

ZE ZAHRANIČNÍHO TISKU

Raynaudův fenomén

V roce 1862 popsal Maurice Raynaud případy pacientů, u kterých vedla expozice chladu k přechodné ischemii prstů. Sám tento jev tehdy připisoval přehnané odpovědi centrálního nervového systému.

Termín „Raynaudův fenomén“ je dnes používán k označení epizodické ischemie, vyvolané vazokonstrikcí digitálních arterií, prekapilárních arteriol a kožních arteriovenózních křatků. Ischemická fáze ataky je charakterizována bledostí a cyanózou kůže omezenou na prsty. Záchvat typicky začíná na jednom nebo několika prstech při expozici chladu nebo při stresové situaci a poté se symetricky rozšiřuje na všechny prsty obou rukou. Ataka obvykle končí rychlou obnovou krevního průtoku prsty, která se klinicky manifestuje zarudlou kůží (reaktivní hyperemie). U 80 % pacientů s Raynaudovým fenoménem jde jednoduše o přehnanou fyziologickou odpověď na chlad. Může se však také jednat o klinický projev vážného, doposud nerozpoznaného onemocnění, o první známku kritické ischemie prstů nebo celé končetiny. Podle velikosti postižených cév se objevují povrchové ulcerace či hluboké nekrózy s gangrénou. Raynaudův fenomén je nutno odlišit od akrocyanózy, kde se jedná o trvalou cyanózu rukou nebo nohou, zhoršující se chladem. Abychom mohli stanovit diagnózu Raynaudova fenoménu, musí mít nemocný anamnézu citlivosti na chlad, kdy se v chladném prostředí objevuje bledost nebo cyanóza prstů (nebo obojí). Prevalence onemocnění v populaci je 3–5 %.

Pro odlišení nekomplikovaného primárního Raynaudova fenoménu od sekundárního Raynaudova fenoménu jsou stanovena klinická kritéria. Kritéria pro primární Raynaudův fenomén: symetrické postižení končetin, neobjevují se nekrózy a ulcerace, nejsou známky základního onemocnění (anamnéza, fyzikální vyšetření), na nehtovém lůžku nacházíme normální kapiláry, autoprotilátky jsou negativní, je normální sedimentace erytrocytů. Primární Raynaudův fenomén se většinou objevuje v pubertě (kolem 14 let). Pouze 27 % případů začíná po 40. roce věku. Asi čtvrtina nemocných má pozitivní rodinnou anamnézu u prvostupňového příbuzného.

Sekundární Raynaudův fenomén se většinou objevuje po 30. roce věku. Ataky onemocnění jsou intenzivní, bolestivé, asymetrické a spojené s ischemickými kožními lézemi, nacházíme známky základního onemocnění a patologický nález na kapilárách nehtového lůžka. Většinou prokážeme protilátky proti specifickým autoantigenům. Všichni nemocní s Raynaudovým fenoménem musí být kompletně vyšetřeni k vyloučení primárního onemocnění. Je nutno pátrat po projevech onemocnění pojivové tkáně – artritida, myalgie, teploty, suchost sliznic, kožní raš, kardiopulmonální potíže. Musíme se ptát na užívané léky (neselektivní beta-blokátory) a expozici toxickým látkám (zvláště chemoterapeutikům), na prodělané trauma hlavy a krku a na práci v riziku vibrací. Citlivost na chlad může být vyvolána také syndromem karpálního tunelu a jinými neuropatiemi. Dal-

šími příčinami mohou být kryoglobulinemie, dysproteinemie, karcinom nebo hypotyreóza. Pokud má nemocný asymetrické projevy onemocnění, je nutné cévní vyšetření k vyloučení obliterujícího postižení velkých tepen.

Nejlepší prevencí atak Raynaudova fenoménu je vyhýbat se chladu. Prstové a termoregulační tepny jsou hlavně pod sympatickou adrenergní kontrolou. Samotný emocionální stres může vyvolat vazospazmus digitálních tepen a strach může exacerbovat chladem navozené ataky Raynaudova fenoménu. Proto může být velmi užitečná léčba redukující emoční stres. Dále je nutno se vyhnout kouření a lékům vyvolávajícím vazospazmus – sympatomimetika, klonidin, ergotamin, agonisté serotoninových receptorů.

Nejužívanějšími léky u Raynaudova fenoménu jsou blokátory kalciových kanálů. Většina klinických studií používala nifedipin, podávaný v několika denních dávkách, poměrně krátkou dobu. Jediná dlouhodobá, placebem kontrolovaná studie s nifedipinem v dávce 30–60 mg denně prokázala 66 % redukcii atak primárního Raynaudova fenoménu. Vedlejší účinky vedly k přerušení léčby u 15 % nemocných. Klinické studie používající jiné kalciové blokátory (isradipin, amlodipin, felodipin, nisoldipin) zjistily asi 50 % redukcii frekvence záchvatů a významné snížení jejich závažnosti. Ačkoliv jsou kalciové blokátory zatím zřejmě nejlepší dostupné vazodilatační léky v léčbě tohoto onemocnění, pouze několik málo studií je srovnalo s jinými vazodilatory. V léčbě Raynaudova fenoménu lze použít také sympatolytika. Existující studie se však týkají pouze alfa₁-adrenergního blokátoru prazosinu. Příznaky onemocnění byly zmírněny také podáváním losartanu (antagonista receptorů typu 1 pro angiotenzin II) a fluoxetinu (selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu). Přímé vazodilatory (nitroglycerin, hydralazin, papaverin, minoxidin, niacin) lze také použít, ale zatím nebyly u pacientů s Raynaudovým fenoménem studovány.

Úloha proximální sympatektomie v léčbě Raynaudova fenoménu zatím není přesně vymezena. Bezpečné jsou lokální prstové sympatektomie prováděné mikrochirurgickou technikou. Dovedou bezprostředně zlepšit krevní průtok prsty, ale jejich použití je omezeno na případy těžké ischemie nereagující na farmakoterapii.

Wigley FM. *NEJM* 2002; 347: 1001–1008.

MUDr. Dalibor Musil, Ph.D.

Nealkoholické ztučnění jater

Patologický obraz připomíná alkoholické poškození jater, ale objevuje se u nemocných bez abúzu alkoholu. Pro označení tohoto onemocnění se používají různé názvy – hepatitida ztučnělých jater, nealkoholové Laënnecovo onemocnění jater, diabetická hepatitida, nealkoholová steatohepatitida. Preferovaným názvem je však nealkoholické ztučnění jater. Zahrnuje v sobě širokou škálu jaterního poškození od jednoduché steatózy po steatohepatitidu, pokročilou fibrózu a cirhózu, zatímco termín steatohepatiti-

da představuje pouze určité stadium v širokém spektru nealkoholického ztučnění jater.

Význam onemocnění spočívá v jeho častém výskytu v celkové populaci a v jeho potenciálu progredovat až do cirhózy a jaterního selhání. S nealkoholickým ztučněním jater je nejčastěji spojena obezita, diabetes mellitus 2. typu a hyperlipidemie. Obezita se v různých studiích vyskytovala u 30–100 % pacientů s nealkoholickým ztučněním jater, diabetes 2. typu u 10–75 % a hyperlipidemie u 20–92 % nemocných. Některé děti s nealkoholickým ztučněním jater mají diabetes mellitus 1. typu. Prevalenci nealkoholického ztučnění jater zvyšuje zejména obezita (centrální typ obezity), ale bez ohledu na BMI přítomnost diabetu 2. typu sama o sobě výrazně zvyšuje riziko tohoto onemocnění. Nebezpečí nealkoholického ztučnění jater zvyšuje spíše triacylglycerolemie než hypercholesterolemie. Nealkoholické ztučnění jater postihuje 10–24 % celkové dospělé populace v různých zemích. Postihuje pouze asi 2,6 % všech dětí, ale až 23–53 % obézních dětí.

Většina nemocných nemá v době diagnózy žádné známky jaterního onemocnění. Někteří si stěžují na únavu, malátnost, pocity plnosti a diskomfortu v pravém podžebří. Jediným fyzikálním nálezem je hepatomegalie. U dětí někdy nacházíme acanthosis nigricans. Známky chronického jaterního onemocnění a trombocytopenie již ukazují na pokročilé onemocnění s cirhózou. Nejčastějším laboratorním nálezem je zvýšená hladina AST, ALT nebo obou enzymů. Poměr AST:ALT je obvykle menší než 1, ale s objevením se fibrózy narůstá. Hladiny ALP a GMT jsou také často zvýšené, ne však tolik jako u alkoholické hepatitidy. Ve stadiu cirhózy se objevuje hypalbuminemie, prodloužení protrombinového času a hyperbilirubinemie. Zvýšenou hladinu feritinu má každý druhý pacient. Obsah železa v játrech je ale normální. V ultrazvukovém obraze nacházíme zvýšenou echogenitu jaterního parenchymu ve srovnání s pravou ledvinou. Na CT má jaterní parenchym v důsledku tukové infiltrace sníženou denzitu. Steatóza je většinou difúzní, ale mohou se objevit případy fokální steatózy, které lze v ultrazvukovém obraze nebo na CT zaměnit za malignitu. V těchto případech lze použít magnetickou nukleární rezonanci, která je schopna odlišit prostorové léze od tukové infiltrace hepatocytů. V histologickém obraze se objevuje steatóza, smíšená zánětlivá buněčná infiltrace, balónovitě zvětšení hepatocytů a jejich nekrózy, Mallo-ryho hyalin a fibróza.

Patogeneze nealkoholického ztučnění jater není ještě zcela objasněna. Doposud není jasné, proč se u některých pacientů objevuje pouze steatóza a u jiných steatohepatitida a progresivní onemocnění. Hlavní podmínkou pro rozvoj nealkoholického ztučnění jater je retence lipidů v hepatocytech ve formě triacylglycerolů. Základní poruchou je snad defekt syntézy, degradace nebo sekrece lipidů hepatocyty v důsledku inzulinové rezistence. Inzulinová rezistence vede k hromadění tuku v hepatocytech dvěma hlavními mechanismy: lipolýzou a hyperinzulinemií. Porucha β -oxidace mastných kyselin v mitochondriích vede ke steatóze. Akumulace mastných kyselin v hepatocytu předsta-

vuje oxidační stres, který je hlavním viníkem progresu steatózy do steatofibrózy a cirhózy. Oxidační stres poškozuje zejména mitochondrie. Mitochondriální poškození chybí u pacientů s prostou steatózou, ale je pravidelným nálezem u nemocných se steatohepatitidou.

Klinické podezření na nealkoholické ztučnění jater vyslovené na základě laboratorního a ultrazvukového nálezu lze potvrdit pouze jaterní biopsií. Dále musíme vyloučit virové, autoimunitní, metabolické nebo hereditární poškození jater a samozřejmě abúzus alkoholu. Denní příjem 20 g alkoholu u žen a 30 g alkoholu u mužů již může u některých jedinců vyvolat postižení jater (350 ml piva, 120 ml vína a 45 ml tvrdého alkoholu obsahuje 10 g etanolu). Jaterní biopsie není pouze diagnostickou metodou, ale poskytuje také důležité prognostické informace a údaje o účinnosti terapie. V klinických studiích dlouhodobě sledujících pacienty s nealkoholovým ztučněním jater u 28 % onemocnění progredovalo, u 59 % se postižení jater neměnilo a zlepšení nebo úplná úprava byla popsána u 13 % z nich.

Zatím neexistuje efektivní léčba tohoto onemocnění. U pacientů s diabetem, nadváhou a hyperlipoproteinemií se doporučuje redukce hmotnosti a dobrá metabolická kontrola, ale zlepšení jaterního postižení nelze vždy očekávat. K ovlivnění jaterního onemocnění byly v krátkých studiích zkoušeny gemfibrozil, vitamin E a metformin. Farmakoterapie je slibná, jsou ale potřebné další studie.

Angulo P. NEJM 2002; 346: 1221–1231.

MUDr. Dalibor Musil, Ph.D.

Inhibitory cyklooxygenázy a tromboregulace

Aspirin primárně inhibuje na cyklooxygenáze (COX) závislou syntézu eicosanoidů, prostacyklinu a tromboxanu A_2 , které jsou konečným produktem metabolismu esenciálních mastných kyselin. Studie prokázaly důležitost eicosanoidů v udržování dynamické rovnováhy mezi trombózou, hemostázou a fluiditou krve. Nedávno byla při vzniku trombózy prokázána také důležitost mezibuněčné interakce (trombocyt-endoteliální buňka).

U geneticky upravených myší, které postrádaly receptor pro prostacyklin, vedlo mechanické poškození intimy karotid k jejich obstrukci. Naproti tomu myši bez receptoru na tromboxan A_2 takovou reakci intimy neměly. U myší s chybějícím prostacyklinovým receptorem byl v nadměrném množství produkován tromboxan A_2 trombocyty a buňkami poškozené cévní stěny. Prostacyklin tedy in vivo ovlivňuje tromboxanem A_2 zprostředkovanou interakci mezi trombocyty a cévní stěnou. COX inhibitory různou měrou blokují tvorbu tromboxanu A_2 a prostacyklinu, a to by mohlo znamenat, že na rozdíl od aspirinu selektivní inhibitory COX-2 mohou urychlovat trombotické kardiovaskulární změny, protože blokují tvorbu prostacyklinu a neovlivňují tvorbu tromboxanu A_2 v trombocytech zprostředkovanou COX-1. Naproti tomu neselektivní inhibitory COX (např. naproxen nebo aspirin) tlumí tvorbu jak prostacyklinu, tak tromboxanu A_2 a mají antitrombotický účinek.

Stimulované trombocyty uvolňují kyselinu arachidonovou, ze které se tvoří eicosanoidy a současně vylučují ATP a ADP. Jeden z vytvářených eicosanoidů, tromboxan A_2 , je agonista trombocytů a silný vazokonstriktor. ADP a tromboxan A_2 přitahují a aktivují další, zatím nestimulované trombocyty, což vede k tvorbě trombu. Dynamická povaha tromboregulace na povrchu endotelu vyžaduje určitou formu komunikace mezi cirkulujícími buňkami a cévní stěnou. Během tvorby trombu zprostředkovávají interakci mezi těmito buňkami tři funkčně nezávislé cesty. Těmito cestami jsou eicosanoidy (prostacyklin a tromboxan A_2), biologické plyny (oxid dusnatý a oxid uhelnatý) a enzym ektonukleotidáza CD39. Kromě prostacyklinu produkují endoteliální buňky také oxid dusnatý a oxid uhelnatý. Tyto biologické plyny jsou trombocytárními antagonisty a vazodilatátory, které snižují reaktivitu trombocytů.

CD39 je integrální membránový protein, jehož aktivní místo je orientováno do cévního lumen – endoteliální CD39. Tento protein ruší aktivaci krevních destiček tím, že rozkládá ATP a ADP uvolňované z trombocytů na AMP. Na rozdíl od prostacyklinu a tromboxanu A_2 nejsou

oxid dusnatý ani CD39 ovlivňovány aspirinem. Dokonce i v nepřítomnosti prostacyklinu a oxidu dusnatého protein CD39 kompletně inhibuje přitahování a aktivaci trombocytů in vitro i in vivo. Solubilní CD39 má v systémové cirkulaci stejnou biologickou aktivitu jako endoteliální CD39 a představuje potenciální antitrombotický lék.

Objasnění těchto tří cest nám umožňuje lépe pochopit mechanismy, které stojí za tvorbou endovaskulární trombózy. Aspirin je doporučován v prevenci a léčbě ICHS. Zatímco donor oxidu dusnatého (izosorbid dinitrát) nemá léčebný význam u nemocných s podezřením na akutní infarkt myokardu, má in vitro velmi silný antitrombocytární účinek. Protein CD39 zatím ještě nebyl použit v klinické praxi. Solubilní CD39 redukuje u divokého typu myši rozsah trombózy a velikost infarktu po okluzi mozkové tepny. Upravuje také defekt u myši, kterým chybí enzymaticky aktivní část CD39. Tento protein je účinný dokonce tři hodiny od nástupu mozkové příhody. Tyto výsledky ukazují, že nová enzymatická léčba tepenných uzávěrů je na dosah ruky.

Marcus AJ. NEJM 2002; 347: 1025-1026.

MUDr. Dalibor Musil, Ph.D.