

Čo potrebujeme vedieť o analgetickom účinku kombinácie vysokých dávok vitamínov B pri bolesti chrbta

T. Foltánová, M. Grofik, S. Jankyová

Súhrn

Bolesť chrbta predstavuje vážny a široko rozšírený klinický problém, s nemalými ekonomickými dôsledkami. Klinické dôkazy ako aj pribúdajúce *post hoc* analýzy a systematické prehľady štúdií poukazujú na synergický účinok vysokých dávok neurotrofných vitamínov B (B_1 – tiamín + B_6 – pyridoxín + B_{12} – kyanokobalamín) s diklofenakom, pri akútnej liečbe bolesti chrbta, resp. exacerbácii chronickej bolesti chrbta. Najväčším klinickým prínosom je skrátenie terapie o polovicu pri akútnej bolesti chrbta, resp. zníženie počtu recidív pri opakovanej bolesti chrbta vďaka profylaxii vysokými dávkami vitamínov skupiny B. V práci prinášame zhrnutie kľúčových klinických dôkazov o analgetickom účinku, ako aj základných farmakokinetických informácií vybraných vitamínov B.

Kľúčové slová

vitamíny skupiny B – tiamín – benfotiamín – pyridoxín – kobalamín – nesteroidové antiflogistiká – analgetiká – diklofenak – bolesť chrbta

Summary

What we need to know about the analgesic effect of a combination of high doses of B vitamins for back pain. Back pain represents a serious and widespread clinical problem with considerable economic consequences. Clinical evidence as well as increasing *post hoc* analyses and systematic reviews of studies point to a synergistic effect of high doses of neurotropic B vitamins (B_1 – thiamine + B_6 – pyridoxine + B_{12} – cyanocobalamin) with diclofenac, in the acute treatment of back pain and exacerbation of chronic back pain, respectively. The greatest clinical benefit of high doses of B vitamins is shortening the therapy by half in case of acute back pain and the reduction of acute exacerbations in the prophylaxis of recurrent back pain. In this paper, we summarize the key clinical evidence of analgesic effects as well as basic pharmacokinetic information of selected B vitamins.

Key words

B vitamins – thiamin – benfotiamin – pyridoxine – cobalamin – nonsteroidal antiinflammatory drugs – analgesics – diclofenac – low-back pain

ÚVOD

Vitamíny B predstavujú chemicky heterogénnu skupinu ôsmich hydrofilných esenciálnych zlúčenín:

- vitamín B_1 – tiamín,
- B_2 – riboflavín,
- B_3 – niacín,
- B_5 – kyselina pantoténová,
- B_6 – pyridoxín,
- B_7 – biotín,
- B_9 – kyselina folová,
- B_{12} – kobalamín.

Tri zo spomínaných vitamínov, a to B_1 tiamín (resp. jeho lepšie vstrebateľná forma benfotiamín), B_6 pyridoxín a B_{12} kyanokobalamín, sa často označujú

aj ako „neurotrofné“ vitamíny. V ľudskom tele zohrávajú všetky vitamíny B dôležitú úlohu koenzýmov bunkových reakcií. V 90. rokoch 20. storočia však boli popísané aj liečebné – analgetické účinky kombinácie vysokých dávok vitamínov B.

Analgetické účinky sú podmienené typom kombinácie vitamínov a dennou dávkou [1,2]. Analgeticky účinná denná dávka vitamínov B niekoľkonásobne prevyšuje nutričné potreby [3]. V tomto kontexte je dôležité dodržať odporúčané dávkovanie a dĺžku terapie, aby sa analgetické, resp. regeneračné účinky vitamínov B prejavili. Klinické dáta sú dostupné pre synergický, resp. aditívny

účinok kombinácie neurotrofných vysokodávkovaných vitamínov B (B_1 , B_6 , B_{12}) pri zápalových a bolestivých ochoreniach nervov, napr. polyneuropatii, skalenovom syndróme, pásovom opare alebo obrne tvárového nervu.

O potenciálnych mechanizmoch vysvetľujúcich analgetické a regeneračné účinky kombinácie vysokých dávok vitamínov B sme písali v minulosti [4]. Tentoraz by sme chceli viac rozpracovať klinické skúsenosti kombinácie vysokých dávok vitamínov B, resp. farmakokinetické charakteristiky neurotrofných vitamínov B, nakoľko analgetické účinky vitamínov B sú podmienené vysokou dávkou v súlade s odporúčaným dávkovaním.

Tab. 1. Prehľad klinických štúdií kombinácie diklofenaku a vysokých dávok vitamínov skupiny pri akútnej bolesti chrbta.

	Lettko et al [5]	Vetter et al [6]	Kuhlwein et al [8]	Bruggemann et al [7]	Mibielli et al [9]
Usporiadanie štúdie	dvojito zaslepená kontrolovaná štúdia				
Počet pacientov 947 D vs. 916 DB	93 D vs. 96 DB	192 D vs. 186 DB	61 D vs. 61 DB	418 D vs. 386 DB	185 D vs. 187 DB
Liečená skupina	150 mg D+	150 mg D+	75 mg D+	150 mg D+	100 mg D+
Denná dávka	300 mg B ₁ + 300 mg B ₆ + 1,5 mg B ₁₂	150 mg B ₁ + 150 mg B ₆ + 0,75 mg B ₁₂	150 mg B ₁ + 150 mg B ₆ + 0,75 mg B ₁₂	300 mg B ₁ + 300 mg B ₆ + 1,5 mg B ₁₂	100 mg B ₁ + 100 mg B ₆ + 2 mg B ₁₂
Kontrolná skupina Denná dávka	150 mg D	150 mg D	75 mg D	150 mg D	100 mg D
Terapia rozdelená	3× denne	3× denne	3× denne	3× denne	2× denne
Trvanie	1–3 týždne	1–2 týždne	1 týždeň	1–2 týždne	1 týždeň
Ukončenie terapie v dôsledku ústupu symptó- mov na VAS škále < 2 cm	7. deň	7. deň	3. deň	7. deň NS, ale zlepše- nie podľa VAS	3. deň
Výsledok	rýchlejší nástup účinku lepšia účinnosť oproti monoterapii diklofenakom				

D – diklofenak, DB – diklofenak spolu s vysokými dávkami vitamínov skupiny B, B₁ – vitamín B1, B₆ – vitamín B6, B₁₂ – vitamín B₁₂, VAS – vizuálna analógová škála, NS – nesignifikantný výsledok

ANALGETICKÉ ÚČINKY VITAMÍNOV B V KONTEXTE KLINICKÝCH ŠTÚDIÍ

Analgetické účinky vysokých dávok vitamínov B samostatne alebo v kombinácii s inými liečivami najmä zo skupiny nesteroidových antiflogistík, konkrétne s diklofenakom, sa študovali vyše 30 rokov v rôznych klinických indikáciách nezávisle od prítomnosti deficiencie vitamínov B. Najviac klinických dôkazov však máme pre adjuvantnú liečbu bolesti chrbta trojkombináciou neurotropných vitamínov B.

Vo väčšine prác zameraných na liečbu akútnej bolesti chrbta bolo primárnym koncovým ukazovateľom ukončenie liečby v dôsledku zlepšenia. Zlepšenie bolo definované ako ustúpenie symptómov merané na vizuálnej analógovej škále VAS ≤ 2 cm. Lettko et al [5] zaznamenali signifikantne častejšie ukončenie liečby v dôsledku zlepšenia po prvom týždni dvojito zaslepenej randomizovanej klinickej štúdie u pacientov s degeneratívnym ochorením chrbtice liečených kombináciou 300 mg vitamínu B₁, 300 mg vitamínu B₆ a 1,5 mg vita-

mínu B₁₂ spolu so 150 mg diklofenaku denne v troch samostatných dávkach oproti pacientom liečeným iba diklofenakom (150 mg/d) [5]. Podobne to bolo aj v ďalších troch prácach autorov: Vetter et al [6], Brüggemann et al [7] a Kuhlwein et al [8], ktorí tiež pozorovali skrátenie dĺžky terapie nesteroidovými antiflogistikami (NSA), pokiaľ ich pacienti kombinovali s vysokými dávkami vitamínov B. V práci kolektívu Kuhlwein [8] použili redukovanú dennú dávku diklofenaku 75 mg oproti 150 mg diklofenaku používaným vo väčšine prác. Navyše všetky práce sledovali aj iné doplnkové parametre hodnotenia, ako napríklad úľavu od bolesti na základe subjektívneho dotazníka. Vetter et al [6] použili subjektívny dotazník HPQ (Hope Pain Questionnaire). Výsledky ukázali, že pacienti už na tretí deň pociťovali zmiernenie bolesti, resp. signifikantný počet pacientov v liečenej skupine liečbu na 7. deň ukončil, nakoľko pociťovali ustúpenie symptómov [5,6,8].

Neskôr Mibielli et al [9] sledovali 372 pacientov s akútnym lumbagom v štúdiu DOLOR. Aj tieto výsledky potvr-

dili prospech kombinovanej liečby neurotropných vitamínov B a diklofenaku. Pacienti užívali buď 100 mg diklofenaku v monoterapii, alebo 100 mg diklofenaku v kombinácii so 100 mg vitamínov B₁, B₆ a 2 mg vitamínu B₁₂. V štúdiu DOLOR autori použili dávkovanie dvakrát denne. Na tretí deň signifikantne vyšší počet pacientov v skupine diklofenak plus vitamíny B ukončil liečbu v dôsledku zmiernenia bolesti [9]. Prehľad štúdií je v tab. 1.

Výsledky nedávneho systematického prehľadu a metaanalýzy prác zameraných na liečbu akútnej bolesti chrbta diklofenakom alebo jeho kombináciou s vitamínmi B ukázali signifikantné zvýšenie pravdepodobnosti dosiahnutia primárneho výsledku (+ 87 %) u pacientov liečených kombináciou diklofenaku a vitamínov B (OR 1,87; 95 % CI 1,28–2,72; p = 0,001) (obr. 1). Ide o prvú kvantitatívnu analýzu účinkov vysokých dávok vitamínov B a diklofenaku pri akútnej bolesti chrbta alebo akútnej exacerbácii chronickej bolesti chrbta. Z klinického hľadiska je dôležité, že pri naša dôkazy v prospech skrátenia tera-

pie o polovicu u pacientov s akútnou bolesťou chrbta [10].

Schwieger et al nadviazali na prácu Lettka [5] a sledovali dlhodobé profylaktické používanie vysokých dávok vitamínov B (300 mg/d B₁, 600 mg/d B₆ a 0,6 mg/d B₁₂) u pacientov s opakovanou bolesťou chrbta. Kým pacienti v liečenej skupine užívali 6 mesiacov profylakticky vitamíny B, pacienti v kontrolnej skupine užívali placebo. Primárnym ukazovateľom bol počet recidív. Autori zaznamenali signifikantne nižšie percento pacientov s recidívou v skupine liečenej vitamínmi B oproti pacientom liečeným placebo (32 % vs. 60 %; p ≤ 0,05), pričom tieto účinky začali byť viditeľné po 2 mesiacoch [11].

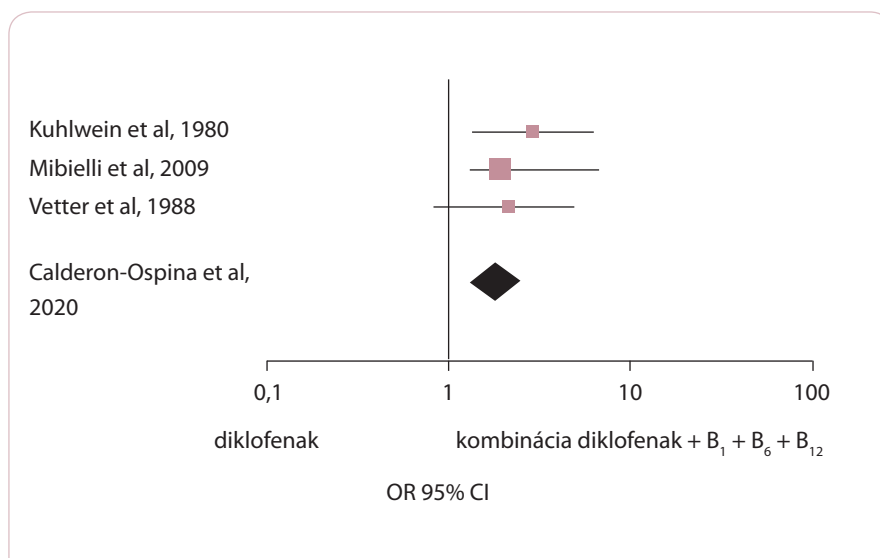
Možno teda konštatovať, že prídanie vysokých dávok vitamínov B ku konvenčnej liečbe akútnej bolesti chrbta (NSA) vedie k skráteniu analgetickej a protizápalovej liečby. Navyše dlhodobé profylaktické používanie vysokých dávok vitamínov B významne znižuje riziko recidív u pacientov s opakovanou bolesťou chrbta.

Potenciálnych mechanizmov vysvetľujúcich analgetické pôsobenie vysokých dávok vitamínov B je viacero. Vitamín B₁ je dôležitý koenzým reakcií energetického metabolizmu a má aj silné antioxidantné vlastnosti. Nepriamo ovplyvňuje syntézu myelínu, nukleových kyselín a neurotransmitterov, dôležitých pre antinociceptívne pôsobenie. Vitamín B₆ je dôležitý pre syntézu gama-aminomaslovej kyseliny GABA, dopamínu a sérotonínu [12]. Má aj neuroprotektívne účinky na glutamínerný systém. A napokon je vitamín B₁₂ dôležitý pre syntézu myelínu, regeneráciu nervov, a teda najmä pre zmiernenie neuropatickej bolesti. Vitamíny B tiež ovplyvňujú aktiváciu opioidného systému a oxidu dusnatého, ako aj voľných radikálov [4,10,13].

VYBRANÉ FARMAKOKINETICKÉ CHARAKTERISTIKY VITAMÍNOV B

Vitamín B₁ – tiamín

Vitamín B₁ (aneurín, tiamín) je esenciálny hydrofilný vitamín potrebný pre



Obr. 1. Výsledky metanalýzy – pravdepodobnosť ukončenia liečby v dôsledku ustúpenia symptómov (VAS < 2 cm) podľa [10].

OR – pomer pravdepodobností, CI – interval spoľahlivosti
Štúdia je označená menom prvého autora a rokom.

metabolizmus glukózy. Zohráva dôležitú úlohu pre rast a vývoj organizmu, ako aj pre správnu funkciu tráviaceho, kardiovaskulárneho a nervového systému [14].

Tiamín sa vstrebáva v proximálnej časti tenkého čreva. Absorpcia je dávkovo závislá a zahŕňa dva mechanizmy. V prípade, že perorálna dávka nepresiahne 5 mg, prebieha absorpcia tiamínu pomocou aktívnych transportných mechanizmov THTR1, THTR2, prípadne OCT1/3, ktorý nie je špecifický pre tiamín. Ak perorálny príjem presiahne dávku 5 mg, tiamín sa absorbuje pasívnou difúziou. Hneď ako sa tiamín dostane do systémovej cirkulácie, preštuje pomocou transportných systémov THTR1 a THTR2 do erytrocytov. Metabolizmus tiamínu spočíva vo vzniku troch metabolitov: tiamíndifosfátu, tiamínmonofosfátu a tiamíntrifosfátu. Až 80 % absorbovaného tiamínu sa nachádza v erytrocytoch vo forme aktívneho metabolitu tiamíndifosfátu [15]. Kým tiamínmonofosfát a tiamíntrifosfát sú nestále, prechodné metabolity, ktoré cirkulujú v plazme, tiamíndifosfát je aktívny metabolit a kofaktor mnohých metabolických reakcií, ktorý pôsobí výlučne v bunkách. Je dôležitým kofaktorom en-

zymových reakcií spojených s energetickým metabolizmom buniek. Nie je preto prekvapením, že pri tiamínovej deficícii sú postihnuté najmä orgány závislé od oxidatívneho metabolizmu (nervový systém, srdce). V ostatných rokoch sa ukázalo, že koenzýmy závislé od tiamíndifosfátu sú dôležité tiež pre syntézu niektorých neurotransmitterov acetylcholínu, glutamátu alebo GABA. Eliminácia tiamínu prebieha v obličkách ovplyvnením glomerulárnej filtrácie, resp. tubulárnej reabsorpcie.

Benfotiamín

Benfotiamín (S-benzoyltiamín, O-monofosfát) je syntetický prekurzor tiamínu. Ide o tioester. Pre jeho účinok je dôležitý tiazolový kruh. Benfotiamín sa vyznačuje širokým terapeutickým potenciálom a lepšou absorpciou oproti hydrofilnému tiamínu. V črevnej mukóze benfotiamín podlieha defosforylácii a vzniká z neho vysoko lipofilný S-benzoyltiamín. S-benzoyltiamín sa v krvi transformuje na tiamín rozpustný vo vode. Metabolity tiamínmonofosfát a tiamíndifosfát vznikajú fosforyláciou v erytrocytoch [16].

Výsledky porovnávacích štúdií ukázali signifikantne lepšiu absorpciu

Tab. 2. Rozdiely vo farmakokinetických parametroch perorálne aplikovaného benfotiamínu a tiamínu vo forme tiamínmononitrátu [17].

	Parameter	Benfotiamín 40 mg, priemerná hodnota ± SD	Tiamín 100 mg, priemerná hod- nota ± SD	Signifikancia	% Benfotiamín vs. tiamín
Plazma	AUC [µg/ml × h]	240,0 ± 22,9	154,3 ± 18,7	p < 0,0001	+ 55 %
	c _{max} [h]	64,9 ± 37,7	38,9 ± 22,7		
	t _{max} [µg/ml]	2,9 ± 2,8	2,6 ± 2,5		
Hemolyzát	AUC [µg/ml × h]	290,2 ± 186,9	145,7 ± 53,9	p < 0,05	+ 99 %
	c _{max} [µg/ml]	60,0 ± 35,5	20,5 ± 9,5	p < 0,005	
	t _{max} [h]	1,7 ± 1,1	2,7 ± 1,9		

AUC – plocha pod krivkou, c_{max} – maximálna plazmatická koncentrácia, t_{max} – čas potrebný na dosiahnutie maximálnej plazmatickej koncentrácie, SD – štandardná odchýlka

a biologickú dostupnosť benfotiamínu oproti hydrofilnému tiamínhydrochloridu [17,18]. Bitsch et al [17] vo svojej práci sledovali farmakokinetické parametre benfotiamínu oproti tiamínmononitrátu u zdravých dobrovoľníkov. Ukázali, že hoci dávka benfotiamínu predstavovala len 40 % dávky tiamínmononitrátu (40 mg benfotiamínu vs. 100 mg tiamínmononitrátu), namerané koncentrácie v plazme boli signifikantne vyššie (o 55 %) oproti plazmatickým koncentráciám po podaní tiamínmononitrátu. Signifikantný rozdiel zistili aj pri meraní koncentrácie v bunkách, konkrétne o 99 % viac pri benfotiamíne oproti podaniu tiamínmononitrátu (poznámka: hemolyzát reprezentoval bunky) (tab. 2) [17]. Lepšia biologická dostupnosť benfotiamínu oproti tiamínu sa potvrdila aj v ďalších prácach [18–20]. Loew [21] vo svojom prehľade ukázal, že plazmatické koncentrácie tiamínu po podaní benfotiamínu boli 5-krát vyššie a biologická dostupnosť bola 3,6-násobne lepšia oproti tiamínhydrochloridu.

Navyše benfotiamín ovplyvňuje viaceré signálne kaskády, ktoré zohrávajú dôležitú úlohu pri vybraných ochoreniach, ako sú zápal, neurodegeneratívne ochorenia, vaskulárne komplikácie diabetes mellitus (neuropatia, nefropatia, retinopatia, srdcové zlyhávanie). Ide napríklad o kaskádu kyseliny arachidónovej, nukleárneho faktora

kappa B – NF kappa B, glykogénsyntázy kinázy 3 – GSK3, receptora vaskulárneho endotelového rastového faktora 2 VEGFR2 alebo produktov neskorej glykácie AGEs [22]. Benfotiamín sa vyznačuje antioxidantnými a protizápalovými účinkami, ktoré sa zdajú nezávislé od tiamíndifosfátu. Veľkým benefitom benfotiamínu je tiež fakt, že sa pri ňom nepozorovali nežiaduce účinky [16]. Presný mechanizmus pôsobenia benfotiamínu doposiaľ nepoznáme. Súčasné výskumy naznačujú pleiotropné účinky tiamínových tioesterov, ktoré zvyšujú hladinu cirkulujúceho tiamínu, a doteraz nedostatočne identifikovaných metabolitov s otvoreným tiazolovým kruhom. Pravdepodobne to súvisí s viacerými mechanizmami. Ide o zvyšovanie hladiny koncentrácie tiamínu a tvorbu špecifických metabolitov; v neposlednom rade to vedie k optimalizácii črevného mikrobiontu. Predpokladá sa, že mnohé z nich budú mať vďaka svojim neuroprotektívnym účinkom vysoký potenciál pri neurodegeneratívnych, neurovývojových a psychiatrických indikáciách [23].

VITAMÍN B₆ – PYRIDOXÍN

Vitamín B₆ je vo vode rozpustný vitamín. Je dôležité zdôrazniť, že pyridoxín je komplexné označenie pre skupinu pyridínových derivátov: pyridoxín, pyridoxal, pyridoxamín a ich fosforylovaných fo-

riem: pyridoxínfosfátu, pyridoxalfosfátu a pyridoxamínfosfátu. Napriek tomu, že označenie je spoločné, používa sa väčšinou pre pyridoxín [24]. V ľudskom tele sa musí inaktívny pyridoxín transformovať na aktívny pyridoxalfosfát, ktorý je dôležitý pre funkciu vyše 60 enzýmov ľudského tela (najmä pri transaminácii, deaminácii, dekarboxylácii a desulfurikácii). Chronické užívanie vitamínu B₆ sa spája so vznikom neuropatií. Bezpečnosť vitamínu B₆ v klinických štúdiách komplexne dokumentuje správa Vedeckej komisie pre potraviny [25] z roku 2006 pôsobiaca pri Európskom úrade pre bezpečnosť potravín (EFSA – European Food Safety Authority). Z prehľadu 18 klinických štúdií s vitamínom B₆ vyplýva riziko závažnej toxicity vitamínom B₆ len v dávkach nad 500 mg/deň a viac [25,26].

Vitamín B₆ sa absorbuje podobne ako vitamín B₁ z proximálnej časti tenkého čreva – z jejunu. Pyridoxín sa metabolizuje v pečeni na viacero metabolitov (pyridoxín, pyridoxalfosfát, pyridoxal, pyridoxínfosfát, pyridoxamín, pyridoxamínfosfát). Hlavným aktívnym metabolitom je pyridoxalfosfát, ktorý sa vyznačuje vysokou väzbou na plazmatické bielkoviny, predovšetkým albumíny. Pyridoxín sa eliminuje obličkami (približne 70 %), najmä vo forme inaktívneho metabolitu kyseliny 4-pyridoxínovej [24].

VITAMÍN B₁₂ – KOBALAMÍN

Vitamín B₁₂ je kobalamín obsahujúci vitamín. Absorbuje sa z terminálnej časti ilea. Pre absorpciu je potrebný dostatok vápnika a tzv. vnútorný faktor, ktorý umožní transport vitamínu B₁₂ cez sliznicu tenkého čreva. Druhou možnosťou resorpcie je pasívna difúzia, kedy vitamín B₁₂ prechádza z prostredia s vyššou koncentráciou do prostredia s nižšou koncentráciou. Komplex vitamín B₁₂ – vnútorný faktor – sa viaže na cubam-receptor. Cubam-receptor pozostáva z dvoch bielkovín: kubilínu (CUBN) a amnioless (AMN). Obe bielkoviny sú dôležité pre endocytózu vnútorného faktora, ktorý sa následne degraduje v lyzozómoch a kobalamín sa dostáva do plazmy, kde sa viaže na transportné bielkoviny: transkobalamíny I, II, III. Metabolizuje sa na aktívne formy: metylkobalamín, adenozylkobalamín a neaktívny hydroxykobalamín. Vylučuje sa najmä obličkami (50–85 % v nezmenenej forme) [27–29]. Aplikuje sa buď parenterálne, alebo perorálne.

ZÁVER

Úroveň dôkazov o účinnosti a bezpečnosti kombinácie vysokých dávok vitamínov B₁, B₆ a B₁₂ pri liečbe bolesti, najmä nešpecifickú bolesť chrbta, posilňuje ich postavenie ako účinného analgetika v terapii akútnej bolesti chrbta, resp. v profylaxii recidív pri opakovanej bolesti chrbta. Hoci presné mechanizmy analgetických a regeneračných účinkov vysokých dávok kombinácie vitamínov B pri bolesti chrbta nie sú ani dnes detailne známe, výsledky klinických štúdií ukázali, že synergické pôsobenie vysokých dávok vitamínov B a diklofenaku umožňuje pacientom skorší návrat ku každodenným aktivitám a práci. Práve preto treba mať na pamäti, že prínos sa prejavil iba pri dodržaní základných predpokladov vyplývajúcich z klinických štúdií: vysoké dávky kombinácie vitamínov B₁, B₆, B₁₂ rozdelené zvyčajne do 3 samostatných dávok – s použitím liekov, ktoré boli v tejto indikácii registrované.

Literatúra

- Gazoni FM, Malezan WR, Santos FC. B complex vitamins for analgesic therapy. *Revista Dor* 2016; 17(1): 52–56. doi: 10.5935/1806-0013.20160013.
- Marchesi N, Govoni S, Allegri M. Non-drug pain relievers active on non-opioid pain mechanisms. *Pain Pract* 2022; 22(2): 255–275. doi: 10.1111/papr.13073.
- Calderon-Ospina CA, Nava-Mesa MO, Arbeláez Ariza CE. Effect of Combined Diclofenac and B Vitamins (Thiamine, Pyridoxine, and Cyanocobalamin) for Low Back Pain Management: Systematic Review and Meta-analysis. *Pain Med* 2020; 21(4): 766–781. doi: 10.1093/pm/pnz216.
- Foltánová T, Grofik M. Použitie vysokodávkovaných vitamínov skupiny B v liečbe bolesti. *Súč Klin Pr* 2018; 1: 9–14.
- Lettko M. Ergebnisse einer Doppelblindstudie, Diclofenac und B-Vitamine gegen Diclofenac, zur Prüfung der additiven Wirksamkeit der B-Vitamine. *Rheuma, Schmerz & Entzündung* 1988; (8): 22–30.
- Vetter G, Brüggemann G, Lettko M et al. Shortening diclofenac therapy by B vitamins. Results of a randomized double-blind study, diclofenac 50 mg versus diclofenac 50 mg plus B vitamins, in painful spinal diseases with degenerative changes. *Z Rheumatol* 1988; 47(5): 351–362. German.
- Brüggemann G, Koehler CO, Koch EM. Results of a double-blind study of diclofenac + vitamin B1, B6, B12 versus diclofenac in patients with acute pain of the lumbar vertebrae. A multicenter study. *Klin Wochenschr* 1990; 68(2): 116–120. doi: 10.1007/BF01646858.
- Kuhlwein A, Meyer HJ, Koehler CO. Reduced diclofenac administration by B vitamins: results of a randomized double-blind study with reduced daily doses of diclofenac (75 mg diclofenac versus 75 mg diclofenac plus B vitamins) in acute lumbar vertebral syndromes. *Klin Wochenschr* 1990; 68(2): 107–115. doi: 10.1007/BF01646857.
- Mibielli MA, Geller M, Cohen JC et al. Diclofenac plus B vitamins versus diclofenac monotherapy in lumbago: the DOLOR study. *Curr Med Res Opin* 2009; 25(11): 2589–99. doi: 10.3111/13696990903246911.
- Calderón-Ospina CA, Nava-Mesa MO. B Vitamins in the nervous system: Current knowledge of the biochemical modes of action and synergies of thiamine, pyridoxine, and cobalamin. *CNS Neurosci Ther* 2020; 26(1): 5–13. doi: 10.1111/cns.13207.
- Schwieger G. On the question of the recurrence prophylaxis of painful spinal syndromes by means of B vitamins. Results of a randomised double-blind study, Neurobion forte (vitamin B1, B6, B12) vs. placebo. *Klinische Bedeutung von Vitamin B1, B6, B12 in der Schmerztherapie / N Zollner et al.* 1988; 169–181.
- Zimmerman M, Bartoszyk GD, Bonke D et al. Antinociceptive properties of pyridoxine. Neurophysiological and behavioral findings. *Ann N Y Acad Sci* 1990; 585: 219–230. doi: 10.1111/j.1749-6632.1990.tb28055.x.
- Paez-Hurtado AM, Calderon-Ospina CA, Nava-Mesa MO. Mechanisms of action of vitamin B1 (thiamine), B6 (pyridoxine), and B12 (cobalamin) in pain: a narrative review. *Nutr Neurosci* 2022; 1–19. doi: 10.1080/1028415X.2022.2034242.
- Pavlović DM, 2019. Thiamine Deficiency and Benfotiamine Therapy in Brain Diseases. *Am J Biomed Sci & Res* 2019; 3(1): 1–5. doi: 10.34297/ajbsr.2019.03.000621.
- Hrubša M, Siatka T, Nejmanová I et al. On Behalf Of The Oeonom. Biological Properties of Vitamins of the B-Complex, Part 1: Vitamins B1, B2, B3, and B5. *Nutrients* 2022; 14(3): 484. doi: 10.3390/nu14030484.
- Sheng L, Cao W, Lin P et al. Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Single and Multiple Ascending Doses of Benfotiamine in Healthy Subjects. *Drug Des Devel Ther* 2021; 15: 1101–1110. doi: 10.2147/DDDT.S296197.
- Bitsch R, Wolf M, Möller J et al. Bioavailability assessment of the lipophilic benfotiamine as compared to a water-soluble thiamin derivative. *Ann Nutr Metab* 1991; 35(5): 292–296. doi: 10.1159/000177659.
- Xie F, Cheng Z, Li S et al. Pharmacokinetic study of benfotiamine and the bioavailability assessment compared to thiamine hydrochloride. *J Clin Pharmacol* 2014; 54(6): 688–695. doi: 10.1002/jcph.261.
- Greb A, Bitsch R. Comparative bioavailability of various thiamine derivatives after oral administration. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1998; 36(4): 216–221.
- Schreeb KH, Freudenthaler S, Vormfelde SV et al. Comparative bioavailability of two vitamin B1 preparations: benfotiamine and thiamine mononitrate. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 52(4): 319–320.
- Loew D. Pharmacokinetics of thiamine derivatives especially of benfotiamine. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1996; 34(2): 47–50.
- Raj V, Ojha S, Howarth FC et al. Therapeutic potential of benfotiamine and its molecular targets. *Eur Rev Med Pharmacol Sc* 2018; 22(10): 3261–3273. doi: 10.26355/eurrev_201805_15089.
- Sambon M, Wins P, Bettendorff L. Neuroprotective Effects of Thiamine and Precursors with Higher Bioavailability: Focus on Benfotiamine and Dibenzoylthiamine. *Int J Mol Sci* 2021; 22(11): 5418. doi: 10.3390/ijms22115418.
- Drugbank. 2022 [online]. Dostupné z: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00165>.
- European Food Safety Authority, Europäische Kommission, europäische Kommission a scientific panel on dietetic products, nutrition and allergie. Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals. Parma: European Food Safety Authority 2006.

26. EFSA panel on dietetic products, nutrition and allergies (NDA). Dietary Reference Values for vitamin B6. EFSA Journal 2016; 14(6): e04485. doi: 10.2903/j.efs.2016.4485.

27. Dali-Youcef N, Andrès E. An update on cobalamin deficiency in adults. QJM 2009; 102(1): 17–28. doi: 10.1093/qjmed/hcn138.

28. Tillemans MP, Donders EM, Verweij SL et al. Effect of administration route on the pharmacokinetics of cobalamin in elderly patients: a randomized controlled trial. Curr Ther Res Clin Exp 2014; 76: 21–25. doi: 10.1016/j.curtheres.2014.01.001.

29. Lexicomp. 2022 [online]. Dostupné z: http://online.lexi.com/lco/action/doc/retrieve/docid/multi-nat_f/4669454?cesid=5Xfzwb6a1t&searchUrl=%2Ffco%2Faction%2Fsearch%3Fq%3Dcyanocobalamin%26t%3Dname%26acs%3Dfalse%26acq%3Dcyanocobalamin.

Autori článku nedeklarovali konflikt záujmov s výnimkou nasledujúcich skutočností: • T. Foltánová: prednášajúci pre spoločnosť Wörwag Pharma Slovensko s. r. o. • M. Grofik: participácia na klinických štúdiách/firemnom grante pre spoločnosti AbbVie, Alkahest; prednášajúci pre spoločnosti: Wör-

wag Pharma Slovensko s. r. o., Sandoz, Krka, Mylan; konzultant/odborný poradca pre spoločnosť Viatris.

PharmDr. Tatiana Foltánová, PhD.¹

MUDr. Milan Grofik, PhD.²

doc. PharmDr. Stanislava Kosírová, PhD.¹

¹Katedra farmakológie a toxikológie,
Farmaceutická fakulta UK v Bratislave

²Neurologická klinika JLF UK a UN Martin
foltanova@fpharm.uniba.sk

Transthyretínová amyloidóza srdca

J. Murín

Súhrn

Transthyretínová (TTR) kardiálna amyloidóza je formou infiltratívnej kardiomyopatie, kde je extracelulárne depozícia nerozpustných transthyretínových fibríl amyloidu v myokarde. TTR kardiálna amyloidóza býva príčinou srdcového zlyhávania so zachovalou ejekčnou frakciou u starších osôb (≥ 65 rokov) a jej incidencia v populáciách stúpa. Je to progresívne a fatálne ochorenie, ktoré treba zavčasu diagnostikovať, ale hneď aj liečiť. Základom diagnostiky sú kardiálne zobrazovacie metódy (ECHO, EKG, MR), a pri podozrení na ochorenie diferencujeme chorých na prítomnosť AL amyloidózy, s ukladaním ľahkých reťazcov imunoglobulínu, ide o hematologické ochorenie, alebo ide o formu TTR kardiálnej amyloidózy. A práve túto formu dnes už vieme liečiť tafamidisom, kedy dochádza k redukcii symptómov i hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie, tiež k redukcii mortality. Čím skôr s liečbou začneme, tým lepšiu prognózu pacient bude mať.

Kľúčové slová

transthyretínová kardiálna amyloidóza – srdcové zlyhávanie – tafamidis

Summary

Transthyretin cardiac amyloidosis. Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis is a form of infiltrative cardiomyopathy where extracellular deposition of insoluble transthyretin amyloid fibrils in myocardium is present. TTR cardiac amyloidosis is usually a cause of heart failure with preserved ejection fraction in elderly people (≥ 65 years) and its incidence in the population increases. It is a progressive and fatal disease that must be diagnosed as quickly as possible, but also treated immediately. Cardiac imaging methods (ECHO, EKG, MRI) are the basis of diagnosis, and when the presence of the disease is suspected, we differentiate patients for the presence of AL amyloidosis with the deposition of light chains of immunoglobulin and it is a hematological disease or it can be a form of TTR cardiac amyloidosis. Today we are already able to treat this form with tafamidis, which results in a reduction of symptoms and hospitalizations for heart failure, as well as reduction of mortality. The sooner we start the treatment, the better prognosis the patient will have.

Key words

transthyretin cardiac amyloidosis – heart failure – tafamidis

ÚVOD

Transthyretínová (TTR) kardiálna amyloidóza je jednou z foriem infiltratívnej kardiomyopatie (KMP), ktorá je zapríčinená extracelulárnou depozíciou nerozpustných transthyretínových fibríl amyloidu v myokarde [1]. Transthyretín (TTR) je plazmatický proteín, syntetizovaný v pečeni vo forme tetraméru, a jeho úlohou je transport thyroxínu a retinolu. Nestabilné zmeny u dvoch rôznych typov TTR amyloidózy (divoký alebo variantný) podporujú agregabilitu monomérov TTR, čím dochádza k tvorbe amyloidných fibríl.

Amyloidóza srdca je jednou z príčin vzniku srdcového zlyhávania (SZ) so zachovalou ejekčnou frakciou u starších (t. j. ≥ 65 rokov) a jej incidencia neustále stúpa v dôsledku starnutia populácie [2,3]. Amyloidóza srdca je progresívne a život ohrozujúce ochorenie, a preto je

ho treba zavčasu diagnostikovať – ale aj liečiť. Diagnostika sa zakladá na prítomnosti hypertrofie srdca (ktorá nie je podmienená hypertenziou či aortálnou stenózou) [4–6]. Liečbu uľahčuje skutočnosť, že máme dostupný už aj účinný farmakologický prostriedok. Článok chce prispieť k lepšej diagnostike amyloidovej KMP, ale tiež aj následnej liečbe.

EPIDEMIOLOGIA A KLINICKÉ PREJAVY

Viac ako 30 proteínov je schopných agregácie s tvorbou amyloidu, avšak len asi 9 proteínov sa akumuluje v myokarde, i tak mnohé formy týchto proteínov sú veľmi zriedkavé [7]. Viac ako 98 % prípadov kardiálnej amyloidózy predstavujú dve formy – AL amyloidóza (s ukladaním monoklonálnych ľahkých reťazcov imunoglobulínu) a forma transthyretínovej amyloidózy. AL amyloidóza je vlastne

hematologickým onkologickým ochorením plazmatických buniek, a v liečbe vyžaduje prítomnosť onko-hematológa (ochorenie obvykle postihuje viaceré orgány tela), a preto sa tejto forme ďalej nevenujeme. Postihuje srdce asi v 70 % prípadov ochorenia a medián prežívania od zistenia diagnózy býva dva roky. Ostatné postihnuté orgány sú obličky, pečeň, autonómna dysfunkcia, polyneuropatia a makroglosia [8]. Transthyretínová forma amyloidózy zahŕňa tzv. divoký typ ochorenia (asi 90 % prípadov) a hereditárny či variantný typ ochorenia (asi 10 % prípadov) [9].

Divoký typ TTR kardiálnej amyloidózy (v minulosti známy ako senilná amyloidóza) je zapríčinený poruchou štruktúry/funkcie TTR, ale nepoznáme zatiaľ dobre patomechanizmy tohto vývoja [1]. Zdá sa, že tento typ je najčastejšou formou amyloidózy. Postihuje

hlavne mužov vo veku ≥ 60 rokov a máva prejavy srdcového zlyhávania so zachovalou ejekčnou frakciou (SZ-ZEF) [10], t. j. dyspnoe pri námahe a neskôr v kľude, slabosť či únavu počas dňa – býva to často v klinickej praxi prisudzované vyššiemu veku. Niekedy sú prítomné i angínózne prejavy (bolesť na hrudníku), zapríčinené mikrovaskulárnou infiltráciou amyloidu (zapríčiňuje tak poruchu prietoku krvi v myokarde) [11,12].

Divoký typ TTR kardiálnej amyloidózy býva prítomný v proporcii asi v 13 % u starších (≥ 60 rokov) osôb so SZ-ZEF, ďalej u starších osôb, ktoré podstúpili náhradu aortálnej chlopne pre pokročilú aterosklerotickú aortálnu stenózu, tiež u osôb s bilaterálnym karpálnym syndrómom alebo u osôb so spinálnou lumbálnou stenózou [2,4,13,14].

Iným typom je hereditárna TTR kardiálna amyloidóza – autozomálne dominantné ochorenie, kde génové mutácie (> 120 typov a s rôznou geografickou heterogenitou) vyvolávajú zmeny v proteíne TTR [15]. Ich klinické prejavy varujú významne – od predominantne neurologického fenotypu až po predominantne kardiálny fenotyp (heterogenita prejavov závisí od miesta génovej mutácie, od geografickej polohy, kde postihnutý žije, od typu dedičnosti a od začiatku klinických prejavov) [16].

A jestvuje aj tzv. sporadický typ TTR kardiálnej amyloidózy, ktorý býva extrémne zriedkavý a ťažko sa diagnostikuje [17]. Podrobný opis prejavov ochorenia u jednotlivých typov mutácií patrí inde (do špeciálnej publikácie pre študujúcich túto problematiku – nakoľko ide o zriedkavé ochorenia, kde je ešte mnoho neznámeho) [18–20].

Včasná a správna identifikácia hereditárnej TTR kardiálnej amyloidózy je dôležitá pre odhad prognózy chorého, pre zahájenie liečby, pre skrining v rodinách a pre genetické poradenstvo. V prospektívnej multicentrickej francúzskej štúdií preukázal genetický skrining TTR génu, že až 5 % osôb (zaradených v štúdií bolo 298 osôb starších ako 60 rokov) s klinicky prítomnou hypertrofickou kardiomyopatiou malo prítomnú hereditárnu TTR kardiálnu amyloidózu (va-

riant mutácie Val122Ile) [21]. Iná štúdia (Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial) tiež preukázala vysokú prevalenciu variantu mutácie Val122Ile u starších Afroameričanov s ťažkou formou SZ [22]. Je vhodné pátrať i po asymptomatických nosičoch tejto génovej mutácie a liečbou zabrániť prechodu postihnutého do symptomatickej formy ochorenia [23].

DIAGNOSTIKA

Diagnostika býva často oneskorená, nakoľko ochorenie máva nešpecifické symptómy a tiež viaceré komorbidity – a práve to spôsobuje aj progresiu ochorenia. Istá štúdia (epidemiologicky orientovaná) odhalila, že 35 % pacientov malo najprv „inú diagnózu“ KV ochorenia:

- hypertenzívnu KMP (35% výskyt),
- hypertrofickú KMP (23,5% výskyt),
- ischemickú chorobu srdca (11,8% výskyt),
- SZ-ZEF (8,8% výskyt) alebo aortálnu stenózu (8,8% výskyt) [24].

Kritickou úlohou z hľadiska liečby pacientov sa teda stáva včasné rozpoznanie ochorenia (TTR kardiálnej amyloidózy), a potom liečba ochorenia čím skôr, pretože medián prežívania od stanovenia diagnózy u neliečených pacientov s TTR kardiálnou amyloidózou je približne 2,5 roka pri hereditárnej forme a 3,6 roka u pacientov s TTR kardiálnou amyloidózou divokého typu [25].

Klinicky sa TTR kardiálna amyloidóza divokého typu prejavuje typicky vo vyššom veku (> 60 rokov), väčšinou u mužov, avšak súčasné poznatky ukazujú, že k manifestácii ochorenia môže dôjsť už v piatej dekáde života a postihnuté môžu byť aj ženy [24].

Zhrubnutá stena ľavej komory (≥ 12 mm) pri nedilatovanej komore je charakteristickým nálezom pri TTR kardiálnej amyloidóze a musí viesť k ďalším cieľným vyšetreniam, hlavne ak je prítomná u starších pacientov so srdcovým zlyháváním so zachovalou ejekčnou frakciou, s hypertrofickou kardiomyopatiou, so závažnou aortálnou stenózou u pacientov podstupujúcich TAVI (transaortálna vaskulárna intervencia) [9].

Teda TTR kardiálna amyloidóza je pravdepodobne prítomná u chorých s hypertrofiou ľavej komory, pričom hlavne vtedy, ak sa hypertrofia vyskytuje u pacientov ≥ 60 rokov v kombinácii s viac ako jedným ďalším nálezom [26]:

- osoba (obvykle muž),
- osoba s rodinnou anamnézou progresívnej neuropatie alebo so SZ vo včasnom veku (50–60-rokov),
- osoba so SZ-ZEF pri absencii hypertenzie,
- osoba s bilaterálnym syndrómom karpálneho tunela,
- osoba s lumbálnou spinálnou stenózou,
- osoba s novodiagnostikovanou hypertrofickou KMP vo veku ≥ 60 rokov,
- osoba s aortálnou chlopňovou stenózou (s nízkym prietokom krvi),
- osoba s angínóznymi prejavmi (ale s normálnym koronarogramom),
- osoba s opakovanými epizódami embolických cievnych mozgových príhod,
- osoba s potrebou implantácie pacemakeru (pre pokročilý atrioventrikulárny blok alebo pre symptomatickú bradykardiu),
- osoba s prejavmi pravokomorového SZ,
- osoba s ťažko liečiteľnými pleurálnymi výpotkami,
- osoba so známkami periférnej neuropatie
- a osoba s ortostatickou hypotenziou.

Aj iné nálezy našepkávajú o prítomnosti TTR kardiálnej amyloidózy [26]: EKG vyšetrenie (nízka QRS voltáž či podozrenie na prekonaný infarkt myokardu, prítomnosť atrioventrikulárnej blokády či predsieňovej fibrilácie), echokardiografické (ECHO) nálezy (pravokomorová hypertrofia, biatriálna dilatácia, ale s normálnou veľkosťou komôr, zhrubnutie atriálneho septa a chlopni, perikardiálny výpotok), pri klinickom vyšetrení býva intolerancia voči štandardným liekom (ACE inhibítorom, sartanom, betablokátorom, kalciovým blokátorom, digitalisu) a býva i symptomatická hypotenzia či úprava tlaku u predtým hypertenzných pacien-

tov. Obvykle býva zvýšená hodnota NT-proBNP v sére (2 500–6 000 pg/ml, niekedy však nie) [26]. Ejekčná frakcia ľavej komory klesá pri progresii ochorenia, t. j. SZ-ZEF sa mení na SZ-REF (SZ s redukovanou ejekčnou frakciou) [26]. Vývojom technológií u echokardiografie sa do popredia v diagnostike kardiálnej amyloidózy dostáva tzv. longitudinálny strain (tzv. určenie relatívneho apikálneho indexu, ktoré odliší iné príčiny hypertrofie ľavej komory) [27,28].

Kardiálna magnetická rezonancia vie priniesť užitočné informácie o vlastnostiach myokardu. Osobitne pomáha pri diagnostike vyšetrenia gadolínium (tzv. late gadolinium enhancement) [29].

Podľa nedávno publikovaného odborného stanoviska pracovnej skupiny Európskej kardiologickej spoločnosti pre ochorenia myokardu a perikardu [9], ak má špecialista podozrenie na amyloidózu srdca, je potrebné včasné definitívne stanovenie diagnózy, pretože prognóza pacienta je závislá od včasného zahájenia zodpovedajúcej terapie. Keďže väčšina prípadov amyloidózy srdca je AL alebo TTR kardiálna amyloidóza, tak autori odporúčajú diagnostický algoritmus založený na identifikácii týchto dvoch podtypov, a to vyšetrením pomeru ľahkých reťazcov kappa/lambda v sére (abnormálny je pomer < 0,26 alebo > 1,65), imunofixáciou proteínov v sére (abnormálna je prítomnosť monoklonálnych proteínov) a imunofixáciou bielkovín v moči (abnormálna je prítomnosť monoklonálnych proteínov) pre stanovenie diagnózy, alebo vylúčenie AL amyloidózy a následného vyšetrenia pomocou ^{99m}Tc-PYP, DPD alebo HMDP scintigrafie [9].

Scintigrafia s planárnym alebo SPECT zobrazením pomocou technécium značených radiofarmák ^{99m}Tc-PYP, DPD alebo HMDP má 100% špecificitu pre TTR kardiálnu amyloidózu.

MR srdca má senzitivitu 85 % a špecificitu 92 %. Hereditárna forma TTR kardiálnej amyloidózy by mala byť potvrdená genetickým vyšetrením TTR génu.

Endomyokardiálna biopsia predstavuje zlatý štandard pre stanovenie dia-

gnózy TTR kardiálnej amyloidózy so skoro 100% senzitivitou a špecificitou, ak sú vzorky odobrané z viac ako 4 segmentov a testované Kongo červeňou. Avšak v prípade pozitívneho výsledku scintigrafie so SPECT, stupeň 2 a 3, podľa Perugini et al, endomyokardiálna biopsia nie je potrebná [29,30].

LIEČBA TRANSTHYRETÍNOVEJ KARDIÁLNEJ AMYLOIDÓZY

Stratégiu liečebného prístupu delíme na prístup k liečbe KV komplikácií a na prístup k liečbe základného (t. j. ovplyvniť amyloid) chorobného procesu.

Manažment komplikácií

U ochorenia býva prítomná jednak intersticiálna depozícia amyloidu, ale aj vznik subendokardiálnej fibrózy, ktoré prostredníctvom ischémie vyvolávajú morfológické i funkčné abnormality [26]. Práve amyloidná infiltrácia (nie myocytová hypertrofia) spôsobuje zhrubnutie ventrikulárnych stien, pričom dutiny komôr sú buď normálnej, či zmenšenej veľkosti, a preto je prítomná porucha diastolického plnenia v dôsledku hlavne redukcie kontraktility komôr. Pridáva sa tu často i predsieňová dysfunkcia (pre depozity amyloidu), podporujúca poruchu plnenia komôr krvou. Preto býva redukovaný vývrhový objem srdca a zvýšené sú intrakardiálne tlaky.

Kardiálna amyloidóza má v iniciálnej fáze ochorenia klinický fenotyp SZ-ZEF [31]. Mnohé používané liečivá (patríace k základným liekom u SZ) majú nežiaduce účinky: ACE inhibítory a sartany často provokujú hypotenziu (asi v dôsledku autonómnej nervovej dysfunkcie); betablokátoory redukujú veľkosť srdcového výdaja (redukciou srdcovej frekvencie a negatívne inotropným vplyvom) a prispievajú k výraznej hypotenzii; kalciové blokátoory a digitalis sa viažu ireverzibilne na fibrily amyloidu – kde môžu vyvolať nežiaduce účinky [32,33]. Diuretiká (kľúčkové i mineralokortikoidné receptorové antagonisty) sú užitočné a snažíme sa ich liečbou zabezpečiť eurolémiu (nie dehydratáciu, nie hypotenziu s prerenálnou azotémiou) [33].

Častejšie u ochorenia býva nekontrolovateľný pleurálny výpotok [35].

Predsieňová fibrilácia, ktorá veľmi často doprevádza kardiálnu amyloidózu, môže zhoršiť prítomné SZ, a treba preto posilniť i liečbu SZ. Upraviť arytmiu (verziou na sínusový rytmus či skludnením ventrikulárnej frekvencie) je dôležité, títo pacienti majú fixné hodnoty vývrhového objemu ľavej komory a minútový výdaj srdca významne závisí hlavne od srdcovej frekvencie. Ale antiarytmická liečba (betablokátoor, kalciový blokátoor) nie je vždy úspešná. Katéetrová ablácia nie je efektívna pre vysokú recidívu arytmie [36]. Ďalšou komplikáciou predsieňovej fibrilácie býva sprievodné zvýšenie ľavokomorového pľúcneho tlaku, kontraktilná predsieňová dysfunkcia (pre infiltráciu predsieň amyloidom) a zvýšený výskyt kardioembolických cievnych mozgových príhod [37]. Antikoagulačná liečba je tu preto nutnosťou.

Mnohí pacienti s kardiálnou amyloidózou majú vysoké riziko poškodenia vodivého elektrického systému srdca, a potrebujú liečbu pomocou implantácie pacemakeru – pre symptomatický atrioventrikulárny blok alebo vážnejšiu bradykardiu. Táto liečba odstráni symptómy dysrytmie, ale nemá vplyv na prognózu ochorenia a na prežívanie [38,39].

Náhla srdcová smrť je veľkým problémom u pacientov s kardiálnou amyloidózou, a zodpovedá asi za 1/4 celkovej mortality [40]. Implantácia ICD (defibrilátora) sa indikuje u vysoko rizikových pacientov, ale účinnosť liečby je tu redukovaná, pretože hlavnou príčinou náhlej smrti býva obvykle elektromechanická disociácia [40–42].

Liečba ovplyvňujúca vlastné ochorenie

Ide o 4 možné prístupy:

1. Orgánová transplantácia

Transplantácia pečene, ktorá odstráni z tela cirkulujúci TTR proteín, sa pokladala za užitočný prístup k liečbe [43], ale skúsenosti (nevelké) to nepotvrdili [44]. Transplantácia pečene a/alebo srdca

môže byť zvažovaná jedine u pacientov s hereditárnou formou TTR kardiálnej amyloidózy v terminálnych štádiách ochorenia [29].

2. Transthyretínový génový blokátor (gene silencer)

a) siRNA (patisiran)

Je to nové liečivo (small interfering RNA lipid nanoparticle), otestované v štúdiu APOLLO (fáza III, randomizovaná štúdia, trvajúca 18 mesiacov, patisiran 0,3 mg/kg i.v. každé 3 týždne, 225 pacientov, aj placebové rameno), kde liečivo preukázalo zlepšenie kvality života, zlepšenie skóre neuropatie a redukovalo progresiu hereditárnej transthyretínovej amyloidózy [45], pričom liečba bola i bezpečná. V podskupine kardiálne postihnutých došlo liečbou k poklesu koncentrácie NT-proBNP v sére a zlepšila sa štruktúra ľavej komory (jej geometria s poklesom intenzity hypertrofiie) oproti placebovému ramenu liečby [46,47].

b) antisense oligonukleotidy (inotersen)

Liečivo interferuje so syntézou TTR v hepatocytoch a štúdia NEURO-TTR (fáza III, randomizácia pacientov s hereditárnou TTR amyloidózou, 66-týždňové trvanie liečby, inotersen sa podával v 300mg dávke s.c. raz týždenne, zaradených bolo 172 pacientov s prítomnou kardiomyopatiou) preukázala zlepšenie klinických prejavov ochorenia, ako aj neurologické klinické skóre u postihnutých. Medzi nežiaducimi účinkami bola glomerulonefritída (3% výskyt) a závažná trombocytopenia (tiež 3% výskyt), takže liečených treba kontrolovať počas liečby [48].

3. Transthyretínový tetramérový stabilizátor

a) tafamidis

Tafamidis sa dokáže naviazať na tyroxínové väzobné miesto TTR tetraméru, čím inhibuje disociáciu tetraméru na monoméry – a to bráni tvorbe amyloidu [49].

Primárnym cieľom registračnej štúdie ATTR-ACT [30] bolo hodnotenie celkovej mortality a hospitalizácií z KV príčin u pacientov liečených tafamidisom

vs. placebo. V primárnej analýze, celková mortalita a hospitalizácie z KV príčin boli nižšie u 264 pacientov liečených tafamidisom ako u 177 pacientov liečených placebo (p < 0,001). Liečba tafamidisom viedla k redukcii celkovej mortality o 30 % vs. placebo (78/264 [29,5 %] vs. 76/177 [42,9 %]; relatívne riziko 0,70; 95% CI 0,51–0,96) a k 32% redukcii počtu hospitalizácií z KV príčin vs. placebo s relatívnou mierou rizika 0,68 (0,48/rok vs. 0,70/rok; 95% CI 0,56–0,81). Po 30 mesiacoch liečby tafamidisom došlo k nižšiemu poklesu vzdialenosti v 6-minútovom teste chôdze (p < 0,001), a aj k nižšiemu poklesu v KCCQ-OS skóre v Kansasskom dotazníku (p < 0,001) v porovnaní s placebo.

Incidencia a typy nežiaducich účinkov boli porovnateľné vo všetkých ramedách liečby [30].

Podľa odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti pre diagnostiku a liečbu akútneho a chronického zlyhávania srdca z roku 2021 je tafamidis liekom voľby u pacientov s hereditárnou formou TTR kardiálnej amyloidózy srdca a TTR kardiálnej amyloidózy srdca divokého typu, v NYHA triedach I a II, kde zabezpečuje redukcii symptómov, hospitalizácií aj mortality (odporúčanie triedy I, úroveň dôkazov B) [29].

POSOLSTVO

Transthyretínová amyloidová kardiomyopatia je fatálne ochorenie charakterizované akumuláciou amyloidových fibril v extracelulárnom priestore myokardu. Jeho včasná diagnostika a následná liečba sú potrebné pre zlepšenie prognózy týchto pacientov. Vyšetrenia pomocou kardiálnych zobrazovacích metód (ECHO, EKG, MR) sú základom pre podozrenie na prítomnosť amyloidózy srdca. Vek > 65 rokov a prítomnosť SZ spolu s hrúbkou steny LK >12 mm pri ECHO vyšetrení sú hlavné kritériá pre podozrenie na amyloidózu srdca. Keďže väčšina prípadov amyloidózy srdca je AL alebo TTR kardiálna amyloidóza, tak diagnostický algoritmus je založený na identifikácii týchto dvoch podtypov, a to vyšetrením pomeru ľahkých reťaz-

cov kappa/lambda v sére, imunofixáciou proteínov v sére a imunofixáciou bielkovín v moči pre stanovenie diagnózy, alebo vylúčenie AL amyloidózy a následného vyšetrenia pomocou kostnej scintigrafie. TTR kardiálna amyloidóza môže byť diagnostikovaná aj bez potreby vykonania endomyokardiálnej biopsie po vylúčení AL amyloidózy vyšetrením voľných ľahkých reťazcov, pokiaľ scintigrafia pomocou ^{99m}Tc-PYP, DPD alebo HMDP dokáže stupeň 2 alebo 3 vychytávania rádiofarmaka v myokarde podľa Perugini et al [30]. Tafamidis je liekom voľby u pacientov s TTR kardiálnou amyloidózou srdca a za prítomnosti funkčnej triedy NYHA I a II, pričom spoľahlivo zabezpečí redukcii symptómov, hospitalizácií a aj redukcii mortality [29]. Otvárajú sa aj cesty pre vývoj ďalších liečiv a tiež sa zlepšuje včasná diagnostika ochorenia, osobitne u starších so SZ-ZEF. Pomožeme týmto chorým aj u nás?

Literatúra

1. Ruberg FL, Berk JL. Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis. *Circulation* 2012; 126(10): 1286–1300. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.078915.
2. González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2015; 36(38): 2585–2594. doi: 10.1093/eurheartj/ehv338.
3. Mohammed SF, Mirzoyev SA, Edwards WD et al. Left ventricular amyloid deposition in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2014; 2(2): 113–122. doi: 10.1016/j.jchf.2013.11.004.
4. Castano A, Narotsky DL, Hamid N et al. Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Eur Heart J* 2017; 38(38): 2879–2887. doi: 10.1093/eurheartj/ehx350.
5. Galat A, Guellich A, Bodez D et al. Aortic stenosis and transthyretin cardiac amyloidosis: the chicken or the egg? *Eur Heart J* 2016; 37(47): 3525–3531. doi: 10.1093/eurheartj/ehw033.
6. Damy T, Jaccard A, Guellich A et al. Identification of prognostic markers in transthyretin and AL cardiac amyloidosis. *Amyloid* 2016; 23(3): 194–202. doi: 10.1080/13506129.2016.1221815.
7. Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS et al. Amyloid nomenclature 2018: recommendation by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid* 2018; 25(4): 215–219. doi: 10.1080/13506129.2018.1549825.

8. Palladini G, Russo P, Bosoni T et al. Identification of amyloidogenic light chains requires the combination of serum – free light chain assay with immunofixation of serum and urine. *Clin Chem* 2009; 55(3): 499–504. doi: 10.1373/clinchem.2008.117143.
9. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J* 2021; 42(16): 1554–1568. doi: 10.1093/eurheartj/ehab072.
10. Connors LH, Sam F, Skinner M et al. Heart failure resulting from age-related cardiac amyloid disease associated with wild-type transthyretin: a prospective, observational cohort study. *Circulation* 2016; 133(3): 282–290. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018852.
11. Neben-Wittich MA, Wittich CM, Mueller PS et al. Obstructive intramural coronary amyloidosis and myocardial ischemia are common in primary amyloidosis. *Am J Med* 2005; 118(11): 1287–1298. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.06.017.
12. Al Suwaidi J, Velianou JL, Gertz MA et al. Systemic amyloidosis presenting with angina pectoris. *Ann Intern Med* 1999; 131(11): 838–841. doi: 10.7326/0003-4819-131-11-199912070-00007.
13. Nakagawa M, Sekijima Y, Yazaki M. Carpal tunnel syndrome: a common initial symptom of systemic wild-type ATTR (ARRTwt) amyloidosis. *Amyloid* 2016; 23(1): 58–63. doi: 10.3109/13506129.2015.1135792.
14. Westermark P, Westermark GT, Suhr OB et al. Transthyretin-derived amyloidosis: probably a common cause of lumbar spinal stenosis. *Ups J Med Sci* 2014; 119(3): 223–228. doi: 10.3109/03009734.2014.895786.
15. Ando Y, Coelho T, Berk JL et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8: 31. doi: 10.1186/1750-1172-8-31.
16. Rapezzi C, Quarta CC, Obici L et al. Disease profile and differential diagnosis of hereditary transthyretin-related amyloidosis with exclusively cardiac phenotype: an Italian perspective. *Eur Heart J* 2013; 34(7): 520–528. doi: 10.1093/eurheartj/ehs123.
17. Yamamoto H, Hashimoto T, Kawamura S et al. Hereditary cardiac amyloidosis associated with Pro24Ser transthyretin mutation: a case report. *J Med Case Reports* 2018; 12(1): 370–379. doi: 10.1186/s13256-018-1931-5.
18. Jacobson DR, Alexander AA, Tagoe C et al. Prevalence of the amyloidogenic transthyretin (TTR) V122I allele in 14 333 African-Americans. *Amyloid* 2015; 22(3): 171–174. doi: 10.3109/13506129.2015.1051219.
19. Reilly MM, Staunton H, Harding AE. Familial amyloid polyneuropathy (TTR ala 60) in north west Ireland: a clinical, genetic, and epidemiological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59(1): 45–49. doi: 10.1136/jnnp.59.1.45.
20. Sattianayagam PT, Hahn AF, Whelan CJ et al. Cardiac phenotype and clinical outcome of familial amyloid polyneuropathy associated with transthyretin alanine 60 variant. *Eur Heart J* 2012; 33(9): 1120–1127. doi: 10.1093/eurheartj/ehr383.
21. Damy T, Costes B, Hagege AA et al. Prevalence and clinical phenotype of hereditary transthyretin amyloid cardiomyopathy in patients with increased left ventricular wall thickness. *Eur Heart J* 2016; 37(23): 1826–1834. doi: 10.1093/eurheartj/ehv583.
22. Buxbaum J, Jacobson DR, Tagoe C et al. Transthyretin V122I in African Americans with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(8): 1724–1725. doi: 10.1016/j.jacc.2006.01.042.
23. Conceicao I, Damy T, Romero M et al. Early diagnosis of ATTR amyloidosis through targeted follow-up of identified carriers of TTR gene mutations. *Amyloid* 2019; 26(1): 3–9. doi: 10.1080/13506129.2018.1556156.
24. Gonzalez-Lopez E, Gagliardi C, Dominguez F et al. Clinical characteristics of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis: disproving myths. *Eur Heart J* 2017; 38(24): 1895–1904. doi: 10.1093/eurheartj/ehx043.
25. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018; 379(11): 1007–1016. doi: 10.1056/NEJMoa1805689.
26. H Yamamoto, T Yokochi. Transthyretin cardiac amyloidosis: an update on diagnosis and treatment. *ESC Heart Fail* 2019; 6(6): 1128–1139. doi: 10.1002/ehf2.12518.
27. Phelan D, Collier P, Thavendiranathan P et al. Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Heart* 2012; 98(19): 1442–1448. doi: 10.1136/heartjnl-2012-302353.
28. Liu D, Hu K, Niemann M et al. Effect of combined systolic and diastolic functional parameter assessment for differentiation of cardiac amyloidosis from other causes of concentric left ventricular hypertrophy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013; 6(6): 1066–1072. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.113.000683.
29. McDonagh TA, Metra M, Adamo M et al. 2021 ESC Guidelines for diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021; 42(36): 3599–3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
30. Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using ^{99m}Tc-3,3-diphosphono-1,2 propano-dicarboxylic acid scintigraphy. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46(6): 1076–1084. doi: 10.1016/j.jacc.2005.05.073.
31. Falk RH. Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses. *Circulation* 2005; 112(13): 2047–2060. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.489187.
32. Pollak A, Falk RH. Left ventricular systolic dysfunction precipitated by verapamil in cardiac amyloidosis. *Chest* 1993; 104(2): 618–620. doi: 10.1378/chest.104.2.618.
33. Rubinow A, Skinner M, Cohen AS. Digoxin sensitivity in amyloid cardiomyopathy. *Circulation* 1981; 63(6): 1285–1288. doi: 10.1161/01.cir.63.6.1285.
34. Vaduganathan M, Mentz RJ, Greene SJ et al. Combination decongestion therapy in hospitalized heart failure: loop diuretics, mineralocorticoid receptor antagonists and vasopressin antagonists. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2015; 13(7): 799–809. doi: 10.1586/14779072.2015.1053872.
35. Berk JL, Keane J, Seldin DC et al. Persistent pleural effusions in primary systemic amyloidosis: etiology and prognosis. *Chest* 2003; 124(3): 969–977. doi: 10.1378/chest.124.3.969.
36. Tan NY, Mohsin Y, Hodge DO et al. Catheter ablation for atrial arrhythmias in patients with cardiac amyloidosis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2016; 27(10): 1167–1173. doi: 10.1111/jce.13046.
37. Feng D, Edwards WD, Oh JK et al. Intracardiac thrombosis and embolism in patients with cardiac amyloidosis. *Circulation* 2007; 116(21): 2420–2426. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.697763.
38. Algalarrondo V, Dinanian S, Juin C et al. Prophylactic pacemaker implantation in familial amyloid polyneuropathy. *Heart Rhythm* 2012; 9(7): 1069–1075. doi: 10.1016/j.hrthm.2012.02.033.
39. Milner J, Teixeira RN, Marinho AV et al. Pacemaker implantation in familial amyloid polyneuropathy: when and for whom? *J Interv Card Electrophysiol* 2019; 55(2): 207–211. doi: 10.1007/s10840-019-00517-y.
40. Kirsten AV, Dengler TJ, Hegenbart U et al. Prophylactic implantation of cardioverter-defibrillator in patients with severe cardiac amyloidosis and high risk for sudden cardiac death. *Heart Rhythm* 2008; 5(2): 235–240. doi: 10.1016/j.hrthm.2007.10.016.
41. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of Sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* 2015; 36(41): 2793–2867. doi: 10.1093/eurheartj/ehv316.
42. Lin G, Dispenzieri A, Kyle R et al. Implantable cardioverter defibrillators in patients with cardiac amyloidosis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2013; 24(7): 793–798. doi: 10.1111/jce.12123.
43. Holmgren G, Steen L, Ekstedt J et al. Biochemical effect of liver transplantation in two Swedish patients with familial amyloidotic polyneuropathy (FAP-met30). *Clin Genet* 1991; 40(3): 242–246. doi: 10.1111/j.1399-0004.1991.tb03085.x.
44. Olofsson BO, Backman C, Karp K et al. Progression of cardiomyopathy after liver transplantation in patients with familial amyloidotic polyneuropathy, Portuguese type. *Transplantation* 2002; 73(5): 745–751. doi: 10.1097/00007890-200203150-00015.
45. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O’Riordan WD et al. Patisiran, an RNAi therapeutic, for heredi-

tary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med* 2018; 379(1): 11–21. doi: 10.1056/NEJMoa1716153.

46. Minamisawa M, Claggett B, Adams D et al. Association of patisiran, an RNA interference therapeutic, with regional left ventricular myocardial strain in hereditary transthyretin amyloidosis: the APO-LLO study. *JAMA Cardiol* 2019; 4(5): 466–472. doi: 10.1001/jamacardio.2019.0849.

47. Solomon SD, Adams D, Kristen A et al. Effects of patisiran, an RNA interference therapeutic, on cardiac parameters in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. *Circulation*

2019; 139(4): 431–443. doi: 10.1161/CIRCULATION.AHA.118.035831.

48. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL et al. Inotersen treatment for patients with hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med* 2018; 379(1): 22–31. doi: 10.1056/NEJMoa1716793.

49. Bulawa CE, Connelly S, Devit Mr et al. Tafamidis, a potent and selective transthyretin kinetic stabilizer that inhibits the amyloid cascade. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109(24): 9629–9634. doi: 10.1073/pnas.1121005109.

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

Lokálne použitie kapsaicínu v klinickej praxi

S. Bittner Fialová

Súhrn

V roku 2021 bola udelená Nobelova cena za fyziológiu a medicínu americkým vedcom Davidovi Juliusovi a Ardemovi Patapoutianovi za „objavy receptorov teploty a hmatu“. Práve vďaka objavu TRP-receptorov citlivých na teplo sa podarilo objasniť mechanizmus účinku niektorých prírodných látok, ako je napr. kapsaicín alebo mentol. Kapsaicín, prírodná látka z pálivej papriky, je selektívny aktivátor TRPV1 (the transient receptor potential vanilloid 1) receptora. TRPV1-receptor je bohato zastúpený v primárnych aferentných nociceptoroch a zodpovedá za mechanizmus pálivej bolesti vyvolanej kapsaicínom. Paradoxom je, že kapsaicín je dlhodobo známy ako analgetikum; práve jeho analgetický účinok je predmetom daného súhrnu, ktorý nadväzuje na článok v časopise *Súčasná klinická prax* z roku 2018.

Kľúčové slová

bolesť – kapsaicín – nociceptory – lokálne použitie – neuropatická bolesť

Summary

Topical use of capsaicin in clinical practice. In 2021, American scientists David Julius and Ardem Patapoutian won the Nobel Prize in Physiology and Medicine for their “discoveries of receptors for temperature and touch”. Thanks to the discovery of heat sensitive TRP receptors, it was possible to clarify the mechanism of action of some natural substances, such as capsaicin or menthol. Capsaicin, a natural substance from hot peppers, is a selective activator of the TRPV1 (the transient receptor potential vanilloid 1) receptor. The TRPV1 receptor is abundantly represented in primary afferent nociceptors and it is responsible for the mechanism of capsaicin-induced burning pain. It is a paradox that capsaicin has been known as an analgesic drug for a long time; that’s why its analgesic effect is the subject of this summary which follows an article published in the journal “Current Clinical Practice” in 2018.

Key words

pain – capsaicin – nociceptors – topical application – neuropathic pain

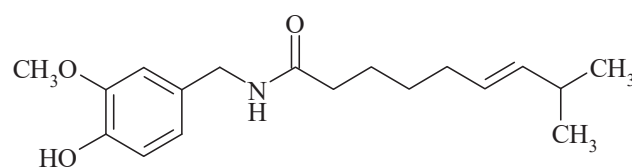
Kapsaicín je látka pálivej chuti obsiahnutá v tzv. chili (čili) paprike (*Capsicum annuum s. l.*). Patrí do skupiny kapsaicinoidov, rastlinných sekundárnych metabolitov s obsahom amidovej skupiny v molekule (obr. 1).

Európska lieková agentúra (EMA) uvádza dobre zaužívané liečebné použitie pre rastlinné prípravky z drogy *Capsici fructus* (plod papriky) s obsahom kapsaicinoidov. Tieto prípravky sa odporúčajú na zmiernenie bolesti svalov, najmä v krížovej oblasti chrbta. Na liečbu možno použiť liečivú náplast s obsahom extraktu z papriky so štandardizovaným obsahom kapsaicinoidov (11 mg, resp. 4,8 mg) vyjadrených ako kapsaicín alebo ako polotuhý prípravok (masť, krém, gél), ktorého 100 g obsahuje 40–53 mg kapsaicinoidov.

Náplast sa zvyčajne aplikuje raz denne na 4 až 12 hodín. Polotuhý prípravok sa nanáša v tenkej vrstve na postihnuté (bolestivé) miesto 2- až 4-krát denne. Liečba väčšinou trvá do vymiznutia bolesti, niekedy aj tri týždne, po ktorých sa vyžaduje dvojtýždňové prerušenie liečby. Prípravky sa nesmú aplikovať na porušenú kožu, rany, ekzém, do okolia očí či slizníc.

Počas liečby sa neodporúča ošetrované miesta ďalej zahrievať (slnečné či infračervené žiarenie, hrejivé podložky, teplá voda). Kapsaicinoidy spôsobujú zvýšenie cirkulácie krvi v mieste aplikácie spojené so sčervenaním pokožky a s pocitom tepla.

Pri používaní prípravkov s obsahom kapsaicinoidov sa môžu vyskyt-



Obr. 1. Chemická štruktúra kapsaicínu.

núť nežiaduce účinky v podobe alergickkej reakcie alebo zvýšenej citlivosti kože (urtikária, pľuzgiere alebo vezikulácia v mieste aplikácie). Najmä v prvých dňoch liečby sa vyskytuje pocit pálenia, štípania alebo svrbenia. V prípade výrazných nežiaducich reakcií by sa liečba mala prerušiť. Použitie u osôb mladších ako 18 rokov nie je podložené údajmi o účinnosti a bezpečnosti. Kapsaicín sa nesmie aplikovať do oblasti očí, na sliznicu, porušenú pokožku, rany či ekzém. Tehotné alebo dojčiace ženy môžu použiť prípravky s extraktom papriky iba po dôkladnom zvážení pomeru riziko-benefit [1].

Analgetický účinok topicky aplikovaného kapsaicínu je založený na jeho interakcii s TRPV1-receptorom, ktorý patrí do skupiny TRP (transient receptor potential) receptorov. V posledných rokoch sa práve TRP-receptorom venovala veľká pozornosť a bolo publikovaných množstvo prác vysvetľujúcich ich funkciu v organizme. Široká verejnosť sa o ich veľkom význame mohla presvedčiť v roku 2021, kedy Nobelova cena za fyziológiu a medicínu bola udelená americkým vedcom Davidovi Juliusovi a Ardemovi Patapoutianovi práve za objav a výskum týchto receptorov.

TRPV1 je vlastne neselektívny katiónový iónový kanál, ktorého aktiváciou (napr. kapsaicínom) dochádza k influxu sodíka a vápnika do bunky a následne k depolarizácii neurónov a vzniku akčného potenciálu. V mechanizme účinku sú okrem vápnikových iónov dôležité aj kaplaíny (Ca^{2+} -dependentné cysteinové proteázy), preto analgetický mechanizmus účinku kapsaicínu možno označiť ako TRPV1/ Ca^{2+} /kaplaínom sprostredkovaná ablácia axonálnych zakončení. TRPV1-receptory sú vysoko exprimované primárne na C a na niektorých A δ nociceptoroch (receptory pre vnímanie bolesti a poškodzujúcich podnetov). Výsledkom aktivácie TRPV1 je vnímanie tepla a bolesti (nocicepcia). Lokálne aplikovaný kapsaicín najprv zvýši vnímanie tepla a bolesti, avšak následne dochádza k zníženiu tohto vnemu. Kapsaicín spôsobuje desenzibilizáciu až defunkcio-

nalizáciu TRPV1. Všetko závisí od dávky a doby pôsobenia. Nízka dávka topicky aplikovaného kapsaicínu vedie k zníženiu vnímania bolesti, ale ide o reverzibilný stav pretrvávajúci niekoľko hodín. Tento stav možno označiť ako desenzibilizácia alebo tachyfyliaxia. Iný stav nastáva pri aplikácii vysokých dávok kapsaicínu, keď dochádza k dlhodobej strate vnímania bolesti, ktorá môže trvať aj mesiace. Daný stav sa označuje ako defunkcionalizácia a podľa dávky môže byť krátkodobá alebo dlhodobá. Dlhodobá defunkcionalizácia predstavuje štrukturálnu abláciu aferentných nervových zakončení, vyžaduje si teda pomerne vysoké dávky, ale analgetický účinok pretrváva dlhobejšie. Kapsaicín teda nielen aktivuje, ale tiež indukuje degeneráciu primárnych aferentných neurónov. Tento proces je však reverzibilný [2].

Pri neuropatickej, skeletomuskulárnej bolesti či postherpetickej neuralgii preukázali vyššie dávky kapsaicínu (8 %) analgetický účinok až porovnateľný s konvenčnou terapiou (napr. duloxetínom, gabapentínom alebo pregabalínom) a zároveň sa zaznamenal len nízky výskyt systémových nežiaducich účinkov. Efektivita a dobrá tolerabilita kapsaicínu sú veľkou výhodou pre dobrú spoluprácu (compliance) zo strany pacienta [3–5].

Bolesť spojená s diabetickou periférnou neuropatiou (DPN) výrazne zasahuje do života pacienta a podstatne znižuje jeho kvalitu. Súčasnou stratégiou liečby bolesti spojenej s DPN je vyhnúť sa systémovým analgetikám, a znížiť tým zaťaženie organizmu časťmi nežiaducimi účinkami. Ako uvádzajú Yang et al, viaceré klinické štúdie potvrdzujú účinnosť a bezpečnosť topicky aplikovaného kapsaicínu v liečbe bolesti súvisiacej s DPN, či už v podobe náplasti (8% kapsaicín), kde je účinok rýchly a pretrváva dlhší čas, alebo pravidelnou aplikáciou gélových prípravkov (0,025–0,250 % kapsaicínu). V jednej štúdií 8-týždňová aplikácia krému s obsahom 0,075 % kapsaicínu priamo na bolestivú oblasť potvrdila zmierňujúce

pôsobenie kapsaicínu na bolesť v prípade DPN a zároveň preukázala jeho bezpečnosť. Aj v prípade bolesti vyvolanej DPN však existujú štúdie, ktorých výsledok účinnosti lokálne aplikovaného nízкодávkového kapsaicínu v topickom gélovom prípravku bol porovnateľný s placebom, čo môže podčiarkovať aj individualitu pacientov [6–9].

Liečba bolesti však nemusí byť jediná indikácia pre lokálne použitie kapsaicínu. Z dvojito zaslepanej, randomizovanej, placebom kontrolovanej pilotnej štúdie Deanovej et al (2020) vyplýva, že lokálne aplikovaný krém s obsahom kapsaicínu (0,1 %) signifikantne redukuje nevoľnosť u pacientov trpiacich syndrómom kanabinoidnej hyperemézy [10]. Ako uvádzajú Schäffer et al vo svojej štúdií (2022), kapsaicín je účinný aj pri hojení rán, nakoľko zlepšuje mikrocirkuláciu, čím dochádza k zlepšeniu kožnej saturácie kyslíkom [11]. Na pokožku aplikovaný kapsaicín znižuje okrem bolesti aj pocit svrbenia, čím prispieva k liečbe dermatóz, ako je prurigo nodularis a psoriáza [12].

Ako uvádzajú Arora et al vo svojej prehľadovej práci, kapsaicín „nie je pre každého“. Neznamená to, že niektoré skupiny ho nemôžu používať, ale to, že u každého človeka môže byť jeho účinok odlišný. Autori vysvetľujú, prečo u jedného pacienta je liečba vysoko účinná a u iného menej. Potenciálnymi prediktormi vyplývajúcimi z klinických štúdií v tomto prípade sú:

- pohlavie (ženy reagovali na liečbu lepšie než muži),
- vek (vyššia účinnosť bola u mladších pacientov),
- trvanie bolesti (kapsaicín bol účinnejší pri akútnej alebo krátkodobej bolesti),
- a typ/symptómy bolesti (liečba bola účinnejšia, ak išlo o bolesť reagujúcu na teplo/chlad, prípadne o bolesť, ktorú bolo možné potlačiť lidokaínom a podobne) [2].

ZÁVER

Kapsaicín na lokálne použitie je účinný na liečbu stavov, pri ktorých je hyper-

algézia lokalizovaná a riadená hyperexcitabilnými nociceptormi. Topický kapsaicín pomáha nielen pri spontánnej bolesti, ale aj v prípade mechanickej hyperalgézie a mechanickej alodýnie. Viaceré klinické štúdie potvrdzujú jeho účinnosť a bezpečnosť v rámci odporúčaného použitia.

Autorka článku nedeklarovala žiaden konflikt záujmov.

Literatúra

1. European Union herbal monograph on *Capsicum annuum* L. var. *minimum* (Miller) Heiser and small fruited varieties of *Capsicum frutescens* L., fructus. 2015 [online]. Dostupné z https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-capsicum-annuum-l-var-minimum-miller-heiser-small-fruited_en.pdf.
2. Arora V, Campbell JN, Chung MK. Fight fire with fire: Neurobiology of capsaicin-induced analgesia for chronic pain. *Pharmacol Ther* 2021; 220: 107743. doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107743.
3. Bonezzi C, Costantini A, Cruccu G et al. Capsaicin 8% dermal patch in clinical practice: an expert opinion. *Expert opinion on pharmacotherapy. Expert Opin Pharmacoter* 2020; 21(11): 1377–1387. doi: 10.1080/14656566.2020.1759550.
4. Campbell BK, Fillingim RB, Lee S et al. Effects of High-Dose Capsaicin on TMD Subjects: A Randomized Clinical Study. *JDR Clin Trans Res* 2017; 2(1): 58–65. doi: 10.1177/2380084416675837.
5. Romero V, Rodrigues Lara J, Otero-Espinar F et al. Capsaicin topical cream (8%) for the treatment of myofascial pain syndrome. *Braz J Anesthesiol* 2019; 69(5): 432–438. doi: 10.1016/j.bjan.2019.06.008.
6. Abrams RMC, Pedowitz EJ, Simpson DM. A critical review of the capsaicin 8% patch for the treatment of neuropathic pain associated with diabetic peripheral neuropathy of the feet in adults. *Expert Rev Neurother* 2021; 21(3): 259–266. doi: 10.1080/14737175.2021.1874920.
7. Simpson DM, Robinson-Papp J, Van J et al. Capsaicin 8% Patch in Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *J Pain*. 2017; 18(1): 42–53. doi: 10.1016/j.jpain.2016.09.008.
8. Yang XD, Fang PF, Xiang DX et al. Topical treatments for diabetic neuropathic pain. *Experimental and Therapeutic Medicine. Exp Ther Med* 2019; 17(3): 1963–1976. doi: 10.3892/etm.2019.7173.
9. Kulkantrakorn K, Chomjit A, Sithinamsuwan P et al. 0.075% capsaicin lotion for the treatment of painful diabetic neuropathy: A randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled trial. *J Clin Neurosci* 2019; 62, 174–179. doi: 10.1016/j.jocn.2018.11.036.
10. Dean DJ, Sabagha N, Rose K et al. A Pilot Trial of Topical Capsaicin Cream for Treatment of Cannabinoid Hyperemesis Syndrome. *Acad Emerg Med* 2020; 27(11): 1166–1172. doi: 10.1111/acem.14062.
11. Schäfer RC, Sohn A, Kersten A et al. Quantification of Dermal Microcirculatory Changes after Topical Administration of Capsaicin: A Randomized Placebo-Controlled Study in 46 Subjects. *J Invest Su* 2022; 1–6. doi: 10.1080/08941939.2022.2091694.
12. Reimann S, Luger T, Metzke D. Topical administration of capsaicin in dermatology for treatment of itching and pain. *Hautarzt* 2000; 51(3): 164–172. doi: 10.1007/s001050051014.

**doc. PharmDr. Silvia Bittner
Fialová, PhD.**

Katedra farmakognózie a botaniky
Farmaceutická fakulta UK v Bratislave
fialova@fpharm.uniba.sk

Apixabán v kontexte antitrombotickej terapie u pacientov po AKS – risk, ale aj zisk

L. Fialková

Súhrn

Fibrilácia predsiení je najčastejšou arytmiou, ktorej prevalencia v poslednej dobe výrazne stúpa a je nezávisle spojená so zvýšenou morbiditou a mortalitou. Až 40 % pacientov s fibriláciou predsiení má koronárne aterosklerotické ochorenie a mnoho z nich si vyžaduje revaskularizáciu. Revaskularizačná stratégia perkutánnou koronárnou intervenciou je v poslednej dekáde zlatým štandardom v starostlivosti o pacientov s akútnym koronárnym syndrómom a duálna antiagregačná terapia je základom v redukcii rizika sekundárnych koronárnych príhod a prevencii trombózy stentu. Takmer 5–10 % pacientov podstupujúcich perkutánnu koronárnou intervenciu má fibriláciu predsiení a väčšina z nich má okrem nutnosti duálnej antiagregačnej terapie aj jasnú indikáciu orálnej antikoagulačnej terapie v rámci prevencie ischemickej mozgovej príhody. Tripletná antitrombotická terapia, zahŕňajúca perorálne antikoagulanty a duálnu antiagregačnú terapiu, podstatne zvyšuje riziko krvácania, a preto by mala byť individuálne prispôbená rizikovému profilu pacienta s efektívnym antitrombotickým účinkom a zároveň najnižším rizikom krvácania. Neexistuje však jediný terapeutický režim, ktorý by vyhovoval každému pacientovi a preto rozhodnutie je prísne individuálne v súlade s platnými odporúčaniami Európskej kardiologickej spoločnosti.

Kľúčové slová

kombinovaná antiagregačná terapia – direktné orálne antikoagulanty – akútny koronárny syndróm – riziko krvácania

Summary

Apixaban in the context of antithrombotic therapy in patients after ACS – risk, but also benefit. Atrial fibrillation is the most common arrhythmia, which prevalence increases significantly and it is independently associated with increased morbidity and mortality. Up to 40% of patients with atrial fibrillation have coronary atherosclerotic disease and many of them require revascularization. The revascularization strategy by percutaneous coronary intervention has been the gold standard in the care of patients with acute coronary syndrome in the last decade, and dual antiplatelet therapy is the basis for reducing the risk of secondary coronary events and preventing stent thrombosis. Almost 5–10% of patients undergoing percutaneous coronary intervention have atrial fibrillation, and most of them, in addition to the need for dual antiplatelet therapy, also have a clear indication for oral anticoagulant therapy as part of ischemic stroke prevention. Triplet antithrombotic therapy, including oral anticoagulants in the therapeutic dosage with dual antiplatelet therapy, significantly increases the risk of bleeding and therefore each patient should be approached individually according to his bleeding risk profile in order to achieve effective with as minimal risk of bleeding as possible. There is no universal approach, therefore each patient must be assessed individually taking into account recent recommendations of European Society of Cardiology.

Key words

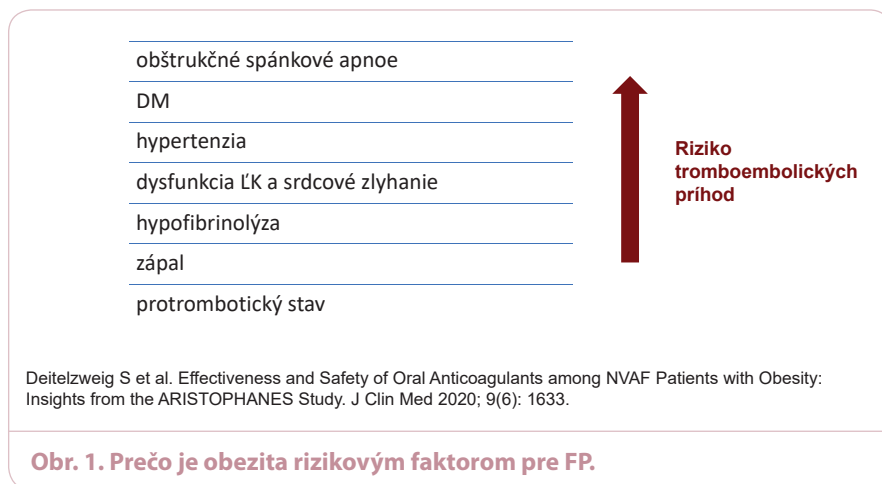
combined antithrombotic therapy – direct oral anticoagulants – atrial fibrillation-acute coronary syndrome – risk of bleeding

ÚVOD

Výskyt fibrilácie predsiení (FP) v teréne akútneho koronárneho syndrómu (AKS) variuje v rozmedzí od 2 do 23 %, riziko novovzniknutej FP stúpa o 60–77 % u pacientov s akútnym infarktom myokardu (AIM), ale zároveň FP, ako taká, môže byť spojená s vyšším rizikom vzniku infarktu myokardu s eleváciou ST segmentu (STEMI) alebo bez elevácie ST segmentu (NSTEMI). Celkovo 10–15 % pacientov s FP podstúpi perku-

tánnu koronárnou intervenciu (PKI). V observačných štúdiách pacienti s FP a AKS mali menšiu pravdepodobnosť, že dostanú primeranú antitrombotickú terapiu a budú mať väčšiu pravdepodobnosť nežiadúcich účinkov ako pacienti s AKS bez FP [1]. Títo pacienti sú vo vysokom riziku ischemickej cievnej mozgovej príhody (CMP), recidívy koronárnej aterosklerotickej (AS) príhody, ich mortalita stúpa, duálna antiagregačná terapia (DAPT) nie je postačujúca a je

žiaduca tripletná antitrombotická terapia (TAT) zahŕňajúca aj orálnu antikoagulačnú terapiu (OAK). V súčasnosti je však dobre známe, že kombinácia antikoagulantov s DAPT významne zvyšuje riziko krvácania. Preto je všeobecne veľký záujem najmä v tejto situácii optimálnu kombináciu antiagregačnej a antikoagulačnej liečby s cieľom znížiť riziko trombózy stentu, recidívy AIM a CMP a zároveň minimalizovať riziko krvácania [2].



ORÁLNA ANTIKOAGULAČNÁ TERAPIA U PACIENTOV S FP

Je známe, že patofyziológia CMP na podklade FP je komplexná a multifaktoriálna v dôsledku stagnácie krvi v predsieňach, expresii protrombotických faktorov na povrchu cievneho endotelu a systémovým prozápalovým účinkom [3]. Hoci tieto mechanizmy nie sú úplne preskúmané, je jasné, že antikoagulácia u pacientov s FP výrazne znižuje riziko ischemickej CMP, kým samotná single terapia kyselinou acetylsalicylovou (ASA), alebo v kombinácii s inhibítormi P2Y12 (iP2Y12), podstatne nebráni vzniku CMP u pacientov FP. K stratifikácii rizika CMP používame už dobre známe CHA2DS2-VASc skóre na základe platných odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti (ESC – European Society of Cardiology). U pacientov so skóre 1 pre mužov a skóre 2 pre ženy môžeme zvážiť perorálnu antikoaguláciu (obzvlášť u obéznych pacientov, obr.1), zatiaľ čo muži so skóre ≥ 2 , alebo ženy so skóre ≥ 3 , majú jasnú indikáciu k dlhodobej perorálnej antikoagulácii [1]. Je faktom, že nielen náročnosť manažmentu terapie antagonistom vitamínu K (VKA) – warfarínom, viedla k vývoju nových priamych perorálnych antikoagulácií (DOAK – direktne orálne antikoagulácia). V súčasnosti priamy inhibítor trombínu, dabigatran, a inhibítory faktoru Xa (rivaroxaban, apixaban a edoxaban) sú schválené na liečbu prevencie embolizačných príhod u pacientov s nevalvulárnou FP. Sú rovnako

účinné ako warfarín, zároveň znižujú riziko ischemickej CMP, intrakraniálneho krvácania a mortalitu v porovnaní s warfarínom. Ale najmä súvis s nižším rizikom krvácania aj u pacientov liečených súčasne single alebo duálnou antiagregačnou terapiou ich stavia do vedúcej pozície oproti warfarínu [4].

AKO KOMPLEXNE LIEČIť PACIENTA S FP A AKS

Komplexný pacient s FP a súčasne AKS, event. po PKI, si vyžaduje OAK v prevencii ischemickej CMP a zároveň antiagregačnú liečbu, aby sa predišlo ischemickým koronárnym udalostiam (najmä tromboze stentu). Kombinovaná antitrombotická liečba je väčšinou spojená s dvomi diagnózami – a to sú fibrilácia predsieni a určitá forma koronárnej alebo ischemickej choroby srdca. Existujú viaceré klinické scenáre, kedy potrebujeme kombináciu antikoagulačnej a antiagregačnej liečby u pacientov s týmito diagnózami:

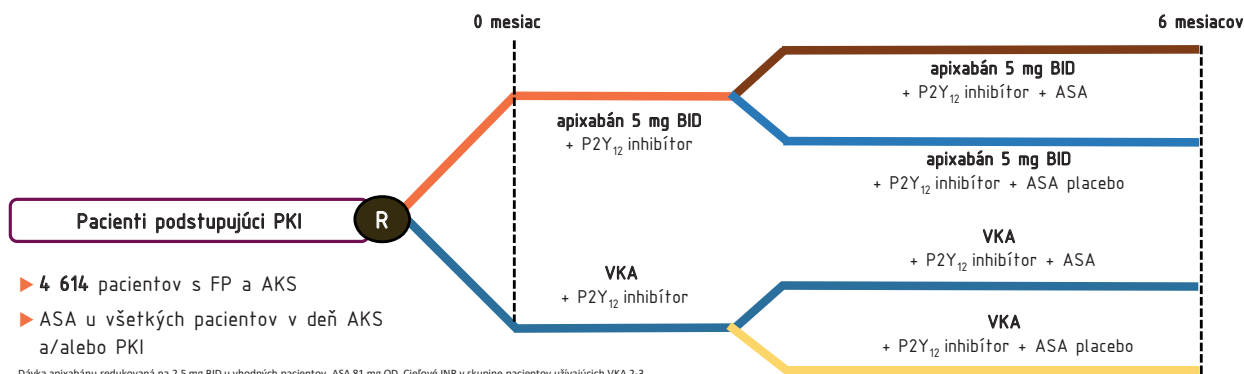
1. pacient s FP a AKS (STEMI/NSTEMI alebo nestabilná angina pectoris) – odporúčaná je TAT, otázka je, na ako dlho?
2. pacient podstupuje elektívnu koronárnu intervenciu (PKI) – rozhodujeme sa medzi duálnou alebo tripletnou liečbou. Pri rozhodovaní o duálnej alebo tripletnej antitrombotickej liečbe je nutné brať do úvahy mnohé okolnosti a rizikové faktory ako : riziko vzniku CMP (vyhodnoteného na základe CHA2DS2-VASc skóre), riziko krvácania (HAS-

-BLEED skóre), obličkové funkcie, vek, komorbidity.

U pacientov s vysokým rizikom ischemických príhod je nutné zvolit' správnu dávku antiagregačnej liečby, vhodnú dĺžku trvania liečby aspirínom a iP2Y12, aby sme eliminovali riziko ischemických príhod a zároveň riziko krvácania. U pacientov s FP a AKS riziko vzniku CMP a koronárných tromboembolických udalostí musí byť balansované k riziku závažného krvácania súvisiaceho s použitím kombinovanej TAT (antikoagulačná liečba + antiagregačná liečba pozostávajúca z iP2Y12 a aspirínu). Najnovšie dôkazy z randomizovaných klinických skúšaní preukázali, že DOAK v kombinácii s antiagregačnou liečbou boli asociované so signifikantnou redukciov závažného a intrakraniálneho krvácania v porovnaní s warfarínom. Duálna antitrombotická liečba (DAT) bez aspirínu bola taktiež bezpečnejšia v porovnaní s TAT. Bola však pozorovaná podobná miera MACE (major adverse cardiovascular events – závažných nežiadúcich kardiovaskulárných udalostí) vo všetkých liečebných ramenách bez ohľadu na použitie alebo vynechanie aspirínu. Zdá sa, že významná redukcia závažného a intrakraniálneho krvácania je negatívne vyvažovaná rizikom koronárných ischemických udalostí a to hlavne trombozy stentu. Prvá štúdia, ktorá sa venovala otázke kombinovanej antitrombotickej liečby bola štúdia WOEST (2013), ktorá porovnávala na menšom súbore 573 pacientov, z ktorých 69 % malo FP, duálnu liečbu (warfarín + klopidogrel) oproti tripletnej liečbe (warfarín + ASA + klopidogrel). Duálna liečba bola spojená s výrazne nižšou mierou krvácania (2x) a celkovou mortalitou, s podobným výskytom tromboembolických príhod oproti tripletnej liečbe. V problematike antitrombotickej liečby u pacientov s FP a AKS/PKI sa venovali nasledujúce randomizované klinické skúšania: PIONEER AF-PCI (s rivaroxabánom) s počtom pacientov 2124, ktorej výsledky boli publikované v roku 2016, RE-DUAL PCI (s dabigatranom) s počtom pacien-

AUGUSTUS

apixabán u pacientov s FP a AKS a/alebo PKI



Dávka apixabánu redukovaná na 2.5 mg BID u vhodných pacientov. ASA 81 mg OD. Cieľové INR v skupine pacientov užívajúcich VKA 2-3.

Primárny cieľ: ISTH závažné/CRNM krvácanie
Sekundárny cieľ: úmrtie/hospitalizácia, úmrtie/ischemické udalosti

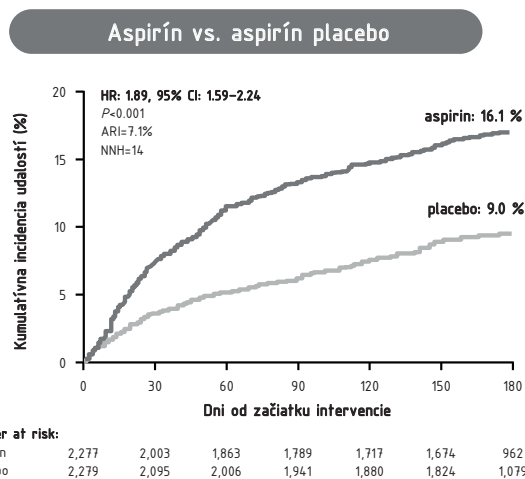
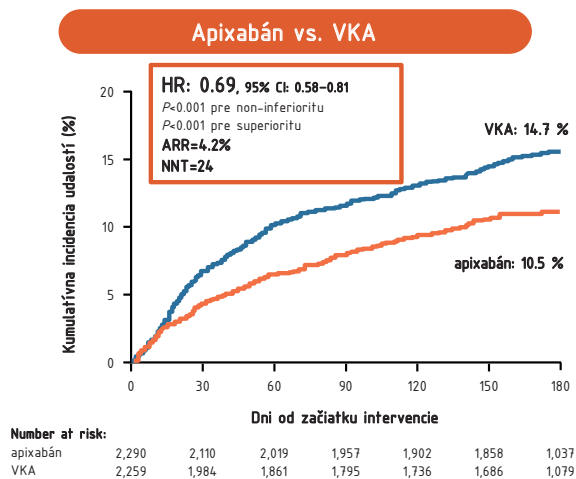
PKI – perkutánna koronárna intervencia; FP – fibrilácia predsiení; AKS – akútny koronárny syndróm; VKA – antagonistu vitamínu K; ASA – kyselina acetylsalicylová; ISTH – Medzinárodná spoločnosť pre trombózu a hemostázu; CRNM – klinicky relevantné nezávažné krvácanie

Lopes RD et al. *N Engl J Med* 2019; 380: 1509–1524.

Obr. 2. AUGUSTUS. Apixabán u pacientov s FP a AKS a/alebo PKI.

AUGUSTUS

Primárny cieľ: ISTH závažné a CRNM krvácanie



Všetci pacienti užívali konkomitantne liečbu inhibítorom P2Y₁₂.

ISTH – Medzinárodná spoločnosť pre trombózu a hemostázu; CRNM – klinicky relevantné nezávažné krvácanie; VKA – antagonistu vitamínu K; HR: – pomer rizík; CI – interval spoľahlivosti; ARR – absolútna redukcia rizika; NNT – number needed to treat; NNH – number needed to harm; ARI – absolútny nárast rizika.

Lopes RD et al. *N Engl J Med* 2019;380:1509–1524

Obr. 3. AUGUSTUS. Primárny cieľ: ISTH závažné a CRNM krvácanie.

tovej 2725, ktorej výsledky boli publikované v roku 2017, AUGUSTUS (s apixabánom) s počtom pacientov 4 614, ktorej

výsledky boli publikované v roku 2019, ENTRUST AF-PCI (s edoxabánom) s počtom pacientov 1506, ktorej výsledky

boli publikované v roku 2020. Metaanalýza menovaných štúdií preukázala, že DAT, teda kombinácia DOAK s antiagre-

gačnou liečbou, je bezpečnejšia a porovnateľne účinná ako TAT [5–8].

ŠTÚDIA AUGUSTUS

Z pohľadu počtu pacientov $n = 4\ 600$ mala štúdia AUGUSTUS toľko pacientov ako RE-DUAL PCI a PIONEER AF-PCI spolu. Primárny cieľ štúdie AUGUSTUS bol zameraný na bezpečnosť (vo všetkých ramenách).

Pridaná hodnota štúdie AUGUSTUS spočívala v unikátnom 2×2 faktoriálnom dizajne, t. j. hodnotila najviac možností antitrombotických režimov u pacientov s fibriláciou predsiení a AKS/PKI, čo ilustruje obr. 2. Prvá hypotéza testovala, či je apixabán lepší ako VKA, bez ohľadu na sprievodnú protidoštičkovú liečbu (tá mohla byť single alebo duálna). Druhá hypotéza testovala, čo spôsobí vynechanie aspirínu z kombinácie s OAK+klopidogrel, bez ohľadu na to, či pacient užíva apixabán alebo VKA [5].

Vo výsledkoch štúdie AUGUSTUS apixabán potvrdil non-inferioritu a aj superioritu oproti VKA, a bez ohľadu na sprievodnú protidoštičkovú liečbu (iP2Y₁₂ alebo duálna liečba iP2Y₁₂ + ASA) redukoval výskyt prvého ISTH závažného alebo klinicky relevantného nezávažného krvácania o 31 %. Placebo (vynechanie ASA) oproti ASA potvrdilo superioritu bez ohľadu na sprievodnú liečbu (apixabán alebo VKA + iP2Y₁₂). ASA oproti placebo zvýšila výskyt prvého ISTH závažného alebo klinicky relevantného nezávažného krvácania o 89 % (obr. 3). Hoci štúdia AUGUSTUS nebola primárne dizajnovaná na porovnanie duálnej a tripletnej liečby, je z tohto porovnania zjavné, že najnižší výskyt krvácaní je na duálnej kombinácii apixabán + iP2Y₁₂ a najvyšší výskyt krvácaní je na tripletnej kombinácii VKA + iP2Y₁₂ + ASA. Duálna liečba apixabán + iP2Y₁₂ vs. TAT – VKA + iP2Y₁₂ + ASA viedla k redukcii absolútneho rizika o 11,4 % a redukcii relatívneho rizika o 61 % (obr. 4). Ak sa pozrieme na druhý sekundárny endpoint, ktorým bola smrť alebo akékoľvek ischemické príhody, nebol medzi apixabánom a VKA významný rozdiel na pozadí sprievodnej

liečby s iP2Y₁₂ +/- ASA. Javí sa, že apixabán má o 7 % numericky menej týchto eventov a významne redukoval riziko CMP o 50 % oproti VKA a riziko hospitalizácií o 17 % (obr. 5). U pacientov s FP a nedávnym AKS liečeným konzervatívne alebo PKI, DAT s apixabánom a iP2Y₁₂ bez ASA, viedol k menej krvávacím komplikáciám a menej hospitalizáciám, bez významného rozdielu vo výskyte ischemických príhod oproti DAT s VKA a iP2Y₁₂, alebo TAT s VKA, iP2Y₁₂ a ASA. **A teda v prípade DAT, kombinácia apixabán s iP2Y₁₂ bola efektívnejšia z hľadiska bezpečnosti v redukcii závažného krvácania v porovnaní s kombináciou warfarín a iP2Y₁₂**, [5–8]. Aj z praxe je dobre známe, že orálna antikoagulačná liečba je spájaná s vyšším rizikom gastrointestinálneho krvácania, ktoré je považované za závažnú komplikáciu liečby, v minulosti, terapia kumarínmi-warfarínom, bola asociovaná s vysokou mierou hospitalizácií, z ktorých až dve tretiny boli spájané s dôsledkami krvácania. Jedna tretina hospitalizácií po krvácaní pri terapii warfarínom je práve v dôsledku gastrointestinálneho (GIT) krvácania a až takmer polovica z nich si vyžadovala intervenciu. Aj preto sa gastrointestinálne krvácanie považuje za Achillovu pätu DOAK. Je tomu ale tak u všetkých preparátov? Na obr. 6 vidíme súhrnné údaje z randomizovaných klinických skúšaní z hľadiska rizika gastrointestinálneho krvácania. V klinickej štúdii ARISTOTLE nebol apixabán asociovaný s nárastom GIT krvácania v porovnaní s warfarínom. Naopak dabigatrán 150 mg, rivaroxabán a edoxabán boli spájané s významne vyšším rizikom gastrointestinálneho krvácania [9,10]. Na základe uvedených údajov nemôžeme DOAK, z hľadiska tohto rizika paušalizovať a preto **u pacientov s vysokým rizikom GIT krvácania by mal byť liekom prvej voľby apixabán 5 mg dvakrát denne** alebo dabigatrán 110 mg dvakrát denne.

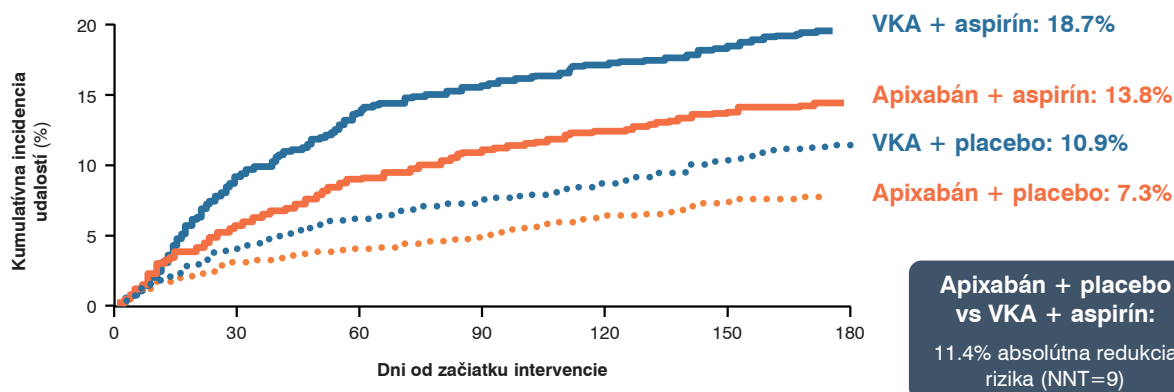
PERIPROCEDURÁLNY MANAŽMENT PACIENTOV S FP A PKI

V rámci manažmentu pacientov s FP podstupujúcich PKI, je odporúčané

k zníženiu rizika krvávacích komplikácií, **preferovať radiálny arteriálny prístup** pred femorálnym. Vždy, ak je to možné (t. j. elektívne/neemergentné koronárne intervencie), **DOAK by sa mali vysadiť minimálne 24 hodín pred PKI** (48 hodín u pacientov s renálnou insuficienciou na terapii dabigatránom – klírens kreatinínu < 50 ml/min). Dôvodom je zníženie rizika krvácania hlavne u pacientov, u ktorých bude nutné použiť femorálny vaskulárny prístup. U pacientov na terapii kumarínmi sa odporúča udržiavať medzinárodný normalizovaný priemer – international normalized ratio (INR) ≤ 2 v prípade radiálneho prístupu a $\text{INR} \leq 1,5$ v prípade femorálneho arteriálneho prístupu [11]. U pacientov s NSTEMI by sa mala liečba DOAK prerušiť 24 hodín pred PKI, ak je to možné. Ak si klinická situácia vyžaduje urgentnú revaskularizáciu (napr. STEMI), podľa klinických štúdií, aj neprerušovaná stratégia nie je spojená s vysokým rizikom krvácania alebo veľkými kardiovaskulárnymi príhodami v porovnaní s premostujúcou terapiou nízkomolekulárnym heparínom [12]. Počas samotnej PKI sa u pacientov s VKA odporúča parenterálne podanie nefrakcionovaného heparínu 30–50 U/kg, u pacientov na DOAK 70–100 U/kg bez ohľadu na užitie poslednej dávky DOAK. Parenterálne antiagregačné látky (kangrelor, event. inhibítor IIb/IIIa glykoproteínu) by mali byť vyhradené na podanie u vybraných pacientov s vysokým rizikom trombotických komplikácií, eventuálne v záchranných situáciách [13].

AKO DLHO LIEČIŤ PACIENTA KOMBINOVANOU TAT?

V posledných rokoch bolo publikovaných množstvo odporúčaní a konsenzuálnych dokumentov, ktoré sa venujú otázke kombinovanej antitrombotickej liečby. Pre nás sú kľúčové odporúčania ESC, konkrétne z roku 2019 pre manažment chronického koronárneho syndrómu (CHKS) a z roku 2020 pre manažment pacientov s FP. Zmeny v odporúčaní boli vždy spustené výsledkami nových klinických štúdií. V súlade



AUGUSTUS nemal dostatočnú štatistickú silu pre porovnanie individuálnych cieľov pre apixabán + placebo a VKA + aspirín

VKA: antagonistá vitamínu K; NNT: number needed to treat

Lopes RD, et al. *N Engl J Med.* 2019;380:1509-1524

Obr. 4. AUGUSTUS. Primárny cieľ: vzhľadom na kombináciu intervencie.

Cieľový ukazovateľ	Apixabán (N=2,306)	VKA (N=2,308)	HR (95% CI)
Úmrtie/ischemické udalosti (%)	6.7	7.1	0.93 (0.75, 1.16)
Úmrtie (%)	3.3	3.2	1.03 (0.75, 1.42)
KVS úmrtie(%)	2.5	2.3	1.05 (0.72, 1.52)
CMP (%)	0.6	1.1	0.50 (0.26, 0.97)
Infarkt myokardu (%)	3.1	3.5	0.89 (0.65, 1.23)
Trombóza stentu (%)	0.6	0.8	0.77 (0.38, 1.56)
Urgentná revaskularizácia (%)	1.7	1.9	0.90 (0.59, 1.38)
Hospitalizácia (%)	22.5	26.3	0.83 (0.74, 0.93)

HR – pomer rizík; KVS – kardiovaskulárny; CMP – cievná mozgová príhoda; CI – interval spoľahlivosti; VKA – antagonisty vitamínu K

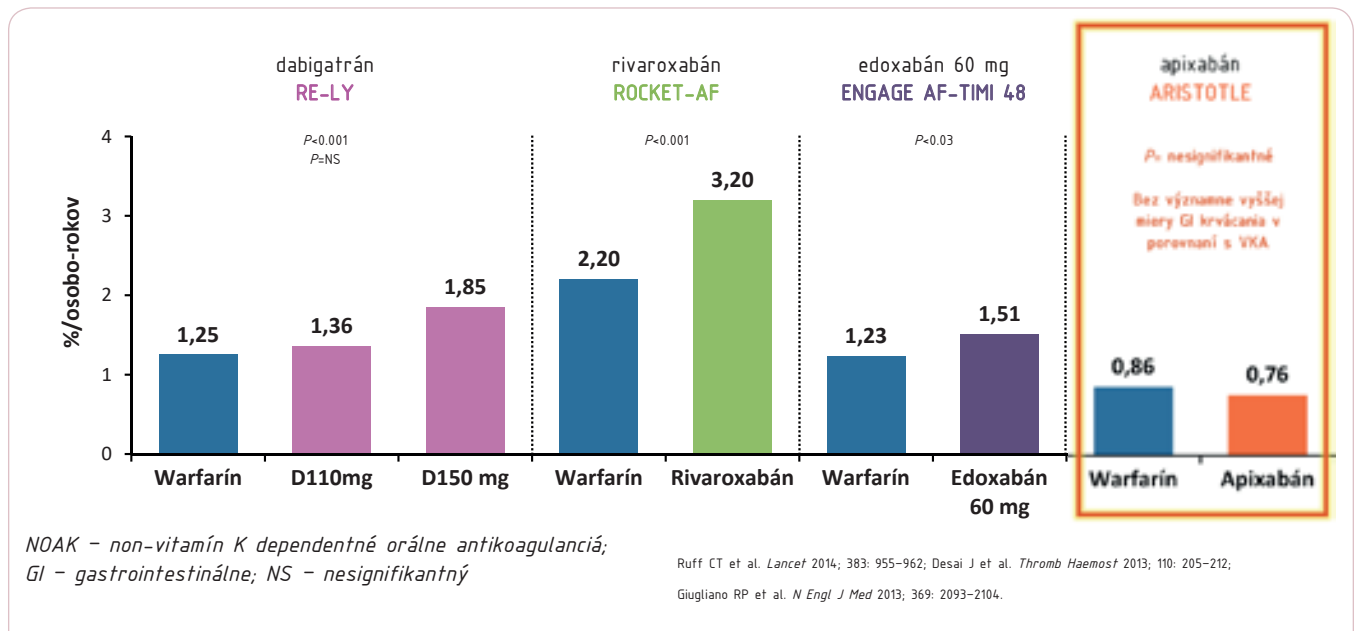
Lopes RD, et al. *N Engl J Med.* 2019;380:1509-1524

Obr. 5. AUGUSTUS. Ischemické príhody – apixabán vs. VKA.

s aktuálne platnými guidelines ESC pre CHKS sa odporúča podávať pacientom s FP alebo indikáciou pre OAK, peri-procedurelne ASA a klopidogrel počas PKI s implantáciou stentu (trieda I, úroveň C). V kontexte postprocedurálneho manažmentu u pacientov s FP, AKS eventuálne PKI alebo CHKS najnovšie dôkazy z randomizovaných klinických skúšaní preukázali, že DOAK v kombinácii s protidoštičkovou liečbou boli asociované so signifikantnou redukciou závažného krvácania a intrakraniálneho krvácania

v porovnaní s warfarínom. DAT bez aspirínu bola taktiež bezpečnejšia v porovnaní s TAT. Na základe týchto údajov, nové ESC odporúčania hovoria **o použití DOAK pred VKA u všetkých pacientov vhodných na liečbu DOAK s FP a AKS, PKI alebo CHKS**. Pacientom vhodným pre liečbu s DOAK sa odporúča podávať DOAK (apixabán 5 mg 2x denne, dabigatrán 150 mg 1x denne, edoxabán 60 mg 1x denne alebo rivaroxabán 20 mg 1x denne) prednostne pred podávaním VKA v kombinácii

s protidoštičkovou liečbou (trieda I, úroveň A) (obr. 7) [12]. Pri použití iP2Y₁₂ by mal byť použitý preferenčne klopidogrel, keďže dostupné dôkazy sú nedostatočné pre iné iP2Y₁₂ (prasugrel a tikagrelor) v kombinácii s antikoagulačnou liečbou. Taktiež sa odporúča podanie aspirínu po krátku dobu minimálne 1 týždňa, alebo do prepustenia pacienta, ktoré môže byť rozšírené po dobu 1 mesiaca u pacientov s vysokým trombotickým rizikom a prijateľným rizikom krvácania (tab. 1). DAT by sa mala podávať po



Obr. 6. Výskyt závažného GIT krvácania vs. warfarín.

Odporúčania	Trieda	Úroveň
Antitrombotická liečba u pacientov po PKI s CHKS a FP alebo inou indikáciou pre OAK		
Odporúča sa podávať peri-procedurálne ASA a klopidoogrel pacientom počas PKI s implantáciou stentu	I	C
Pacientom vhodným pre liečbu s NOAK sa odporúča podávať NOAK (apixabán 5 mg BID, dabigatrán 150 mg BID, edoxabán 60 mg OD alebo rivaroxabán 20 mg OD) prednostne pred podávaním VKA v kombinácii s protidoštičkovou liečbou.	I	A

Upravené podľa ESC guidelines 2019

PKI – perkutánna koronárna intervencia; CHKS – chronický koronárny syndróm; FP – fibrilácia predsieni;
ASA – kyselina acetylsalicylová; PKI – perkutánna koronárna intervencia; NOAK – non-vitamín K dependentné orálne antikoagulanciá; BID – dvakrát denne; OD – raz denne

ESC Guidelines on the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2019.

Obr. 7. Antitrombotická liečba u pacientov po PKI s CHKS a FP.

dobu 6 až 12 mesiacov v závislosti od individuálneho profilu ischemického rizika a rizika krvácania pacienta, následne dĺžka antikoagulačnej liečby by mala byť doživotná.

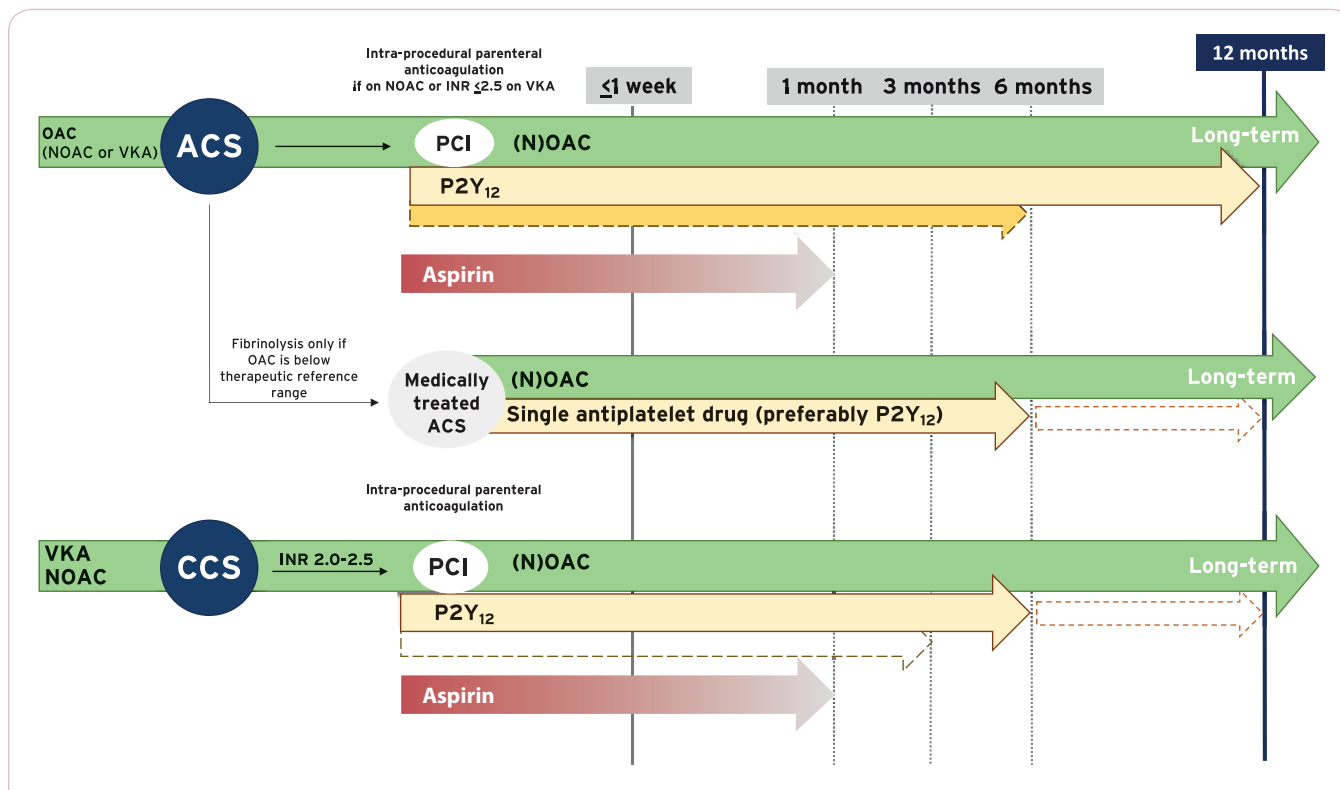
U pacientov s vysokým rizikom krvácania (HAS-BLED ≥ 3), rivaroxabán 15 mg 1× denne (eventuálne dabigatrán 110 mg 2× denne), by mal byť zvažovaný v preferencii pred rivaroxabánom 20 mg 1× denne (event. dabigatránom 150 mg 2× denne) počas trvania súbežného podávania single alebo DAPT pre zníženie rizika krvácania (trieda IIa, úroveň B). Pri apixabáne nie je zmienka o nutnosti redukcii dávky u pacientov

s vysokým rizikom krvácania. Apixabán je jediný zástupca DOAK, ktorý v plnej dávke schválenej na prevenciu CMP (5 mg dvakrát denne) u pacientov s FP a AKS a/alebo PKI preukázal významnú redukciiu krvácaní oproti VKA a to bez ohľadu na sprievodnú protidoštičkovú liečbu a nezávisle od vynechania ASA. Rozdiel v dĺžke trvania DAT, resp. TAT sa má zvažovať na základe rizika krvácania pacienta a na základe ischemického rizika (obr. 8, 9).

ZÁVER

Manažment pacientov s FP a AKS a/alebo PKI nie je jednoduchý a vyžaduje si indi-

vidualizované rozhodovanie na základe kardoembolickeho rizika, rizika krvácania a ischemického resp. trombotického rizika v súlade s aktuálne platnými odporúčaniami ESC. Na základe klinických štúdií DOAK v DAT liečbe poskytujú lepší bezpečnostný profil a porovnateľnú účinnosť v porovnaní s VKA v TAT. Štúdia AUGUSTUS preukázala výsledky priameho porovnania DOAK (apixabánu) a VKA a poskytla informácie či zaradenie aspirínu do antitrombotickej liečby prináša benefit. Apixabán je jediný zástupca DOAK, ktorý v plnej dávke schválenej na prevenciu CMP u pacientov s FP a AKS a/alebo PKI preukázal vý-



Obr. 8. Postprocedurálny manažment pacientov s AF a AKS/PKI.

Tab. 1. Vysoké trombotické riziko a vysoké riziko krvácania.

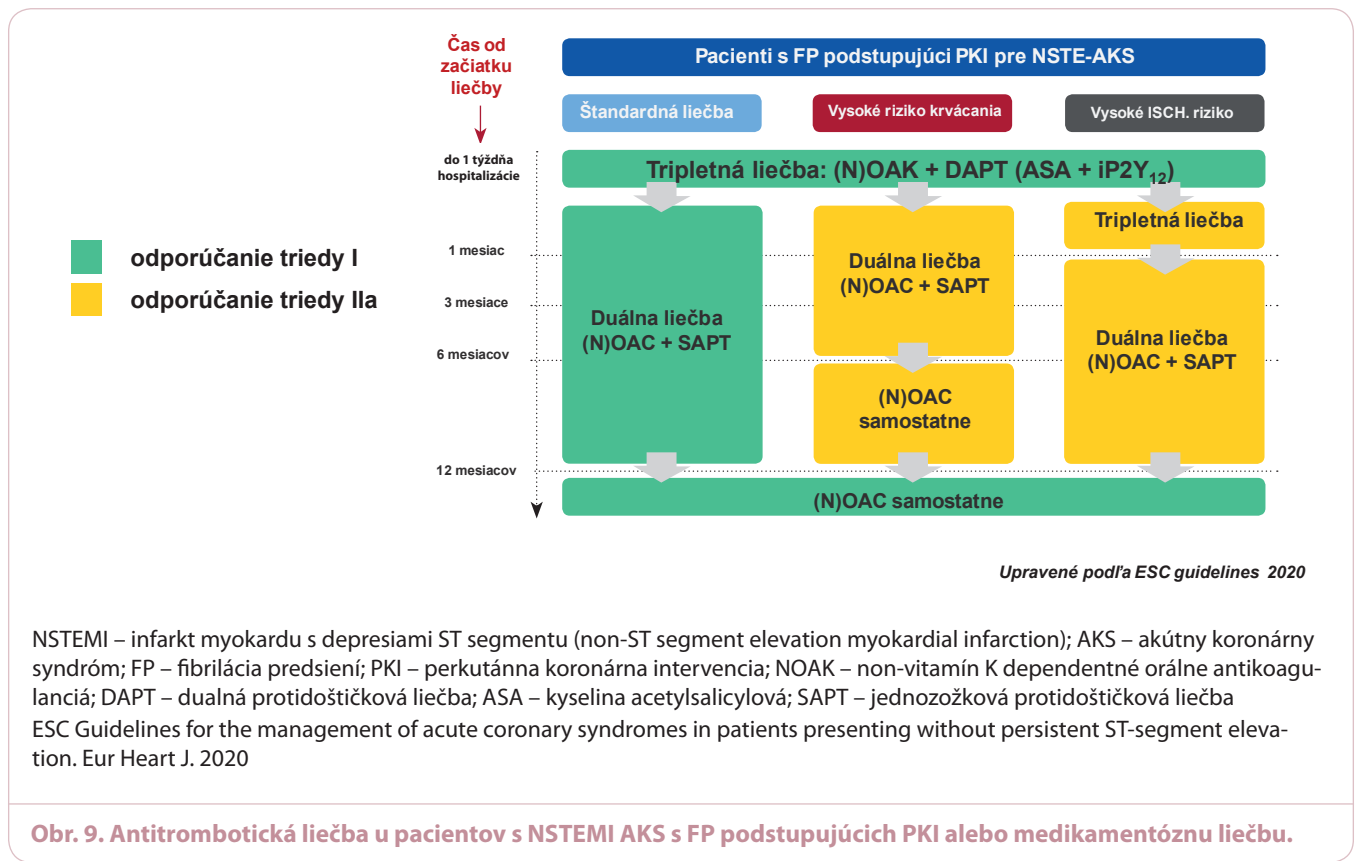
Vysoké trombotické riziko	Vysoké riziko krvácania
viacievne koronárne AS postihnutie	artériová hypertenzia
predchádzajúci/rekurentný AKS	abnormálne renálne a hepatálne funkcie
predchádzajúca trombóza stentu na DAPT	hemoragická CMP/intrakraniálne krvácanie
konkomitantné periférne artériové ochorenie	anamnéza krvácania alebo anémia hgb < 110g/l
predčasné koronárne AS postihnutie (< 45. rokom života alebo akcelerované AS postihnutie (nová závažná lézia v priebehu 2 rokov))	labilné INR (u pacientov s VKA)
periprocedurálne faktory (reziduálna disekcia, dĺžka stentu, multistenting,...), intervencia viacerých koronárnych ciev	vyšší vek (> 65 rokov)
komplexná revaskulariácia (stenting hlavného kmeňa ACS, bifurkačné lézie, intervencia CTO alebo poslednej priechodnej lézie)	lieková anamnéza (nadužívania NSAIDS), vyšší príjem alkoholu
diabetes mellitus vyžadujúci liečbu	
CKD (eGFR < 60 ml/min)	

ACS – arteria coronaria sinistra, AKS – akútny koronárny syndróm, AS – aterosklerotické, CTO – chronický kolateralizovaný uzáver (chronic total occlusion), CKD – chronické obličkové ochorenie (chronic kidney disease), CMP – cievná mozgová príhoda, DAPT – duálna antiagregačná terapia (dual antiplatelet therapy), eGFR – odhadovaná glomerulárna filtrácia (estimated glomerular filtration rate), INR – medzinárodný normalizovaný priemer – international normalized ratio, NSAIDS – nesteroidné antiflogistiká, VKA – antagonisti vit. K.

znamnú redukciu krvácaní oproti VKA a to bez ohľadu na sprievodnú protidoštičkovú liečbu a nezávisle od vynecha-

nia ASA. Dokonca na základe metaanalýz môžu niektoré skupiny pacientov profitovať z užívania apixabánu (pacienti

s anamnézou krvácania z GITu, pacienti so stredne ťažkým až ťažkým obličkovým zlyhaním (> 15 ml/min.). Rozdiel



v dĺžke trvania DAT, resp. TAT u pacientov v teréne AKS /PKI sa má zväžiť na základe rizika krvácania pacienta a na základe ischemického rizika.

Literatúra

- 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, 373–498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
- Gwyn J, Thomas M, Kirchhof P et al. Triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: a viewpoint. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother 2017; 3(3): 157–162. doi: 10.1093/ehjcvp/pvx002.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J 2016; 37(38): 2893–2962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210.
- Alexander JH, Lopes RD, James S et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. N Engl J Med 2011; 365(8): 699–708. doi: 10.1056/NEJMoa1105819.

- Lopes R, Heizer G, Aronson R et al. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2019; 380(16): 1509–1524. doi: 10.1056/NEJMoa1817083.
- Gibson, MC, Mehran R, Bode Ch et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. N Engl J Med 2016; 375(25): 2423–2434. doi: 10.1056/NEJMoa1611594.
- Cannon Ch, Bhatt D, Oldgren J et al. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2017; 377(16): 1513–1524. doi: 10.1056/NEJMoa1708454.
- Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L et al. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (EN-TRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. Lancet 2019; 394(10206): 1335–1343. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31872-0.
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J 2020; 41(3): 407–477, doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.
- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. Lancet 2014; 383(9921): 955–962; doi: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0.
- Angiolillo DJ, Goodman SG, Bhatt DL et al. Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation treated with oral anticoagulation undergoing percutaneous coronary intervention: a North American Perspective – 2018 Update. Circulation 2018; 138(5): 527–536. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034722.
- Kowalewski M, Suwalski P, Raffa GM et al. Meta-analysis of uninterrupted as compared to interrupted oral anticoagulation with or without bridging in patients undergoing coronary angiography with or without percutaneous coronary intervention. Int J Cardiol 2016; 223: 186–194. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.08.089.
- Capodanno D, Milluzzo RP, Angiolillo DJ et al. Intravenous antiplatelet therapies (glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors and cangrelor) in percutaneous coronary intervention: from pharmacology to indications for clinical use. Ther Adv Cardiovasc Dis 2019; 13: 1753944719893274. doi: 10.1177/1753944719893274.

rillation treated with oral anticoagulation undergoing percutaneous coronary intervention: a North American Perspective – 2018 Update. Circulation 2018; 138(5): 527–536. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034722.

12. Kowalewski M, Suwalski P, Raffa GM et al. Meta-analysis of uninterrupted as compared to interrupted oral anticoagulation with or without bridging in patients undergoing coronary angiography with or without percutaneous coronary intervention. Int J Cardiol 2016; 223: 186–194. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.08.089.

13. Capodanno D, Milluzzo RP, Angiolillo DJ et al. Intravenous antiplatelet therapies (glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors and cangrelor) in percutaneous coronary intervention: from pharmacology to indications for clinical use. Ther Adv Cardiovasc Dis 2019; 13: 1753944719893274. doi: 10.1177/1753944719893274.

Autorka článku nedeklarovala žiaden konflikt záujmov.

MUDr. Lucia Fialková
Kardiocentrum Nitra, s.r.o.
lucia.fialkova@kcnr.sk

Suplementace perorálním vitaminem B₁₂ u pacientů s Crohnovou nemocí po ileokolické resekci. Ano, či ne?

K. Kaštylová, K. Černá, J. Hejnarová, M. Valkus, M. Lukáš

Souhrn

Cíl studie: Ověřit efekt a bezpečnost perorálně podávaného vitaminu B₁₂ u pacientů s Crohnovou nemocí po ileokolické resekci. **Metodika:** U 23 pacientů s Crohnovou nemocí po ileokolické resekci a nízkou počáteční koncentrací kobalaminu jsme porovnávali jeho hladinu a hladinu aktivní formy po měsíční suplementaci kobalaminem (kohorta A) s 19 pacienty rovněž s Crohnovou chorobou po resekci ilea, užívající substituci vitaminem B₁₂ dva měsíce (kohorta B). **Výsledky:** U obou sledovaných skupin byl po 14 dnech terapie kobalaminem zaznamenán signifikantní vzestup jak sérové hladiny vitaminu B₁₂, tak i jeho aktivní formy. Nadále byly koncentrace obou sledovaných parametrů po dobu trvání suplementace cyanokobalaminem stabilní. V případě přerušení substituce po 30 dnech od zahájení (kohorta A) došlo k opětovnému poklesu hladin obou analytů, zatímco v kohortě B (terapie trvající 60 dnů) nedošlo k signifikantní fluktuaci hladin ani jednoho z měřených parametrů. Kohorta B (2měsíční suplementace) zaznamenala signifikantně vyšší koncentraci celkového kobalaminu ($p = 0,0044$), nikoli však aktivního vitaminu B₁₂. Spearmanův korelační koeficient hladin celkového a aktivního kobalaminu byl relativně velmi vysoký ($r = 0,8081$; $p = 0,0001$), a dokládá tak dobrou korelaci dynamiky vzestupu obou sledovaných forem vitaminu B₁₂. **Závěr:** Perorální substituce kobalaminem v dávce 1 000 µg denně je efektivní metoda volby léčby deficitu kobalaminu u pacientů po ileokolické resekci pro Crohnovu nemoc, neboť promptně vedla k normalizaci a udržení fyziologické koncentrace kobalaminu v séru.

Klíčová slova

vitamin B₁₂ – Crohnova nemoc – ileokolická resekce

Summary

Oral vitamin B₁₂ therapy supplementation in patients with ileo-colonic resection for Crohn's disease. Yes or not? Aim of the study: To verify the efficacy and safety of orally administered vitamin B₁₂ in patients with Crohn's disease after ileo-colonic resection. **Methods:** We compared cobalamin levels and his active form in 23 patients with Crohn's disease after ileo-colonic resection and low initial cobalamin concentrations, after one month of cobalamin supplementation (cohort A) with 19 patients also with Crohn's disease after ileo-colonic resection taking vitamin B₁₂ replacement for two months (cohort B). **Results:** After 14 days of cobalamin therapy, both groups showed a significant increase in serum vitamin B₁₂ levels and its active form. The concentrations of both monitored parameters remained stable for the duration of cyanocobalamin supplementation. In case of discontinuation of the substitution after 30 days from the start (cohort A), the levels of both analytes decreased again, while in cohort B (therapy lasting 60 days) there was no significant fluctuation in the levels of either of the measured parameters. Cohort B (two-month supplementation) had significantly higher concentrations of total cobalamin ($P = 0.0044$), but not of active vitamin B₁₂. The Spearman correlation coefficient of total and active cobalamin levels was relatively very high ($r = 0.8081$; $P = 0.0001$), thus demonstrating a good correlation between the dynamics of the rise in both forms of vitamin B₁₂. **Conclusion:** Oral cobalamin substitution replacement at a dose of 1,000 µg per day is an effective method of choice for the treatment of cobalamin deficiency in patients after ileo-colonic resection for Crohn's disease, as it promptly led to normalization and maintenance of physiological serum cobalamin concentrations.

Key words

vitamin B₁₂ – Crohn's disease – ileo-colonic resection

ÚVOD

Vitamin B₁₂ (známý pod názvem kobalamin) řadíme do skupiny vitaminů rozpustných ve vodě. Jedná se tedy o látku, kterou lidské tělo potřebuje, ale nedovede ji samo vytvořit. Hlavními zdroji jsou převážně živočišné produkty, zejména maso, vnitřnosti, mléko, vejce.

Představuje esenciální komponentu pro řadu funkcí – syntéza nukleových kyselin, spoluúčast na krvetvorbě, vývoj centrální nervové soustavy. Diagnostika deficitu vitaminu B₁₂ může být problematická, zejména pokud na ni lékař nepomyslí. Projevy jsou zcela necharakteristické a mohou vést ke stano-

vení jiné, chybné diagnózy. Jedná se o neurologické symptomy (pocity brnění a pálení končetin, poruchy koordinace pohybů) [1], psychiatrické příznaky (depresivní stavy, demence) či rozvoj makrocytární anemie (únava, nevykonnost, dušnost) [2]. Nejen pro svůj nespecifický klinický obraz je de-

ficiencie vitamínu B₁₂ poměrně častou problematikou u pacientů s Crohnovou nemocí.

Z chemického hlediska je vitamin B₁₂ poměrně složitou molekulou, která se skládá z několika sloučenin, jejichž základem je porfyrinový kruh s kobaltem navázaným v centru. Ačkoli existuje řada příčin nedostatku kobalaminu v lidském těle, jednou z nich je i resekce terminálního ilea. Souvisí to zejména s mechanizmy resorpce. Ty jsou v podstatě dvojí – aktivní transport a pasivní resorpce. Aktivní transport se odehrává mechanismem – receptory zprostředkovanou endocytózou a je pro něj nezbytná řada komponent. Celý proces začíná již v žaludku, kde působením kyseliny chlorovodíkové dochází k uvolnění kobalaminu z vazby na proteiny obsažené ve stravě. Volný vitamin B₁₂ se ihned váže na první vazebný protein transkobalamin I, tzv. haptocorin. Tento komplex dále putuje do duodena, kde vlivem proteolytických enzymů dochází k uvolnění kobalaminu z vazby. Volný kobalamin se ihned váže na glykoprotein produkováný parietálními buňkami žaludeční sliznice, tzv. vnitřní faktor (intrinsic factor – IF). V distálním ileu se pak komplex vitamin B₁₂-IF váže na receptory nacházející se na povrchu enterocytů, tzv. cubiliny. Ke vstupu do enterocytu dochází pak již zmíněným mechanismem – receptory zprostředkovanou endocytózou – a jsou k tomu potřebné i membránové bílkoviny – megaliny, dále vápenaté ionty Ca a neutrální pH [3–5]. Nově vytvořený komplex kobalamin–vnitřní faktor–receptor chrání kobalamin před utilizací střevními bakteriemi a vnitřní faktor před účinkem proteolytických enzymů. Endocytózou vznikají endozomy, které postupně splývají s lyzozomy. Vlivem lyzozomálních enzymů je IF degradován a vitamin B₁₂ je uvolněn z vazby. V cytosolu enterocytu je volný kobalamin znovu navázan, tentokrát na další transportní protein – transkobalamin II (TC II), čímž vzniká aktivní forma vitamínu B₁₂ holotranskobalamin. Touto cestou opouští vitamin B₁₂ přes bazolaterální membránu, střevní buňku a vstu-

puje do portální krve. Portální krví je následně transportován do periferních orgánů, část je redistribuována a enterohepatálním cyklem se vrací zpět do jater. Tímto mechanismem je zajištěna resorpce kobalaminu, který se v játrech váže na haptocorin. Vzniklý komplex haptocorin–kobalamin je následně žlučí transportován do střeva a je absorbován jako kobalamin přijatý z potravy. Výše uvedeným způsobem se žlučí dostává do střeva 5–10 µg kobalaminu/den [6], obdobně jako z potravy. Aktivní transport představuje 97 % veškerého vstřebaného vitamínu B₁₂ v těle a trvá přibližně 3–4 hodiny [6,7].

Druhou možností resorpce je proces pasivní difuze. Při něm hraje zásadní roli koncentrační gradient, na jehož základě dochází k přesunu částic z prostředí o vysoké koncentraci do prostředí s nízkou koncentrací. Proto se tento princip resorpce uplatňuje pouze při vyšších dávkách kobalaminu. Přibližně 1 až 3 % perorálně podaného množství se dostane do krve úměrně na dávce. Z tohoto důvodu se při vysokých perorálních dávkách (přibližně 1 000 µg/den) dosahuje odpovídající absorpce, i když pacientům chybí intrinsic faktor [3,7,8].

Cílem naší studie bylo ověřit tezi, která dokládá účinnost perorální suplementace vitamínem B₁₂ u pacientů s Crohnovou nemocí po ileokolické resekci. Jedná se o pacienty, kteří, vzhledem k absenci terminálního ilea, a tedy redukované resorpční plochy, spadají do rizikové skupiny, u které v minulosti představovala parenterální forma jediný možný zdroj substituce.

SOUBOR PACIENTŮ A METODIKA Soubor pacientů

Do našeho projektu bylo zařazeno 45 pacientů s mírnou až středně těžkou aktivitou Crohnovy nemoci ve věku 23–68 let, z toho 24 žen a 21 mužů. V průběhu studie odstoupili (z osobních důvodů) dva pacienti (jeden muž a jedna žena). Dále jedna pacientka ukončila studii po 6 dnech od zahájení z důvodů zhoršení střevních obtíží. Všichni účastníci měli

v osobní anamnéze informaci o absolvování ileokolické resekce v minulosti a v době zahájení studie byli stran substituce vitamínem B₁₂ inertní. Rovněž vstupní koncentrace celkového vitamínu B₁₂ v krvi byla zcela zásadním parametrem pro možnou účast ve studii. Ta musela být < 250 pmol/l. Nedílnou součástí byl i pacientův souhlas s účastí ve studii. Pacienty jsme následně zcela náhodně rozdělili do dvou kohort, které se od sebe odlišovaly délkou užívání suplementace kobalaminem. Kohorta A, čítající 23 účastníků, užívala substituci po dobu 1 měsíce, kohorta B byla tvořena pacienty se suplementací trvajících 2 měsíce.

Do projektu nebyli zařazeni pacienti, kteří měli vysokou aktivitu Crohnovy nemoci, podstoupili v posledních 6 měsících chirurgický výkon nebo současně užívali jinou formu substituce vitamínem B₁₂. Vyřazovacími faktory byla i noncompliance nemocného, anamnéza totální či parciální gastrektomie či v případě žen gravidita a laktace. Rovněž i farmakologická anamnéza mohla představovat limitaci pro zařazení do studie, a to v případě užívání inhibitorů protonové pumpy či antidiabetik obsahujících metformin. Lze tedy říci, že naší snahou bylo maximálně redukovat všechny okolnosti, které by mohly ovlivnit absorpci vitamínu B₁₂, a zkreslit tak výsledky projektu. I z tohoto důvodu byli ze studie vynecháni vegetariáni.

Metodika

Dispenzarizace probíhala po dobu 8 týdnů a opírala se především o kontrolní laboratorní odběry celkového a aktivního vitamínu B₁₂. V den zahájení studie (den 0, D0) postoupili všichni účastníci, po sepsání informovaného souhlasu a vyplnění vstupního dotazníku, odběr žilní krve na stanovení již zmiňované koncentrace celkového a aktivního vitamínu B₁₂. Následně byl účastníkům vydán preparát Vitamin B₁₂ gama v perorální formě. Po dobu prvního týdne užívali pacienti 2 tbl cyanokobalaminu, tj. 2 000 µg/den, následně upravili

Tab. 1. Popisné charakteristiky vyšetřených kohort.

		B ₁₂ total, pmol/l				B ₁₂ aktiv, pmol/l			
		D0	D14	D31	D61	D0	D14	D31	D61
Kohorta A	průměr	176,71	456,32	390,68	265,37	176,71	456,32	390,68	265,37
	medián	173,50	418,00	365,00	239,00	52,00	128,00	118,80	96,15
	SD	42,38	188,95	153,32	124,11	34,27	51,52	77,51	60,05
	min	94,00	197,00	185,00	80,70	17,10	73,70	46,10	26,40
	max	241,00	986,00	786,00	580,00	128,00	256,00	352,00	256,00
	1. kvartil	142,50	346,00	255,00	213,00	28,20	128,00	79,45	53,00
	3. kvartil	216,50	534,00	458,00	285,00	76,00	139,80	128,00	128,00
Kohorta B	průměr	185,48	455,20	392,46	415,11	51,94	140,58	108,98	125,09
	medián	176,00	427,50	408,00	415,00	45,30	128,00	126,00	116,70
	SD	40,12	149,79	151,73	157,11	23,48	91,07	62,69	73,48
	min	128,00	285,00	53,60	152,00	17,00	59,60	43,00	21,30
	max	248,00	748,00	663,00	708,00	198,00	387,00	195,60	256,00
	1. kvartil	152,00	309,00	339,00	347,00	38,10	82,30	52,30	87,00
	3. kvartil	228,00	545,00	462,00	532,00	64,80	132,00	128,00	190,40

Kohorta A, n = 23 – skupina s 30denní suplementací kyanokobalaminem; kohorta B, n = 19 – skupina s 60denní suplementací kyanokobalaminem; B₁₂ total – sérová hladina celkového vitamínu B₁₂; B₁₂ aktiv – sérová hladina aktivní formy vitamínu B₁₂; D0 – vstupní laboratorní parametry; D14 – 14. den suplementace; D31 – 31. den suplementace; D61 – závěrečná laboratorní hodnota; SD – směrodatná odchylka; min – minimální hodnota; max – maximální hodnota.

dávkování na 1 tbl/den. Při určení denní dávky jsme se drželi doporučení výrobce. Aplikace probíhala nalačno, celkově po dobu 4 nebo 8 týdnů, v závislosti na tom, do jaké kohorty byly účastníci zařazeni. Celkově pacienti podstoupili čtyři kontrolní laboratorní odběry, a to ve dnech – den 0, 15, 31 a 61 (D0, D15, D31 a D61).

Biologický materiál a vyšetření

Na základě výše uvedeného schématu byly provedeny odběry vzorků žilní krve z loketní jamky do zkumavky bez aditiva a následně byly odeslány ke zpracování do laboratoře. Oba sledované parametry byly stanovovány na imunochemickém analyzátoru Alinity i (Abbott, USA), souprava Alinity i Active-B₁₂ (Holotranscobalamin) Reagent Kit Alinity i B₁₂ Reagent Kit. Principem stanovení obou analytů je chemiluminiscenční imunoanalýza na mikročásticích (CMIA – chemiluminescent microparticle immunoassay).

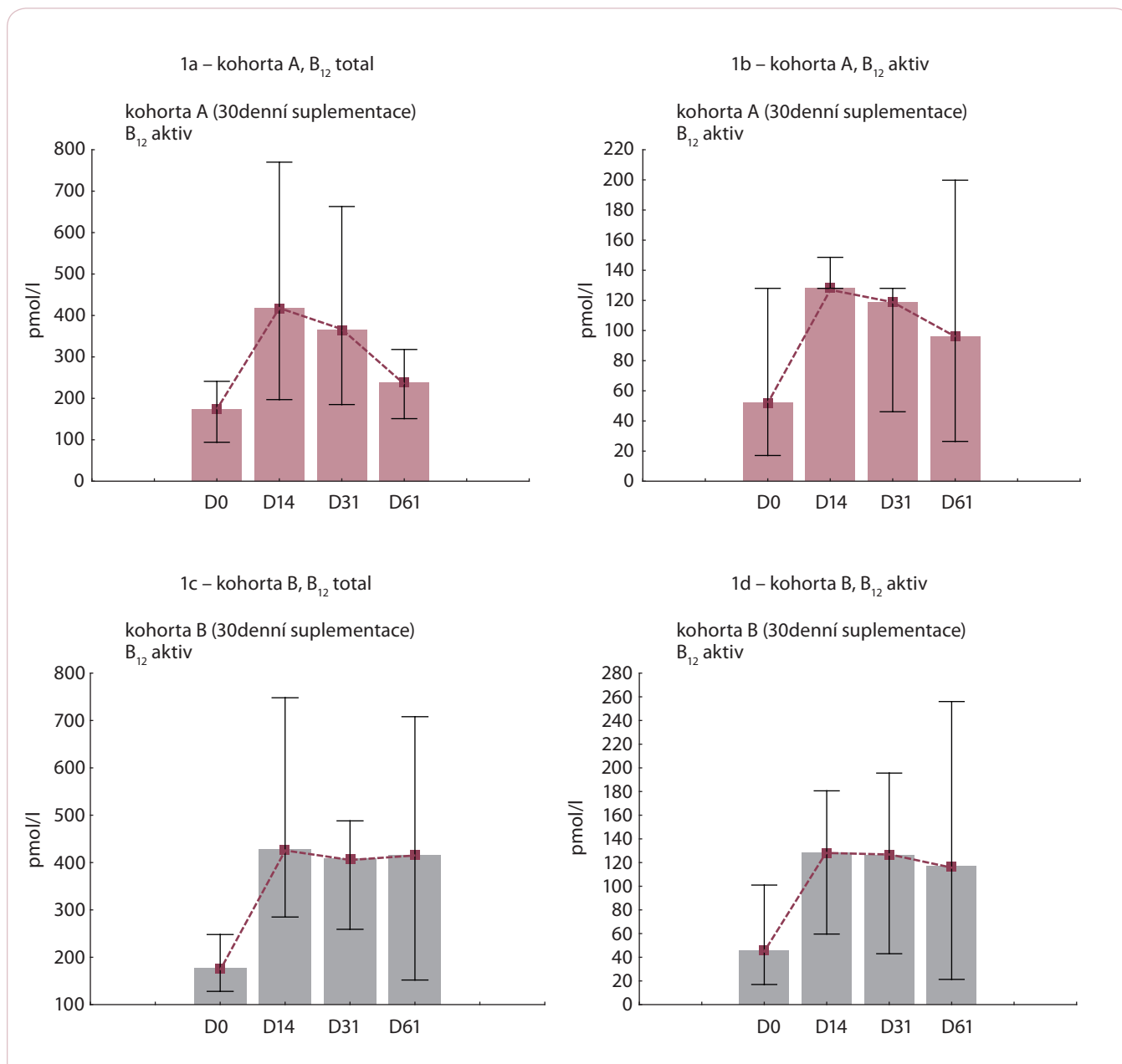
Při imunoanalytické metodě CMIA se měří kvantitativní množství světla emitovaného během oxidace peroxidu vodíku v alkalickém prostředí [9]. Jako luminofory se využívají různé látky, které jsou k produkci světelného záření iniciovány na základě průběhu chemické reakce. Antigen je označen akridinem esterem a protilátka je vázána na paramagnetické částice v pevné fázi. Imunoanalýza je dvoukroková, výsledná reakce se měří v relativních světelných jednotkách (RLU – relative light units). U celkového vitamínu B₁₂ existuje mezi množstvím kobalaminu ve vzorku a signálem nepřímá úměrnost, v případě aktivního vitamínu B₁₂ se jedná o přímou úměrnost. Postup při měření celkového i aktivního vitamínu B₁₂ je podobný, rozdíl spočívá pouze v použité protilátce. Ke stanovení celkového vitamínu B₁₂ se využívá mikročástice potažené intrinsic faktorem (prasečí), u aktivního kobalaminu se jedná o mikročástice s antiholotranskobalaminem (myší, monoklonální).

Statistická analýza

Statistická analýza naměřených dat byla realizována s pomocí softwaru Statistica 13 Academic (Tibco, USA). Předmětem analýzy byly tři otázky, jejichž zodpovězení považujeme za přínosné pro praxi. V první řadě jsme za použití neparametrického Kruskal-Wallisova testu hodnotili vliv délky trvání suplementace na koncentraci celkového a aktivního vitamínu B₁₂. Dále jsme se zabývali otázkou, jaký vliv má délka suplementace kyanokobalaminem na sérové hladiny obou sledovaných forem vitamínu B₁₂ po 2 měsících trvání studie a rovněž nákladnost stanovení koncentrace aktivního vitamínu B₁₂ nás vedla k zamyšlení nad nezbytností tohoto vyšetření. K hodnocení jsme použili Spearmanův korelační koeficient. Za statisticky signifikantní byla označena hladina významnosti p ≤ 0,05.

Etické aspekty

Studie byla schválena Etickou komisí Klinického centra ISCARE a.s., číslo protokolu 20211125.



Obr. 1. Dynamika sérových hladin sledovaných forem vitamínu B₁₂ v kohortách dle délky trvání suplementace kyanokobalaminem.

Kohorta A, n = 23 – skupina s 30denní suplementací kyanokobalaminem; kohorta B, n = 19 – skupina se 60denní suplementací kyanokobalaminem; B₁₂ total – sérová hladina celkového vitamínu B₁₂; B₁₂ aktiv – sérová hladina aktivní formy vitamínu B₁₂; D0 – vstupní laboratorní parametry; D14 – 14. den suplementace; D31 – 31. den suplementace; D61 – závěrečná laboratorní hodnota.

VÝSLEDKY

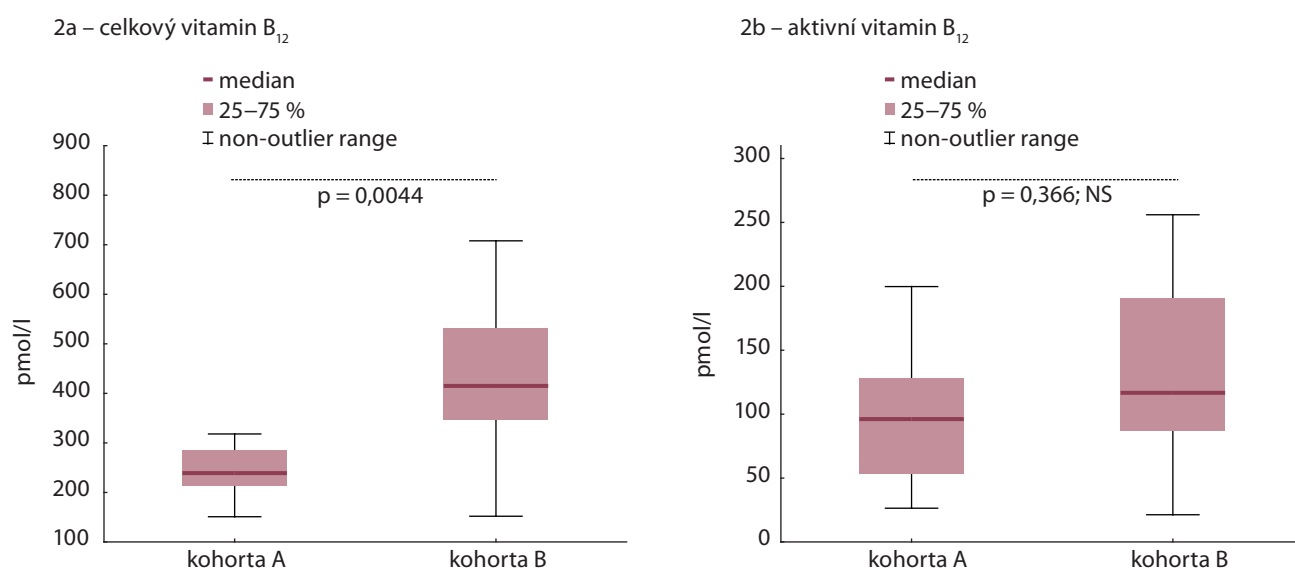
1. Dynamika vývoje sérových koncentrací celkového a aktivního vitamínu B₁₂

Již po 14 dnech terapie byl zaznamenán signifikantní nárůst sérové koncentrace celkového i aktivního vitamínu B₁₂, a to v obou kohortách. Po celou dobu uží-

vání suplementace kyanokobalaminem byly hladiny obou sledovaných parametrů nadále stabilní. Nicméně v případě kohorty A (terapie trvající 30 dnů) došlo ke dni D61 opět k poklesu obou analytů, zatímco kohorta B (substituce po dobu 60 dnů) žádnou signifikantní fluktuaci hladin ani jednoho z parametrů neznamenala (tab. 1, obr. 1).

2. Vliv délky suplementace kyanokobalaminem na sérové hladiny obou sledovaných forem vitamínu B₁₂ po 2 měsících trvání studie

Překvapivým faktem byl rozdíl mezi vzestupem koncentrace celkového a aktivního kyanokobalaminu v kohortě B, po 2měsíční suplementaci perorálním



Obr. 2. Sérové hladiny dvou sledovaných forem vitaminu B₁₂ dle délky trvání suplementace perorálním kyanokobalaminem.

Kohorta A, n = 23 – skupina s 30denní suplementací kyanokobalaminem; kohorta B, n = 19 – skupina se 60denní suplementací kyanokobalaminem.

cyanokobalaminem ke dni D61. Signifikantní vzestup byl zaznamenán v případě hladiny celkového kobalaminu, nikoli však u aktivní formy (obr. 2). Domníváme se, že je tomu tak z důvodu menšího rozptylu hodnot v případě aktivního vitaminu B₁₂.

3. Korelace sérových koncentrací aktivní a celkové formy vitaminu B₁₂

Pro klinickou praxi je zásadní otázka, zda je ke sledování metabolismu vitaminu B₁₂ u nemocných s Crohnovou nemocí nezbytné současné sledování obou parametrů, tedy celkového vitaminu B₁₂ a aktivní formy (holotranskobalamin), nebo pouze celkového. **Obr. 3 dokumentuje velmi dobrou korelaci naměřených hodnot, což dokládá možnost volby jednoho z vyšetření.**

DISKUZE

Podle dostupných informací je tento projekt, který hodnotil účinnost a toleranci suplementace vitaminem B₁₂ v perorální formě u pacientů s Crohnovou

nemocí po ileokolické resekci, pilotní v ČR.

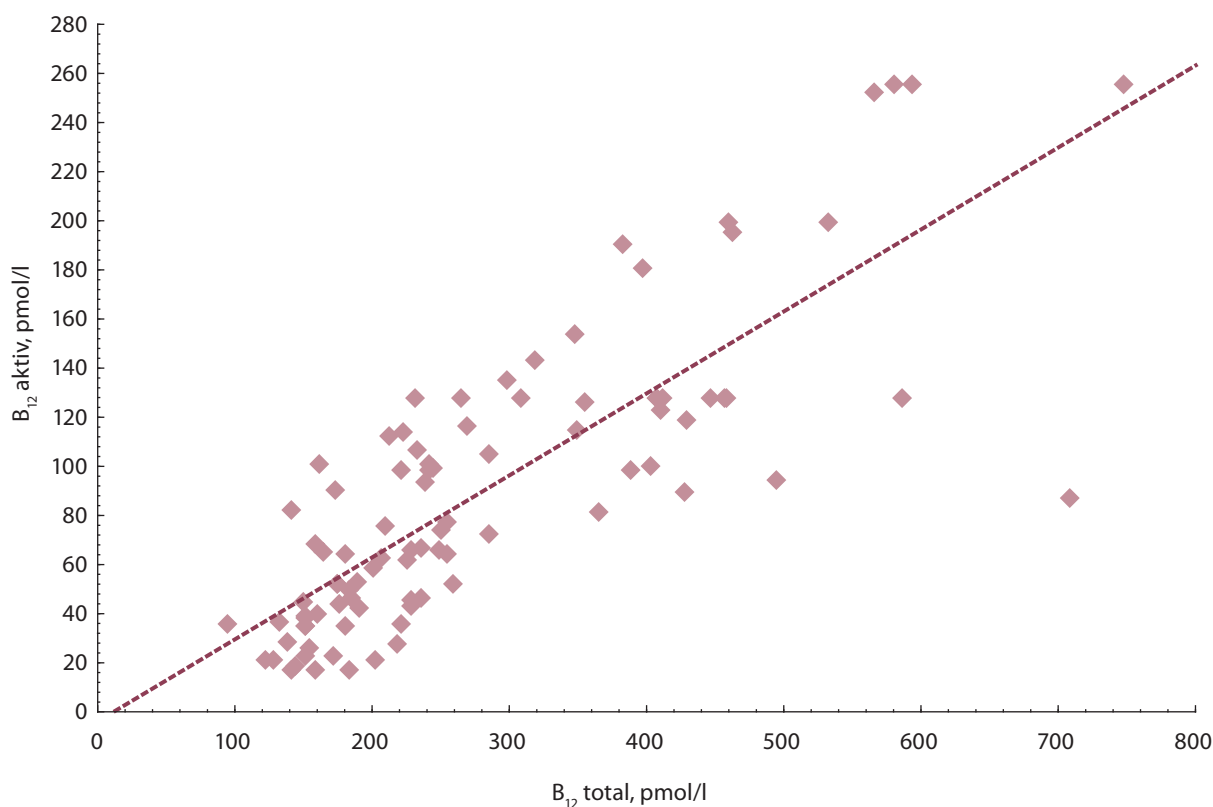
Všichni pacienti s idiopatickými střevními záněty jsou potenciálně ohroženi deficitem mikronutrientů, a to z mnoha důvodů. Zejména se jedná o vliv malabsorpce, malnutrice, ale i proces chronické zánětlivé aktivity, který, stejně jako pěstěle, struktury tenkého střeva či enteropatie se ztrátou proteinů, může hrát svou roli. Naše studie se zaměřila na nemocné po ileokolické resekci, a to z toho důvodu, že terminální ileum představuje klíčové místo absorpce kobalaminu do cirkulace a zároveň se jedná o lokalizaci, která je při Crohnově nemoci nejčastěji postižena.

Výsledkem tohoto projektu jsou data dokládající dobrý efekt a výbornou toleranci perorální formy vitaminu B₁₂. Podařilo se nám ověřit, že podávání vitaminu B₁₂ ve vyšších dávkách vede k normalizaci nízké koncentrace kobalaminu. Setrvání v pravidelném užívání pak vede k zajištění fyziologických hodnot.

V minulých letech opakovaně vyvstala na mysl otázka, zda délka resekovaného

úseku distálního ilea hraje při vzniku deficiencie cyanokobalaminu nějakou roli. Odpověď na tuto otázku se snažili najít Duerksen et al [10]. Ti za užití Schillingova testu jasně doložili, že resekce < 20 cm terminálního ilea nevedla u všech 14 pacientů, z celkového počtu 56 účastníků, k poruše resorpce vitaminu B₁₂. Zbývajících 24 pacientů, kterým bylo resekováno 20–60 cm terminálního ilea, trpěli, dle výsledku Schillingova testu, deficitem kobalaminu. Bohužel však již nebyl dále zkoumán vztah mezi délkou odstraněného úseku terminálního ilea a výsledkem Schillingova testu.

Jedním z nejsnáze detekovaných příznaků deficitu vitaminu B₁₂ je makrocytární anemie. A možná i z toho důvodu se problematice věnovala většina doposud publikovaných, českých i zahraničních, studií. Zmíníme například Bolamanovu studii z roku 2003 [11], která srovnávala účinnost intramuskulární a perorální suplementace vitaminem B₁₂ u 60 pacientů starších 16 let. Všichni tito pacienti trpěli deficitem vitaminu B₁₂ podmíněnou makrocytární



Nelineární korelační závislost (Spearmanův korelační koeficient)

$$y = -4,4478 + 0,3339 * x; r = 0,8081; r^2 = 0,6530; p < 0,0001$$

Obr. 3. Korelace sérových hladin dvou sledovaných forem vitamínu B₁₂.

B₁₂ total – sérová hladina celkového vitamínu B₁₂; B₁₂ aktiv – sérová hladina aktivní formy vitamínu B₁₂.

anemií a byli rozděleni do dvou skupin – dle formy substituce cyanokobalaminem. Po 90 dnech od zahájení substituce byl u obou skupin zaznamenán nárůst v koncentraci vitamínu B₁₂.

Srovnáváním perorální vs. intramuskulární aplikace kobalaminu se zabývala i Kuzminskyho studie [12] publikovaná roku 1993. Pozitivní výsledky byly zaznamenány u perorální substituce, která vedla po 2 měsících k dosažení mnohem vyšší koncentrace vitamínu B₁₂ v krvi než v případě intramuskulární formy. Rozdíl byl ještě signifikantnější po 4 měsících od zahájení substituce.

Po dobu trvání výše uvedených publikovaných klinických studií byla aplikace perorální formy vitamínu B₁₂ vždy pravidelná, založená na bázi denního užití. Yumi Takasaki et al [13] ve svém pro-

jektu, i navzdory malému souboru pacientů (celkem 17), dokázali, že intermitentní aplikace perorálním vitamínem B₁₂ je stejně efektivní jako intermitentní aplikace parenterální formy.

Zajímavé poznatky přinesla i studie na pediatrické populaci od Tugba-Kartal Ayse a Zeynep Cagla-Mutlu [14]. Ti na skupině 129 dětí nejenže porovnávali efekt parenterální a perorální formy substituce, ale předmětem zájmu se stal i potenciální rozdíl perorálně podávaného cyanokobalaminu s perorálně podávaným metylkobalaminem. Výsledkem studie bylo zjištění, že všechny tři skupiny (i.m. forma cyanokobalaminu, p.o. forma cyanokobalaminu a p.o. forma metylkobalaminu) dospěly k významnému nárůstu v koncentraci celkového kobalaminu.

Pozitivní výsledky stran korekce deficitu vitamínu B₁₂ pomocí perorální formy substituce byly zaznamenány i v projektu Sanz-Cuesty et al [15]. Ti srovnávali efekt perorální a intramuskulární substituce v 8. a 52. týdnu od zahájení studie a pozoruhodnost studie tkví i v tom, že pro různé týdny byla užitá různá dávka kobalaminu.

Celkový přehled o problematice pernicinózní anemie a možnostech její korekce perorální suplementací zveřejnili Catherine Qiu Hua Chan et al [16]. Ti v roce 2016 publikovali práci, ve níž shrnuli všechny tehdejší studie, jež se o výše uvedenou problematiku zajímaly. Na základě stanovených kritérií, za pomoci databáze PubMed, byla do projektu zahrnuta data ze dvou randomizovaných kontrolovaných studií, tří prospektiv-

ních prací, jednoho systematického přehledu a tří klinických recenzí. Díky tomuto souboru byla potvrzena úvaha o dostačujícím efektu dávky 1 000 µg kobalaminu/den na korekci perniciozní anemie.

Ačkoli se naše studie detailně nezoobírala délkou resekovaného úseku ilea a rovněž ani doba uplynulá od chirurgického zákroku nebyla pro nás určující, podařilo se nám přinést odpovědi na dvě zásadní otázky. Jednak jsme si ověřili tezi, že **perorální substituce vitamínem B₁₂ je v námi definované skupině pacientů účinná**, jednak že k monitoraci efektu suplementace není nezbytně nutné měřit hladinu aktivního kobalaminu. **V praxi si vystačíme i pouze s monitorací celkového vitamínu B₁₂** [17].

ZÁVĚR

Perorální substituce kobalaminem u pacientů s Crohnovou nemocí po ileokolické resekci se jeví jako dobře tolerovaná a hlavně účinná forma. Vzhledem k tomu, že nežádoucí účinky nebyly prakticky registrovány, mohla by představovat náhradu parenterální formy. Přínosná by mohla pak být zejména pro ty pacienty, kteří nemohou parenterální formu užívat. Jedná se zejména o pacienty s poruchou srážlivosti krve či pacienty užívající terapii antikoagulans. Benefit perorální formy aplikace by rovněž mohli ocenit malnutriční pacienti, u nichž parenterální substituce může představovat bolestivou formu aplikace. Jedinou komplikací spojenou s perorální substitucí vidíme v absenci úhrady zdravotními pojišťovnami.

Literatura

1. Stabler SP. Vitamin B 12 Deficiency. *N Engl J Med* 2013; 368(2): 149–160. doi: 10.1056/NEJMcp1113996.
2. Green R. Vitamin B₁₂ deficiency from the perspective of a practicing hematologist. *Blood* 2017;129(19): 2603–2611. doi: 10.1182/blood-2016-10-569186.
3. Combs GF. The vitamins: fundamental aspects in nutrition and health. 1st ed. Burlington: Elsevier Academic Press 2008.
4. Christensen EI, Birk H. Megalin and cubilin: synergistic endocytic receptors in renal proximal tubule. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001; 280(4): F562–573. doi: 10.1152/ajprenal.2001.280.4.F562.
5. Verroust PJ, Christensen EI. Megalin and cubilin – the story of two multipurpose receptors unfolds. *Nephrol Dial Transplant* 2022; 17(11): 1867–1871. doi: 10.1093/ndt/17.11.1867.
6. Gropper SS, Smith JL, Groff JL. Advanced nutrition and human metabolism. 5th ed. Australia: Wadsworth/Cengage Learning 2009.
7. Stipanuk MH. Biochemical, physiological and molecular aspects of human nutrition. 2nd ed. Philadelphia: Saunders, 2006.
8. SPC léčivého přípravku Vitamin B12 gamma.
9. Brozmanová H. Laboratory methods in therapeutic drug monitoring. *Klin Farmakol Farm* 2020; 34(2): 56–62. doi: 10.36290/far.2s020.012.
10. Duerksen DR, Fallows G, Bernstein CN. Vitamin B₁₂ malabsorption in patients with limited ileal resection. *Nutrition* 2006; 22(11–12): 1210–1213. doi: 10.1016/j.nut.2006.08.017.
11. 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.
12. Kuzminski AM, Del Giacco EJ, Allen RH et al. Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. *Blood* 1998; 92(4): 1191–1198.
13. Takasaki Y, Moriuchi Y, Tsushima H et al. [Effectiveness of oral vitamin B₁₂ therapy for pernicious anemia and vitamin B₁₂ deficiency anemia]. *Rinsho Ketsueki* 2002; 43(3): 165–169.
14. Tuğba-Kartal A, Çağla-Mutlu Z. Comparison of Sublingual and Intramuscular Administration of Vitamin B₁₂ for the Treatment of Vitamin B₁₂ Deficiency

in Children. *Rev Invest Clin* 2020; 72(6): 380–385. doi: 10.24875/RIC.20000208.

15. Sanz-Cuesta T, Escortell-Mayor E, CuraGonzalez 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.
16. Chan CQ, Low LL, Lee KH. Oral Vitamin B₁₂ Replacement for the Treatment of Pernicious Anemia. *Front Med (Lausanne)*. 2016; 3: 38. doi: 10.3389/fmed.2016.00038.
17. Kaštylová K, Černá K, Hejnarová J et al. Perorální léčba vitamínem B₁₂ u pacientů po ileokolické resekci pro Crohnovu nemoc. *Gastroent Hepatol* 2022, 76(2): 145–151. doi: 10.48095/ccgh2022145.

Autoři článku nedeklarovali konflikt zájmů s výjimkou následujících skutečností: • K. Kaštylová: participace na klinických studiích/firemním grantu pro ISCARE a.s. a Nadační fond IBD Comfort, Eli Lilly & Co; přednášející pro společnosti Janssen-Cilag s.r.o., Wörwag Pharma Česko s.r.o.; konzultant pro společnost Janssen-Cilag s.r.o. • K. Černá: participace na klinických studiích/firemním grantu pro společnost BIOGEN (CZECH REPUBLIC) S.R.O.; přednášející pro společnosti BIOGEN (CZECH REPUBLIC) S.R.O., Celltrion Healthcare Co., Ltd., Takeda Pharmaceuticals 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.

MUDr. Kristýna Kaštylová¹

MUDr. Karin Černá¹

RNDr. Jaroslava Hejnarová²

Ing. Martin Valkus²

prof. MUDr. Milan Lukáš, CSc., AGAF¹

¹ Klinické a výzkumné centrum pro střevní záněty, Klinické centrum ISCARE a.s. a 1. LF UK v Praze

² Vidia Diagnostika, s.r.o., Praha
kastylova.k@seznam.cz

Riziká kontaminácie výživových doplnkov s obsahom silymarínu

M. Szántová, M. Jakabovičová

Súhrn

Nové milénium je miléniom bioliečiteľstva, samoliečiteľstva a širokého návratu k herbálnym produktom u 20–50 % západnej populácie. Kolotoč obchodu s herbálnymi produktami prináša galaktické zisky a roztáča ho za hranice kontroly. Napriek tomu rebríček hepatálnej a onkologickej morbidity a mortality vzrastá. Vzrastá podiel herbálnej hepatotoxicity z výživových doplnkov. Článok hľadá súvislosti, otvára pole otázok, odpovedí a riešení. Detekcia mykotoxínov vo výživových doplnkoch s obsahom silymarínu, rezíduí pesticídov, mikrobiálnej kontaminácie sú odpoveďou na mnohé z vyššie uvedených. Mykotoxíny neboli zistené v liekových formách s obsahom silymarínu na rozdiel od ich detekcie v plodoch, prášku zo semien a bylín a v sušených bylinách výživových doplnkov. Konkomitantný výskyt viacerých mykotoxínov v jednom produkte riziká hepatotoxicity znásobuje. Detekcia rezíduí pesticídov a mikrobiálna kontaminácia vo výživových doplnkoch s obsahom silymarínu rozširuje mnohorakosť nepriaznivých účinkov. Článok upozorňuje na rezervy v legislatíve a na potrebu monitorovania štandardov výroby a dodržiavania bezpečnosti suplementov.

Kľúčové slová

silymarín – mykotoxíny – kontaminácia – výživové doplnky – rezíduá pesticídov

Summary

Risks of contamination of nutritional supplements containing silymarin. The new millennium is one of bio-healing, self-healing and a widespread return to herbal products with consumption by 20–50% of the Western population. The carousel of the herbal trade brings in galactic profits and spins it beyond control. Despite this, the ranking of hepatic and oncological morbidity and mortality is increasing. The proportion of herbal hepatotoxicity from nutritional supplements is increasing. This article looks for connections, opens a field of questions, answers and solutions. Detection of mycotoxins in nutritional supplements containing silymarin, pesticide residues and microbial contamination are answers to many of the above. Mycotoxins were not detected in pharmaceutical forms containing silymarin, in contrast to their detection in fruits, seed and herb powders and in dried herbs of nutritional supplements. Concomitant occurrence of several mycotoxins in one product multiplies the risks of hepatotoxicity. The detection of pesticide residues and microbial contamination in nutritional supplements containing silymarin expands the multiplicity of adverse effects. This article brings attention to the reserves in the legislation and the need to monitor the standards of production and compliance with the safety of supplements.

Key words

silymarin – mycotoxins – contamination – nutritional supplements – pesticide residues

ÚVOD

Globálny nárast predaja herbálnych a výživových doplnkov sa stal hlavným zámerom produkcie nielen globalizovaných nadnárodných spoločností, ale i početných drobných lokálnych producentov. Podľa odhadov 20–50 % populácie v Európe a USA užíva výživové doplnky. Predaj týchto produktov v USA v poslednom desaťročí závratne stúpa, podľa Navarra predstavuje obrat 36 miliárd USD ročne [1,2]. Len v roku 2013 ich predaj v USA stúpol o 7,9 % a v roku 2019 o rekordných 17,3 % [3,4]. V roku 2021 dosiahol ročný predaj herbálnych doplnkov v USA rekordnú sumu 11,261 miliárd USD. V Európe sa vyšpl-

hal obrat z predaja herbálnych a tradičných produktov na sumu 8,8 miliárd USD ročne v roku 2020 (obr. 1) [5]. Podľa prognóz WHO sa očakáva trvalý nárast dopytu po medicínnych bylinách a produktoch o 15–25 % ročne a obchod vzrastie do roku 2050 až do 5 biliónov USD ročne [6]. Najväčšími exportérmí medicínnych bylenných produktov sú India a Čína.

Európska populácia predstavuje 1/10 svetového obyvateľstva, ale v incidencii rakoviny zaberá 1/4 globálnej populácie. Európa je kontinentom s najrýchlejšie rastúcim výskytom ochorení pečene. Posledné desaťročie je poznamenané enormným nárastom incidencie

a úmrtí na rakovinu pečene aj vo vyspelých krajinách (napr. USA, Veľká Británia, Slovensko, Maďarsko a pod.). V Európe vrástla za posledných 20 rokov incidencia rakoviny pečene o 70 %, v USA o 174 % a podľa odhadov bude v roku 2030 práve ona treťou najčastejšou príčinou úmrtia na rakovinu v USA a predbehne rakovinu prsníka, kolorekta a prostaty [7,8]. Už dnes je rakovina pečene 3. najčastejšou príčinou úmrtia na rakovinu vo svete. Súčasne s uvedeným trendom rastu morbidity a mortality na choroby pečene a rakovinu pečene zaznamenávame nárast výskytu prípadov herbálnej toxicity, neraz aj s fatálnymi následkami. Ako si potom vysvetliť, že niektoré byliny, napr. ostro-



Obr. 1. Malobchodné tržby za predaj herbálnych a tradičných produktov v Európe v rokoch 2010–2020 (v miliardách USD) (www.statista.com).

pestrec mariánsky, sa považovali za medicínálne po celé tisícročia? Pokúsime sa nahliadnuť do zákulisia a osvetliť temné stránky mince.

SILYMARÍN

Extrakt silymarínu, po anglicky milk thistle, označovaný ako *Silybum marianum* je jedným z najčastejších herbálnych produktov a je v prvej šestke najlepšie predávaných výživových doplnkov v USA [9]. **Regulácia a pravidlá schvaľovania výživových doplnkov nevyžadujú monitorovanie produktov v klinických štúdiách, ani dôkazy sterility, ako je to pri schvaľovaní liečiv.** Toto je hlavný dôvod extrémnej expanzie portfólia výživových produktov a spomínanej komerčnej explózie.

História liečebného využitia ostropestreca mariánskeho siaha do najstarších dostupných dokumentov v antickom Grécku aj Číne. Už pred 2 000 rokmi ju Theophrastos z Eresu (372–287 p. n. l.) označoval za

medicinálnu rastlinu, neskôr sa objavuje v spisoch *De materia medica* od starovekého gréckeho lekára Dioskurida Pedania (asi 40–90 n. l.), ako aj v diele Plínia Staršieho (23–79 n. l.) *Historia Naturalis* [10]. Prvé zmienky popisovali cholagogické účinky, v roku 1534 O. Brunfels uvádza hepatoprotektívny efekt. Pojem silymarín zaviedol H. Wagner až v roku 1968.

Zloženie silymarínu sa odhaľuje až od polovice minulého storočia. Chemická štruktúra patrí do skupiny flavanolignanov a pozostáva z piatich izomérov: silibinin, izosilibinin, silydianín, silychristín a izosilychristín spolu s flavonoidom taxifolín. Okrem toho obsahuje malé množstvo menej farmakologicky aktívnej zložky dehydrosilibininu (30% polyfenolová frakcia) [10,11]. Experimentálne testy toxicity na zvieracích modeloch (myši, potkany, psy) nezistili akútnu ani chronickú toxicitu pri sledovaní počas 12 mesiacov v dávkach 50, 500 alebo 2 500 mg/kg hmotnosti potkanov [10].

Účinky silymarínu

Posledné storočie prinieslo explóziu odhaľovania mnohorakých prospešných účinkov silymarínu. Najvýznamnejšie sú antioxidantný (zvýšenie aktivity superoxidodismutázy, glutatiónu a glutatiónpoxidázy), stabilizačný účinok na membrány (znížením obratu fosfolipidov), hepatoregeneračný účinok prostredníctvom stimulácie syntézy rRNA, protizápalový, antifibrotický, antikancerogénny (inhibícia rastu nádorových buniek), radioprotektívny, imunomodulačný a neuroprotektívny účinok [12–14].

MYKOTOXÍNY

Pojem mykotoxín prvý raz použili J. Forgacs a W. T. Carll v roku 1955. V súčasnosti je známych vyše 450 druhov mykotoxínov [15]. Pozornosť sa im venuje od 60. rokov minulého storočia v súvislosti s hromadným úhynom moriek v Anglicku. Od roku 1992 sa začínajú objavovať správy o kontaminácii botanických

produktov potenciálne toxickými hubami. Nové milénium prináša informácie o mykotoxínoch v herbálnych výživových doplnkoch. Sato et al [16] referujú o výskyte *Alternaria alternata* a *Fusarium spp.*, zatiaľ čo Raman et al [17] popisujú kontamináciu botanických produktov baktériami a plesňami. Trucksess a Scott [18] uvádzajú prítomnosť *Aspergillus flavus*, *A. parasiticus*, kým Rizzo et al [19] dokumentujú výskyt *Fusarium*, *A. flavus*, *A. parasiticus* v argentínskych bylinách. Mykotoxíny sú produktami plesní, napr. aflatoxíny, fumonizíny, ochratoxín A a pod. Aflatoxíny sa zistili v produktoch tradičnej čínskej medicíny, medicínálnych bylinách, v kava-kava, ochratoxín A v produktoch lipy veľkolistej, fumonizíny v čiernom čaji [18]. Rôzne environmentálne faktory, napr. teplota, relatívna vlhkosť môžu ovplyvňovať tvorbu mykotoxínov.

V štúdií Tournasa et al [20] skúmajúcej výskyt aflatoxínov v silymarínových suplementoch sa zistila ich prítomnosť v nízkej hladine v semenách a olejových extraktoch silymarínu. Analýze podrobili celkovo 92 vzoriek s obsahom silymarínu, pričom 69 vzoriek tvorili celé semená, prášok zo semien, byliny, rastlinný prášok a 23 vzoriek predstavovali kapsuly, olejové extrakty, mäkký gél, čajové vrecúška a alkoholový extrakt. Podľa Tournasa až 25 % z testovaných produktov silymarínu bolo kontaminovaných *Aspergillom* produkujúcim aflatoxín. Kontaminácia mykotoxínmi vo výživových doplnkoch s obsahom silymarínu bola prítomná v 60 % skúmaných vzoriek bežne dostupných z komerčných zdrojov v USA vo forme celých semien, v prášku semien, v prášku z bylín alebo v rezaných bylinách.

Celkovo bolo detegovaných 223 mykotických kmeňov. Práškové formy boli kontaminované mykotoxínmi v 100 %, celé semená v 88 %. Izolované boli potenciálne toxické plesne *Aspergillus* z rodiny *Flavi*, *Nigri*, ako aj *Eurotium*, *Penicillium*, *Fusarium* a *Alternaria spp.* Dominovala skupina *Eurotia* (*E. rubrum*, *E. repens*, *E. amstelodami*), *Aspergilli* (*A. flavus*, *A. tubingensis*, *A. versicolor*, *A. foetidus*, *A. can-*

didatus a *A. tritici*), zatiaľ čo *Alternaria spp.*, *Fusarium*, *Penicillium* a *Cladosporium spp.* boli menej časté. *A. flavus* sa našiel v 29 % celých semien a v 43 % vzoriek práškového semena, *A. parasiticus* bol izolovaný len v jednej vzorke bylínového prášku. Vzorky celých semien boli kontaminované *A. candidatus* v 12 % s hladinou $\geq 4,00 \log 10$ cfu/g, ktorá je indikátorom rastu organizmov v komodite s následnou tvorbou vysoko cytotoxických sekundárnych metabolitov (napr. terpentíny) s imunomodulačnými účinkami alebo so schopnosťou produkovať citrinín, čo je mykotoxín dávajúci do súvisu s renálnym poškodením. Zistila sa tiež pomerne vysoká hladina *A. tritici* v celých semenách s potenciálom vyvolať u ľudí infekciu. Závažnosť nálezu tkvie v tom, že mykotické kmene majú potenciál produkovať aflatoxíny v rôznych druhoch substrátov.

Predpokladá sa, že ku kontaminácii mykotoxínmi došlo v prípade, keď produkty neboli úplne vysušené alebo prišli do kontaktu s určitou vlhkosťou po vysušení počas skladovania. Uvedené herbálne produkty majú byť purifikované a vysušené rýchlo po zbere a zabalené a uchovávané v podmienkach, ktoré zabránia rastu a tvorbe mykotoxínov [6,20].

Vzhľadom na zdravotné riziká vyplývajúce z použitia výživových doplnkov kontaminovaných mykotoxínmi u osôb s ochoreniami pečene vykonal tím českých vedcov na Vysokej škole chemicko-technologickkej v Prahe (Z. Vepříková et al) v spolupráci s laboratóriom vo Wisconsin (Covance Laboratories, Nutritional Chemistry and Food Safety, USA) analýzu 32 vzoriek produktov s obsahom silymarínu, 9 produktov na liečbu menopauzy a 28 produktov na celkové zlepšenie zdravia („general health improvement“). V uvedených rozboroch sa v produktoch so silymarínom zistili najvyššie koncentrácie mykotoxínov (do 37 mg/kg) [21]. Hlavné detegované mykotoxíny boli: *Fusarium* trichotheceny, zearalenón, enniatíny a mykotoxíny *Alternaria*. V mnohých prípadoch sa súčasne vyskytovali enniatíny, toxíny HT-2/T-2 a *Alternaria*.

V rokoch 2016 a 2017 sa spomínaný tím vedcov zamerl na overenie deklarovaného zloženia 26 výživových doplnkov s obsahom silymarínu, ktoré boli dostupné na trhu v ČR (7×) a USA (19×), spolu s detekciou mykotoxínov, rastlinných alkaloidov, rezíduí pesticídov; tím skúmal taktiež mikrobiálnu sterilitu. Vo všetkých testovaných produktoch sa zistila vysoká koncentrácia mykotoxínov, rôznych pesticídov, významný bol podiel mikrobiálnej kontaminácie s rizikom zdravotných následkov. Detegované množstvo hlavných flavonolignanov kolísalo od 35 do 125 % deklarovanej dávky silymarínu [22]. V 4 produktoch (3× ČR, 1× USA) obsah silymarínu nedosahoval ani 50 % deklarovanej dávky, v 2 produktoch prevyšoval deklarované množstvo [22]. Z aspektu bezpečnostného profilu bolo detegovaných 55 toxických sekundárnych mykotických metabolitov, 11 rastlinných alkaloidov a 323 rezíduí pesticídov. Najčastejšie mykotoxíny boli: *Fusarium*, trichothecény typu A (toxíny HT-2 a T-2 v 92 % a 96 %), trichothecén typu B deoxynivalenol v 81 % vzoriek, zearalenón v 89 %, cyklické depsipeptidické mykotoxíny enniatíny a beauvericín v 96–100 % a mykotoxíny produkované *Alternaria fungi* tiež v 96–100 % [22]. Detegované koncentrácie často významne prevyšovali maximálne limity EÚ určené pre potravinové komodity. Napríklad suma toxínov HT-2 a T-2 v 92 % skúmaných vzoriek presiahla hornú povolenú hranicu až do 19-násobku [22].

Nevyriešeným problémom je, že na úrovni legislatívy EÚ stále nie sú pre všetky mykotoxíny stanovené denné tolerovateľné dávky. Pre toxíny HT-2 a T-2 bola denná tolerovateľná dávka obsiahnutá takmer v 50 % vzoriek a v jednej vzorke presahovala túto hodnotu 3-násobne [22].

Pallares et al vykonal multimykotoxínovú analýzu na 85 vzorkách medicínálnych bylínových výživových doplnkov vo forme tabliet najčastejšie užívaných v Španielsku. Zearalenón, ochratoxín, enniatíny a beauvericín sa zistili s incidencou od 1 do 34 % [6]. Produkty s ob-

sahom silymarínu patrili k najčastejšie kontaminovaným s kombináciou mykotoxínov. Obsahovali enniatíny A, A1, B, B1 a beauvericín. Silymarínové produkty mali najvyššie zistenú koncentráciu beauvericínu, ktorá dosahovala 15,6–22,2 % tolerovateľnej dennej dávky; obsah enniatínov sa vyšplhal až do 22,2 % tolerovateľnej dennej dávky [6]. Aflatoxín nezaznamenali v žiadnom z testovaných produktov na španielskom trhu.

REZÍDUÁ PESTICÍDOV

V štúdií Fenclovej et al [22] sa rezíduá pesticídov zistili v 10 analyzovaných vzorkách z celkového počtu 26 v hodnotách presahujúcich maximálne hodnoty pre deti. Z hľadiska zastúpenia rezíduí pesticídov bolo detegovaných 5 druhov – insekticídy (pyrimiphos-methyl, malathion, chlorpyrifos), fungicíd carbendazim a piperonylbutoxid. **Na úrovni EÚ doposiaľ nie je stanovená maximálna reziduálna hladina pesticídov v potravinových doplnkoch** [22]. Pri porovnaní zistených hodnôt s maximálnymi reziduálnymi hladinami pre byliny a kvety vyššie uvedené presiahli povolené limity v 3 prípadoch.

Ak zohľadníme fakt, že cieľovou skupinou pre užívanie produktov sú osoby s ochoreniami pečene, mala by byť bezpečná maximálna povolená koncentrácia pesticídov stanovená ešte prísnejšie. Navyše kumulácia viacerých pesticídov v jednom produkte vo forme koktailu toxických zložiek zvyšuje riziká toxicity.

MIKROBIÁLNA KONTAMINÁCIA

Z hľadiska **bakteriálnej kontaminácie** bolo detegovaných v štúdií Fenclovej et al [22] 18 druhov baktérií, pričom v 42 % vzoriek išlo o *Bacillus* a *Paenibacillus*. Z ostatných baktérií tvoriacich biofilm sa vyskytovali *Staphylococcus*, *Pseudomonas* a *Escherichia*. Z mykotického aspektu sa v 58 % vzoriek vyskytoval *Aspergillus* [22]. *Aspergillus* môže byť fatálnou hrozbou pre pacientov po transplantácii orgánov alebo pacientov s AIDS či inak imunokompromitované osoby, resp. pre

pacientov s dlhodobou imunosupresívnou liečbou.

DISKUSIA

Početný prírodný výskyt mykotoxínov v liečivých rastlinách a doplnkoch výživy na rastlinnej báze bol hlásený z rôznych krajín vrátane Španielska, Číny, Nemecka, Indie, Turecka, zo Stredného východu i Južnej Ameriky a Južnej Afriky.

Povolený limit obsahu niektorých mykotoxínov v potravinách určuje nariadenie komisie (ES) č. 1881/2006 a nariadenie č. 519/2014, podľa ktorého sa má zabezpečiť dodržiavanie kontroly potravín. Ide o nasledujúce látky: aflatoxín M1, aflatoxíny B1, B2, G1, G2, ochratoxín, patulín, deoxynivalenol, zearalenón, fumonisín B1 a B2, toxíny T-2 a HT-2, citrinín. Európska komisia Pharmacopoeia upravila v roku 2016 striktné limity pre aflatoxíny v herbálnych liečivách [6]. **Pre ostatné mykotoxíny zatiaľ nie sú stanovené limity.** Osobitné nariadenie monitorovania aflatoxínu bolo vydané výlučne pre komoditu sušené figy a monitorovanie toxínov *Fusarium* pre kukuricu a výrobky z kukurice.

Stanovenie maximálnej reziduálnej hladiny pesticídov a mykotoxínov v potravinových a výživových produktoch by malo byť prioritou zdravej spoločnosti. Niektoré z detegovaných pesticídov majú okrem hepatotoxicity aj nefrotoxickú hrozbu (napr. chlorpyrifos) a ďalší toxický potenciál. Dôsledné trvanie na sprísnení kontroly výživových doplnkov s nutnosťou určiť hladiny mykotoxínov, rezíduí pesticídov a mikrobiálnej purity pred uvedením na trh by malo byť súčasťou zdravého vývoja spoločnosti. Insuficientná mikrobiálna čistota výživových doplnkov je rizikom pre imunosuprimovaných pacientov podstupujúcich protinádorovú alebo antirejekčnú terapiu po transplantácii orgánov, či imunosupresívnu alebo aj biologickú liečbu celého radu autoimunitných ochorení.

Prítomnosť mykotoxínov a rezíduí pesticídov vo výživových doplnkoch má ďalekosiahle zdravotné dôsledky, zvlášť preto, že cieľovou skupinou produktov sú osoby s ochoreniami pečene. Kok-

taily mykotoxínov v kombinácii s rezíduami pesticídov majú nepredvídateľné zdravotné konzekvencie s imunotoxickým, genotoxickým, onkogénnym a hepatotoxickým potenciálom. Vedecké práce dokazujú, že zmesi mykotoxínov aj v nízkych hladinách sú niekoľkonásobne toxickejšie než jednotlivý mykotoxín. Fenclová et al [22] zistili najčastejšie kombinácie mykotoxínov až v 77 % vyšetovaných vzoriek s obsahom silymarínu. Vysoko hepatotoxický potenciál enniatínov a beauvericínu zistený v cereáliách dokumentovali i dánski autori [23]. Trichotecény produkované kmeňmi *Fusarium* majú dokumentovaný cytotoxický, hepatotoxický, neurotoxický, imunotoxický, dermatotoxický účinok s reprodukčnou toxicitou. Zearalenón má okrem cytotoxického, hepatotoxického, imunotoxického, genotoxického, neurotoxického, gastrotoxického, kardiotoxického, dermatotoxického faktora významnú reprodukčnú toxicitu. **Mykotoxíny protektívny účinok silymarínu redukujú alebo úplne antagonizujú** [24].

V súčasnosti nemáme k dispozícii jednoznačné vysvetlenie explózne rastúcej incidencie hepatocelulárneho karcinómu a s tým súvisiacej mortality v západnom svete. V čase ústupu vírusovej hepatitídy C a hepatitídy B v tejto rozvinutej časti sveta vysvetlenie na vrub vzostupu MAFLD (metabolickej tukovej choroby pečene) neobstojí. Chemizácia prostredia, v ktorom žijeme, a potravín, ktoré užívame, nás už dnes stavia pred množstvo nezodpovedaných otázok. Prečo je Slovensko krajinou s najvyššou incidenciou a mortalitou na rakovinu pečene v Európe [25]? Prečo sme krajinou s rastúcou incidenciou a mortalitou na rakovinu pečene? Prečo každý tretí Slovák a každá štvrtá Slovenka má celoživotné riziko rakoviny [26]? Prečo sme krajinou s najvyššou mortalitou na ochorenia pečene v mladom produktívnom veku do 45 rokov? Môžeme to vysvetliť len nadmernou konzumáciou alkoholu? Alebo 60 % prevalenciou nadváhy a obezity? Aj hĺbkové chemicko-technologické analýzy výživových doplnkov

nám môžu podkryť mnohé inaparentné hrozby.

V poslednom miléniu došlo tiež k významne prudkému nárastu incidence herbálnej hepatotoxicity súvisiacej s rastúcim dopytom a nekontrolovateľným predajom herbálnych výživových doplnkov v západnej Európe a v USA. Ak vezmeme do úvahy, že najčastejším ochorením pečene vo svete je dnes MAFLD spojená s nadváhou a obezitou, pričom je dokázané, že riziká hepatotoxicity sú u pacientov so steatózou pečene mnohonásobne vyššie, závažnosť problému vzrastá. Zvlášť to platí v prípade tzv. koktailov mykotoxínov a koktailov reziduí pesticídov, ktorých toxicita exponenciálne vzrastá už aj pri nízkom obsahu jednotlivých zložiek.

Fakt, že chýbajú zásady Správnej výrobnnej praxe (Good Manufacturing Practice) pri výrobe výživových doplnkov – v spôsobe skladovania, v procese enkapsulácie, balenia a ďalších krokov v príprave daných produktov – je veľmi závažný; majú obsahovať pokyny, pri porušení ktorých vzniká produkt nebezpečný zdraviu. **Na rozdiel od výživových doplnkov, pri schvaľovaní liečiv podmienkou uvedenia na trh sú rozsiahle klinické štúdie, zachovanie bezpečnosti, dodržanie deklarovanej dávky a absencia toxických substancií so zachovaním mikrobiálnej sterility.**

V Českej republike vydal Štátny zdravotný ústav ČR v roku 2020 varovanie o možnosti kontaminácie výživových doplnkov s obsahom ostropestreca mariánskeho mykotoxínmi s popisom najvýznamnejších mykotoxínov a informáciou, že uvedené mykotoxíny nie sú v doplnkoch stravy regulované legislatívou na úrovni EÚ [27]. Na Slovensku Úrad verejného zdravotníctva na svojej stránke [28] uvádza iba všeobecnú informáciu o kontaminantoch v potravinách, no konkrétnu informáciu o rizikách kontaminácie výživových doplnkov s obsahom ostropestreca mariánskeho mykotoxínmi neuvádza.

Vyššie polstoročie je všeobecne známe, že aflatoxín B1 je silný kancerogén a má vzťah k riziku vzniku rakoviny pe-

čene; podobne patulín je silne hepatotoxický s predpokladom karcinogenity, ochratoxín A je známy karcinogén aj nefrotoxín.

Je potrebné sa zamyslieť, ako sa uplatňujú v praxi legislatívne nariadenia Komisie č. 178/2006, č. 149/2008 a č. 299/2008, ktoré sú začlenené do štatútu Európskeho parlamentu a Rady č. 396/2005 o maximálnej hladine reziduí pesticídov v potravinách. Tiež je podnetné zamyslieť sa nad obrovskou priepasťou v legislatíve, keď *Odporúčanie monitorovania o prítomnosti toxínov T-2 a HT-2* sa zameriava len na obilniny a výrobky z obilnín. Monitorovanie maximálnych hodnôt obsahu aflatoxínov a ochratoxínu v potravinách má zahŕňať aj výživové doplnky. Nemalo by byť vydané aj osobitné nariadenie monitorovania mykotoxínov a reziduí pesticídov a toxínov vo výživových doplnkoch s určením frekvencie kontrol a zobrazením výsledkov?

Absentuje tiež monitorovanie mikrobiálnej čistoty výživových doplnkov. Na stránke Štátnej veterinárnej a potravinovej správy síce nájdeme na mape Slovenska počet vykonaných kontrol so zoznamom kontrolovaných prevádzok, ale nezistíme, koľko potravinových doplnkov sa kontrolovalo, s akými výsledkami a chýbajú upozornenia pre verejnosť. Ani Potravinový kódex SR neuvádza upozornenie na riziká kontaminácie výživových produktov. V onlinovom priestore sme nenašli slovenský informačný portál bezpečnosti potravín, aký je dostupný v Českej republike <https://www.bezpecnostpotravin.cz/>, Veľkej Británii a ďalších európskych krajinách.

Nepodarilo sa nám nájsť ani slovenský informačný portál o výskumných projektoch zameraných na vyššie spomínanú problematiku. Inšpiráciou pre nás môže byť britský web <http://www.food.gov.uk/> [29], na ktorom sa pod heslom „mycotoxin“ zobrazí 38 vedeckých projektov skúmajúcich uvedenú problematiku. Dozvieme sa tu, že expozíciu toxínom *Fusarium* – fumonizínom a deoxynivalenolom – je možné monitorovať stanovením toxínov v moči, pričom expozícia korelovala s príjmom obilnín.

ZÁVER

Článok je zamyslením nad novými zisteniami obsahu mykotoxínov, reziduí pesticídov a mikrobiálnej kontaminácie vo výživových doplnkoch s obsahom silymarínu. Prináša tiež úvahy nad riešením problému, možnosti voľby s cieľom zachovať potenciál flavonoidov poskytovaný v tejto jedinečnej byline bez zbytočných rizík. Liečivá, podliehajúce zložitým procesom klinických štúdií, zachovania mikrobiálnej sterility, dodržania deklarovanej dávky liečiva sú zárukou bezpečnej liečby bez rizík toxického kontaminácie.

Mykotoxíny predstavujú obrovskú globálnu ignorovanú hrozbu. Chýbanie jasne definovanej legislatívy, absencia analýz výživových a herbálnych produktov, ich nekontrolovateľná absolútna dostupnosť na globálnom trhu spolu s obrovskou popularitou „bioliečiteľstva“ je klopajúcim umieračikom našej civilizácie, ktorú považujeme za rozvinutú, pokrokovú a modernú. Voľbu máme vo vlastných rukách. Slovom prezidenta Európskej spoločnosti pre štúdium pečene Thomasa Berga na margo európskeho verejného zdravia „stojíme s odistenou časovanou tikajúcou bombou“ explózie rakoviny pečene. Dokážeme ju zastaviť?

Literatúra

1. Kantor ED, Rehm CD, Du M et al. Trends in dietary supplement use among US adults from 1999–2012. *JAMA* 2016; 316(14): 1464–1474. doi: 10.1001/jama.2016.14403.
2. Navarro V, Avula B, Khan I et al. The Contents of Herbal and Dietary Supplements Implicated in Liver Injury in the United States Are Frequently Mislabeled. *HepatoL Commun* 2019; 3(6): 792–794. doi: 10.1002/hep4.1346.
3. Lindstrom A, Ooyen C, Lynch ME et al. Sales of dietary supplements increase by 7.9% in 2013, marking a decade of rising sales. *HerbalGram* 2014; 103: 52–56.
4. Long J. Herbal Supplement sales climb to record heights. 2021 [online]. Dostupné z: <https://www.naturalproductsinsider.com/ingredients/herbal-supplement-sales-climb-record-heights>.
5. Statista Research Department. Retail sales forecast of herbal and traditional products in Europe from 2010 to 2020. 2022 [online]. Dostupné z: <https://www.statista.com/statistics/646801/re->

tail-sales-forecast-of-herbal-products-european-union-eu/.

6. Pallares N, Berrada H, Font G et al. Mycotoxins occurrence in medicinal herbs dietary supplements and exposure assessment. *J Food Sci Technol* 2022; 59(7): 2830–2841. doi: 10.1007/s13197-021-05306-y.
7. Berg T, Buti M. Liver Cancer: Europe's Public Health Ticking Time Bomb. 2021 [online]. Dostupné z: <https://healthpolicy-watch.news/liver-cancer-europe/>.
8. CDC. United States Cancer Statistics. Annual Number of New Cancers, 1999–2019. 2022 [online]. Dostupné z: <https://gis.cdc.gov/Cancer/USCS/#/Trends/>.
9. Smith T, Kawa K, Eckl V et al. Herbal Supplement Sales in US Increase 7.7% in 2016 Consumer referencess shifting toward ingredients with general wellness benefits, driving growth of adaptogens and digestive health products. *HerbalGram* 2017; 115, 56–65.
10. Kuntz E. Silymarin: in the treatment of liver disease. Falk Foundation 1998.
11. Skottova N, Vecera N, Urbanek K et al. Effects of polyphenolic fraction of silymarin on lipoprotein profile in rats fed cholesterol rich diet. *Pharmacol Res* 2003; 47(1): 17–26. doi: 10.1016/s1043-6618(02)00252-9.
12. Saller R, Meier R, Brignoli R. The use of Silymarin in the treatment of liver diseases. *Drugs* 2001; 61(14): 2035–2063. doi: 10.2165/00003495-200161140-00003.
13. Skladaný Ľ. Silymarín – prehľad klinických štúdií a dôkazy účinku. Wörwag Pharma. Bratislava 2005.
14. Karimi G, Vahabzadeh M, Lari P et al. "Silymarin", a promising pharmacological agent for treatment of diseases. *Iran J Basic Med Sci* 2011; 14(4): 308–317.
15. Lančaričová A. Čo sú mykotoxíny? Quark. 2020 [online]. Dostupné z: <https://www.quark.sk/co-su-mykotoxiny/>.
16. Sato T, Matsuhashi M, Iida O. Fungi isolated from diseased medicinal plants. *Eisei Shikenjo Hokoku* 1992, 110: 60–66.
17. Raman P, Patino LC, Nair NG. Evaluation of metal and microbial contamination in botanical supplements. Evaluation of metal and microbial contamination in botanical supplements. *J Agric Food Chem* 2004; 52(26): 7822–7827. doi: 10.1021/jf049150+.
18. Trucksess MW, Scott PM. Mycotoxins in botanicals and dried fruits: a review. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess* 2008; 25(2): 181–192. doi: 10.1080/02652030701567459.
19. Rizzo I, Vedoya G, Maurutto S et al. Assessment of toxigenic fungi on Argentinean medicinal plants. *Microbiol Res* 2004; 159(2): 113–120. doi: 10.1016/j.micres.2004.01.013.
20. Tournas VH, Calo JR, Sapp C. Fungal profiles in various milk thistle botanicals from US retail. *Int J Food Microbiol* 2013; 164(1): 87–91. doi: 10.1016/j.ijfoodmicro.2013.03.026.
21. Vepriková Z, Zachariášová M, Dzuman Z et al. Mycotoxins in Plant-Based Dietary Supplements: Hidden Health Risk for Consumers. *J Agric Food Chem* 2015; 63(29): 6633–43. doi: 10.1021/acs.jafc.5b02105.
22. Fenclova M, Novakova A, Viktorova J et al. Poor chemical and microbiological quality of the commercial milk thistle-based dietary supplements may account for their reported unsatisfactory and non-reproducible clinical outcomes. *Sci Rep*. 2019; 9(1): 11118. doi: 10.1038/s41598-019-47250-0.
23. Svingen T, Lund Hansen N, Taxvig C et al. Enniatin B and beauvericin are common in Danish cereals and show high hepatotoxicity on a high-content imaging platform. *Environ Toxicol* 2017; 32(5): 1658–1664. doi: 10.1002/tox.22367.
24. Pickova D, Ostry V, Toman J et al. Presence of Mycotoxins in Milk Thistle (*Silybum marianum*) Food Supplements: A review. *Toxins (Basel)* 2020; 12(12): 782. doi: 10.3390/toxins12120782.
25. Dyba T, Randi G, Bray F et al. The European cancer burden in 2020: Incidence and mortality estimates for 40 countries and 25 major cancers. *Eur J Cancer* 2021; 157: 308–347. doi: 10.1016/j.ejca.2021.07.039.
26. The Cancer Atlas. 2022 [online]. Dostupné z: <https://canceratlas.cancer.org/the-burden/europe/>.
27. Ruprich J. Mykotoxíny v doplnčích stravy z ostropestřce mariánskeho. SZÚ. 2021 [online]. Dostupné z: <http://www.szu.cz/tema/bezpecnost-potravin/mykotoxiny-v-doplncich-stravy-z-ostropestrecemarianskeho>.
28. Úrad verejného zdravotníctva Slovenskej republiky. Kontaminanty v potravinách. 2009 [online]. Dostupné z: https://www.uvzsr.sk/index.php?option=com_content&view=article&id=5259%3A-kontaminanty-v-potravinach&catid=277%3A-potraviny&Itemid=155y.
29. Food Standard Agency. Urine as a biomarkers of exposure to Fusarium mycotoxins. Research Project C03044. 2005 [online]. Dostupné z: <https://www.food.gov.uk/research/chemical-hazards-in-food-and-feed/urine-as-a-biomarkers-of-exposure-to-fusarium-mycotoxins>.

Autorky článku nedeklarovali žiaden konflikt záujmov.

doc. MUDr. Mária Szántová, PhD.
MUDr. Martina Jakabovičová
 III. interná klinika
 LF UK a UN Bratislava
 maria.szantova@chello.sk