

## Substituce železa

Pokud lokální léčba epistaxe přestane plnit svůj cíl, epistaxe způsobí hypochromní anémii. Příčinou hypochromní anémie jsou však také ztráty střevním traktem. Prvním léčebným krokem je perorální substituce železa. A pokud podávání perorálních preparátů železa nestačí, lze zvážit nitrožilní aplikaci nových bezpečných nitrožilních preparátů železa, které mohou ušetřit transfuze erytrocytů (3). V roce 2021 jsou v ČR dostupné tyto preparáty železa:

- Ferinject, což je carboxymaltosum ferricum (komplex železa a maltózy), může dodat celkovou potřebnou dávku 1000 mg železa v jedné 15minutové infuzi.
- Venofer, což je ferri oxidatum saccharatum (oxid železitý se sacharózou).
- Ferlecit, což je ferri natrii gluconas. Ferlecit a Venofer jsou určeny k i.v. injekci 200 mg železa v jedné dávce.

## Estrogeny a antiestrogeny

V předchozích desetiletích lékaři marně hledali léky, které by zpomalily progresi této nemoci a snížily krevní ztráty. První účinnou léčbou, dle limitovaných zkušeností staršího data, byla aplikace kombinované hormonální léčby estrogen–progesteron (etinylestradiol 0,05 mg + 1 mg noretisteron). Ve srovnání s placebem snížila tato hormonální léčba počet potřebných transfuzí v prospektivní randomizované kontrolované studii (1). Hormonální léčba deriváty estrogenu a progesteronu však může způsobit komplikace, zvláště pokud je podávána mužům. Proto je tato hormonální léčba dnes považována za vhodnou pro ženy, které jsou po menopauze a po hysterektomii.

Hypotéza, že stimulace estrogenních a progesteronových receptorů může zmenšit míru krevních ztrát, je však stále živá. V posledních letech byl v této indikaci testován raloxifen (31). Dále se objevily výsledky prospektivní randomizované klinické studie, v níž byl se stejným cílem použit antiestrogen tamoxifen. Výsledkem této prospektivní studie bylo snížení krevních ztrát ve skupině dostávající pravidelně tamoxifen (32).

Preparáty ze skupiny antiestrogenů mají svoji slabou vnitřní aktivitu (intrinsic activity), a proto u žen, které po menopauze užívají tamoxifen, dochází k hypertrofii endometria, ale také ke zpomalení progresu HHT. Dříve se používal v této indikaci také danazol 200 mg 3–4x denně, tamoxifen 20 mg denně nebo raloxifen 60 mg denně (3). Dnes se však objevily účinnější antiangiogenní léky, a proto již estrogeny a antiestrogeny nejsou tak často používány (1, 3).

## Thalidomid

Thalidomid je lék, který výrazně potlačuje angiogenezi (33), stimuluje maturaci cév a brzdí novotvorbu cév nových. Thalidomid ovlivňuje expresi jednotlivých komponent signálních cest angiogeneze, včetně tvorby vaskulárního endoteliálního růstového faktoru – VEGF. Thalidomid velmi intenzivně působí na endoteliální buňky nezralých cév a indukuje jejich maturaci, a tím zmenšuje jejich křehkost. Jedním z problémových účinků thalidomidu je prokoagulační efekt, který zodpovídá za tromboembolické komplikace.

Díky svému inhibičnímu vlivu na angiogenezi a díky indukci maturace již vytvořených cévních struktur se thalidomid osvědčil

u léčby cévních malformací. Trávicí trakt může být postižen drobnými angiodyplaziemi, které způsobují krvácení. Tyto střevní angiodyplazie mohou být projevem HHT, ale mohou vzniknout i bez genetického podkladu HHT, jako vícečetné střevní angiodyplazie. Střevní angiodyplazie mohou být součástí poměrně agresivně se chovající angiomatózy.

U všech těchto nemocných s angiodyplaziemi různé morfologické klasifikace byl použit thalidomid s pozitivním výsledkem. Obvyklá dávka používaná pro léčbu pacientů s angiodyplaziemi, hemangiomy a angiomatózou je stejná dávka jako u mnohočetného myelomu, tedy 100 až 200 mg denně, tedy 1–2 tablety večer (34–36).

## Lenalidomid

Lenalidomid je novější derivát thalidomidu. Na rozdíl od thalidomidu nezpůsobuje neurotoxicitu, ale zato způsobuje myelosupresi. Antiangiogenní účinek si lenalidomid ponechává, udává se však, že v menší intenzitě než thalidomid. Zatím o indikaci lenalidomidu v této indikaci je podstatně méně publikací než o thalidomidu. Lze z nich usoudit, že lenalidomid určitý klinicky zjevný antiangiogenní efekt má a je možné jeho indikaci v těchto případech otestovat (37–39).

## Bevacizumab

Bevacizumab je monoklonální protilátka namířená proti vaskulárnímu endoteliálnímu růstovému faktoru – VEGF. Tento lék je pod názvem Avastin používán u některých karcinomů. Tím, že v nádoru zablokuje novotvorbu cév, zastaví růst nádoru.

Z cévních novotvarů jsou to právě malformace typu HHT, u nichž byl popsán pozitivní účinek bevacizumabu u poměrně velkého počtu pacientů. A pro jeho značný přínos jej zahraniční autoři nazvali blessing for the bleeder (40).

Při nitrožilní aplikaci se obvykle používal bevacizumab v dávce 5–10 mg/kg v nitrožilní infuzi v intervalu 2–4 týdnů obvykle do 6 cyklů. Dle farmakokinetických studií byla suprese vaskulárního endoteliálního růstového faktoru prokazatelná i při dávce 0,3 mg/kg.

Autoři, kteří popisují léčbu HHT bevacizumabem, podávali tento lék obvykle jen po několika měsících, do dosažení klinické léčebné odpovědi, pak jeho aplikaci přerušili. V případě recidivy potíží se k léčbě bevacizumabem vrátili. Důležité je, že v popisech případů HHT léčených bevacizumabem se uvádějí jeho obvyklé nežádoucí účinky: hypertenze, proteinurie, tromboembolické komplikace a zhoršené hojení ran. Paradoxně epistaxe, která je zmiňována jako vedlejší nežádoucí účinek tohoto léku, nebyla problémem při jeho aplikaci pacientům s HHT. Přínos bevacizumabu u pacientů s HHT se však neomezuje pouze na zmenšení krevních ztrát. V průběhu léčby bevacizumabem došlo ke zmenšení průtoku krve cévními malformacemi v játrech a zmenšila se tak intenzita hyperkinetického oběhu. Léčba bevacizumabem v některých popisovaných případech odstranila nutnost transplantace jater. Samozřejmě je možná synergická kombinace bevacizumabu a thalidomidu (41–44). Našli jsme jednu práci, kde se popisuje i jeho podání pediatrickým pacientům (45).

Poměrně hodně je prací, které popisují značný přínos bevacizumabu při lokální aplikaci v nazálním spreji (46–49). Větší množství citací má