lip GYH, Holbrook A et al. Direct comparative effectiveness and safety between non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Epidemiol* 2019; 34(2): 173–190. doi: 10.1007/s10654-018-0415-7.
- Lip G, Freedman B, De Caterina R et al. Stroke prevention in atrial fibrillation: past, present and future-comparing the guidelines and practical decision-making. *Thromb Haemost* 2017; 117(7): 1230–1239. doi: 10.1160/TH16-11-0876.
- Cheung KS, Leung WK. Gastrointestinal bleeding in patients on novel oral anticoagulants: risk, prevention and management. *World J Gastroenterol* 2017; 23(11): 1954–1963. doi: 10.3748/wjg.v23.i11.1954.
- Abraham NS, Singh S, Alexander GC et al. Comparative risk of gastrointestinal bleeding with dabigatran, rivaroxaban, and warfarin: population based cohort study. *BMJ* 2015; 350: h1857–h1866. doi: 10.1136/bmj.h1857.
- Adeboyeje G, Sylwestrzak G, Barron JJ et al. Major bleeding risk during anticoagulation with warfarin, dabigatran, apixaban, or rivaroxaban in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *J Manag Care Spec Pharm* 2017; 23(9): 968–978. doi: 10.18553/jmcp.2017.23.9.968.
- Yao X, Abraham NS, Sangaralingham LR et al. Effectiveness and safety of dabigatran, rivaroxaban, and apixaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc* 2016; 5(6): e003725. doi: 10.1161/JAHA.116.003725.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365(11): 981–992. doi: 10.1056/NEJMoa1107039.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361(12): 1139–1151. doi: 10.1056/NEJMoa0905561.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365(10): 883–891. doi: 10.1056/NEJMoa1009638.
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): the task force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021; 42(5): 373–498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
- Anghel L, Sascău R, Trifan A et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and the gastrointes-

tinal bleeding risk in real-world studies. *J Clin Med* 2020; 9(5): 1398–1408. doi: 10.3390/jcm9051398.

12. Chan YH, Yeh YH, Tu HT et al. Bleeding risk with dabigatran, rivaroxaban, warfarin, and antiplatelet agent in Asians with non-valvular atrial fibrillation. *Oncotarget* 2017; 8(58): 98898–988917. doi: 10.18632/oncotarget.22026.

13. Lip GYH, Keshishian AV, Zhang Y et al. Oral anticoagulants for nonvalvular atrial fibrillation in patients with high risk of gastrointestinal bleeding. *JAMA Network Open* 2021; 4(8): e2120064. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.20064.

14. Lip GYH, Keshishian A, Li X et al. Effectiveness and safety of oral anticoagulants among nonvalvular atrial fibrillation patients. *Stroke* 2018; 49(12): 2933–2944. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.020232.

15. Li XS, Deitelzweig S, Keshishian A et al. Effectiveness and safety of apixaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation patients in „real-world“ clinical practice: a propensity-matched analysis of 76,940 patients. *Thromb Haemost* 2017; 117(6): 1072–1082. doi: 10.1160/TH17-01-0068.

16. Thigpen JL, Dillon C, Forster KB et al. Validity of International Classification of Disease codes to identify ischemic stroke and intracranial hemorrhage among individuals with associated diagnosis of atrial fibrillation. *Circ Cardiovas Qual Outcomes* 2015; 8(1): 8–14. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000371.

17. Cunningham A, Stein CM, Chung CP et al. An automated database case definition for serious bleeding related to oral anticoagulant use. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011; 20(6): 560–566. doi: 10.1002/pds.2109.

18. Dalgaard F, Mulder H, Wojdyla DM et al. Patients with atrial fibrillation taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs and oral anticoagulants in the ARISTOTLE trial. *Circulation* 2020; 141(1): 10–20. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041296.

19. Weir MR, Ashton V, Moore KT et al. Rivaroxaban versus warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation and stage IV–V chronic kidney disease. *Am Heart J* 2020; 223: 3–11. doi: 10.1016/j.ahj.2020.01.010.

Autor článku nedeklaroval konflikt záujmov s výnimkou nasledujúcich skutočností: participácia na klinických štúdiách spoločností Sanofi, Behring; prednášajúci/konzultant pre spoločnosť Boehringer Ingelheim, Novo Nordisk Slovakia s.r.o., AstraZeneca Slovensko a BAYER spol. s r.o.

prof. MUDr. Ján Murín, CSc.

I. interná klinika LF UK a UN Bratislava
jan.murin@gmail.com

Vitamin B12 – proč, kdy a jak?

R. Češka, M. Kvapil, M. Lukáš

Souhrn

Možná se většina z nás domnívá, že o vitaminu B12 máme mnoho informací a že ho také zcela správně využíváme v diferenciálně diagnostických úvahách i terapeuticky. Tento článek si klade za cíl shrnout znalosti o vitaminu B12 a především pak zmínit některé novinky. Z těch je pak zásadní zdůraznění možnosti využít perorální podání vitaminu B12. To umožňuje zejména potvrzené vstřebávání pasivní difúzí i bez přítomnosti vnitřního faktoru. K pasivní difúzi při perorálním podání je potřebná dostatečná dávka (1 000 µg). Název článku by mohl být rozveden asi následovně: proč se zabývat deficitem vitaminu B12, kdy, v jakých situacích bychom měli na deficit B12 myslet a konečně jakým způsobem bychom měli nedostatek B12 kompenzovat. Proč se zabývat deficitem vitaminu B12? Důvody jsou v zásadě dva. V první řadě je to diferenciální diagnóza různých stavů. Deficit vitaminu B12 se může projevovat únavou, nevýkonností, ale i paresteziemi nebo depresí a poruchou paměti. Druhým důvodem je to, že při stanovení deficiencie vitaminu B12 jako příčiny těchto stavů máme možnost nemocného účinně léčit. A to nejen známou parenterální, ale nyní i perorální formou vitaminu B12. Kdy se zabývat možností deficiencie vitaminu B12? Samozřejmě je výčet takových situací velmi dlouhý. Na tomto místě uvedme alespoň některé z nich: starší nemocní, vegetariáni a vegani, diabetici léčení metforminem, pacienti užívající dlouhodobě inhibitory protonové pumpy, nemocní po resekčních výkonech na zažívacím traktu a mnozí další. Jak? V první řadě musíme stanovit hladinu vitaminu B12 a posléze zahájíme léčbu. Za standardní jsme dosud většinou považovali parenterální podání (červené ampulky pacienti mnohdy znali, a ty pak působily jako placebo). V současné době bychom měli uvážit a pacientovi nabídnout možnost perorálního podání B12. Je ale třeba zdůraznit, že k dokonalému vstřebávání a dosažení suficientních koncentrací je potřeba dodat dostatečnou dávku, tedy 1 000 µg. Pacienty je třeba upozornit na to, že by neměli spoléhat na reklamu z internetu, ale důvěřovat přípravkům, které jim předepíše lékař. Na příkladu vitaminu B12 můžeme i dnes demonstrovat fakt, že tradiční a zdánlivě všem plně známé přístupy někdy opomíjíme, a to i v situaci, kdy můžeme zlepšit stav nemocného podáním jediné tablety denně.

Klíčová slova

vitamin B12 – B12 perorálně – kobalamin – deficit – novinky

Summary

Vitamin B12: Why, when and how? Most of us may believe that we have most of the necessary information about vitamin B12 and that we also use it correctly in differential diagnostic considerations as well as in therapy. This article aims to summarize the knowledge about vitamin B12, and above all, to mention several new approaches. Of these, the most important one is emphasising the possibility of oral vitamin B12 administration. This is possible mainly due to the confirmed absorption by passive diffusion even in the absence of the intrinsic factor. When administered orally, an adequate dose (1,000 µg) is necessary for passive diffusion. The title of this article could probably be expanded as: Why we should be interested in vitamin B12 deficiency, when and in what situations we should be mindful about B12 deficiency and finally, how we should compensate B12 deficiency. Why should we be interested in vitamin B12 deficiency? There are essentially two reasons. The primary reason is differential diagnosis of various conditions. Vitamin B12 deficiency can manifest as fatigue, loss of performance, but also as paraesthesia or depression and memory disorder. Second, when vitamin B12 deficiency is determined as the cause of these conditions, we have the opportunity to effectively treat the patient, not only with the well-known parenteral form, but now also with the oral form of vitamin B12. When should we consider (when to be mindful about) the possibility of vitamin B12 deficiency? The list of these situation is lengthy, of course. Let's mention at least some of them: Elderly sickly patients, vegetarians and vegans, diabetics treated by metformin, patients using proton pump inhibitors in a long-term, patients after resections of the digestive tract, and many others. How? First, we need to determine the level of vitamin B12 and subsequently start the treatment. Up until now, arenteral administration has been considered the standard form. (The patients often knew what the red ampoules were, which resulted in a placebo effect.) Today, we should consider the option of oral B12 administration and present it to the patient. It should be emphasized that for perfect absorption and achievement of sufficient concentrations, an adequate dose of 1,000 µg is required. Patients need to be advised to not rely on the advertising on the internet, but that they should trust the products prescribed by their doctor. The vitamin B12 example shows that even today, traditional and seemingly well-known approaches are sometimes marginalized, even in situations when the patient's condition can be improved by administering a single tablet a day.

Key words

vitamin B12 – oral B12 – cobalamin – deficiency – novelties

ÚVOD

Za vitaminy se utratí každý rok závratné sumy a je velmi otazné, nakolik jsou tyto prostředky využity racionálně. Někteří dokonce s jistou nadsázkou udávají, že

„léčba vitaminy“ je pouhou „výrobou drahé moči“. Pro některé vitaminy to asi platí, pro jiné nikoli.

Vitaminy jsou organické látky nezbytné v malých množstvích, které si

naše tělo neumí samo vytvořit, a musí je proto přijímat v potravě. Katalyzují metabolické reakce, některé působí jako koenzymy nebo tvoří v organizmu důležité oxidačně redukční systémy. U nás

Tab. 1. Kde je dostupný vitamin B12 [15].**Vitamin B12 je výhradně dostupný z potravin živočišného původu.**

U rostlinné stravy můžeme najít pouze stopy vitaminu B12 v produktech vyrobených pomocí bakteriální fermentace (např. nakládané zelí).

ALE: Vysoký obsah vitaminu B12 nemusí nutně znamenat biologickou dostupnost.

Také příprava jídla může ovlivnit biologickou dostupnost! (10–15 % vitaminu B12 může být degradováno tepelnou úpravou.)

Vysoký obsah (> 2 µg/100 g)

maso, živočišné vnitřnosti
(játra, ledviny), ryby

Průměrný obsah (0,3–2 µg/100 g)

mléko a mléčné výrobky

Nízký obsah (< 0,3 µg/100 g)

mléčné fermentované,
jakož i bakteriálně kontaminované
rostlinné výrobky

**Tab. 2. Předpoklady dostatečné saturace vitaminem B12.**

dostatek žaludečních kyselin

dostatek příjmu (vitamin B12 převážně v mase)

dostatečná produkce vnitřního faktoru (IF – intrinsic factor)

nenarušená absorpce tenkého střeva (hlavne jejunum)

vitamin B12 by neměl být spotřebován ve střevě jiným způsobem
(bakterie, zřídka parazity, např. tasemnice)

ve střední Evropě se téměř nesetkáváme s avitaminózami, hypovitaminózy jsou ale i v naší populaci přítomné.

Vitamin B12 (kobalamin) je název pro několik sloučenin, které mají v centru porfyrinového skeletu kobalt. Vitamin B12 má řadu biologických funkcí – hraje důležitou úlohu v krve tvorbě, je nezbytný pro vývoj CNS u dětí, podílí se na tvorbě nukleových kyselin, transmetylačních pochodech a působí anabolicky. Deficit vitaminu B12 u dospělých způsobuje makrocytární anemii, postižení zadních a postranních provazců míšních, periferních nervů, demenci poruchy paměti, depresi a podílí se na řadě rozličných klinických manifestací [1,2]. Vitamin B12 je esenciální. Jeli-kož není v organismu produkován, musí být doplňován výživou. Přehled o tom,

kde najdeme vitamin B12, nám podává tab. 1 [3].

K dostatečné saturaci vitaminem B12 je potřeba splňovat některé předpoklady uvedené v tab. 2.

To, jak se vstřebává vitamin B12 v našem organismu, znázorňuje obr. 1. Především bychom měli zdůraznit pasivní difuzi, která probíhá dokonce i bez přítomnosti známého vnitřního faktoru [2].

POZNÁMKY K DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTICE VE VZTAHU K VITAMINU B12

Proč se zabývat deficitem vitaminu B12? Důvody jsou v zásadě dva. V první řadě je to diferenciální diagnóza různých stavů. Deficit vitaminu B12 se může projevovat únavou, nevykonností, ale i pa-

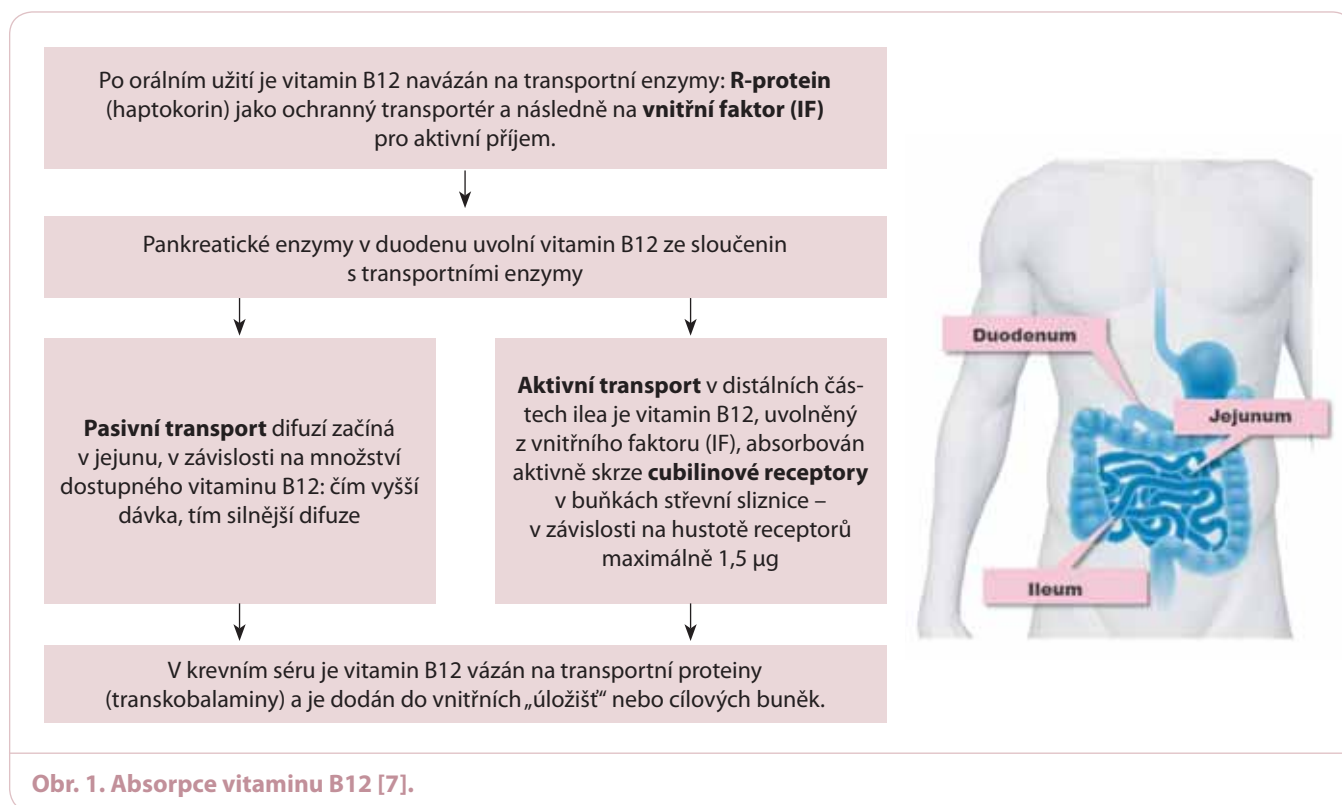
resteziemi, nebo depresí, či poruchou paměti. Osobně si opravdu nejsem jist, zda na tuto možnost myslíme na jednom z čelných míst v diferenciální diagnóze. Pacient je často velmi komplexně a složitě vyšetřován (imunologie, endokrinologie, zobrazovací metody včetně CT či MR nejsou výjimkou významně dříve, než se stanoví hladina vitaminu B12).

Druhým důvodem je to, že při stanovení deficiencie vitaminu B12 jako příčiny těchto stavů máme možnost nemocného účinně léčit. A to nejen známou parenterální, ale nyní i perorální formou vitaminu B12. Pakliže tedy správně diagnostikujeme deficit vitaminu B12, máme velmi dobrou šanci zlepšit zdravotní stav pacienta a kvalitu jeho života [4–7].

Existují nějaké skupiny nemocných, kteří jsou ohroženi deficitem vitaminu B12?

Kdy a u koho se zabývat možností deficiencie vitaminu B12? Samozřejmě je výčet takových situací velmi dlouhý. V zásadě si můžeme vytvořit čtyři hlavní skupiny pacientů. Jsou to:

1. Starší nemocní, u nichž hraje roli jednak nedostatečný přísun masa a dal-



Obr. 1. Absorpce vitaminu B12 [7].

ších bohatých zdrojů vitaminu B12, navíc se ve vyšším věku (už od 60 let) zhoršuje metabolismus a využití vitaminu B12.

2. Mladí nemocní, z nichž právě vegetariáni a vegani jsou ohroženi deficitem B12.
3. Pacienti s maldigesí, např. nemocní po resekčních výkonech na zažívacím traktu, pacienti s celiakií a dalšími chorobami trávicí trubice, s atrofickou gastritidou, s neuropatií nebo samozřejmě perniciózní anemií.
4. Diabetici léčení metforminem, pacienti užívající dlouhodobě inhibitory protonové pumpy a mnozí další. Z léků, které při dlouhodobějším používání vedou ke snížení vitaminu B12, uveďme kolchicin, kyselinu aminosalicilovou, neomycin nebo methyldopu.

PO DEFICITU VITAMINU B12 BUDEME AKTIVNĚ PÁTRAT PŘI STAVECH NESPECIFICKÝCH PŘÍZNAKŮ UVEDENÝCH VÝŠE

Nesmíme zapomínat také na neuropsychiatrické příznaky (poruchy paměti, de-

mence, deprese, stavy zmatenosti) a na příznaky neurologické (poruchy chůze, tendence k zakopávání, parestezie, chůze „jako po pění“).

Únava a nevykonnost může provázet zejména makrocytární anemii [4–10].

DIAGNOSTIKA DEFICITU B12

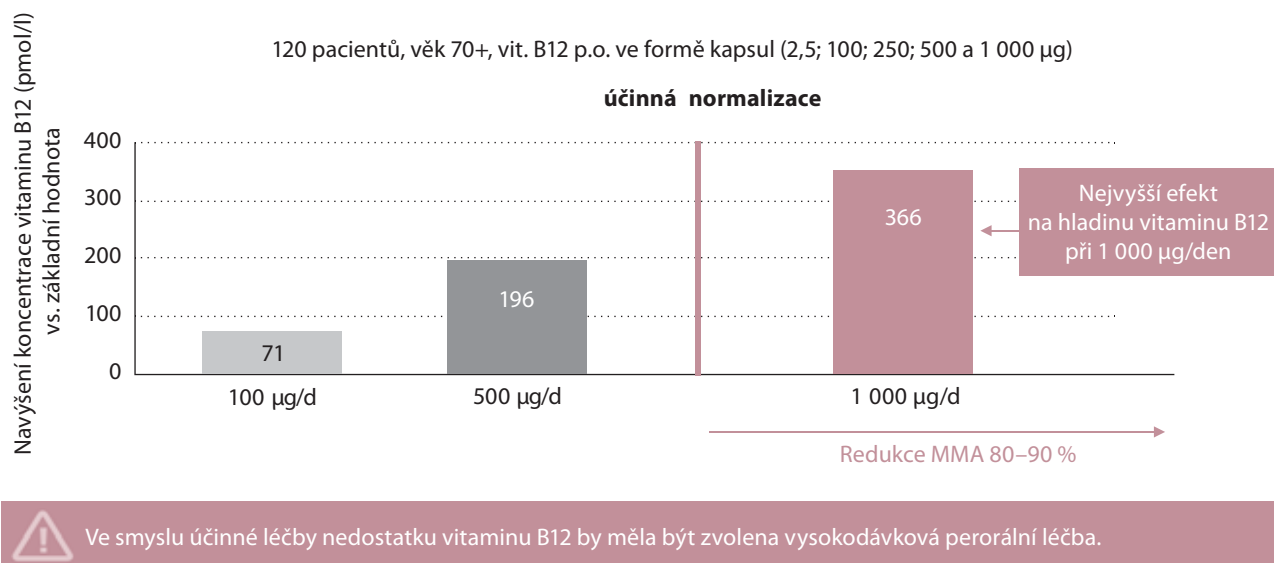
Jak? V první řadě musíme stanovit hladinu vitaminu B12. Asi nejjednodušší, dostupné a nejběžnější je vyšetření hladiny sérového kobalaminu. Normální hladiny jsou 200–1 000 ng/l, hodnoty < 200 ng/l svědčí pro nedostatek B12 a hodnoty 200–400 ng/ml ukazují na vysoce rizikové pacienty pro deficit B12. Problémem je to, že 50 % pacientů se subklinickým nedostatkem B12 má normální hodnoty B12 v séru.

Proto by bylo vhodnější, kdybychom vyšetřovali holotranskobalamin. Vitamin B12 v krvi se totiž váže na proteiny a holotranskobalamin určuje stav skutečně aktivního vitaminu B12. Holotranskobalamin je relevantním parametrem, protože představuje biologicky aktivní formu vitaminu B12 ve tkáních.

Pro holotranskobalamin platí normální hladiny > 50 pmol/l, a naopak hodnoty < 35 pmol/l představují nedostatek. Hodnoty 35–50 pmol/l definují vysoce rizikové pacienty pro deficit B12 [11].

LÉČBA DEFICITU B12

Pokud prokážeme sníženou hladinu vitaminu B12, zahájíme léčbu. A právě v této oblasti vidíme největší posun v současném pohledu. Samozřejmě vycházíme i z patofyziologických předpokladů a z faktu, že ke vstřebávání není zcela nezbytný vnitřní faktor a že vitamin B12 se v GIT vstřebává i pasivně, difúzí. Dosud jsme za standardní většinou považovali parenterální podání (červené ampulky pacienti mnohdy znali, a ty pak často působily jako placebo). V současné době bychom měli uvážit a pacientovi nabídnout možnost perorálního podání B12. Není to možnost úplně nová, v literatuře jsou první zmínky o úspěšné léčbě makrocytární anemie perorální formou vitaminu B12 již v roce 1968. Někteří tuto perorální léčbu nazývaly jako „dobře ukryté tajemství medicíny“.



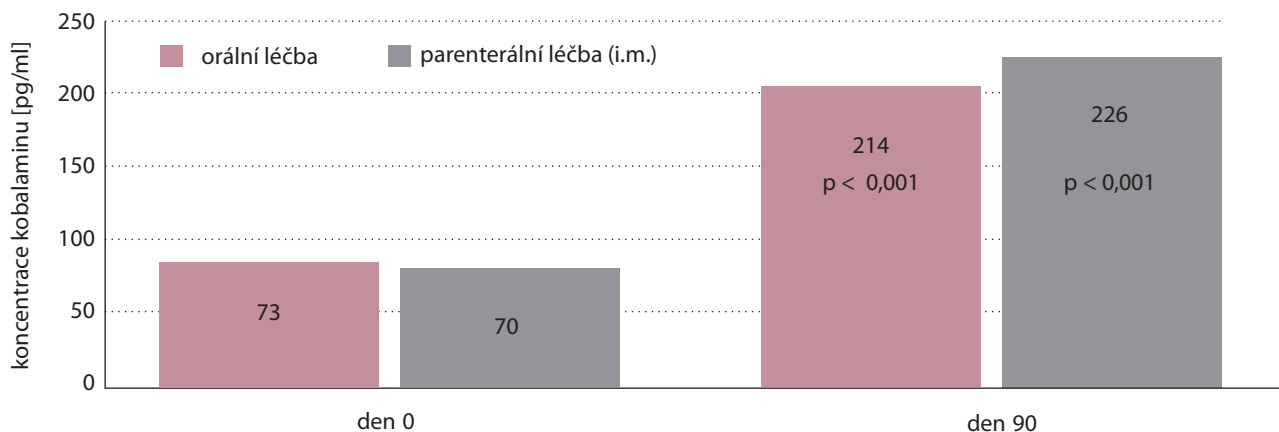
Obr. 2. Srovnání sérových koncentrací vitamínu B12 po 16 týdnech perorálně podávaného v různých denních dávkách [6].

1 000 µg cyanocobalamin p.o. (roztok) nebo i.m. – 90denní surveillance 60 pacientů s megaloblastickou anémií:
26 v p.o. skupině (60 ± 15 let), 34 v i.m. skupině (64 ± 10 let)

Schéma dávkování u obou skupin (p.o. / i.m.):

- 1 × denně 1 000 µg po dobu 10 dnů;
- následně 1 × týdně po dobu 4 týdnů;
- následně pak 1 × měsíčně.

Efekt perorální vysokodávkové terapie deficitu vitamínu B12 a parenterální léčby



Obr. 3. Srovnatelnost léčby perorální a parenterální [14].

Tab. 3. Schéma p.o. léčby nedostatku B12 [13].

Zahájení (doba saturace)	1.–8. týden	
1 000 µg p.o. 1× denně		
Pokračovat v léčbě	9.–52. týden	
Typ pacienta se sérovými hodnotami z doby saturace (1.–8. týden)		
Pacient s hodnotami	211–281 pg/ml	2 000 µg p.o. 1× týdně
Pacient s hodnotami	281–380 pg/ml	2 000 µg p.o. 1× týdně a v době do 26. týdne verifikovat hodnoty
Každý pacient, který dosáhne hodnoty	380 pg/ml	1 000 µg p.o. 1 × týdně
pg/ml = ng/l		

Je ale třeba zdůraznit, že k dokonalému vstřebávání a dosažení dostatečných koncentrací je potřeba dodat dostatečnou dávku, tedy 1 000 µg. Pacienty je třeba upozornit na to, že by neměli spoléhat na reklamu z internetu, ale měli by důvěřovat přípravkům, které jim předepíše lékař. Na obr. 2 si můžeme demonstrovat důležitost podání dostatečné dávky vitamínu B12 při perorální léčbě. Jen skutečně racionální dávka 1 000 µg vede k normalizaci hladin [5–7,12,13].

Důležité pro každodenní klinickou praxi je to, že perorálním podáním můžeme dosáhnout srovnatelných hladin jako při podání parenterálním. Je potom jen volbou pacienta, resp. závisí na domluvě lékaře s pacientem, který druh léčby bude v konkrétní situaci použit. Obr. 3 nám ukazuje srovnatelnost léčby perorální a parenterální. V obou případech podání bylo ve studii dosaženo srovnatelných hladin vitamínu B12 [14].

Z praktického hlediska je třeba se orientovat v perorálním dávkování v různých klinických situacích. Základní přehled nám podává tab. 3. Tabulka je pouze orientační, v každodenní praxi se rozhodujeme podle aktuální klinické situace i výsledků u konkrétního pacienta [13].

ZÁVĚR

Na medicíně je zajímavé, že ani diagnostika a léčba starší (eufemisticky nazývaná „tradiční“) není v mnoha případech

zapomenuta a může našim nemocným stále významně pomáhat. Léčba vitamínem B12 může být pro tuto premisu dobrým příkladem. Z předchozích řádků bychom si měli odnést následující:

- Mysleme na nedostatek vitamínu B12 v diferenciální diagnostice celé řady onemocnění a při výskytu často nespecifických příznaků stejně jako u výše zmíněných rizikových skupin nemocných.
- Objektivizujme si koncentraci vitamínu B12 vyšetřením.
- Podávejme vitamin B12 v situacích jeho nedostatku.
- Využijme možnosti podávat vitamin B12 v perorální formě.
- Respektujme nezbytnost podávání dostatečných dávek vitamínu B12 při využívání perorální léčby.

Literatura

1. Lederle FA. Oral cobalamin for pernicious anemia. Medicine's best kept secret? JAMA 1991; 265(1): 94–95.
2. Butler CC, Vidal-Alaball J, Cannings-John R et al. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency: a systematic review of randomized controlled trials. Fam Pract 2006; 23(3): 279–285. doi: 10.1093/fampra/cm1008.
3. Hrnčířová D. Kobalamin a jeho biodostupnost z potravin živočišného a rostlinného původu. DMEV 2015; 18(2): 83–88.
4. Andrès E, Serraj K. Optimal management of pernicious anemia. J Blood Med 2012; 3: 97–103. doi: 10.2147/JBM.S25620.
5. Lane LA, Rojas-Fernandez C. Treatment of vitamin B(12) – deficiency anemia: oral versus paren-

teral therapy. Ann Pharmacother 2002; 36(7–8): 1268–1272. doi: 10.1345/aph.1A122.

6. Eussen SJ, de Groot LC, Clarke R et al. Oral cyanocobalamin supplementation in older people with vitamin B12 deficiency: a dose-finding trial. Arch Intern Med 2005; 165(10): 1167–1172. doi: 10.1001/archinte.165.10.1167.

7. Andrès E, Loukili NH, Noel E et al. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. CMAJ 2004; 171(3): 251–259. doi: 10.1503/cmaj.103115.

8. Allen LH. How common is vitamin B-12 deficiency? Am J Clin Nutr 2009; 89(2): 693S–696S. doi: 10.3945/ajcn.2008.26947A.

9. Stabler SP. Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. N Engl J Med 2013; 368(2): 149–160. doi: 10.1056/NEJMc1113996.

10. Shipton MJ, Thachil J. Vitamin B12 deficiency – a 21st century perspective. Clin Med (Lond) 2015; 15(2): 145–150. doi: 10.7861/clinmedicine.15-2-145.

11. Hyánek J. Aktivní vitamin B12 (holotranskobalamin) a diagnostický význam jeho stanovení. 2015 [online]. Dostupné z: www.vyzivaspol.cz/aktivni-vitamin-b12-holotranskobalamin-a-diagnosticky-vyznam-jeho-stanoveni.

12. Sharabi A, Cohen E, Sulkes J et al. Replacement therapy for vitamin B12 deficiency: comparison between the sublingual and oral route. Br J Clin Pharmacol 2003; 56(6): 635–638. doi: 10.1046/j.1365-2125.2003.01907.x.

13. Sanz-Cuesta T, Escortell-Mayor E, Cura-Gonzalez I et al. Oral versus intramuscular administration of vitamin B12 for vitamin B12 deficiency in primary care: a pragmatic, randomised, non-inferiority clinical trial (OB12). BMJ Open 2020; 10(8): e033687. doi: 10.1136/bmjopen-2019-033687.

14. Bolaman Z, Kadikoylu G, Yukselen V et al. Oral versus intramuscular cobalamin treatment in megaloblastic anemia: a single-center, prospective, randomized, open-label study. Clin Ther 2003; 25(12): 3124–3134. doi: 10.1016/s0149-2918(03)90096-8.

15. Hahn Von A, Ströhle A, Wolters m. Ernährung. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 2016: 214.

Autoři článku nedeklarovali konflikt zájmů s výjimkou následujících skutečností: • R. Češka: přednášející pro společnosti Amgen s.r.o., Bayer s.r.o., Boehringer Ingelheim, spol. s r. o., Sanofi Pasteur, SERVIER s.r.o., Würwag Pharma Česko s.r.o., MYLAN PHARMACEUTICALS, s.r.o./Viatris; konzultant/odborný poradce pro společnosti Amgen s.r.o., Bayer s.r.o., Boehringer Ingelheim, spol. s r. o., Sanofi Pas-

teur, Pfizer • M. Kvapil: přednášející pro společnosti Novo Nordisk, s.r.o., Sanofi Pasteur, Merck Sharp & Dohme s.r.o., Würwag Pharma Česko s.r.o., MYLAN PHARMACEUTICALS, s.r.o./Viatris, Novartis s.r.o., AstraZeneca Czech Republic s. r. o. • M. Lukáš: přednášející pro společnosti Janssen-Cilag s.r.o., Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o., Celltrion Healthcare Co.,Ltd., S&D Pharma CZ, BIOGEN (CZECH REPUBLIC) S.R.O.; konzultant/odborný poradce pro společnosti Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o., Janssen-Cilag s.r.o., BIOGEN (CZECH REPUBLIC) S.R.O.

prof. MUDr. Richard Češka, CSc.¹
prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA²
prof. MUDr. Milan Lukáš, CSc., AGAF³

¹ III. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

² Geriatrická interní klinika

2. LF UK a FN v Motole, Praha

³ Klinické a výzkumné centrum pro střevní záněty, Klinické centrum ISCare a.s. a 1. LF UK v Praze
richard.ceska@vfn.cz

Alzheimerova choroba ako inzulinopatia – diabetes mellitus 3. typu

M. Kolísek

Súhrn

Alzheimerova choroba (AD – Alzheimer disease) sa považuje za neuropsychiatrické degeneratívne nevyliečiteľné ochorenie, ktorého manažment je náročný a len málo efektívny. Posledné dve dekády priniesli mnohé poznatky o etiopatológii AD, pričom dnes je jasné, že AD má mnohé molekulárne charakteristiky spoločné s diabetom (diabetes mellitus 2. typu). Mozog pacientov s AD sa nachádza v metabolickej a energetickej nerovnováhe, ktorá je spôsobená deterioráciou účinku inzulínu. Je preto namieste považovať AD za inzulinopatiu, v literatúre označovanú aj ako diabetes mellitus 3. typu, ktorého prominentným znakom je inzulínová rezistencia mozgu. Cieľom tohto krátkeho prehľadu je nasmerovať pozornosť čitateľa na najnovšie poznatky k danej téme a vyslať odkaz, že dnes už dokáže medicínska osвета a prevencia ovplyvniť budúcu početnosť prípadov AD v terajšej skupine ľudí v produktívnom veku.

Kľúčové slová

Alzheimerova choroba – diabetes mellitus 2. typu – diabetes mellitus 3. typu

Summary

Alzheimer's disease as insulinopathy – type 3 diabetes mellitus. Alzheimer's disease (AD) is considered a neuropsychiatric degenerative disease. It is incurable and managing it is both challenging and only marginally effective. Many insights into AD's etiopathology have come to light in the past two decades and it has become clear that AD shares many molecular characteristics with type 2 diabetes mellitus. The metabolic and energy imbalance in the brains of AD patients is caused by insulin action deteriorating. Therefore, AD should be regarded as an insulinopathy, also referred to as type 3 diabetes mellitus in literature, which prominently features insulin resistance in the brain. This brief summary seeks to direct attention toward the latest knowledge on the subject and send a message that education about Alzheimer's disease and preventing it can influence its incidence in today's working-age people.

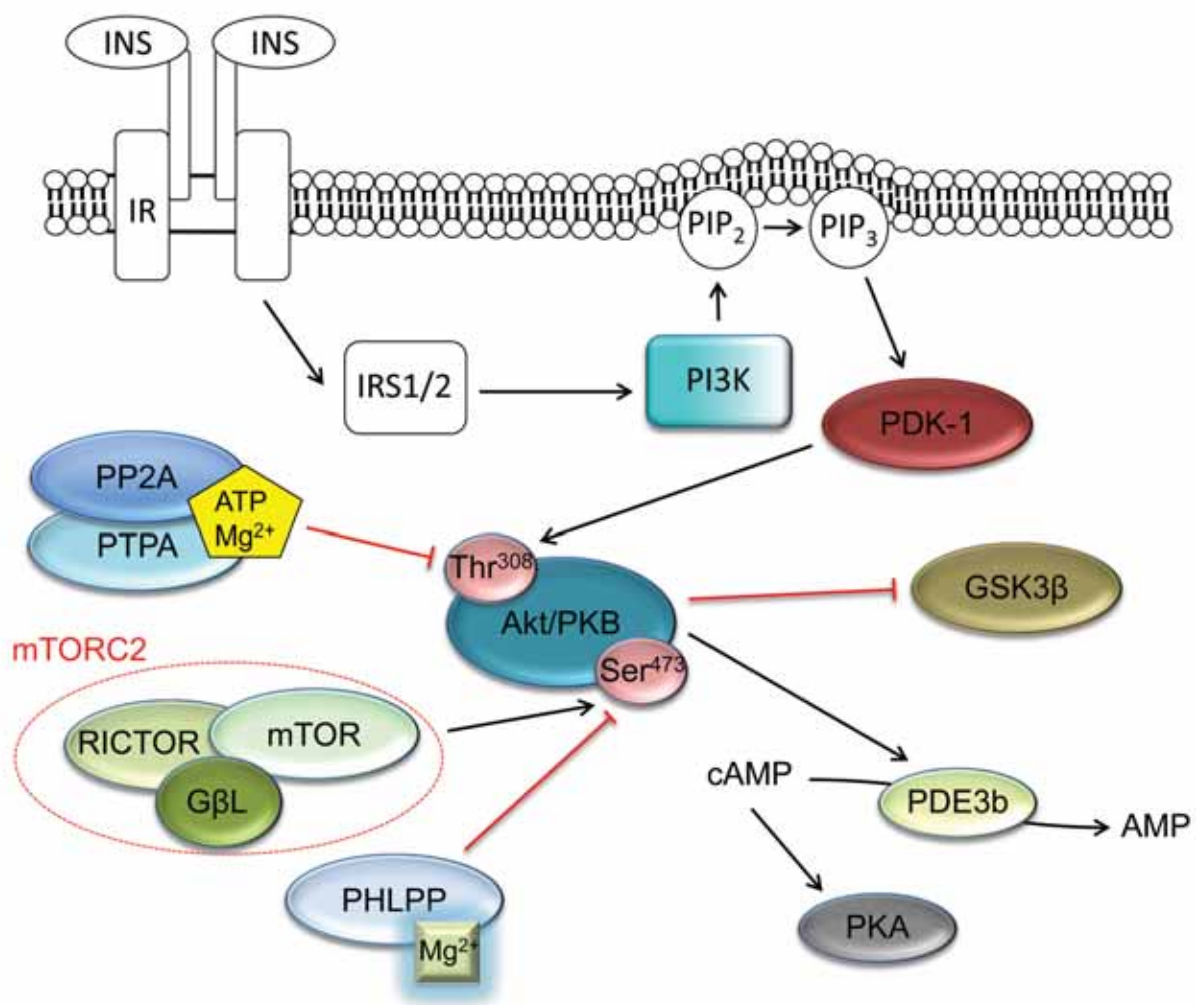
Key words

Alzheimer's disease – type 2 diabetes mellitus – type 3 diabetes mellitus

Alzheimerova choroba (AD) je najčastejšie sa vyskytujúce neuropsychiatrické degeneratívne ochorenie charakterizované progresívnou deklináciou kognitívnych schopností pacienta [1]. Prevalencia AD v populácii má stúpajúcu tendenciu [2]. V USA bola AD identifikovaná ako šiesta najčastejšia príčina úmrtia a ako piata najčastejšia príčina úmrtia v subpopulácii seniorov starších ako 65 rokov [3]. Ide o chronické, nevyliečiteľné ochorenie s heterogénnou dynamikou progresie. Súčasná liečba AD je len málo efektívna a jej prínos pre pacienta je nezriedka diskutabilný. V skorých štádiách AD sa ako zmysluplná javí medikácia pacienta s galantamínom, rivastigmínom alebo donezepilom, teda inhibítormi acetylcholinesterázy (IAE) [4]. Acetylcholín má v mozgu úlohu neurotransmitera a neuromodu-

látor. Mozog má množstvo cholinergických oblastí, ktoré zohrávajú kľúčovú úlohu v kognícii (vytváraní pamäťových stôp a zabúdání), excitácii, pozornosti a motivácii. Použitie IAE môže u pacienta s AD spomaliť progresiu úpadku kognície a zároveň pomôcť s manažmentom zmien správania, ktoré sú pre toto ochorenie typické. V neskorších štádiách medikácia AD pomocou IAE stráca zmysel vzhľadom na výraznú stratu schopnosti mozgu syntetizovať acetylcholín. V USA v júni 2021 FDA (Food and Drug Administration) v zrýchlennom konaní schválilo použitie prípravku aducanumab/BIIB037 (obchodný názov Aduhelm) v liečbe AD. Ide o monoklonálnu humánnu protilátku IgG1 s vysokou afinitou ku komplexom amyloidu β ($A\beta$). V mozgu sa BIIB037 prednostne viaže na parenchymálny, nie vaskulárny

amyloid. Spomalenie tvorby depozitov $A\beta$ v mozgovom tkanive môže potenciálne spomaliť progresiu AD; napriek schváleniu aducanumabu zo strany FDA sa jeho prínos v liečbe AD nateraz javí ako nejednoznačný. V neskorších štádiách AD sa ako prospešná ukázala medikácia s memantínom, ktorý je antagonistom funkcie NMDA (N-metyl-D-aspartát) receptorov [5]. V liečbe AD, v závislosti od psychického stavu pacienta, sa používajú aj antipsychotiká, antidepresíva, prípadne antikonvulzíva (<https://www.alzheimers.org.uk/about-dementia/treatments/drugs/antipsychotic-drugs>). Použitie liečiv z uvedených skupín je však potrebné vždy dôkladne zvážiť, pretože krátkodobý liečebný benefit môže byť vyvážený vedľajšími účinkami týchto látok a z perspektívneho hľadiska môže byť



Obr. 1. Inzulínová signálna dráha: inzulín (INS) sa viaže na inzulínový receptor (IR) na povrchu bunky. Naviazaním INS sa IR aktivuje a fosforyluje substráty inzulínového receptora (IRS1 a IRS2). Na Tyr-fosforylovaný IRS1 ďalej aktivuje PI3K (fosfatidylinozitol-3-kináza), fosforyláciou SH2 domény jej regulačnej p85 podjednotky. Nasledne aktivovaná katalytická podjednotka PI3K p110 konvertuje membránový fosfolipid fosfatidylinozitol 4,5-bifosfát (PIP₂) na fosfatidylinozitol 3,4,5-trifosfát (PIP₃). PIP₃ je potrebný na aktiváciu (fosforyláciu) PDK1 (fosfatidylinozitol 3-kináza 1), ktorá je kľúčová pre aktiváciu Akt/PKB (protein kináza B, synonymum Akt) prostredníctvom fosforylácie Thr³⁰⁸. Komplex mTORC2 fosforyluje Akt/PKB Ser rezíduum v pozícii 473, čím Akt/PKB získava maximálnu aktivitu. Akt/PKB inhibuje GSK3β (glykogénsyntáza kináza 3β). Naopak aktivuje PDE3b (fosfodiesterázu 3b), ktorá je zodpovedná za premenu cAMP na AMP, čím nepriamo inhibuje PKA (proteín kináza A), keďže cAMP je kofaktorom tejto kinázy. Aktivitu Akt/PKB negatívne ovplyvňujú proteín fosfatáza 2A (PP2A) v komplexe so svojim aktivátorom (PTPA) a ATP·Mg²⁺, a PHLPP a PHLPP2 fosfatázy (PH domain and Leu rich repeat protein phosphatases).

výsledný efekt terapie pre pacienta s AD detrimentálny.

Z už uvedeného vyplýva, že aj napriek desaťročiam výskumu a pochopeniu mnohých fundamentálnych patofyziologických mechanizmov v pozadí AD komplexnosť tohto ochorenia podnecuje vytvorenie univerzálneho lieku či liekov.

Nový pohľad na AD v kontexte biomedicínskeho výskumu aj klinických

prístupov priniesol poznanie, že mozog pacientov s AD je v stave inzulínovej rezistencie, teda v stave s výrazne zníženou schopnosťou spracovať glukózu ako primárny zdroj energie [6]. Rozvrat energetického metabolizmu buniek (neurónov) je jedným z hlavných znakov ich degenerácie a odumierania [7–9].

Súvislosť medzi diabetes mellitus 2. typu (DMT2) a AD naznačila jednoduchá korelácia, ktorá ukázala, že signi-

fikantný podiel pacientov s AD trpí DMT2 alebo systémovou inzulínovou rezistenciou. Dokonca sa v súčasnosti ukazuje, že obezita a diabetes sú jedným z najvýznamnejších ovplyvňujúcich rizikových faktorov vzniku AD [10]. Autori viacerých prác študujúcich inzulín a inzulínový signaling (IS, obr. 1) v mozgu postihnutom AD dospeli k záveru, že expresia inzulínu je inverzne korelovaná s progresiou AD podľa Bra-

akovej škály [11]. Liu et al dokázali, že v hipokampálnych neurónoch potkanov neurotoxické A β -derivované difuzibilné ligandy (ADDL) indukujú abnormálnu expresiu inzulínového receptora (IR), čo vedie k patologickému IS [12]. Tento stav potenciálne prispieva k centrálnej inzulínovej rezistencii, ktorá môže sprevádzať AD [13]. Miichi et al síce nepotvrdili vplyv A β (1-42) oligomérov na príjem glukózy neurónmi, avšak preukázali ich priamy vplyv na mitochondriálnu homeostázu, čo môže vysvetliť zníženú hladinu glukózy v mozgu pacientov s AD [14]. McNay a Pearson-Leary vo svojej prehľadovej práci poukázali na esenciálnu úlohu GLUT4, inzulínom stimulovaného transportéra glukózy, pre fyziologické procesy v hipokampe a normálne fungovanie limbického systému. Zároveň zdôraznili súvislosť medzi inzulínovou rezistenciou, poruchami kognície a redukovanou aktivitou GLUT4 transportéra [15]. V tejto súvislosti treba spomenúť prácu Mehtu et al, ktorí zistili, že kvercetín zlepšuje chronickú, stresom sprostredkovanú pamäťovú dysfunkciu zistenú pri samcoch albinotických myší zmiernením inzulínovej rezistencie a zvýšením hladiny hipokampálneho GLUT4 nezávisle od exprese inzulínového receptora [16]. Subpopulácie kortikálnych a hipokampálnych neurónov a neurónové progenitorové bunky syntetizujú inzulín [17]. Mozgom produkovaný inzulín vyvoláva lokálne stimuly pre rýchlu stimuláciu/nadexpresiu GLUT4 v neurónoch s vysokou energetickou bilanciou, ktorá spravidla nie je dostatočne pokrytá príjmom glukózy sprostredkovaným GLUT3 transportérom [18].

Adiponektín (ADN) je adipokín, ktorý produkujú primárne bunky tukového tkaniva, ale aj svaly a mozog. Reguluje hladinu glukózy, ako aj metabolizmus mastných kyselín. Zvýšená expresia ADN koreluje so zníženým rizikom vzniku DMT2. Vo viacerých štúdiách sa potvrdilo, že suprimuje procesy vedúce k DMT2, ateroskleróze alebo nealkoholovej steatóze pečene [19,20]. Ng et al vo svojej štúdii zistili, že dlhodobá defi-

ciencia adiponektínu vedie k strate vnímavosti buniek na inzulín, ktorá je spôsobená inaktíváciou AMP-proteínkinázy (AMPK) [21]. AMPK je dôležitým komponentom IS; v rodentných svaloch fosforyluje a aktivuje inzulínový receptor, čo svedčí o priamom prepojení medzi AMPK a inzulínovou signálnou dráhou [22]. Hoci je fosforylácia inzulínového receptora AMPK v ľudských neurónoch sporná, táto kináza je zrejme priamo zapojená do patofyziologických procesov vedúcich k AD fenotypu (hyperfosforylácia a agregácia τ -proteínu, patologické zmeny v štruktúre a funkcii autofagozómu) [23].

Štúdie v modelových organizmoch zamerané na štúdium mechanizmu účinku metformínu ukázali, že toto liečivo nepriamo podporuje aktiváciu AMPK, ktorá následne stimuluje utilizáciu glukózy bunkou. Metformín prostredníctvom AMPK kompenzuje inzulínovú rezistenciu alebo nedostatok inzulínu, teda deviácie v Akt/PKB (proteínkináza B) signalizácii, ktorá riadi translokáciu GLUT4 do plazmatickej membrány v reakcii na inzulínový signál [24]. Hoci viaceré komplexné vedecké práce viedli k úvahám indikovať metformín ako antialzheimerikum, podnes nedisponujeme dostatočným súborom dát, čo by potvrdil efektivitu metformínu v terapii AD. Čitateľa so záujmom o túto problematiku by som rád odkázal na najnovší prehľadový článok Liao et al, Deciphering the Roles of Metformin in Alzheimer's Disease: A Snapshot [25].

Inzulín je kľúčovým hormónom s anabolickým účinkom (syntéza bielkovín a glykogénu) v tele a zároveň prominentným aktivátorom Akt/PKB signálneho uzla, ktorý je esenciálnym regulátorom proliferácie, rastu a apoptózy [26]. Proproliferačné, prorastové a antiapoptotické účinky inzulínu potencované aktiváciou Akt/PKB signálneho uzla sú esenciálne pre regeneráciu tkanív v tele. Už v 70. rokoch minulého storočia Yamada et al ukázali v rodentnom systéme nenahraditeľnú úlohu inzulínu a jeho signálnej dráhy (obr. 1) v hepatocytoch regenerujúcej pečene [27]. Agos-

tinone et al publikovali prácu, v ktorej ukázali pozitívny vplyv inzulínu a inzulínového signalingu na proces regenerácie dendritov a synapsií [28]. Zároveň tí istí autori preukázali úlohu inzulínu v regenerácii axonálnej konduktivity po axonálnom poškodení a dokonca odporúčajú zvážiť použitie inzulínu a/alebo jeho analógov ako proregeneračných terapeutík pri liečbe neurodegeneratívnych ochorení.

Litviniuk et al zistili, že mitochondriálna biogenéza závislá od inzulínu je regulovaná signalizáciou PI3K (fosfatidylinozitol-3-kináza) – Akt/PKB prostredníctvom inhibície GSK-3 β (glykogénsyntáza kináza 3 β) [29]. Inhibícia GSK-3 β tiež zvyšuje mitochondriálnu dynamiku, tlmi mitochondriálnu permeabilitu a podporuje proces apoptózy závislej od mitochondrií [30]. Naopak, hyperaktivita GSK-3 β je kauzálnym faktorom progresívnych neurodegeneratívnych a psychiatrických stavov. Hyperaktívna GSK-3 β bola detegovaná v mozgoch postihnutých AD [31–33]. Nadexpresia GSK-3 β *in vivo* viedla k navodeniu patológie AD, kognitívnych deficitov a gliózy v myších modeloch AD [34]. Súčasné experimentálne dôkazy naznačujú, že inaktívacia GSK-3 β môže byť sľubnou stratégiou pri zvládaní neurodegeneratívnych ochorení, ako je AD a Parkinsonova choroba [30].

AD sa podobne ako iné neurodegeneratívne ochorenia považuje za proteínopatiu, pri ktorej v neurónoch vybraných štruktúr mozgu dochádza k akumulácii a agregácii A β , proteínu τ a TDP-43 (Transactive response DNA binding protein 43 kDa) [35]. Súčasné poznatky naznačujú, že zvýšenie solubilného A β v mozgu a poruchy správania myší 3xTg-AD, ktoré bolo vyvolané dlhodobou diétou s vysokým obsahom tukov, možno zvrátiť podaním už jednej dávky inzulínu. Súčasné zvýšenie plazmatického A β naznačuje, že klírens A β z mozgu cez hematoencefalickú bariéru (HEB) je pravdepodobným mechanizmom tohto rýchleho účinku inzulínu [36]. Autori mnohých publikovaných prác dospeli k záveru, že s vekom asociovaná

inzulínová rezistencia a DMT2 korelujú so zníženou perfúziou mozgu a zníženým fitness (funkčným stavom) HEB, čím dochádza k narušeniu kontrolovaného prestupu látok medzi mozgovým tkanivom a perifériou [37]. Znížená funkčnosť HEB potom vedie k indukcii patofyziologických procesov typických pre neurodegeneráciu: chronický zápal, oxidatívny stres, narušenie mitochondriálnej homeostázy a s tým súvisiace poškodenie energetického metabolizmu neurónov vedúce k ich postupnému odumieraniu. Hoci strata neurónov môže byť do značnej miery kompenzovaná na úrovni synaptoplasticity, prekročenie kritickej hranice úbytku neurónov sa môže prejaviť nástupom klinických príznakov AD a ich progresiou. V súvislosti s funkciou HEB a etiopatológiou AD je zaujímavý poznatok, že inzulín pôsobí protektívne na pericyty v ľudskom mozgu a chráni ich pred toxickým účinkom amyloid-peptidu A β 1–40, pričom tento účinok je závislý od dávky inzulínu [38]. Strata pericytov zrýchľuje nástup patológie AD, vrátane agregácie a ukladania A β , τ -patológie a straty neurónov [39]. Pericyty sú doposiaľ pomerne málo preštudovaný typ buniek v kapilárach. Majú však zásadný význam v regulácii rôznych mikrovaskulárnych funkcií (angiogénéza, HEB, kapilárny prietok krvi a vstup imunitných buniek do mozgu). Sú tiež súčasťou gliálnej jazvy izolujúcej poškodené časti CNS a majú vlastnosti podobné kmeňovým bunkám [40]. Len nedávno bolo zistené, že pericyty zohrávajú kľúčovú úlohu v patogenéze širokého spektra neurologických ochorení, a preto sú vnímané ako potenciálny terapeutický cieľ pri chorobných stavoch, ako je mŕtvica, traumatické poranenie mozgu, poranenie miechy, cukrovka, AD, Huntingtonova choroba, skleróza multiplex, amyotrofická laterálna skleróza, epilepsia, glióm, radiačná nekróza a migréna [41].

Obezita a inzulínová rezistencia prispievajú k poškodeniu, ba až rozpadu HEB [42]. Mikroskopická analýza hipokampálnych kapilár odhalila, že diabetes podporuje involúciu tesných spo-

jení, fenestráciu endotelových buniek a regresiu pericytov. Chronická aktivácia adenozinového receptora 2a (Adora2a) eroduje tesné spojenia medzi endotelovými bunkami cerebrálnej vaskulatury [42]. Transgénne myši s indukovanou abláciou Adora2a v endotelových bunkách sú chránené pred rozpadom HEB indukovaným diétou s vysokým obsahom tukov, a to napriek porovnateľným metabolickým poruchám ako pri normálnych myšiach. Adora2a KO myši sú tiež odolné voči kognitívnej dysfunkcii indukovanej diétou s vysokým obsahom tukov a sú chránené pred deficitmi v hipokampálnej synaptickej plasticite. Tieto zistenia naznačujú, že signalizácia mediovaná Adora2a v endotelových bunkách umožňuje obezitou indukovaný rozpad HEB a implikuje cerebrovaskulárnu dysfunkciu ako mechanizmus vedúci k deficitom v synaptickej plasticite a kognícii v spojitosti s obezitou a cukrovkou [42].

ZÁVER

V roku 2021 C. Barbiellini Amidei et al publikovali výsledky prospektívnej kohortovej štúdie, Whitehall II, založenej v rokoch 1985–1988, s následnými klinickými vyšetreniami a sledovaním elektronických zdravotných záznamov až do marca roku 2019. V tejto longitudinálnej štúdií, s mediánom sledovania 31,7 roka a počtom participantov 10 308, sa nižší vek pri nástupe diabetu významne spájal s rizikom následného prepuknutia demencie [43]. Konkrétne, prepuknutie DMT2 pred dosiahnutím veku 60 rokov zdvojnásobuje riziko demencie a každých päť rokov života človeka s cukrovkou zvyšuje riziko nástupu demencie o 24 % (<https://www.alzforum.org/news/research-news/diabetes-mid-life-drives-dementia-risk>). Ľudia v tejto štúdií, ktorí mali DMT2 a vaskulárne problémy (srdcové zlyhanie, mŕtvica), mali ešte vyššiu pravdepodobnosť vzniku demencie, zatiaľ čo ľudia s prediabetom nemali výrazne vyššie riziko [43]. Vo svetle už uvedeného sa zdajú výstupy štúdie Barbielliniho Amideiho et al viac než očakávané. Pre úplnosť je potrebné

uviesť, že štúdia Whitehall II korelovala DMT2 s demenciou ako takou (bez špecifikácie). Berúc však do úvahy, že demencia AD predstavuje 60–80 % všetkých prípadov demencie, závery danej štúdie sú aplikovateľné predovšetkým vo vzťahu k AD.

Súčasný výskum potvrdzuje, že AD nie je výsostne neuropsychiatrickým ochorením, ale že práve naopak, metabolický komponent predstavuje významný (ak nie najvýznamnejší) faktor definujúci riziko nástupu a samotnú progresiu ochorenia. Zároveň nás nové poznatky nútia prehodnotiť pohľad na diagnostiku, liečbu a v neposlednom rade aj prevenciu AD a z klinického hľadiska ju vnímať aj ako inzulínopatiu a neuroendokrinné ochorenie. Povzbudivý je fakt, že práve zmena pohľadu na toto ochorenie a posun v chápaní jeho podstaty pravdepodobne už v dohľadnom čase prinesie zmenu v liečebných schémach, a ponúkne nové a predovšetkým efektívne formy prevencie AD. Už dnes je potrebné, aby každý lekár apeloval u svojich pacientov v strednom a vyššom veku na zdravý životný štýl a aby štát výrazne posilnil investície do prevencie obezity, kardiovaskulárnych ochorení, inzulínovej rezistencie a DMT2.

Literatúra

1. Selkoe DJ, Lansbury PJ Jr. Alzheimer's disease is the most common neurodegenerative disorder. In: Siegel GJ, Agranoff BW, Albers RW et al (eds). Basic neurochemistry: molecular, cellular and medical aspects. 6th edition. Philadelphia: Lippincott-Raven 1999.
2. GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Public Health* 2022; 7(2): e105–e125. doi: 10.1016/S2468-2667(21)00249-8.
3. Nguyen TT, Giao VV, Vo TK. Current advances in transdermal delivery of drugs for Alzheimer's disease. *Indian J Pharmacol* 2017; 49(2): 145–154. doi: 10.4103/0253-7613.208143.
4. Tan CC, Yu JT, Wang HF et al. Efficacy and safety of donepezil, galantamine, rivastigmine, and memantine for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis* 2014; 41(2): 615–631. doi: 10.3233/JAD-132690.
5. Johnson JW, Kotermanski SE. Mechanism of action of memantine. *Curr Opin Pharmacol* 2006; 6(1): 61–67. doi: 10.1016/j.coph.2005.09.007.

6. Kellar D, Craft S. Brain insulin resistance in Alzheimer's disease and related disorders: mechanisms and therapeutic approaches. *Lancet Neurol* 2020; 19(9): 758–766. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30231-3.
7. Iwagoff P, Armbruster R, Enz A et al. Glycolytic enzymes from human autaptic brain cortex: normal aged and demented cases. *Mech Ageing Dev* 1980; 14(1–2): 203–209. doi: 10.1016/0047-6374(80)90120-7.
8. Sims NR, Bowen DM, Smith CC et al. Glucose metabolism and acetylcholine synthesis in relation to neuronal activity in Alzheimer's disease. *Lancet* 1980; 1(8164): 333–336. doi: 10.1016/S0140-6736(80)90884-3.
9. Hoyer S. Causes and consequences of disturbances of cerebral glucose metabolism in sporadic Alzheimer disease: therapeutic implications. *Adv Exp Med Biol* 2004; 541: 135–152. doi: 10.1007/978-1-4419-8969-7_8.
10. de la Monte SM, Wands JR. Alzheimer's disease is type 3 diabetes-evidence reviewed. *J Diabetes Sci Technol* 2008; 2(6): 1101–1113. doi: 10.1177/193229680800200619.
11. Kroner Z. The relationship between Alzheimer's disease and diabetes: type 3 diabetes? *Altern Med Rev* 2009; 14(4): 373–379.
12. Liu X, Teng Z, Cui C et al. Amyloid beta-derived diffusible ligands (ADDLs) induce abnormal expression of insulin receptors in rat hippocampal neurons. *J Mol Neurosci* 2014; 52(1): 124–130. doi: 10.1007/s12031-013-0216-0.
13. Ferreira LSS, Fernandes CS, Vieira MNN et al. Insulin resistance in Alzheimer's disease. *Front Neurosci* 2018; 12: 830. doi: 10.3389/fnins.2018.00830.
14. Miichi Y, Sakurai T, Akisaki T et al. Effects of insulin and amyloid β (1–42) oligomers on glucose incorporation and mitochondrial function in cultured rat hippocampal neurons. *Geriatr Gerontol Int* 2011; 11(4): 517–524. doi: 10.1111/j.1447-0594.2011.00712.x.
15. McNay EC, Pearson-Leary J. GluT4: a central player in hippocampal memory and brain insulin resistance. *Exp Neurol* 2020; 323: 113076. doi: 10.1016/j.expneurol.2019.113076.
16. Mehta V, Parashar A, Sharma A et al. Quercetin ameliorates chronic unpredicted stress-mediated memory dysfunction in male Swiss albino mice by attenuating insulin resistance and elevating hippocampal GLUT4 levels independent of insulin receptor expression. *Horm Behav* 2017; 89: 13–22. doi: 10.1016/j.yhbeh.2016.12.012.
17. Csajbók ÉA, Tamás G. Cerebral cortex: a target and source of insulin? *Diabetologia* 2016; 59(8): 1609–1615. doi: 10.1007/s00125-016-3996-2.
18. Koepsell H. Glucose transporters in brain in health and disease. *Pflugers Arch* 2020; 472(9): 1299–1343. doi: 10.1007/s00424-020-02441-x.
19. Achari AE, Jain SK. Adiponectin, a therapeutic target for obesity, diabetes, and endothelial dysfunction. *Int J Mol Sci* 2017; 18(6): 1321. doi: 10.3390/ijms18061321.
20. Shabalala SC, Dlodla PV, Mabasa L et al. The effect of adiponectin in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and the potential role of polyphenols in the modulation of adiponectin signaling. *Biomed Pharmacother* 2020; 131: 110785. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110785.
21. Ng RC, Cheng OY, Jian M et al. Chronic adiponectin deficiency leads to Alzheimer's disease-like cognitive impairments and pathologies through AMPK inactivation and cerebral insulin resistance in aged mice. *Mol Neurodegener* 2016; 11(1): 71. doi: 10.1186/s13024-016-0136-x.
22. Chopra I, Li HF, Wang H et al. Phosphorylation of the insulin receptor by AMP-activated protein kinase (AMPK) promotes ligand-independent activation of the insulin signalling pathway in rodent muscle. *Diabetologia* 2012; 55(3): 783–794. doi: 10.1007/s00125-011-2407-y.
23. Assefa BT, Tafere GG, Wondafrash DZ et al. The bewildering effect of AMPK activators in Alzheimer's disease: review of the current evidence. *Biomed Res Int* 2020; 2020: 9895121. doi: 10.1155/2020/9895121.
24. Palma FR, Ratti BA, Paviani V et al. AMPK-deficiency forces metformin-challenged cancer cells to switch from carbohydrate metabolism to ketogenesis to support energy metabolism. *Oncogene* 2021; 40(36): 5455–5467. doi: 10.1038/s41388-021-01943-x.
25. Liao W, Xu J, Li B et al. Deciphering the roles of metformin in Alzheimer's disease: a snapshot. *Front Pharmacol* 2022; 12: 728315. doi: 10.3389/fphar.2021.728315.
26. Sponder G, Abdulhanan N, Fröhlich N et al. Overexpression of Na⁺/Mg²⁺ exchanger SLC41A1 attenuates pro-survival signaling. *Oncotarget* 2017; 9(4): 5084–5104. doi: 10.18632/oncotarget.23598.
27. Yamada T, Yamamoto M, Ozawa K et al. Insulin requirements for hepatic regeneration following hepatectomy. *Ann Surg* 1977; 185(1): 35–42. doi: 10.1097/0000658-197701000-00006.
28. Agostinone J, Alarcon-Martinez L, Gamlin C et al. Insulin signalling promotes dendrite and synapse regeneration and restores circuit function after axonal injury. *Brain* 2018; 141(7): 1963–1980. doi: 10.1093/brain/awy142.
29. Litwiniuk A, Pijet B, Pijet-Kucicka M et al. FOXO1 and GSK-3 β are main targets of insulin-mediated myogenesis in C2C12 muscle cells. *PLoS One* 2016; 11(1): e146726. doi: 10.1371/journal.pone.0146726.
30. Yang K, Chen Z, Gao J et al. The key roles of GSK-3 β in regulating mitochondrial activity. *Cell Physiol Biochem* 2017; 44(4): 1445–1459. doi: 10.1159/000485580.
31. Sayas CL, Ávila J. GSK-3 and tau: a key duet in Alzheimer's disease. *Cells* 2021; 10(4): 721. doi: 10.3390/cells10040721.
32. Lauretti E, Dincer O, Praticò D. Glycogen synthase kinase-3 signaling in Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res* 2020; 1867(5): 118664. doi: 10.1016/j.bbamcr.2020.118664.
33. Llorens-Martín M, Jurado J, Hernández F et al. GSK-3 β , a pivotal kinase in Alzheimer disease. *Front Mol Neurosci* 2014; 7: 46. doi: 10.3389/fnmol.2014.00046.
34. Engel T, Hernández F, Avila J et al. Full reversal of Alzheimer's disease-like phenotype in a mouse model with conditional overexpression of glycogen synthase kinase-3. *J Neurosci* 2006; 26(19): 5083–5090. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0604-06.2006.
35. Serrano-Pozo A, Frosch MP, Masliah E et al. Neuropathological alterations in Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2011; 1(1): a006189. doi: 10.1101/cshperspect.a006189.
36. Vandal M, Bourassa P, Calon F. Can insulin signaling pathways be targeted to transport A β out of the brain? *Front Aging Neurosci* 2015; 7: 114. doi: 10.3389/fnagi.2015.00114.
37. Rhea EM, Banks WA. Role of the blood-brain barrier in central nervous system insulin resistance. *Front Neurosci* 2019; 13: 521. doi: 10.3389/fnins.2019.00521.
38. Rensink AA, Otte-Höller I, de Boer R et al. Insulin inhibits amyloid beta-induced cell death in cultured human brain pericytes. *Neurobiol Aging* 2004; 25(1): 93–103. doi: 10.1016/S0197-4580(03)00039-3.
39. Sagare AP, Bell RD, Zhao Z et al. Pericyte loss influences Alzheimer-like neurodegeneration in mice. *Nat Commun* 2013; 4: 2932. doi: 10.1038/ncomms3932.
40. Adams KL, Gallo V. The diversity and disparity of the glial scar. *Nat Neurosci* 2018; 21(1): 9–15. doi: 10.1038/s41593-017-0033-9.
41. Cheng J, Korte N, Nortley R et al. Targeting pericytes for therapeutic approaches to neurological disorders. *Acta Neuropathol* 2018; 136(4): 507–523. doi: 10.1007/s00401-018-1893-0.
42. Yamamoto M, Guo DH, Hernandez CM et al. Endothelial adora2a activation promotes blood-brain barrier breakdown and cognitive impairment in mice with diet-induced insulin resistance. *J Neurosci* 2019; 39(21): 4179–4192. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2506-18.2019.
43. Barbiellini Amidei C, Fayosse A, Dumurgier J et al. Association between age at diabetes onset and subsequent risk of dementia. *JAMA* 2021; 325(16): 1640–1649. doi: 10.1001/jama.2021.4001.

Autor článku nedeklaroval konflikt záujmov s významnou nasledujúcich skutočností: prednášajúci/konzultant pre spoločnosť Würwag Pharma Slovensko, s.r.o.

doc. RNDr. Martin Kolísek, Dr. rer. nat. (Genet.)

BioMed – Martinské centrum
pre biomedicínu
JLF UK v Martine
martin.kolisek@uniba.sk

Nástroje rýchleho rozhodovania k individualizovanej antikoagulačnej terapii pri fibrilácii predsiení

L. Horániová

Súhrn

Non-vitamin K dependentné antikoagulanty (NOAK) od doby zavedenia na trh dokázali svoju účinnosť aj bezpečnosť v množstve štúdií, odľahčili zdravotnícky systém od záťaže pravidelných INR kontrol a dovolili spestriť jedálniček našich pacientov. S novými liečivami však prišli aj nové výzvy, nové štúdie, nové odporúčania, a udržať kontakt s tak dynamicky sa vyvíjajúcimi zmenami za posledných 10 rokov sa stalo veľmi náročným. V rámci tejto práce sa pokúsime zhrnúť elektronické nástroje (mobilné aplikácie, medicínske kalkulačky, webové stránky, základné algoritmy) vhodné na použitie v našich ambulanciách na rýchle rozhodovanie o liečbe NOAK pri fibrilácii predsiení, v najčastejších klinických situáciách.

Kľúčové slová

non-vitamin K dependentné antikoagulanty (NOAK) – mobilné aplikácie v medicíne – titrácia liečby NOAK – medicínske kalkulačky – praktický sprievodca NOAK

Summary

Rapid decision-making tools for individualized anticoagulant therapy in atrial fibrillation. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) have proven their effectiveness and safety in a number of studies since their launch, relieving the health care system of the burden of regular INR inspections and allowing our patients to diversify their diets. However, new drugs also come with new challenges, new studies, new recommendations, and keeping in touch with such dynamically evolving changes over the last 10 years has become very challenging. As part of this work, we will try to summarize the electronic tools (mobile applications, medical calculators, websites, basic algorithms) suitable for use in our clinics for rapid decision-making on the treatment with NOAC in atrial fibrillation, in the most common clinical situations.

Key words

non-vitamin K dependent anticoagulants (NOACs) – mobile applications in medicine – titration of NOAC treatment – medical calculators – practical guide to NOAC

ÚVOD

Takmer 60 rokov vlastnil unikát perorálnej antikoagulačnej terapie z indikácie prevencie tromboembolických príhod pri fibrilácii predsiení (FiP) warfarín. Príchodom dabigatranu v roku 2010 a hneď nato ďalších nových, perorálnych molekúl ovplyvňujúcich antikoaguláciu, nastala nová epocha, ktorej cieľom bolo uľahčiť manažment antikoagulácie ako pre pacienta, tak aj pre lekára. Z pohľadu pacienta skutočne došlo k odstráneniu potravinových limitácií, ktoré užívanie warfarínu prinášalo a dokonca odpadlo nepohodlie pravidelných laboratórnych kontrol. Čo však pohľad lekára? Nová skupina liekov známych NOAK známa svojou nezávislos-

ťou na vitamíny K, je značne heterogénnou skupinou. Molekuly sa navzájom líšia svojím mechanizmom účinku, biologickou dostupnosťou, metabolizmom, schopnosťou väzby na proteíny, degradáciou renálnou cestou, absorpciou s jedlom a práve táto rozdielna farmakokinetika, významne ovplyvňuje aj naše medicínske rozhodovanie, pri výbere NOAK podľa individuálnych potrieb nášho pacienta. Okrem toho pribúdajú nové a nové štúdie a následné odporúčania, ktoré reagujú na všetky nové klinické výzvy. Udržať kontakt a vedomosti s novinkami a ich rýchla aplikácia v časovo limitovaných ambulantných návštevách je veľmi náročné. Vo svete medicíny založenej na dôkazoch, NOAK

potvrdili svoju efektivitu aj bezpečnosť a predpovedateľný antikoagulačný efekt bez potreby rutinného monitoringu, ale musíme zvažovať množstvo praktických aspektov. V rámci tejto práce by sme chceli zhrnúť základné elektronické nástroje a algoritmy nápomocné v rozhodovaní procese pri výbere antikoagulácie pri fibrilácii predsiení v rozdielnych klinických situáciách.

INDIKÁCIA A TITRÁCIA ANTIKOAGULAČNEJ TERAPIE PRI FIBRILÁCII PREDSIENÍ

V prvej línii je dôležité správne zaklasifikovať fibriláciu predsiení podľa $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ skóre, ktoré je kľúčové k indikácii antikoagulačnej terapie. V elek-



Obr. 1. QR kódy medicínskych kalkulačiek Mediatelly, MDCALC.

tronickej forme existuje niekoľko aplikácií obsahujúce túto klasifikáciu ako Mediatelly, MDCALC (obr. 1). Indikujúca hodnota CHA_2DS_2-VASc k antikoagulácii je ≥ 2 u mužov a ≥ 3 u žien (trieda odporúčaní IA) a $CHA_2DS_2-VASc \geq 1$ u mužov a ≥ 2 u žien (v triede odporúčaní IIa B) podľa odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti (ESC) pre fibriláciu predsiení z roku 2020 [1]. V európskych odporúčaní sa vekový limit na indikáciu NOAK neuvádza, dokonca NOAK patria k preferovanej voľbe okrem situácií, kedy sú NOAK jednoznačne kontraindikované (mechanické náhrady chlopní, stredne významná až významná mitrálna stenóza). V slovenských podmienkach musíme akceptovať indikačné obmedzenia, ktoré môžeme nájsť na <https://www.health.gov.sk/Cla-nok?lieky202201>, kde základ spoločný všetkým NOAK (tab. 1). Líšia sa však svojimi limitáciami na úhradu (na úrovni najlacnejšieho lieku v danej referenčnej skupine): edoxabán, apixabán musia k úhrade spĺňať aspoň jednu z nasledujúcich podmienok, a to:

- vek ≥ 75 rokov,
- alebo prekonanie cievnej mozgovej príhody/transitornej ischemickej ataky (CMP/TIA),
- alebo systémovej embolizácie (SE),
- alebo má pacient vyššie riziko krvácania (vyjadrené v prípade fibrilácie predsiení škálou HAS-BLED ≥ 3),
- alebo anamnézu závažného krvácania,
- event. alergia či dokázaná intolerancia na rivaroxabán [1].

Rivaroxabán je práve tým najlacnejším liekom skupiny a dabigatran je limitovaný na pacientov s vekom ≥ 75 rokov,

Hradená liečba sa môže indikovať:

- Na prevenciu cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u dospelých pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení s aspoň jedným z nasledovných rizikových faktorov:
 - a) prekonaná mozgová príhoda, tranzitórny ischemický atak alebo systémová embolizácia (SE),
 - b) ejekčná frakcia ľavej komory $< 40\%$,
 - c) symptomatické srdcové zlyhanie ≥ 2 podľa NYHA,
 - d) vek ≥ 75 rokov alebo
 - e) vek ≥ 65 rokov s jedným z nasledovných ochorení: diabetes mellitus, ochorenie koronárnych artérií alebo hypertenzia.
- Pri indikáciách podľa písmen b) až e) sa vyžaduje súčasne splnenie aspoň jednej z týchto podmienok:
 1. chronická liečba warfarínom nie je dostatočne kontrolovaná v terapeutickom rozmedzí INR 2–3, t.j. dve merania zo šiestich nie sú v takto uvedenom terapeutickom rozmedzí,
 2. za prvé tri mesiace od začiatku liečby warfarínom sa nedosiahne terapeutické rozmedzie INR 2–3 alebo liečba warfarínom je kontraindikovaná.

Tab. 1. Spoločné indikačné obmedzenia apixabánu, rivaroxabánu, dabigatranu, edoxabánu [1].

po CMP, TIA či SE a alergiou na rivaroxabán [1]. Na základe týchto limitov je možné pacientom ≥ 65 rokov spĺňajúcich indikačné kritériá s vyšším krvácaním rizikom ($HAS-BLED \geq 3$), predpisovať len edoxabán či apixabán. Ak už náš pacient spĺňa kritériá na predpis NOAK, musíme zvážiť viacero parametrov, ktoré nás budú viesť k výberu najvhodnejšej a najmenej rizikovej molekuly. Jedným z prvých parametrov je clearance kreatinínu podľa Cockcroft-Gault formuly. K jeho výpočtu je rovnako vhodné použiť kalkulačku vo vyššie uvedených aplikáciách. Od tohoto parametru sa odvíja prípadná redukcia dávky a plánovanie ďalších laboratórnych kontrol počas ambulantného sledovania (tab. 2), pričom z bezpečnostného, ale aj ekonomického hľadiska je vhodné voliť molekulu s čo najväčšou toleranciou z pohľadu clearance kreatinínu. Po prepočte clearance kreatinínu upravujeme dávku podľa kritérií na redukciu dávky s ohľadom na renálnu dysfunkciu, vek, hmotnosť a komedikáciu (tab. 3).

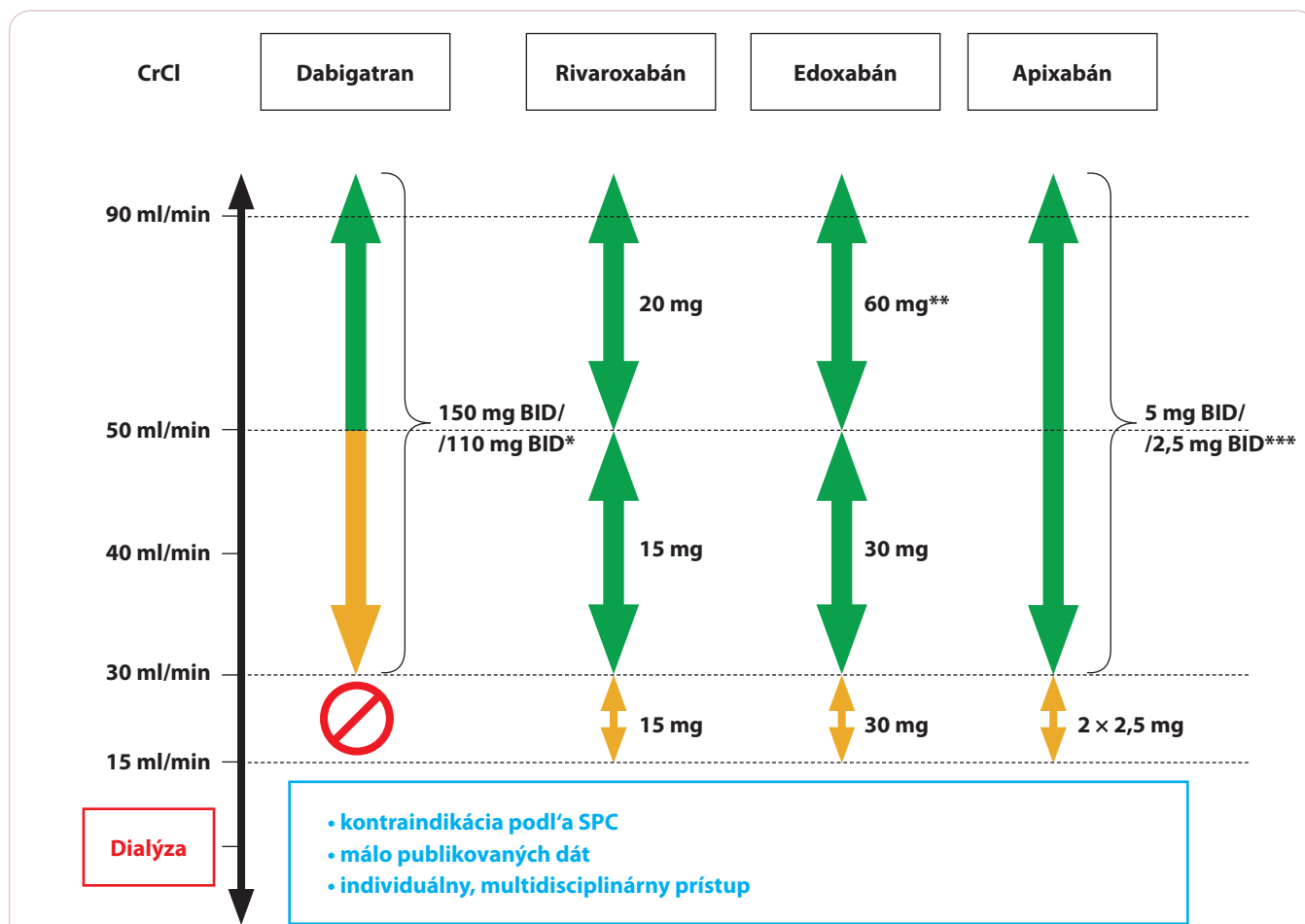
KLINICKÉ SITUÁCIE OVPLYVŇUJÚCE ANTIKOAGULAČNÚ TERAPIU

Aj napriek správne nastaveniu liečby sme však opakovaně konfrontovaní so si-

tuáciami, ako infarkt myokardu, CMP na NOAK, krvácané komplikácie, malignita, či urgentné alebo plánované intervencie a iné, kedy musíme reagovať adekvátnym vysadením lieku či úpravou dávkovania. Praktický prehľad a rýchlu pomoc možno čerpať z aplikácie vytvorenej Európskou asociáciou pre srdcový rytmus (EHRA) s názvom EHRA key messages s podsúborom s názvom Practical Guide on the use of NOACs (obr. 2). Aplikácia je voľne dostupná v angličtine, kde možno získať ešte rozsiahlejší rozbor klinických situácií a navrhovaného postupu, pričom je aktualizovaná pri každej zmene odporúčaní, čo značne uľahčuje naše rozhodovanie podľa najnovších kritérií. Na rýchle rozhodovanie si urobme spolu prehľad postupu pri tých najčastejších klinických situáciách z našich ambulancií podľa EHRA 2021 Praktického sprievodcu na použitie non-vitamin K antagonistov orálnej antikoagulácie u pacientov s fibriláciou predsiení (obr. 2).

Perioperačný manažment

V rámci predoperačnej prípravy je nutné zhodnotiť v prvom rade rizikovosť výkonu (tab. 4) a následne znova podľa clearance kreatinínu navrhnuť vysadzovanie antikoagulačnej terapie (tab. 5).

**Tab. 2. Dávkovanie NOAK podľa renálnych funkcií.**

*110 mg BID u pacientov s vysokým rizikom krvácania podľa SPC; ** kritéria redukcie dávky rozdielne od renálnych funkcií (váha ≤ 60 kg, konkomitná liečba P-Gp inhibitorom); ***2,5 mg BID, iba ak 2 z 3 kritérií sú splnené: vek ≥ 80 rokov, váha ≤ 60 kg, kreatinín ≥ 133 μmol/l (1,5 mg/dl) (BID: 2× denne, CrCl: clearance kreatinínu, NOAK: non-vitamin K dependentné antikoagulanty) [5–8].

	Štandardná dávka	Poznámky/zníženie dávky
apixabán ⁵	5 mg BID	2,5 mg BID, ak dve podmienky z troch sú splnené: váha ≤ 60 kg, vek ≥ 80 rokov, kreatinín sérum ≥ 133 μmol/l (1,5 mg/dl), alebo ak CrCl 15–29 ml/min
dabigatrán ⁶	150 mg BID/110 mg BID	bez predchádzajúcej redukcie dávky vo fáze III. testovania*
edoxabán ⁷	60 mg QD	30 mg QD, ak: váha ≤ 60 kg alebo CrCl 15–49 ml/min alebo konkomitná terapia so silným P-Gp inhibítorom
rivaroxabán ⁸	20 mg QD	15 mg QD ak CrCl ≤ 15–49 ml/min

Tab. 3. Kritéria redukcie dávky NOAK vrámci prevencie CMP u pacientov s fibriláciou predsiení.

BID: 2× denne, CrCl: clearance kreatinínu, NOAK: non-vitamin K dependentné antikoagulanty, QD: 1× denne; *110 mg BID, ak vek ≥ 80 rokov, konkomitná liečba verapamilom, zvýšené riziko krvácania z gastrointestinálneho traktu, CMP: cievna mozgová príhoda [3].

Malignita a NOAK

Jednou z citlivých klinických situácií na rozhodnutie o antikoagulačnej te-

rapii je malignita. Pri diagnostike malignity musíme adekvátne vyhodnotiť krvácavé riziko súvisiace s FiP podľa

HAS-BLED skóre, ale aj riziko krvácania v súvislosti s malignitou samotnou. Hovoríme o prítomnosti meta-



Obr. 2. QR kód aplikácie EHRA key messages [4].

stáz heparu či mozgu, ktoré výrazne navyšujú riziko krvácania. V neposlednej rade musíme zvažovať situácie súvisiace s onkologickou terapiou, či už s chirurgickým riešením, rádioterapiou, implantáciou centrálnych venózných katétrov, liečbou asociovanou trombo-cytopeniou... Ak vyhodnotíme riziko antikoagulácie ako relatívne nízke oproti benefitu, máme na výber NOAK/warfarín/nízkomolekulový heparín (LMWH). Našou preferenciou z hľadiska bezpečnosti a účinnosti zostávajú NOAK, avšak len do situácie, pokiaľ sa nejedná o nádorové ochorenie GIT, vtedy naša voľba antikoagulácie pri FiP smeruje na VKA/LMWH.

Cievna mozgová príhoda a NOAK

Situáciou, ktorá robí vrásky nielen kardiológom, ale aj neurológom, je akútna cievna mozgová príhoda pri terapii NOAK. Za posledných 11 rokov prítomnosti NOAK na trhu bol vytvorený algoritmus postupu v danej situácii s popisom podmienok indikujúcich možnosti podania trombolýzy s či bez podania antidota (tab. 6). Následne sa pacienti po CMP opätovne vracajú k svojmu ambulantnému kardiológovi s otázkou o navrátenie antikoagulačnej terapie a mnohokrát na to nie je ľahká odpoveď, ale vo väčšine prípadov si vieme vystačiť s prehľadom načasovania zahájenia antikoagulácie po CMP podľa tab. 7.

Infarkt myokardu (IM) a NOAK

V bežnej praxi ambulantného kardiológa, internistu či lekára urgentného príjmu sú podstatné dve klinické situácie v súvislosti s NOAK a IM.

Výkony, ktoré NEVYHNUTNE NEVYŽADUJÚ prerušenie antikoagulačnej liečby

- **Stomatologické zákroky:** extrakcia jedného až troch zubov, paradontálna chirurgia, incízia abscesu, zubné implantácie
- **Oftalmologické zákroky:** zákrok pri katarakte alebo glaukóme
- **Endoskopia bez invazívneho zákroku**
- **Povrchové chirurgické výkony** (napr. incízia abscesu, malé kožné excízie, atď.)
- **Elektrofyziológické vyšetrenie srdca alebo katetrizačná ablácia** okrem komplexných výkonov
- **Rutinná elektívna koronárna/periférna arteriová intervenica** okrem komplexných výkonov
- **Implantácia kardiostimulátora alebo ICD (implantovateľný kardioverter-defibrilátor)** (ak sa nejedná o zložité anatomicke podmienky, napr. pri vrodenej srdcovej chybe)
- **Intramuskulárne injekcie**

Zákroky s NÍZKYM RIZIKOM krvácania (t.j. zriedkavým alebo s minimálnym klinickým významom)

- **Komplexné zubné výkony**
- **Endoskopický zákrok s biopsiou**
- **Malé ortopedické výkony**

Zákroky s VYSOKÝM RIZIKOM krvácania (t.j. častým a/alebo s veľkým klinickým významom)

- **Spinálna alebo epidurálna anestézia, diagnostická lumbálna punkcia**
- **Hrudná chirurgia**
- **Brušná chirurgia**
- **Veľké ortopedické operácie**
- **Extrakorporálna litotrypsia rázovou vlnou (ESWL)**
- **Veľké urologické výkony/biopsia**
- **Komplexné endoskopické výkony** (mnohopočetná polypektómia, ERCP so sfinkterotómiou)
- **Kardiochirurgia**
- **Periférna artériová revaskularizácia** (operácia aneuryzmy aorty, cievny bypass)
- **Komplexné invazívne kardiologické intervencie**
- **Neurochirurgia**

Tab. 4. Klasifikácia elektívnych chirurgických výkonov podľa krvácaného rizika [4].

1. Ako zaliečiť pacienta s akútnym infarkt myokardu?

2. Ako dlho má trvať tripletná terapia (TAT) či duálna antitrombotická terapia (DAT) po IM?

Odpoveď na otázku 1 je jednoduchá. Pri STEMI zaliečime nasycovacími dávkami kyselinou acetylsalicylovou (ASA) + inhibítory P2Y₁₂ vrátane nefrakcionovaného heparínu (UFH), bez ohľadu na čas podania NOAK [1].

Pri NSTEMI nasycujeme ASA + UFH v prípade urgentnej koronarografie do

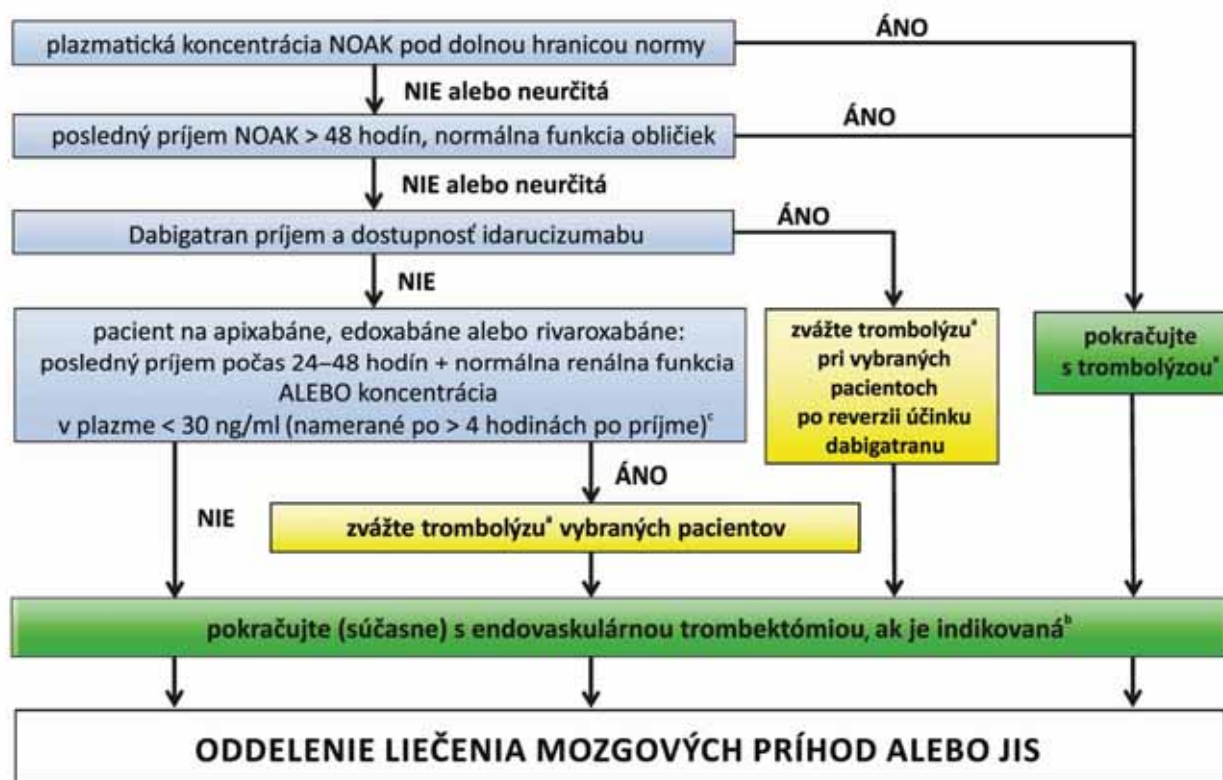
24 hod., v ostatných prípadoch snaha o prechod NOAK na LMWH a DAPT do doby koronarografického vyšetrenia [2].

V otázke 2 musíme dať na misku váh is-chemické a krvácané riziko a podľa toho volíme tripletnú antitrombotickú terapiu po dobu 1 mesiaca, event. 1 týždňa. Podrobnejšiu charakteristiku viď tab. 8. Čo sa týka dávkovania NOAK po akútnom koronárnom syndróme (AKS) či elektívnej perkutánnej koronárnej intervencie (PKI) v triple terapii a duálnej antitrombotickej terapii (NOAK + P2Y₁₂),

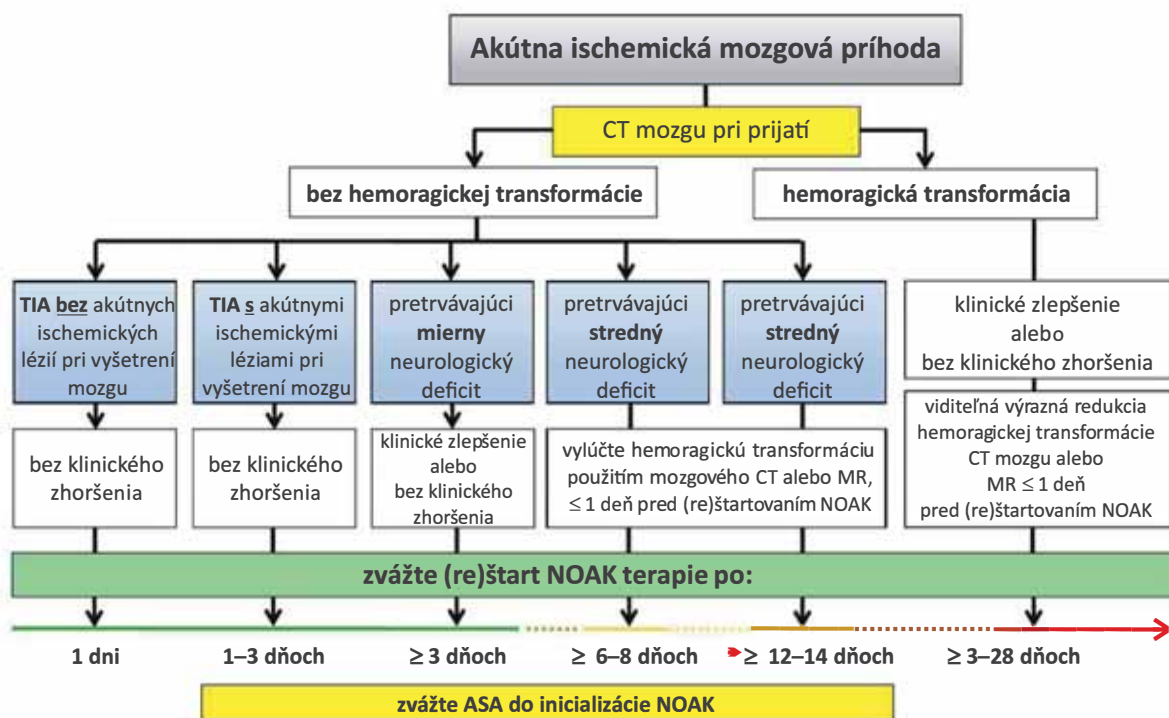
	Dabigatran		Apaxibán – edoxabán – rivaroxabán	
	Zanedbateľné riziko krvácania/alebo možnosť adekvátnej lokálnej hemostázy: vykonajte výkon pri najnižšej koncentrácii lieku v krvi (napríklad 12 hodín alebo 24 hodín po poslednom podaní)			
	Nízke riziko	Vysoké riziko	Nízke riziko	Vysoké riziko
CrCl ≥ 80 mL/min	≥24 h	≥48 h	≥24 h	≥48 h
CrCl 50–79 mL/min	≥36 h	≥72 h	≥24 h	≥48 h
CrCl 30–49 mL/min	≥48 h	≥96 h	≥24 h	≥48 h
CrCl 15–29 mL/min	neindikované	neindikované	≥36 h	≥48 h
CrCl < 15 mL/min bez				
oficiálnej indikácie k použitiu				
bez premostenia s LMWH/UFH				
Obnovte plnú dávku NOAK ≥ 24h po intervenciách s nízkym rizikom krvácania a 48 (72)h po intervenciách s vysokým rizikom krvácania				

Tab. 5. Načasovanie poslednej dávky NOAK pred elektívnou intervenciou.

CrCl: clearance kreatinínu, NOAK: non-vitamin K dependentné antikoagulanty, UFH: nefrakcionovaný heparín, LMWH: nízkomolekulárny heparín.

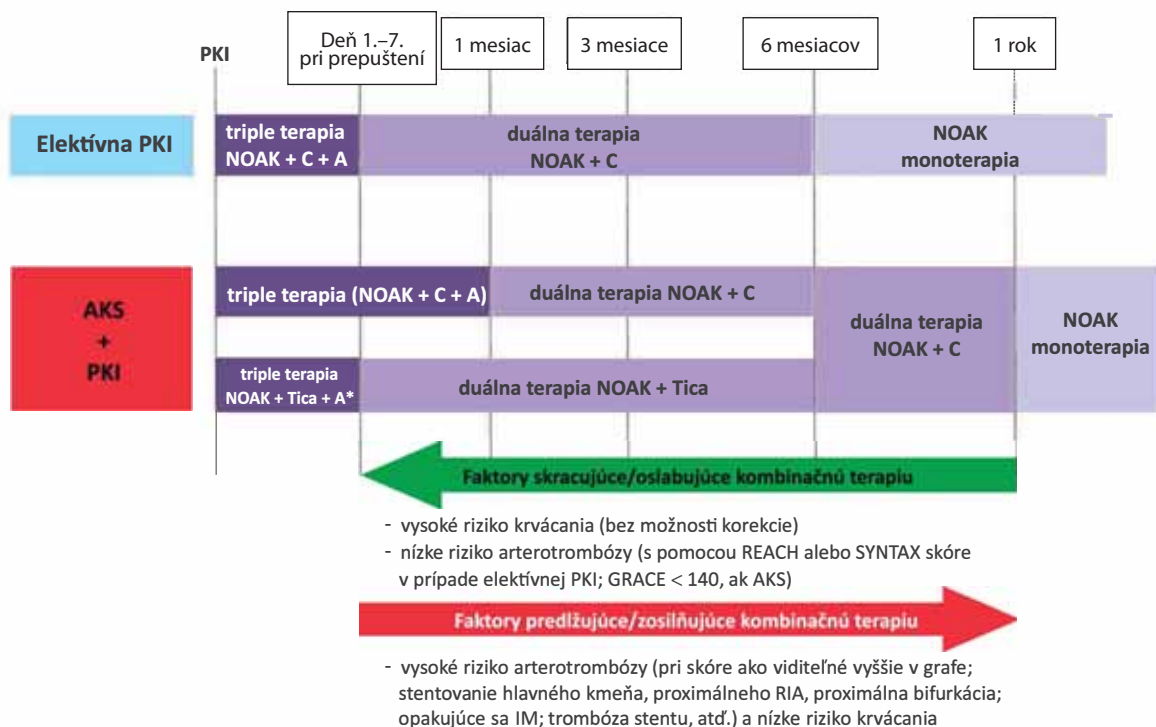
**Tab. 6. Akútny manažment akútnej ischemickej mozgovej príhody s relevantným deficitom u pacientov na NOAK.**

a) Systémová trombolýza, iba ak je indikovaná a nie sú iné kontraindikácie intravenózne aplikácie. b) Endovaskulárna trombektómia, ak je oklúzia cieľovej cievy a procedúra je indikovaná. c) Podľa dohody expertov. (CT: počítačová tomografia, MR: magnetická rezonancia, NOAK: non-vitamin K dependentné antikoagulanty, TIA: tranzitorná ischemická ataka, ASA: kyselina acetylsalicylová).



Tab. 7. Reiniciácia antikoagulačnej terapie po TIA/CMP – založená na dohode expertov [4].

CT: počítačová tomografia, MR: magnetická rezonancia, NOAK: non-vitamin K dependentné antikoagulanty, TIA: transientná ischemická ataka, ASA: kyselina acetylsalicylová.



Tab. 8. Antikoagulačná terapia po elektívnej PKI alebo AKS u pacientov s fibriláciou predsiení.

A: aspirín 1 × 75–100 mg, C: clopidogrel 1 × 75 mg, Tica: ticagrelol 2 × 90mg, AKS: akútny koronárny syndróm, NOAK: non-vitamin K dependentné antikoagulanty, PKI: perkutánna koronárna intervencia, PPI: inhibítory protónovej pumpy, AF: fibrilácia predsiení, IM: infarkt myokardu, RIA: ramus interventricularis anterior [9,10].

máme postupovať podľa platných kritérií redukcie dávky NOAK podľa súhrnu charakteristických vlastností lieku (SPC), pričom odporúčania ESC pre fibriláciu predsiení z roku 2020 pripúšťajú možnosť redukcie rivaroxabánu a dabigatranu pri vysokom krvácanom riziku pacienta (HAS-BLED ≥ 3) [1]. EHRA praktický sprievodca použitia NOAK pri FiP pripúšťa aj redukciu rivaroxabánu na 15 mg, event. 10 mg pri CrCl 30–49 ml/min, avšak dáta k tejto redukcii nie sú sufficientné [4]. Tikagrelol spomínaný v krátkodobej triple terapii a následnej duálnej terapii NOAK + tikagrelol podľa EHRA nateraz nemá oporu v slovenských indikačných obmedzeniach, preto túto alternatívu nemôžeme používať.

ZÁVER

Prítomnosť NOAKov v terapeutickom armamentáriu kardiológa a internistu výrazne uľahčila život pacientom, ale aj lekárom. Podmienkou pri výbere NOAK je však zohľadnenie nielen ischemického a krvácaného rizika, ale aj komorbidít pacienta, komedikácie a prítomnosti klinických situácií, ktoré ovplyvňujú výber molekuly, dávku aj následný manažment antikoagulačnej liečby. Práve mobilné aplikácie s prehľadnými algoritmami a medicínske kalkulačky sú ná-

strojmi, ktoré napomáhajú individualizovať antikoagulačnú terapiu NOAK podľa najnovších odporúčaní. Veríme, že ich prehľad v tejto práci bude nápo-mocný k rýchlemu rozhodovaniu v našich preťažených ambulanciách pre benefit a bezpečnosť našich pacientov.

Literatúra

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): the Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021; 42(5): 373–498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
2. Collet JP, Thiele H, Barbato E et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2021; 42(14): 1289–1367. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa575.
3. Zoznam kategorizovaných liekov za obdobie 1. 1. 2022–3. 12. 2022 Článok B – Indikačné obmedzenia. 2021 [online]. Available from: <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202201>.
4. Steffel J, Collins R, Antz M et al. 2021 European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Europace* 2021; 23(10): 1612–1676. doi: 10.1093/europace/euab065.
5. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365(11): 981–992. doi: 10.1056/NEJMoa1107039.

rillation. *N Engl J Med* 2011; 365(11): 981–992. doi: 10.1056/NEJMoa1107039.

6. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361(12): 1139–1151. doi: 10.1056/NEJMoa0905561.

7. Giugliano RP, Ruff CT, Braumwald W et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369(22): 2093–2104. doi: 10.1056/NEJMoa1310907.

8. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365(10): 883–891. doi: 10.1056/NEJMoa1009638.

9. Lopes RD, Heizer G, Aronson R et al. Antithrombotic therapy after acute coronary syndromes or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2019; 380(16): 1509–1524. doi: 10.1056/NEJMoa1817083.

10. Knuuti J, Wijns W, Saraste A et al. 2019 ESC Guidelines for diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020; 41(3): 407–477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.

Autorka článku nedeklarovala konflikt záujmov s výnimkou nasledujúcich skutočností: participácia na klinických štúdiách/firemnom grante spoločnosti Amgen Slovakia s.r.o., prednášajúci pre spoločnosť Bayer, spol. s r.o.

MUDr. Lenka Horániová

Kardiocentrum Nitra
lenkahoraniova@gmail.com

Využitie neinvazívnej diagnostiky pri pacientoch v riziku metabolicky asociovannej tukovej choroby pečene

M. Rác

Súhrn

Nový názov najčastejšieho ochorenia pečene postihujúceho takmer miliardu ľudí je vyjadrením snahy o definovanie metabolickej povahy nealkoholovej metabolickej tukovej choroby pečene (metabolic associated fatty liver disease – MAFLD). Definícia je vyjadrením metabolickej poruchy. Jej kritériá zahŕňajú dôkaz pečenej steatózy a jednej z nasledujúcich podmienok: nadváha alebo obezita, diabetes mellitus 2. typu (DM2T) alebo dôkaz metabolickej dysregulácie napriek normálnej váhe. MAFLD posúva toto časté ochorenie späť do medicínskej reality a bližšie k patofyziologickému fundamentu, ktorým je inzulínová rezistencia. MAFLD predstavuje pečennú manifestáciu metabolického syndrómu a globálne reprezentuje najčastejšie chronické ochorenie pečene. Alterácia a dysregulácia príjmu, tvorby, spracovania, oxidácie a využitia mastných kyselín predstavuje základný krok pri vzniku MAFLD. V prípade poškodenia pečene nekroinflammáciou ide o progresívnu formu ochorenia – nealkoholovú steatohepatitídu (NASH) s rizikom fibrogenézy, ktorá vedie k cirhóze a jej komplikáciám. Jednoznačnú diferenciáciu jednoduchšej steatózy (NAFL) od steatohepatitídy (NASH) poskytuje biopsia pečene. Štádium pečenej fibrózy je najzávažnejší prognostický ukazovateľ. V diagnostike steatózy a fibrózy aktuálne preferenčne využívame sekvenčné radenie neinvazívnych testov a metodík založených na antropometrických údajoch a biomarkeroch. Prítomnosť pokročilej pečenej fibrózy identifikuje rizikových pacientov vyžadujúcich intenzívny diagnostický a terapeutický prístup.

Kľúčové slová

MAFLD – NASH – obezita – tuková choroba pečene – fibróza

Summary

Use of non-invasive diagnostics in patients at risk of metabolic associated fatty liver disease. The new name for the most common liver disease, which affects almost a billion people, is a representation of the effort to define the metabolic nature of non-alcoholic metabolic fatty liver disease (metabolic associated fatty liver disease – MAFLD). This definition is an expression of a metabolic disorder. Its criteria include evidence of hepatic steatosis and one of the following conditions: excess body weight or obesity, type 2 diabetes mellitus (T2DM) or evidence of metabolic dysregulation despite normal weight. MAFLD returns this common condition back into the medical reality and closer to the pathophysiological foundation – the insulin resistance. MAFLD is the liver manifestation of the metabolic syndrome and is the most common chronic liver disease globally. Alteration and dysregulation of fatty acid supply, production, processing, oxidation and utilization is a fundamental step in the development of MAFLD. In case of liver damage by necroinflammation, it is a progressive form of the disease – non-alcoholic steatohepatitis (NASH) with the risk of fibrogenesis, which leads to cirrhosis and its complications. Liver biopsy provides a clear differentiation of simple steatosis (NAFL) from steatohepatitis (NASH). The liver fibrosis stage is the most serious prognostic indicator. In the diagnosis of steatosis and fibrosis, we currently prefer the use of sequential non-invasive tests and methodologies based on anthropometric data and biomarkers. The presence of advanced liver fibrosis identifies at-risk patients requiring an intensive diagnostic and therapeutic approach.

Key words

MAFLD – NASH – obesity – fatty liver disease – fibrosis

ÚVOD

Zaužívaný názov nealkoholová tuková choroba pečene/steatohepatitída (NAFLD/NASH) používajú patológovia a klinici už dlhé desaťročia, lebo NAFLD oplýva mnohými histopatologickými znakmi, ktoré pripomínali alkoholovú chorobu pečene (ALD) [1].

Ochorenie definovali charakteristické histologické znaky pri neprítomnosti vý-

znamného príjmu alkoholu. Medzi spoločné znaky spájajúce tieto rozdielne ochorenia patria histologické vlastnosti v zmysle steatózy, steatohepatitídy, fibrózy a Malloryho teliesok. Ostatné klinické a laboratórne aspekty sa odlišujú diametrálne. Prvý popis vzťahu NAFLD a DM2T sa datuje do roku 1970 [2]. Vtedy Beringer a Thaler popísali histopatologické zmeny na pečeni u pacientov

s diabetom. Potvrdili, že steatóza pečene sa vyskytla u 75 % diabetikov 2. typu a až 2,6 % z nich malo pečennú cirhózu. Prvý raz pojem NASH použili Ludwig et al roku 1980, keď potvrdili u obéznych diabetikov nekroinflamačné zmeny parenchýmu pečene [1]. Asociácia týchto dvoch patologických stavov sa v nasledujúcich dekádach nebrala do úvahy. Vedci nevedeli objasniť, ako pri nealko-

holovej tukovej chorobe pečene vzniká v pečeni zápal. Až Day a James priniesli teóriu dvoch úderov, v ktorej predpokladali, že oxidatívny stres bez ohľadu na pôvod je spúšťačom nekroinflamačných zmien v parenchýme [3]. Inzulínovú rezistenciu priniesli do hry Marchesini et al. V prelomovej práci popísali spojitosť medzi NAFLD a inzulínovou rezistenciou za pomoci HOMA (homeostasis model assessment) [4]. Svojou prácou dokázali, že pacienti s NAFLD majú hepatálnu inzulínovú rezistenciu. Táto práca tvorí substrát tvrdenia, že NAFLD sa musí považovať za prejav metabolického syndrómu [5]. Nová definícia ochorenia MAFLD je vyjadrením metabolickej poruchy. Jej diagnostické kritériá zahŕňajú dôkaz pečenej steatózy a jednej z nasledujúcich podmienok: nadváha alebo obezita, diabetes mellitus 2. typu (DM2T) alebo dôkaz metabolickej dysregulácie napriek normálnej váhe. Hlavný patofyziologický mechanizmus v rozvoji a progresii MAFLD je alterácia metabolizmu glukózy, lipidov pri poruche sekrécie inzulínu a inzulínovej rezistencii, čo vysvetľuje blízku spojitosť oboch ochorení.

EPIDEMIOLOGIA

MAFLD je ochorením s rastúcou prevalenciou. Nakoľko postihuje odhadom miliardu ľudí, dopady sú nielen zdravotnícke, ale aj sociálne a ekonomické. Obavu vzbudzuje najmä neustále sa zvyšujúci počet postihnutých detí a adolescentov. Tento fakt v súvislosti s pečenej, kardiovaskulárnymi a onkologickými následkami bude predstavovať enormnú záťaž do budúcnosti pre zdravotný systém [6,7]. So vzostupom prevalence obezity, DM2T (diabetes) a nárastom počtu komponentov MS narastá priamoúmerne aj prevalencia MAFLD. Prevalencia je cca 2-násobne vyššia u mužov. Prevalencia v bežnej populácii sa vyskytuje na úrovni cca 30–35 % [8], u pacientov s DM2T je prítomná až v 70 %. Rovnako zvýšená je aj u obéznych pacientov. Postihnutí majú recipročne zvýšené riziko vzniku DM2T. Prevalencia NASH dosahuje v rozvinu-

tých krajinách približne 2–6 % [9]. Diabetes, obezita a dyslipidémia sú principiálne faktory spájané s MAFLD, ktorá sa považuje za pečenej expresiu metabolického syndrómu. MAFLD predstavuje proporčne významnú príčinu pečenej cirhózy a jej komplikácií, vrátane zlyhávania pečene a vzniku hepatocelulárneho karcinómu. Mortalita pacientov s MAFLD je oproti bežnej populácii významne vyššia [10]. Najčastejšími príčinami mortality sú kardiovaskulárne ochorenia, neoplázie a na treťom mieste pečenej komplikácie.

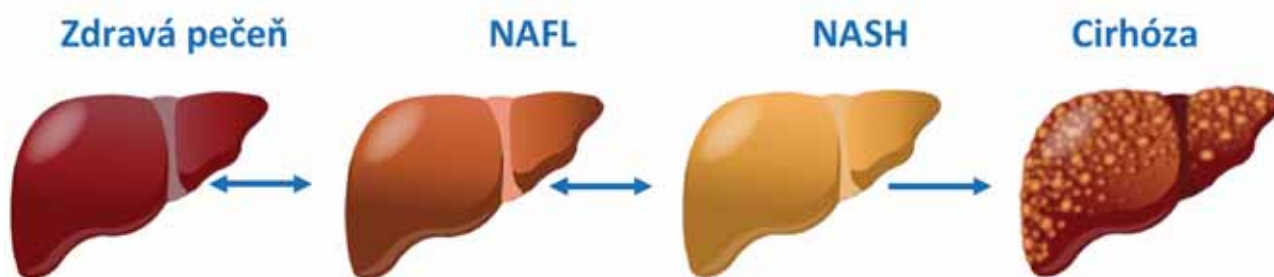
PATOGENÉZA MAFLD

Patogenetickým faktorom spájajúcim obezitu, DM2T, artériovú hypertenziu (AH), dyslipidémiu (DLP) a endotelovú dysfunkciu s MAFLD je inzulínová rezistencia (IR). Alterovaný metabolizmus glycidov, lipidov a inzulínová rezistencia a sekrécia sú spoločným menovateľom MAFLD a DM2T. IR je prítomná nielen v pečeni (hepatálna IR), ale aj v tukovom tkanive a svalu. V jej dôsledku dochádza k nedostatočnej supresii hepatálnej tvorby glukózy a k lipolýze v tukovom tkanive, ktoré vedú k zvýšenej koncentrácii glukózy nalačno a voľných mastných kyselín (FFA), čím priamo zvyšujú riziko DM2T. Základným patologickým procesom pri vzniku MAFLD je akumulácia tuku v parenchýme pečene. Patogenéza tohto procesu je multifaktoriálna, pozostáva zo synergisticky pôsobiacej externých environmentálnych, genetických a behaviorálnych faktorov. Hlavné faktory prispievajúce k rozvoju ochorenia sú kaloricky výdatná strava, sedavý spôsob života a pohybová inaktivita, genetické faktory, endotoxémia z mikrobiómu tráviaceho traktu [11]. Obezita, inzulínová rezistencia a zápalové procesy v parenchýme pečene sú generované a podporované toxickými faktormi uvoľňovanými z gastrointestinálneho traktu. Nezastupiteľná je primárna úloha genetických faktorov. Známe sú genetické polymorfizmy spájané so zvýšeným rizikom progresie NASH a vzniku hepatocelulárneho karcinómu [12]. Pacienti postihnutí MAFLD a NASH majú

vyššiu mieru inzulínovej rezistencie (IR) než pacienti bez tohto ochorenia, a to aj v tom prípade, ak netrpia obezitou či DM2T [13].

PRIRODZENÝ VÝVOJ NAFLD

MAFLD/NAFLD je definovaná prítomnosťou pečenej steatózy vo > 5 % hepatocytov zistených histologickou analýzou, eventuálne vyšetrením frakcie tuku magnetickou rezonanciou (NMR). MAFLD zahŕňa dve odlišne sa správajúce klinické jednotky s rozdielnou prognózou: pečenej steatózu (NAFL) a nealkoholovú steatohepatitídu (NASH). Jej široké klinické spektrum sa kryje s rôznym stupňom závažnosti ochorenia: pečenej fibrózou, cirhózou a hepatocelulárnym karcinómom [14]. Biologické správanie a vývoj MAFLD máva významný individuálny genetický a životným prostredím podmienený priebeh. Jednoduchá steatóza (NAFL) predstavuje pomerne stabilné ochorenie. Naopak, NASH reprezentuje agresívnejšiu formu s tendenciou k rýchlejšej progresii a vyše 10-násobným nárastom celkovej mortality [15]. Väčšina pacientov má v čase stanovenia diagnózy MAFLD „iba“ jednoduchú steatózu (NAFL). Relatívne početná skupina pacientov však bude progredovať do pokročilej pečenej choroby cez NASH, fibrózu, cirhózu a nezriedka do vzniku hepatocelulárneho karcinómu (HCC). K progresii NAFL do NASH dochádza u 44 % pacientov, v 37 % dochádza k rozvoju fibrózy pečene, približne 22 % pacientov bude mať pokročilú fibrózu [16]. Obsah tuku v pečeni klesá s progresiou ochorenia a rastúcim štádiom fibrózy. Z tohto dôvodu pri pokročilých formách môže byť NASH poddiagnostikovaná. Až 75 % kryptogénnych cirhóz pečene pripadá na nediagnostikovanú NASH. Faktory zvyšujúce riziko progresie choroby sú vek nad 45 rokov, DM2T, obezita, AH, hyperferitinémia [16]. Pacienti s DM2T majú vyše dvojnásobné riziko vzniku komplikácií pečenej choroby (cirhóza, zlyhávanie pečene, varikózne krvácanie, transplantácia pečene, HCC) oproti ne-diabetikom (obr. 1).



Obr. 1. Prirodzený vývoj ochorenia [26].

PATOFYZIOLOGICKÉ A KLINICKÉ SÚVISLOSTI

Pacienti s MAFLD majú prítomné mnohé rizikové faktory asociované s KV ochoreniami. Pri patologickej akumulácii lipidov dochádza v pečeni v dôsledku série patologických dejov k rozvoju IR, dysglykémie s nárastom rozvoja DM2T a aterogénnej dyslipidémie (aDLP). Na jednej strane môžeme MAFLD považovať za marker adipozity a IR, na strane druhej kompenzátna hyperinzulinémia a zvýšený prísun prekursorov lipidov mení pečeň na továreň produkujúcu tuky. Pečeň postihnutá tukovou chorobou produkuje množstvo prozápalových a proaterogénnych cytokínov, koagulačných faktorov a adhézných molekúl, ktoré sú priamo zapojené do patogenézy rozvoja endotelovej dysfunkcie. MAFLD sa spája so zvýšením koronárneho kalciového skóre [17], sprevádzajú ju včasné morfológické a funkčné zmeny ľavej komory (ĽK) srdca, diastolická dysfunkcia, dysrhythmie a porucha metabolizmu myokardu. Prevalencia koronárnej aterosklerotickej choroby, cerebrovaskulárnej ako aj periférnej cievnej choroby sa pri MAFLD významne zvyšuje nezávisle od tradičných rizikových faktorov [18].

Hlavnou príčinou ektoptickej depozície lipidov v pečeni je pozitívna energetická bilancia s presmerovaním ukladania tuku do viscerálnych oblastí. Pečeň predstavuje kľúčové miesto účinku inzulínu, je miestom endogénnej syntézy glukózy, riadiacim centrom a miestom

metabolizmu lipidov a v neposlednom rade aj miestom degradácie inzulínu. IR spojená so zníženou senzitivitou na inzulín spôsobuje deficit schopnosti inzulínu suprimovať glykolyzu a stimulovať elimináciu glukózy na periférii. Na prekonanie IR a zachovanie normálnej metabolickej funkcie má slúžiť kompenzačná hyperinzulinémia. Pečeň secernuje inzulínu podobný rastový faktor 1 (insulin-like growth factor 1 – IGF1), ktorý je jedným z najpotentnejších aktivátorov bunkovej proliferácie cestou Akt/PKB (proteínkináza B) a silným inhibítorom apoptózy. Hyperinzulinémia vedie k patologickým dejom, ktoré sa priamo podieľajú na inhibícii apoptózy a zvýšení mitogenézy [19].

Tukové tkanivo nepredstavuje len pasívnu zásobáreň energie, ale aj hormonálne aktívny orgán. Secernuje množstvo adipocytokínov a ďalších hormónov so širokým spektrom fyziologických efektov. Adipocytokíny, medzi ktoré patria TNF α , rezistín, leptín, adiponektín, účinkujú na lokálnej (autokrinnej/parakrinnej) a systémovej (endokrinnej) úrovni. Zhoršením IR vedú k inhibícii apoptózy, k zvýšeniu bunkovej proliferácie a angiogenézy. V tukovom tkanive dochádza k expresii molekúl s priamym efektom na metabolismus pečenej buniek, napr. VEGF (faktor rastu cievneho endotelu – vascular endothelial growth factor), ktorý stimuluje expresiu prozápalových a proonkogénnych proteínov TNF α , IL6. Zvýšené uvoľňovanie voľných mastných kyselín (VMK) z tukov

vého tkaniva za stavu porušenej inzulínovej senzitivity vedie k progresívnemu poškodeniu pečene. Lipotoxicita predstavuje významný faktor vzniku dysfunkcie hepatocytu, s poškodením a apoptózou pečenej buniek (lipoapoptóza). K apoptóze dochádza cez „receptory smrti“ cestou mitochondriálno-lyzozomového poškodenia alebo poškodením endoplazmatického retikula. Perpetuáciou reparačných a regeneračných dejov pri pokračujúcom zápalovom poškodení parenchýmu pečene dochádza k rozvoju a progresii NASH, pečenej fibrózy, cirhózy a nezriedka aj k vzniku HCC.

Schopnosť inzulínu inhibovať pečenej glukoneogézu a tvorbu glukózy býva pri MAFLD porušená. Dlhodobé zvýšenie glukoneogenézy vedie k narušenej sekrécii inzulínu B-bunkami a k neadekvátnej sekrécii glukagónu A-bunkami pankreasu. Množstvo tuku v pečeni je zrkadlom pečenej a periférnej IR, býva priamo úmerné glykovanému hemoglobínu (HbA_{1c}) u pacientov s DM2T [20]. Pacient s DM2T má zvýšené riziko progresie tukovej choroby pečene do NASH, pečenej cirhózy a vzniku HCC. V ostatných rokoch pozorujeme významný vzostup incidence HCC. Tento karcinóm môže vzniknúť v steatóze aj pri absencii cirhózy. Mnohé procesy v patogenéze NASH (oxidatívny stres, peroxidácia lipidov, apoptóza, bunková smrť, regeneračné procesy, rastové faktory) sú prokarcinogénne. Proces hepatokarcinogenézy je komplexný a mnohostupňový, prelína sa v ňom

množstvo patologických procesov a onkogénnych dráh. IR vedie k zvýšenému množstvu VMK, ktoré sú spojené so zvýšenou aktivitou prozápalovo pôsobiacich cytokínov, hlavne TNF α , IL6, leptínu a rezistínu. Naopak, znížené býva množstvo adiponektínu. Dochádza k aktivácii onkogénneho transkripčného faktora STAT3. IL6 a TNF α sa považujú za kľúčové faktory pri aktivácii proliferácie buniek cestou fosforylácie STAT3. IL6 a TNF α predstavujú prienik v rovine chronickej zápalovej choroby pečene a posilňovania tumorigenézy. Hyperinzulinémia vedie k zvýšenej produkcii IGF1, peptidického hormónu, ktorý stimuluje rast v zmysle proliferácie buniek a vedie k inhibícii apoptotických procesov v pečeni. Inzulín aktivuje IRS1 (insulin receptor substrate 1), ktorý je kľúčovým krokom v cytokínovej signálnej dráhe. Oxidatívny stres na jednej strane podporuje tumorigenézu akceleráciou steatózy, zápalového procesu, bunkovej proliferácie a na strane druhej podporuje priamo karcinogénu vznikom mutácií. Niektoré produkty peroxidácie lipidov majú priamy vplyv na vznik mutácie supresorového génu *TP53* (tumor protein 53) [21]. Podobne ako gén *TP53*, tak aj ďalší nádorový supresorový gén *PTEN* hrajú významnú úlohu v rozvoji poškodenia pečene so vznikom HCC. Hepatokarcinogéza v teréne NASH je podmienená aj zvýšenou aktivitou NF κ B (nukleárny faktor kappa B), ktorý je faktorom regulácie zápalovej a imunitnej odpovede. Chronický cyklus neustáleho poškodzovania, bunkovej smrti, regenerácie cez komplex rôznych procesov v konečnom dôsledku vedie k zániku hepatocytov a ku kompenzátornej proliferácii buniek a hepatokarcinogéze. S obezitou, IR, NASH a vznikom HCC sa spája ubikvitárne exprimovaná proteínová kináza JNK1. Pretrvávajúca hyperaktivita JNK1 môže viesť k aberantnej aktivácii génov zodpovedných za proliferáciu hepatocytov [22].

DIAGNOSTIKA MAFLD

Jednoznačnú diferenciáciu jednoduchého steatózy (NAFL) od steatohepatitídy (NASH) poskytuje biopsia pečene.

Dnes využívané skórovacie histologické systémy sa opierajú o hodnotenie stupňa steatózy, aktivity a fibrózy. Pre riziká spojené s biopsiou pečene sa však do popredia dostávajú neinvazívne diagnostické postupy. Neinvazívna diagnostika slúži v primárnej sfére na identifikáciu pacientov s rizikom rozvoja MAFLD, v sekundárnej a terciárnej sfére na identifikáciu rizikových pacientov s nepriaznivou prognózou. Neinvazívne metódy slúžia na monitorovanie progresie/regresie choroby, efektu liečby a v neposlednom rade umožňujú významný pokles počtu pečeneových biopsií.

Prvolíniovou diagnostickou metódou pre MAFLD je ultrasonografické (USG) zobrazenie pečene. Problémom USG diagnostiky je limitovaná senzitivita pri miernom stupni steatózy. Potvrdenie stredného a ťažkého stupňa steatózy však deteguje rovnako spoľahlivo ako výpočtová tomografia (CT). Nadstavbovou diagnostikou môžeme kvantifikovať frakciu tuku v pečeni, čo má využitie aj pri monitoringu efektu liečby. Najpresnejšiu informáciu spomedzi dostupných neinvazívnych metód ponúka zobrazenie magnetickou rezonanciou (MR) a meranie tukovej frakcie pomocou denzity protónov (Proton Density Fat Fraction – PDFF) a magnetická rezonančná spektroskopia (MRS). Technika využívajúca atenuáciu signálu – CAP (Controlled Attenuation Parameter) – spoľahlivo umožňuje kvantifikáciu stupňa steatózy. Avšak pre použitie v primárnej sfére na identifikáciu rizikových jedincov najlepšie poslúžia jednoduché validované skórovacie systémy založené na antropometrických údajoch (BMI, obvod pásu) a vybraných laboratórnych parametroch (GMT, TAG), napr. FLI (Fatty Liver Index).

Diagnostika NASH vyžaduje biopsiu a potvrdenie histologického obrazu steatohepatitídy. Neexistuje validovaný neinvazívny test, ktorý by umožnil jej neinvazívnu diagnostiku.

Fibróza pečene je najzávažnejší prognostický ukazovateľ pri MAFLD. Kore-

luje nielen s hepatálnou mortalitou, ale aj s celkovou mortalitou a mortalitou z iných príčin. Prítomnosť pokročilej pečeneovej fibrózy identifikuje pacientov vyžadujúcich intenzívny diagnostický a terapeutický prístup. Mnohé sérologické markery poskytujú spoľahlivú informáciu potrebnú pre posúdenie stupňa fibrózy pečene v korelácii s histologickým vyšetrením. Akceptovateľnú diagnostickú presnosť ponúkajú mnohé jednoduché skórovacie systémy – NFS (NAFLD Fibrosis Score) a FIB4 (fibrosis 4 calculator), ktoré boli validované v širokej populácii pacientov. NFS, FIB4 a ďalšie (ELF, FibroTest) predikujú celkovú mortalitu, KV mortalitu a hepatálnu mortalitu [23,24]. Ich praktické využitie má slúžiť na vylúčenie pokročilej pečeneovej fibrózy. Zo zobrazovacích techník sa pri určovaní stupňa fibrózy osvedčilo meranie elasticity/tuhosti parenchýmu pečene. Elasticita parenchýmu kopíruje histologický stupeň pečeneovej fibrózy a slúži ako náhradný neinvazívny marker fibrózy. USG-elastografia je široko dostupná neinvazívna metóda stanovenia fibrózy pečene, reflektujúca rozdiely naprieč etiologickým spektrom ochorení pečene. Dnes sa považujú tranzientná elastografia (TELP), shear wave elastografia (pSWE) a dvojdimenzionálna shear wave elastografia (2D-SWE) za porovnateľné v zmysle presnosti a spoľahlivosti určenia stupňa fibrózy. Najpresnejšou metódou je MR-elastografia, nakoľko poskytuje obraz o tuhosti pečene vo forme celopečeneovej mapy (schéma 1).

HEPKALKULAČKA – WWW.HEPKALKULACKA.SK

Pri neustálom náraste prevalencie MAFLD rutinné odosielanie špecialistom-hepatológom nie je predstaviteľné. Preto sa žiada od každého klinika identifikovanie rizikových jedincov s progresívnou formou NASH a v štádiu pokročilej choroby. Nakoľko pre svoje prirodzené negatíva biopsia pečene nepredstavuje riešenie, prichádzajú do úvahy pre svoju jednoduchosť ako vhodná voľba neinvazívne indexy.

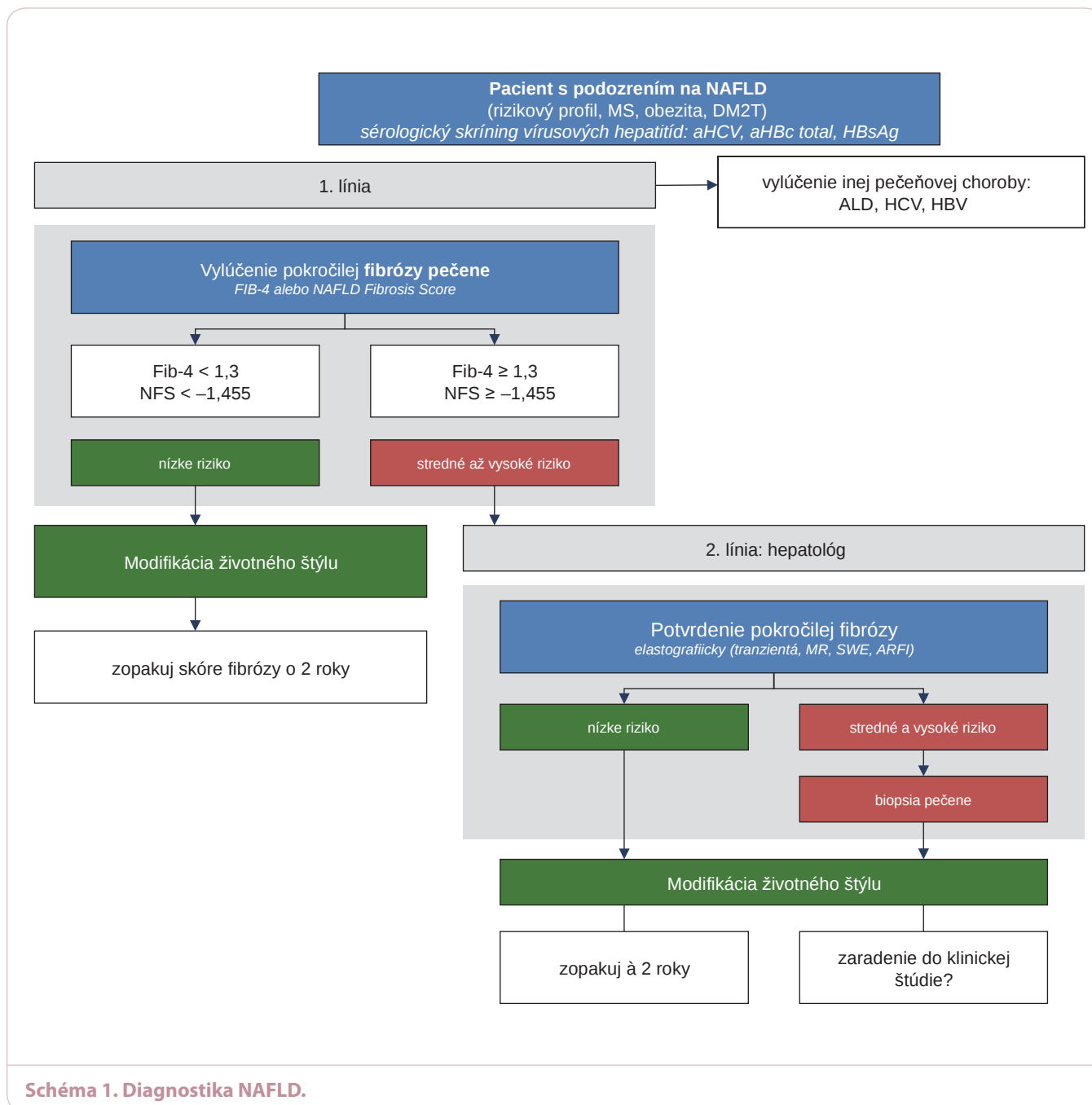


Schéma 1. Diagnostika NAFLD.

Pri skriningu rizikovej populácie podľa odporúčaní EASL (Európskej spoločnosti pre štúdium pečene) sa odporúča pátrať v prvom kroku po prítomnosti steatózy za použitia sonografie a/alebo na základe sérových biomarkerov.

V hepalkulačke ako nástroj na identifikáciu steatózy slúži „Fatty Liver Index“ (FLI). Tento index na základe bežných rutinne meraných premenných v klinickej praxi efektívne posluží na identifikáciu pacientov so steatózou, u ktorých sa od-

porúča realizovať ultrazvukové vyšetrenie na jej potvrdenie. Opiera sa o hodnoty BMI, obvodu pásu, triacylglyceridov a GMT [25].

Ak je preukázateľne prítomná pečňová steatóza, je potrebné pátrať po prítomnosti pečňovej fibrózy a posúdiť jej štádium. Ak je pacient v nízkom riziku pokročilej fibrózy pečene, je potrebné každé dva roky prehodnotiť rizikovosť. Ak sa však nachádza v strednom pásme rizika alebo vo vysokom riziku, odporú-

čanie nabáda k postúpeniu pacienta na špecializované hepatologické pracovisko. V hepalkulačke sa na tento krok využíva FIB-4. Skóre FIB-4 slúži na identifikáciu pacientov s pokročilou pečňovou fibrózou. Jeho diagnostická spoľahlivosť sa dá porovnať s Fibroscanom (Vibration Controlled Transient Elastography). Index FIB-4 predstavuje jednoduchý spôsob, ako odhaliť rizikového pacienta. Deriváciou štyroch jednoduchých parametrov (vek, AST, INR, trom-

bocyty) sa s dobrou spoľahlivosťou a presnosťou oddiferencujú pacienti s miernou a stredne závažnou fibrózou od pacientov s premošujúcou fibrózou a cirhózou pečene.

Na základe neinvazívnych testov a indexov u rizikových pacientov je možné dosiahnuť zmysluplné identifikovanie takých, ktorí budú profitovať zo špecializovanej starostlivosti hepatológa. Identifikácia podielu pacientov s pokročilou fibrózou pečene v populácii postihnutých MAFLD pomôže obmedziť odosielanie špecialistom a zabezpečiť udržateľnosť funkčného ambulantného systému. Nemenej zaujímavo v kontexte MAFLD vyznieva fakt, že neinvazívne biomarkery a indexy sa konzistentne spájajú s početnými komplikáciami metabolického syndrómu a DM2T.

ZÁVER

MAFLD sa spája z 2- až 3-násobným zvýšením rizika vzniku DM2T. Naopak platí, že pacienti s DM2T a obezitou majú najvyššiu prevalenciu ochorenia, vrátane NASH, pečenej fibrózy a cirhózy. Pacienti s MAFLD a DM2T trpia inzulínovou rezistenciou nielen na úrovni pečene, svaly, ale aj tukovej vrstvy. Dysfunkčné tukové tkanivo, IR vedú k zvýšeniu lipolýzy a prispievajú k ektopickej akumulácii tukov, lipotoxicite a poškodeniu hepatocytu. Excesívne množstvo voľných mastných kyselín je dôležitým zdrojom zápalu, oxidatívneho stresu, mitochondriálnej dysfunkcie, porušenej metabolizácie tukov, aktivácie fibrogenézy cestou hviezdových pečenej buniek. Fibróza smerujúca k cirhóze je kľúčom k stratifikácii rizika a je znakom progresívnej formy ochorenia (NASH). Skríning MAFLD v primárnej sfére v ambulancii všeobecných praktických lekárov, internistov, diabetológov a medzi hepatológmi je pri aktuálnej prevalencii čoraz väčším imperatívom.

Je nanajvýš dôležité vzbudiť pozornosť, zvýšiť informovanosť lekárov, špecialistov a tvorcov zdravotnej politiky o rizikách spojených s týmto ochorením, pretože včasná diagnostika a liečba bude jediným spôsobom riešenia hro-

zacej epidémie NASH. Spoločný multidisciplinárny postup bude v boji s následkami jedinou efektívnou stratégiou. Využitie biomarkerov v rámci neinvazívnej diagnostiky predstavuje efektívnu a jednoduchú možnosť na stratifikáciu rizikovosti pacientov s konkrétnym vplyvom na riešenie.

Literatura

1. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB et al. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980; 55(7): 434–438.
2. Beringer A, Thaler H. Relationships between diabetes mellitus and fatty liver. *Dtsch Med Wochenschr* 1970; 95(15): 836–838. doi: 10.1055/s-0028-1108549.
3. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two „hits“? *Gastroenterology* 1998; 114(4): 842–845. doi: 10.1016/s0016-5085(98)70599-2.
4. Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med* 1999; 107(5): 450–455. doi: 10.1016/s0002-9343(99)00271-5.
5. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2001; 50(8): 1844–1850. doi: 10.2337/diabetes.50.8.1844.
6. Sorensen HT, Mellemkjaer L, Jepsen P et al. Risk of cancer in patients hospitalized with fatty liver – a Danish cohort study. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36(4): 356–359. doi: 10.1097/00004836-200304000-00015.
7. Younossi Z, Tacke F, Arrese M et al. Global perspectives on nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2019; 69(6): 2672–2682. doi: 10.1002/hep.30251.
8. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012; 55(6): 2005–2023. doi: 10.1002/hep.25762.
9. McCullough AJ. Pathophysiology of nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40(Suppl 1): S17–S29. doi: 10.1097/01.mcg.0000168645.86658.22.
10. Bhal A, Angulo P, van der Poorten D et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease with advanced fibrosis or cirrhosis: an international collaborative study. *Hepatology* 2011; 54(4): 1208–1216. doi: 10.1002/hep.24491.
11. Valenti L, Romeo S, Nobili V et al. Destined to develop NAFLD? The predictors of fatty liver from birth to adulthood. *J Hepatol* 2016; 65(4): 668–670. doi: 10.1016/j.jhep.2016.06.010.
12. Liu YL, Patman GL, Leathart JB et al. Carriage of the PNPLA3 rs738409 C >G polymorphism confers an increased risk of non-alcoholic fatty liver disease associated hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2014; 61(1): 75–81. doi: 10.1016/j.jhep.2014.02.030.
13. Bugianesi E, Gastaldello A, Vanni E et al. Insulin resistance in non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: sites and mechanisms. *Diabetologia* 2005; 48(4): 634–642. doi: 10.1007/s00125-005-1682-x.
14. McPherson S, Hardy T, Henderson E et al. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management. *J Hepatol* 2015; 62(5): 1148–1155. doi: 10.1016/j.jhep.2014.11.034.
15. Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006; 44(4): 865–873. doi: 10.1002/hep.21327.
16. McPherson S, Hardy T, Henderson E et al. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management. *J Hepatol* 2015; 62(5): 1148–1155. doi: 10.1016/j.jhep.2014.11.034.
17. Sung KC, Wild SH, Kwag HJ et al. Fatty liver, insulin resistance, and features of metabolic syndrome: relationships with coronary artery calcium in 10,153 people. *Diabetes Care* 2012; 35(11): 2359–2364. doi: 10.2337/dc12-0515.
18. Hallsworth K, Hollingsworth KG, Thoma C et al. Cardiac structure and function are altered in adults with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2013; 58(4): 757–762. doi: 10.1016/j.jhep.2012.11.015.
19. Chen HP, Shieh JJ, Chang CC et al. Metformin decreases hepatocellular carcinoma risk in a dose-dependent manner: population-based and in vitro studies. *Gut* 2013; 62(4): 606–615. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301708.
20. Ryysy L, Häkkinen AM, Goto T et al. Hepatic fat content and insulin action on free fatty acids and glucose metabolism rather than insulin absorption are associated with insulin requirements during insulin therapy in type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2000; 49(5): 749–758. doi: 10.2337/diabetes.49.5.749.
21. El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology* 2007; 132(7): 2557–2576. doi: 10.1053/j.gastro.2007.04.061.
22. Singh S, Singh PP, Singh AG et al. Statins are associated with a reduced risk of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2013; 144(2): 323–332. doi: 10.1053/j.gastro.2012.10.005.
23. Treeprasertsuk S, Björnsson E, Enders F et al. NAFLD fibrosis score: a prognostic predictor for mortality and liver complications

among NAFLD patients. World J Gastroenterol 2013; 19(8): 1219–1229. doi: 10.3748/wjg.v19.i8.1219.

24. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. Comparison with liver biopsy and fibrotest. Hepatology 2007; 46(1): 32–36. doi: 10.1002/hep.21669.

25. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L et al. The fatty liver index: a simple and accurate predictor of he-

patic steatosis in the general population. BMC Gastroenterol 2006; 6: 33. doi: 10.1186/1471-230X-6-33.

26. Vranová V. Léčba chronických zánětů jater se zaměřením na nealkoholickou steatohepatitidu. Súč Klin Pr 2021; 1: 35–40.

Autor článku nedeclaroval konflikt záujmov s výnimkou nasledujúcich skutočností: participácia na klinických štúdiách spoločnosti PFIZER LUXEMBOURG SARL, o.z., prednášajúci/konzultant pre spoločnosti

Wörwag Pharma Slovensko s.r.o., Gilead Sciences Slovakia s.r.o., Abbvie s.r.o., PRO.MED.CS.

prim. MUDr. Marek Rác, PhD.

Interná klinika
FN Nitra
marekrac@fnnitra.sk

GARANTOVANÝ AUTODIDAKTICKÝ TEST

s akreditáciou SLK

Garantovaný autodidaktický test je oficiálna vzdelávacia aktivita. Akreditačná rada Slovenskej lekárskej komory udeľuje až 2 kredity za jeden test.

Trvanie vzdelávacej aktivity „autodidaktický test“:

- Testy distribuované prostredníctvom časopisu *Súčasná klinická prax* 2022/2 (ISSN 1214-7036) možno riešiť **od 14. mája 2022 do 31. augusta 2022.**
- **Pridelené kredity** budú úspešným riešiteľom registrovaným v SLK pripísané podľa zoznamu riešiteľov do 31. 10. 2022. **Na pripísanie je nevyhnutné presne uviesť meno lekára a ID na návratku.**
- Certifikáty s udeleným počtom kreditov budú ostatným riešiteľom zaslané do **30. novembra 2022.**

Ohodnotenie testu:

- 91–100% úspešnosť riešenia 2 kredity
- 80–90% úspešnosť riešenia 1 kredit
- menej ako 80% úspešnosť riešenia 0 kreditov

Informácia pre lekárnika

Na základe platných pokynov Slovenskej lekárskej komory je test možné vyplniť len elektronicky na stránke education.adcc.sk pod názvom *Súčasná klinická prax* 2022/1. V prípade, ak autodidaktický test na internete riešite po prvý raz, je potrebné sa na začiatku zaregistrovať. Akékoľvek otázky konzultujte na adrese info@pharminfo.sk.

Autodidaktický test je možné riešiť od 14. 5. 2022 do 10. 7. 2022. Potvrdenie o úspešnom absolvovaní testu Vám bude zaslané automaticky na Vami zadanú e-mailovú adresu.

Informácia pre lekára

Testové otázky k článkom zverejneným v časopise SÚČASNÁ KLINICKÁ PRAX 2022/1
Označte správnu odpoveď!

1. V prípade akútnej ischemickej mozgovej príhody s relevantným deficitom u pacientov s liečbou NOAK sa trombolýza:

- a) nemôže podať nikdy
- b) môže sa podať, ak posledný príjem NOAK bol > 48 hodín a zároveň je funkcia obličiek normálna
- c) nemôže sa podať, ak pacient s normálnou funkciou obličiek dostáva apixabán, edoxabán alebo rivaroxabán a od posledného príjmu NOAK uplynulo 24–48 hodín
- d) môže sa podať, ale vždy je nutné podať idarucizumab

2. Dávku apixabánu je nutné redukovať na 2,5 mg 2-krát denne:

- a) ak dve podmienky z troch sú splnené: váha ≤ 60 kg, vek ≥ 80 rokov, kreatinín v sére ≥ 133 μmol/l (1,5 mg/dl) alebo ak CrCl je 15–29 ml/min
- b) ak je váha ≤ 60 kg alebo CrCl 15–49 ml/min alebo prebieha konkomitantná terapia so silným P-Gp inhibítorom

- c) ak je CrCl ≤ 15–49 ml/min
- d) ak je vek ≥ 80 rokov, prítomná konkomitantná liečba verapamilom, zvýšené riziko krvácania z gastrointestinálneho traktu

3. Reiniciácia antikoagulačnej terapie po CMP s pretrvávajúcim miernym neurologickým deficitom, ale s klinickým zlepšením, je možná po:

- a) > 3 dňoch
- b) ≥ 6–8 dňoch
- c) 1–3 dňoch
- d) už po 1 dni

4. Mozog pacientov s AD (Alzheimerova choroba) je v stave inzulínovej rezistencie a rozvrátenej energetickej homeostázy. Aj preto sa v súčasnosti hovorí o AD ako o:

- a) nervovej inzulínovej rezistencii
- b) ochorenia diabetes mellitus 3. typu
- c) cukrovke
- d) mozgovej hmle

5. Inzulín je syntetizovaný aj v mozgu:

- a) nie, len v pankrease

- b) len v mozgovom kmeni
- c) áno, malé množstvo z celkového inzulínu sa syntetizuje v mozgu
- d) v mozgu nie, ale v ostatných štruktúrach CNS

6. Možno AD považovať za:

- a) neurodegeneratívne ochorenie, neuroendokrinné ochorenie, neurometabolické ochorenie a inzulínopatiu
- b) infekčné ochorenie
- c) priónové ochorenie
- d) dedičné demyelinizačné ochorenie s nástupom vo vyššom veku

7. Ktorá signálna dráha a ktorý signálny uzol sú kľúčové pre „vnímanie“ a funkciu inzulínu v bunke:

- a) PDE3b – PKA; PKA signálny uzol
- b) G-proteín – adenylátcykláza – PKA; PKA signálny uzol
- c) PKB – GSK3; GSK3 signálny uzol
- d) IR – PI3K – PDK1 – Akt/PKB; Akt/PKB signálny uzol

8. Aké preventívne opatrenia s cieľom minimalizovať pravdepodobnosť nástupu AD vo vyššom veku môžeme odporučiť už dnes pacientom v produktívnom veku:

- a) opatrenia identické ako v prevencii DMT2, inzulínovej rezistencie, obezity a kardio-vaskulárnych ochorení
- b) vytrvalostný beh
- c) hladovku
- d) transplantáciu črevného mikrobiómu, nízkokalorickú diétu, vysoký príjem vlákniny a suplementáciu železa a mangánu

9. Ako sa volajú bunky, ktoré sa podieľajú na stavbe HEB (hemato-encefalická bariéra) v mozgu a sú potenciálnym terapeutickým cieľom pre liečbu AD:

- a) Cajalove bunky
- b) pericyty (Rougetove bunky)
- c) mikroglie
- d) Purkyňove bunky

10. Nedostatek vitamínu B₁₂ sa môže prejavovať:

- a) perniciózní anemií
- b) depresí a demencií
- c) paresteziemi na dolných končatinách, podobnými diabetické neuropatii
- d) všetky odpovedi jsou správné

11. Mezi skupiny ohrožené projevy nedostatku B₁₂ nepatří:

- a) senioři
- b) mladí vegetariáni
- c) pacienti s onemocněním ledvin
- d) diabetici léčení metforminem

12. Jaká farmakokinetika jsou známa pro perorálně podaný vitamin B₁₂:

- a) pasivní
- b) aktivní
- c) pasivní i aktivní
- d) aktivní, pomocí holotranskobalaminu

13. Jaké maximální jednorázové množství je možno absorbovat pomocí IF:

- a) maximálně 1,5 µg
- b) maximálně 1,5 mg
- c) maximálně 1,5 g
- d) minimálně 1,5 mg

14. Jaká dávka pro perorální podání je dostatečná pro efektivní aktivaci pasivního transportu:

- a) 400 µg p.o.
- b) 100 µg p.o.
- c) 1 000 µg p.o.
- d) 50 µg p.o.

15. Pasivní absorpce B₁₂:

- a) je nezávislá na přijaté dávce B₁₂
- b) je nižší se stoupající přijatou jednorázovou dávkou B₁₂
- c) je vyšší se stoupající přijatou jednorázovou dávkou B₁₂
- d) dávka není rozhodující

16. Odporúčania Európskej kardiologickej spoločnosti (2021) indikujú, že dve liečivá NOAK (DOAK) treba uprednostniť u chorých s predsieňovou fibriláciou a s nedávnym krvácaním. Ktoré sú to:

- a) apixabán a rivaroxabán
- b) dabigatran (obe dávky) a apixabán
- c) dabigatran (110 mg dávka 2-krát denne) a apixabán
- d) apixabán a edoxabán

17. V štúdií ARISTOPHANES sa hodnotila aj bezpečnosť liečby NOAK (DOAK). Čo bolo primárnym bezpečnostným end-pointom:

- a) prítomnosť neznášanlivosti NOAK (DOAK)
- b) prítomnosť krvácania u pacienta liečeného NOAK (DOAK)
- c) prítomnosť významného krvácania
- d) prítomnosť významného krvácania, osobitne gastrointestinálneho, intrakraniálneho či v inej lokalite

18. Posolstvo štúdie ARISTOPHANES:

- a) Liečba (apixabán, dabigatran a rivaroxabán) pacientov s nevalvulárnou predsieňovou fibriláciou a vysokým rizikom výskytu gastrointestinálneho krvácania bola spojená s nižším rizikom výskytu cievnej mozgovej príhody a/alebo systémovej embolizácie než v ramene liečby warfarínom.
- b) Apixabán a dabigatran sa pri liečbe spájali s nižším rizikom výskytu veľkého krvácania oproti liečbe warfarínom.
- c) Liečba apixabánom mala nižšie riziko výskytu gastrointestinálneho krvácania (oproti liečbe warfarínom) a liečba rivaroxabánom mala riziko gastrointestinálneho krvácania vyššie než pri liečbe warfarínom.
- d) Všetko vyššie uvedené platí.

19. Najčastejšou chronickou pečennou chorobou je MAFLD. Globálna prevalencia v bežnej populácii sa vyskytuje na úrovni:

- a) cca 20–25 %
- b) cca 30–35 %
- c) cca 35–40 %
- d) žiadne tvrdenie neplatí

20. Najspoločnejšie odlíšenie jednoduchej steatózy (NAFL) od progresívne sa správajúcej steatohepatitídy (NASH) poskytuje:

- a) ultrasonografia
- b) biopsia pečene
- c) elastografia
- d) aktivita transamináz

21. Základný pilier liečby MAFLD predstavujú:

- a) statíny
- b) inzulínové senzitizerý
- c) režimové opatrenia
- d) hepatoprotektíva