

rózy nebo cirhózy a udržení časného stadia (26). Tři velké prospektivní randomizované studie (548 pacientů) u nemocných se středně až více pokročilým onemocněním prokázaly u léčených nemocných snížení potřeby transplantace jater a letality v porovnání s placebem o 1/3 (2, 27, 28). Následná metaanalýza více než 1 000 nemocných ze sedmi RCT z roku 2006 tyto výsledky potvrdila a navíc ukázala větší profit u nemocných s nižším stadiem jaterní fibrózy (stadium I a II) (29).

Nejvýznamnější data podporující indikaci UDCA pochází z retrospektivní analýzy Global PBC study group z roku 2014 (4 845 nemocných), kdy v horizontu 5, 10 a 15 let v porovnání s neléčenou skupinou opět ukázala signifikantní rozdíl (90 vs. 78 %, 66 vs. 79 % a 59 vs. 32 %) v prodloužení doby do transplantace i přežívání (23, 30).

Obecně platí, že léčba UDCA je velmi bezpečná. V některých případech byl popsán vzestup hmotnosti, dyspeptické potíže a průjmy. Procento nemocných, u kterých je však nutno léčbu pro nežádoucí účinky přerušit, je ale malé (3–20 %) (31).

Za validní ukazatele adekvátní odpovědi na léčbu jsou dnes považovány základní laboratorní hodnoty, zejména aktivita alkalické fosfatázy a koncentrace sérového bilirubinu. Podle některých kritérií i aktivita AST, koncentrace sérového albuminu a hodnoty trombocytů (Tab. 3). Do budoucna se jako perspektivní jeví i neinvazivní metody vyšetřování jaterní fibrózy (32). Ne všichni nemocní bohužel na terapii UDCA odpoví adekvátním poklesem nebo normalizací těchto laboratorních hodnot. Hůře odpovídají nemocní mladší 45 let, muži a nemocní v pokročilejším stadiu jaterního onemocnění s vyšší hodnotou bilirubinu. V histologickém nálezu je negativním prediktivním ukazatelem pokročilejší stadium jaterní fibrózy, vyšší stupeň lymfocytárního periportálního infiltrátu a duktopenie. Počet nemocných, kteří na léčbu neodpoví, je uváděn v poměrně širokém rozmezí (5–25 %).

V poledních 10 letech vzniklo několik skórovacích prediktivních systémů založených především na laboratorních datech pro vyhodnocení odpovědi či ne-odpovědi na léčbu (Tab. 3). V současnosti je zřejmé, že u nemocných v časném stadiu jaterní choroby s dobrou odpovědí na léčbu hodnocenou dle poklesu základních laboratorních parametrů (ALP < 1,5násobek normy, normální sérový bilirubin) se přežívání blíží obecné srovnatelné populaci (2). U nemocných s pokročilejším stadiem onemocnění v době diagnózy a dobrou odpovědí na léčbu UDCA tato léčba prodlužuje přežívání a snižuje potřebu transplantace jater (33). Naopak ve skupině bez adekvátní odpovědi (pokles ALP a bilirubinu) je přežívání signifikantně kratší.

Pro tuto podskupinu nemocných se stále hledá adekvátní léčba. V současné době se jako potenciálně nejvíce slibné léky pro druhou linii terapie jeví kyselina obeticholová a bezafibrát.

Léčba 2. linie

Obeticholová kyselina (OCA)

Obeticholová kyselina je derivátem chenodeoxycholové kyseliny. Na rozdíl od UDCA má však afinitu k FXR receptoru, kde působí jako agonista. Tento receptor hraje zásadní roli v řízení metabolismu žlučových kyselin i v celé řadě dalších metabolických procesů. Aktivace nukleárního FXR receptoru v enterocytech terminálního ilea vede k produkci FGF-

19, který zpětnově snižuje aktivitu cholesterol-7 α -hydroxylázy redukuje syntézu žlučových kyselin v játrech. Působí i jako růstový faktor cholangiocyty a hepatocyty. Naopak při snížené aktivitě FXR je popisována zvýšená exprese ASBT (apical sodium bile acid transporter), která vede ke zvýšené reabsorpci žlučových kyselin s možným vlivem na apoptózu hepatocyty. Aktivace FXR receptoru je spojena i s řadou metabolických účinků, jako jsou snížení jaterní glukoneogeneze, zvýšení β -oxidace mastných kyselin, zlepšení periferní inzulínové senzitivity a protizánětlivé účinky.

U nemocných s PBC, kteří neodpověděli adekvátně na terapii UDCA podle Torontských kritérií (ALP > 1,67 ULN a/nebo nadhraniční koncentrace sérového bilirubinu do 2násobku normy), byl prospektivně prokázán signifikantní pokles ALP a bilirubinu kombinovanou léčbou UDCA a OCA (34). Na základě těchto dat byla OCA jako inovativní lék nejprve FDA a dále Evropskou lékovou agenturou (EMA) podmíněčně v kombinační léčbě s UDCA schválena jako možná terapie u nemocných s nedostatečnou odpovědí na terapii UDCA. Pozitivní efekt na hlavní laboratorní ukazatele cholestázy byl potvrzen přitom i v monoterapii (35). V současné době EASL navrhuje zvážit podání OCA jako léčbu 2. linie u nemocných s neadekvátní odpovědí na dvanáctiměsíční léčbu UDCA (ALP > 1,67 \times ULN a/nebo zvýšená sérová koncentrace celkového sérového bilirubinu do 2násobku normy) nebo u nemocných, kteří nemohou UDCA užívat pro intoleranci nebo hypersenzitivitu. Uvedená horní hranice bilirubinu přitom tvoří bezpečnostní bariéru. Dosud totiž nejsou dostupná data o efektu a bezpečnosti léčby u nemocných v pokročilejších stádiích jaterního onemocnění (jaterní cirhóza ve stadiu B nebo C dle Childa a Pugh). Při hodnocení sérových koncentrací bilirubinu je třeba též zvažovat, zda se nejedná o jedince se současným Gilbertovým syndromem (5–7 % populace). Nejvýznamnějším rizikem při terapii OCA se v současnosti jeví spolu se zhoršením pruritu i riziko dekompenzace jaterní choroby u nemocných v pokročilejším stadiu onemocnění (2). Případná terapie musí proto probíhat za bedlivého sledování dle daných poručení (2, 3). Pozitivní odpověď na léčbu lze ze známých dat lze očekávat u 40–50 % nemocných (34, 35).

V České Republice je OCA registrována od roku 2019. Nezdopovězená je otázka nákladové efektivity této terapie. Nákladová studie byla zatím provedena pouze v USA (36).

Fibráty

Fibráty jsou léky užívané běžně v terapii dyslipidemií. Jejich účinek je dán agonistickým působením na PPAR α receptorech, které se uplatňují nejen v metabolických pochodech, ale i na úrovni reakcí monocyto-makrofágového systému i metabolismu samotného hepatocytu a cholangiocytu. Nepřímo ovlivňují i produkci žlučových kyselin (2). Z tohoto důvodu je tato léková skupina v posledních letech testována jako možná terapie PBC. V menších studiích přidání bezafibrátu (400 mg/den) v kombinaci s UDCA v porovnání s placebem vedlo k normalizaci ALP, bylo popsáno zlepšení pruritu (37) i trend k lepšímu přežívání (38). Celková biochemická odpověď u předchozích nonrespondentů byla uváděna v 69 % (39).

Nejvýznamnější data přinesla prospektivní randomizovaná studie (BEZURSO) ukončena v roce 2017, která sledovala efekt bezafibrátu