

v dávce 400 mg/den v kombinaci s UDCA. Výsledky ukázaly normalizaci aktivity ALP u 67 % léčených nemocných spolu se signifikantní redukcí únavy, pruritu i částečný pokles neinvazivních parametrů jaterní fibrózy (40). U léčených nemocných nebyl přitom zaznamenán zvýšený výskyt závažných nežádoucích účinků. Výsledky této studie nebyly doposud sice zohledněny v mezinárodních doporučeních, ale bezafibrát je jistě dalším slibným lékem pro nemocné bez adekvátní odpovědi na terapii UDCA. Z pohledu potenciální léčby fibráty je třeba velké pozornosti na současné podávání NSAID vedoucí k výrazně vyššímu riziku nežádoucích účinků, zejména jaterního a renálního poškození (2).

### Budesonid

Budesonid je syntetický kortikosteroid s vysokým first-pass metabolismem v játrech a nízkými systémovými nežádoucími účinky. Pozitivní efekt systémových kortikoidů kromě overlap syndromu PBC s AIH na průběh onemocnění nebyl dosud dokumentován. V případě budesonidu je však známo, kromě jeho protizánětlivých účinků, i jeho synergické působení s UDCA na expresi AE2, jako jednoho z protektivních faktorů cholangiocyту (41)

Jeho efekt byl dosud zkoušen v několika menších studiích se slibným efektem (42, 43). Větší prospektivní studie ale zatím chybí.

U ostatních preparátů, které byly zkoušeny, se efekt na zpomalení progresu PBC neprokázal (azathioprin, methotrexát, D-penicilamin, kolchicin).

### Transplantace jater

Indikace k transplantaci jater se u nemocných s PBC řídí stejnými pravidly jako u nemocných s jaterní cirhózou na podkladě jiné etiologie. Pokročilost jaterního onemocnění se pro potřeby transplantace vyjadřuje jak pomocí zmíněného modifikovaného Childova-Pughova skóre, tak pomocí MELD skóre. U nemocných s PBC navíc provádíme kalkulaci Mayo risk skóre a zohledňujeme odpověď na terapii UDCA pomocí již zmíněných skórovacích systémů, kdy využíváme zejména PBC Global score.

## Primární sklerozující cholangitida (PSC)

Primární sklerozující cholangitida (PSC) je další ze skupiny chronických progresivních zánětlivých autoimunitně podmíněných cholestatických jaterních chorob. Hlavním rysem tohoto onemocnění jsou zánětlivé a následně fibrózní a stenotické změny intrahepatálních a extrahepatálních žlučovodů. S progresí cholestázy v konečném důsledku opět vzniká jaterní cirhóza s rozvojem portální hypertenze a všech jejích komplikací. Již zmíněným typickým rysem je silná asociace onemocnění s idiopatickým střevním zánětem. 60–75 % nemocných má IBD kolitidu (44, 45). V průběhu onemocnění jsou pacienti s PSC ohroženi rozvojem sekundární bakteriální cholangitidy. Významné je vysoké riziko vzniku cholangiogenního karcinomu i dalších malignit, zejména karcinomu žlučníku, pankreatu a u nemocných s asociovanou PSC-IBD kolitidou i karcinomem tračníku a rekta.

Incidence PSC se v Evropě udává 0–1,3/10 000/rok, prevalence pak v širším rozmezí od 1 do 16,2/10 000 (46). Největší výskyt onemocnění je popisován v severovýchodních zemích Evropy a naopak výrazně nižší

v Asii. Nejčastěji je onemocnění diagnostikováno ve věku 30–40 let. Epidemiologická data potvrzují větší výskyt u mužů (60–75 %) (44–46).

Medián dožití bez potřeby transplantace je uváděn v rozmezí 10–21 let (47, 48). Mírnější průběh mívají nemocní s postižením pouze malých nitrojaterních žlučovodů (small-duct PSC), nemocní se začátkem onemocnění v mladším věku a ženy (49).

## Etiologie a patofyziologie

Etiologie a patofyziologie PSC není dosud objasněna. Podle současné teorie rozvoje imunopatologického děje hraje na jedné straně opět významnou úlohu genetická dispozice (asociace s HLA komplexem, HLA-B8, HLA-DR3) a na straně druhé vlivy zevního prostředí s dosud nejasně definovanými spouštěcími faktory. Z vlivů zevního prostředí je zmiňován vliv výživy, životního prostředí a životního stylu. V posledních letech narůstá množství informací o možném vlivu střevní mikroflóry, jejího složení (snížená bakteriální diverzita, změna složení) a vlivu zvýšené střevní propustnosti na spuštění imunopatologického děje (50). Významnou úlohu zřejmě hraje i aberantní exprese adhezních molekul v játrech a abnormální migrace střevních lymfocytů, stejně tak jako zvýšená aktivita T buněk proti mikrobiálním antigenům (51, 52). Za významný a potenciálně farmakologicky ovlivnitelný se uvádí také na jedné straně cytotoxický efekt žlučových kyselin a protektivní mechanismy cholangiocytů na straně druhé, včetně narušení sekrece ochranné vrstvy glykokalix a „bikarbonátového deštníku“. Významnou roli hraje signální cesta ovlivňující funkce cholangiocyту cestou TGR5 receptoru a produkce glykokalix stabilizujícího enzymu fucosyltransferázy 2 (FUT2) (52).

## Diagnostika

### Základní laboratorní a imunologické vyšetření

Hlavním znakem je u PSC opět zvýšení sérových hodnot alkalické fosfatázy (ALP). PSC na rozdíl od PBC ale nemá žádný patognomonický

**Tab. 4.** Příčiny sekundární sklerozující cholangitidy a stavy, které mohou MRCP/ERCP nálezem PSC napodobovat (45)

<b>Infekce</b>	Bakteriální/parazitární cholangitida
<b>Imunodeficitní stavy</b>	Vrozené imunodeficity HIV
<b>Mechanické/toxické</b>	Cholelithiáza Pooperační striktury Chemoterapie
<b>Ischemické</b>	Vaskulární trauma Kritické stavy PNH
<b>Pankreatobiliární onemocnění</b>	Cystická fibróza Chronická pankreatitida ABCB4
<b>Systémové choroby</b>	IgG4 Hypereozinofilní syndrom Sarkoidóza GvHD
<b>Další</b>	Systémová mastocytóza Histiocytóza z Langerhansových buněk Caroliho choroba Amyloidóza Kongenitální jaterní fibróza Hodkinova choroba Rejckeho štěpu

PNH – paroxysmální noční hemoglobinurie, HIV – virus lidské imunitní nedostatečnosti