

NALEZNETE V TOMTO ČÍSLE

Vydání tohoto čísla bylo podpořeno z výzkumného záměru MZO 00179906.

Přes významný pokrok v poznání patofyziologie natriuretického peptidu typu B (BNP) by mělo být zavedení jeho vyšetření do rutinní klinické praxe posuzováno obezřetně

Natriuretické peptidy jsou známy již přes půl století a i nadále zůstávají předmětem intenzivního výzkumu. V klinické praxi má zatím největší význam BNP, biologicky aktivní hormon produkovaný zejména srdeční tkání a mající nepochybný vztah k srdečnímu selhání. Za fyziologických okolností je produkce BNP nevýznamná, jiná je ale situace u pacientů s patologicky změněným či nezralým srdcem, kdy v buňkách srdečních komor lze prokázat sekreční granula s obsahem BNP, jenž poskytuje organismu okamžitou pomoc při zvládnutí tlakového nebo objemového přetížení kardiovaskulárního systému.

V přehledném článku shrnuje autorka Hazuková dosavadní poznatky o patofyziologii BNP a jeho ustálené hladině u kompenzovaných pacientů se systolickou srdeční dysfunkcí, str. 237.

Novinky v přístrojové technice na Oddělení klinické hematologie II. interní kliniky

LDL-aferéza je sofistikovaná, účinná, ale finančně náročná metoda selektivního odstraňování

aterogenních LDL u pacientů se závažnou hypercholesterolémií. V separátorovém centru II. interní kliniky – OKH – se tato metoda používá již několik let a vedle účinků na lipidové spektrum jsou sledovány další laboratorní parametry, které mají význam pro posouzení rizika časně aterosklerózy.

Blažek a spol. v tomto čísle referují o vyšetření primární (destičkami zprostředkované) hemostázy nově zaváděnou technikou (přístroj PFA 100) u pacientů v chronickém LDL-aferetickém programu. Článek seznamuje s možnostmi této metody. Bohužel, u pacientů v tomto programu není tato metoda vhodná k monitorování účinku LDL-aferézy na hemostázu, str. 245.

Panmetatarzální resekce hlaviček dle Hoffmanna je úspěšným zákrokem u většiny nemocných s postižením nohy revmatoidní artritidou

Postižení nohou u nemocných trpících revmatoidní artritidou se vyskytuje až u 40 % pacientů. Projevuje se zejména kladívkovitými deformacemi prstů, kalozitami pod hlavičkami protrudujících metatarzů, subluxací až luxací v metatarzofalangeálních kloubech, ztrátou příčné nožní klenby a rozvíjí se hallux valgus. To vše je provázáno velkou bolestivostí, zejména při chůzi, která je výrazně omezena.

Lékaři Ortopedické kliniky FN v Hradci Králové Lutonský a Šrot seznamují čtenáře s výsledky chirurgického řešení těchto deformit metodou podle Hoffmanna u 23 pacientů. Při kontrolním vyšetření za 3,5 roku uváděli nemocní úlevu od bolesti, zlepšení chůze při zlepšení náslapu, str. 255.



Recidiva deformity – kontrolní rtg snímek v AP projekci.

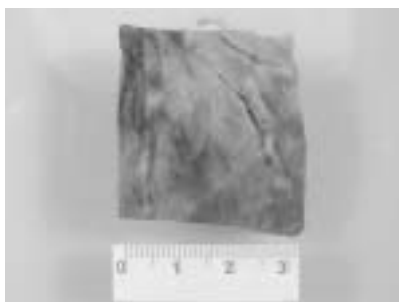
I pokročilé případy karcinomu prsní žlázy lze úspěšně léčit

Karcinom prsní žlázy je jedním z nejčastějších maligních nádorů u žen. Přes poměrně účinný screening (viz m.j. naše minulé číslo) je u části žen diagnostikován v pokročilém stadiu. Ani tam však není situace beznadějná. Zavedení neoadjuvantní chemoterapie před chirurgickou léčbou výrazně zlepšilo prognózu pacientek. Tato léčba zmenší primární nádor ještě před operací, což umožní asi v polovině případů provést méně radikální výkon, který zachová prs. Zároveň jsou účinně potlačeny mikrometastázy, takže se zlepšuje přežívání pacientek

bez recidivy nebo diseminace. Jandík a spolupracovníci z Chirurgické a Onkologické kliniky a z Fingerlandova ústavu patologie FN Hradec Králové dokumentují své zkušenosti s touto léčbou u 57 pacientek, str. 263.

Náhlá smrt u mladé ženy s teplotami nejasné etiologie

Klinicko-patologická konference 25. května 2005 byla věnována případu 32leté ženy, která byla opakovaně hospitalizována pro teploty nejasné etiologie a náhle zemřela pod obrazem akutního infarktu myokardu krátce po propuštění z nemocnice. Hájková a spol. z Fingerlandova ústavu patologie a z interních pracovišť shrnují neúspěšné pátrání po příčině febrilií, klinický průběh terminální katastrofy a patologicko-anatomické nálezy systémové vaskulitidy, která postižením koronárních cév vedla k náhlému úmrtí, str. 269.



Subepikardiální uzlíkovitá ztlustění v průběhu koronární arterie (originální velikost).

Další úspěšné hradecké gastroenterologické dny

Ve dnech 18.–19. března 2005 se v Hradci Králové uskutečnily tradiční, již IX. hradecké gastroenterologické

dny, s účastí více než 250 osob z celé republiky. S úvodním slovem hlavního organizátora prof. Bureše z II. interní kliniky přinášíme abstrakty nejzajímavějších sdělení, str. 283.

Acta Medica Supplementum 2005 svazek 48 č. 1

Blanka Pospíšilová, Olga Procházková, Petr Hottmar
Zhojená válečná poranění krani v osteologickém souboru z broumovské kostnice (13.–18. století)

Tomáš Roušar, Zuzana Červinková, Vladimíra Mužáková, Otto Kučera, Halka Lotková, Pavla Křiváková
Glutathion a metody stanovení

Dita Stříteská
Tumor supresorový gen p53

Josef Blaha, Vlasta Hýbnerová
Prognostika idiopatické skoliózy

Josef Blaha, Josef Bukač
Korekce idiopatických skoliotických křivek při konzervativní léčbě trupovými ortézami

Svatopluk Řehák, Vladimír Maisnar, Václav Málek, Jiří Náhlovský, Pavel Ryška, Kurt Kaltofen, Tomáš Česák, Martin Kanta, Jaroslav Adamkov, Tomáš Hosszú, Eva Čermáková

Indikace a radikalita chirurgické léčby myelomu v páteři

Jaroslav Adamkov, Václav Málek, Martin Kanta, Jiřina Habalová, Pavel Ryška, Svatopluk Řehák
Chirurgická léčba abscesu mozku – retrospektivní analýza souboru nemocných s diagnózou abscesu mozku, léčených na našem pracovišti za posledních 12 let

Zdeněk Půlpán
Dvě zajímavé metody odhadu neurčitosti stanovení diagnózy

VYŽÁDÁNO REDAKCÍ

PATOFYZIOLOGIE NATRIURETICKÉHO PEPTIDU TYPU B

Radka Hazuková

Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové a Fakultní nemocnice Hradec Králové, I. interní klinika

Summary: Pathophysiology of B-type natriuretic peptide.

Natriuretic peptides (NPs) are the object of interest from the middle of the twentieth century. At present, there are three fully defined forms. B-type natriuretic peptide (BNP) is still the most important factor in clinical practice. The aim of this article is to review up to date data about a pathophysiology of BNP.

Key words: B-type natriuretic peptide; Heart failure; Pathophysiology

Souhrn: Natriuretické peptidy (NPs) jsou předmětem zájmu od poloviny dvacátého století. V současné době jsou dobře definováni tři zástupci. V klinické praxi má prozatím největší význam natriuretický peptid typu B (BNP). Cílem sdělení je poskytnout ucelený přehled o patofyziologii BNP.

Úvod

Natriuretické peptidy (NPs) jsou středem zájmu půl století. Přesto zůstávají NPs i nadále předmětem intenzivního studia mnoha experimentálních i klinických pracovišť. V současné době jsou dobře definováni tři zástupci NPs: 1) atriální natriuretický peptid (ANP), 2) natriuretický peptid typu B (BNP) a 3) C-natriuretický peptid (CNP).

NPs mají charakteristickou strukturu a typický biologický účinek. Podle místa největší produkce dělíme NPs na peptidy produkované srdeční tkání a na peptidy ostatní. Do první skupiny řadíme ANP a BNP. Třetí peptid CNP je produkován cévní výstelkou.

V klinické praxi má z uvedené rodiny NPs zatím největší význam BNP. Nepochybný je jeho vztah k srdečnímu selhání (10). Snaha blíže specifikovat úlohu BNP je doku-

mentována množstvím existujících prací (12). Přesto jejich závěry nelze považovat za definitivní (3,13,18,19,20).

Zásadní limitací je sporná interpretace výsledků spočívající v opomenutí patofyziologické otázky BNP u srdeční dysfunkce (3,13,18,19,20). Článek tedy záměrně vypouští problematiku potenciální role BNP a věnuje se patofyziologii BNP a jeho ustálené plazmatické hladině u kompenzovaných pacientů se systolickou srdeční dysfunkcí.

Historie natriuretických peptidů

V polovině dvacátého století dokumentovala řada prací endokrinní funkci srdce. Henry a kolektiv popsal u psa v roce 1956 zvýšenou produkci moče po předchozím nafouknutí balónku umístěného v pravé srdeční síni (4). Téměř současně byly prokázány sekreční váčky v srdečních síních morčat. První detekce vlastních NPs byla úspěšná až v roce 1984, kdy se podařilo izolovat ANP ze srdečních síní (5). Izolace BNP se podařila až o čtyři roky později, z mozku, odkud pochází jeho starší název brain natriuretický peptid (15). Třetí z peptidů, CNP, byl izolován až v roce 1990 z cévního endotelu (16). V dalším textu se budeme věnovat již pouze BNP.

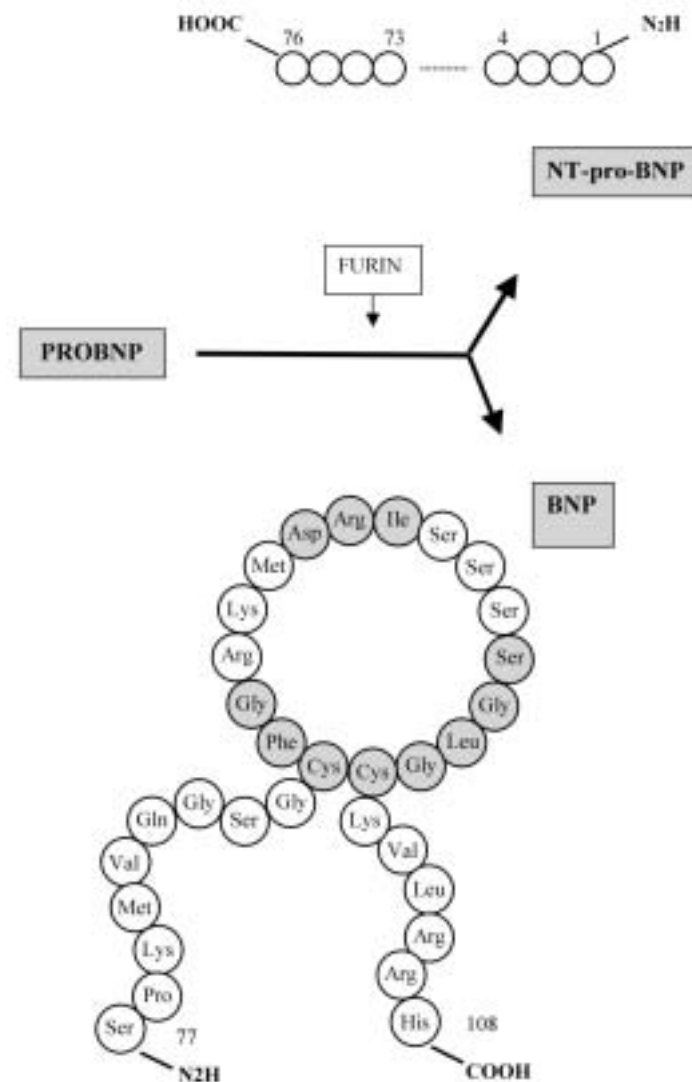
Natriuretický peptid typu B

BNP je biologicky aktivní hormon. Molekula BNP má prostorové uspořádání a obsahuje 32 aminokyselin. Centrum molekuly tvoří prstenčité jádro (17 aminokyselin), na které jsou navázány dva postranní řetězce (obr. 1). Z didaktických důvodů zvlášť popíšeme intracelulární a extracelulární fázi BNP.

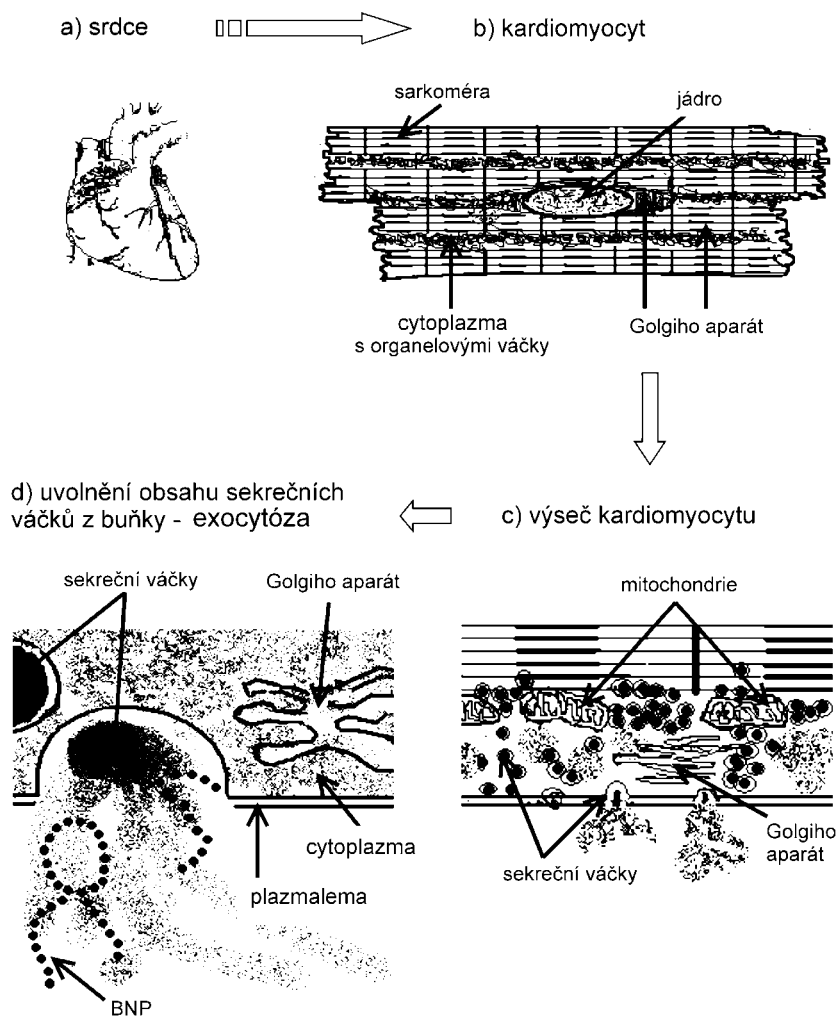
Intracelulární fáze:

Hlavním místem syntézy BNP je srdeční svalovina, zejména svalovina levé komory srdeční. Produkce BNP v jiných orgánech je zanedbatelná. Syntéza BNP probíhá v souladu se zásadami proteosyntézy (exprese genů, transkripce a translace genetické informace). Výsledný produkt, prohormon, podléhá maturaci za účasti enzymu ze skupiny serinových proteáz, furinu. Z karboxylového konce (C-konce) prohormonu tak vzniká definitivní forma peptidu, biologicky aktivní hormon BNP (obr. 1).

V závislosti na funkčním stavu srdce byla prokázána existence dvou forem výskytu BNP. BNP se nachází v cytoplazmě buněk srdečního svalu buď volně, nebo je obklopen plazmatickou membránou, s níž tvoří sekreční váček (obr. 2). U zdravých jedinců existují sekreční váčky pouze ve tkáni srdečních síní a jejich obsahem je výhradně ANP. U těchto jedinců je syntéza BNP vyhrazena jen pro nouzové situace, které již nejsou zvládnuty kompenzačním mechanismem ANP. Za fyziologických okolností je však produkce BNP malá a k jeho kumulaci ve formě sekrečních váček nedochází ani v síních, ani v komorách. S jinou situací se setkáváme u pacientů s patologicky změněným či nezralým srdcem. V postižených srdcích pak nacházíme nejen sekreční granula s obsahem ANP v síních, ale také váčky obsahující BNP v buňkách srdečních komor (11). Váčky poskytují organismu vydatnou a okamžitou pomoc při zvládnání tlakového nebo objemového



Obr. 1: Vznik molekuly natriuretického peptidu typu B (BNP). Prekurzor (proBNP) je štěpen enzymem furinem za vzniku NT-pro-BNP (z amino konce prekurzoru) a BNP (z karboxylového konce prekurzoru). NT-pro-BNP je biologicky neaktivní molekula. BNP je molekula biologicky aktivní.



Obr. 2: Srdeční svalová buňka se sekrečními váčkami, jejichž obsahem je natriuretický peptid typu B (BNP). BNP se vyskytuje v buňce srdečního svalu i v sekrečních váčcích a do krevního oběhu se uvolňuje exocytózou.

vého přetížení kardiovaskulárního systému. Distribuce váčků je na transverzálním řezu srdeční stěnou značně nehomogenní. Váčky jsou distribuovány v souladu s rostoucím tlakovým gradientem, bez závislosti na funkčním stavu srdce či na obsahu váčků. Proto nacházíme největší kumulaci sekrečních váčků blízko endokardu (11), a ta směrem k epikardu klesá.

BNP se uvolňuje z buňky do krevního oběhu dvěma mechanismy v závislosti na formě výskytu. Ze sekrečních váčků se BNP uvolňuje exocytózou, zatímco volné molekuly splňují kritéria pasivního přestupu, difuze, přes plazmatickou membránu (velikost molekuly BNP je rovna 4 kilodaltonům) (14).

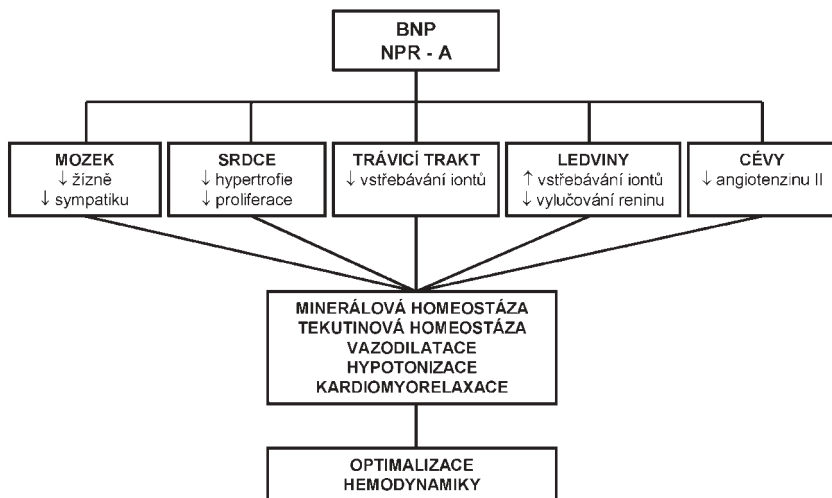
Extracelulární fáze:

BNP se vyplavuje z buněk do krevního oběhu prostou difuzí nebo exocytózou. Vyvolávajícím momentem pro vyplavení BNP je tlakové nebo objemové přetížení srdce. Přetížení však musí působit z nitra srdeční dutiny takovým způsobem, aby došlo k protažení a následnému nárůstu napětí vlastní secernující buňky, kardiomyocytu (8). Přetížení působící zevně, například perikardiální výpotek, uvolnění BNP nevyvolá. Bližší charakteristika působícího stimulu, zejména doba, po kterou musí stimulus působit, není dosud známa. Bezpečně však víme, že doba potřebná k vyplavení BNP od působení adekvátního stimulu je kratší než 12 hodin (2).

Z krevního oběhu je BNP odstraňován několika způsoby. Hlavním mechanismem je jednoznačně enzymatická degradace BNP (7). Štěpení způsobuje neutrální endopeptidáza. Endopeptidáza napadá prstenčité jádro molekuly BNP, ruší jeho prostorové uspořádání, a molekulu BNP tak inaktivuje. Další dvě cesty odstranění BNP z cirkulace se uplatňují buď minimálně (receptory natriuretických peptidů), nebo prakticky vůbec (ledviny) (9).

Plazmatická hladina BNP je dána výslednicí mezi jeho přísunem (sekrecí) a odsunem (inaktivací) BNP do popřípadě z krevního oběhu. Plazmatická hladina BNP je tedy na funkčním stavu ledvin nezávislá (9). Biologický poločas BNP je 20–22 minut. Několik prací poukazuje na velkou oscilaci plazmatické hladiny BNP okolo ustálené hladiny u pacientů s kompenzovaným srdečním selháním během jednodenní série odběrů. Oscilaci plazmatické hladiny BNP označujeme jako denní variabilitu, případně u konkrétního jedince s přívlastkem intraindividuální. Rozdíl mezi dvěma takovými, následně odebranými hladinami, které se nachází ještě v širokém pásmu variability ustálené plazmatické hladiny BNP, bývá často statisticky významný. Interpretace výsledků a závěrů bývá proto často falešně pozitivní. Vysoká oscilace BNP kolem své ustálené plazmatické hladiny a chybějící plná definice jeho skutečné významné změny ztěžují interpretaci rozdílu mezi dvěma následnými hodnotami.

Plazmatická hladina a přítomnost membránových receptorů pro natriuretické peptidy typu A (NPR-A) určují biologický účinek BNP. Receptory byly detekovány v mozku, v srdci, v trávicím traktu, v ledvinách i ve velkých cévách. Intracelulární doména receptorů NPR-A je spojena s guanylát cyklázou. Vyvolaná pestrá škála dílčích účinků se projeví příznivým vlivem na kardiovaskulární systém celého organismu (obr. 3).



Obř. 3: Natriuretický peptid typu B (BNP) a jeho biologický účinek. BNP se naváže na receptor natriuretických peptidů A (NPR-A), který je přítomen na povrchu buněk cílových orgánů. Efekt je zprostředkován guanylát cyklázou a projeví se příznivým hemodynamickým a homeostatickým účinkem.

Závěr

Patofyziologická charakteristika BNP svědčí pro velký význam molekuly BNP v klinické, zvláště kardiologické praxi. Dosud však nejsou spolehlivě zodpovězeny všechny otázky potřebné ke správné interpretaci výsledků. Proto by měla být možnost zavedení vyšetření BNP do rutinní klinické praxe posuzována obezřetně.

Výzkumný záměr MZO 00179906

Literatura

1. Brenner BM, Ballermann BJ, Gunning ME et al. Diverse biological actions of atrial natriuretic peptide. *Physiol Rev* 1990;70:665-99.
2. Hama N, Itoh H, Shirakami G et al. Rapid ventricular induction of brain natriuretic peptide gene expression in experimental acute myocardial infarction. *Circulation* 1995;92:1558-64.
3. Hazuková R, Pleskot M, Vojáček J, Sivák M. B-type natriuretic peptide and biventricular pacing - the meaning of examination. *Sborník abstrakt XXXI. dne mladých kardiologů 2005*, 33.
4. Henry JP, Pearce JW. The possible role of cardiac stretch receptors in the induction of changes in urine flow. *J Physiol* 1956;131:572-94.
5. Kangawa K, Fukuda A, Minamino N et al. Purification and complete aminoacid sequence of beta rat atrial natriuretic polypeptide (beta-rANP) of 5 000 daltons. *Biochem Biophys Res Commun* 1984;119:933-40.

6. Katafuchi T, Mizuno T, Hagiwara H et al. Modulation by sodium chloride of atrial natriuretic peptide receptor levels and cyclic GMP responsiveness to atrial natriuretic peptide of cultured vascular endothelial cells. *J Biol Chem* 1992;70:665-99.
7. Kishimoto I, Nakao K, Suga S et al. Down regulation of C-receptor by natriuretic peptides via ANP-B receptor in vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol* 1993;265:H 1373-H9.
8. Koller PT, Grekin RJ, Nicklas JM. Paradoxical response of plasma atrial natriuretic hormone to pericardio-centesis in cardiac tamponade. *Am J Cardiol* 1987;59:491-2.
9. Loke I, Squire IB, Davies JE et al. Reference ranges for natriuretic peptides for diagnostic use are dependent on age, gender and heart rate. *Eu J Heart Failure* 2003;5:599-606.
10. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:161-7.
11. Prestle J, Dieterich S, Preuss M et al. Heterogenous transmural gene expression of calcium-handling proteins and natriuretic peptides in the failing human heart. *Cardiovasc Res* 1999;43:323-31.
12. Pudil R, Gregor J, Tichý M, Malý J. Natriuretické peptidy a srdeční selhávání v klinické praxi. *Lék Zpr LF UK Hradec Králové* 2003;48(7-8):221-9.
13. Rodeheffer RJ. Measuring plasma B-type natriuretic peptide in heart failure. *Good to go in 2004. J Am Coll Cardiol* 2004;44:740-9.
14. Shimizu H, Masuta K, Asada H et al. Characterization of molecular forms of probrain natriuretic peptide in human plasma. *Clin Chim Act* 2003;334:233-9.
15. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N et al. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988;332:78-81
16. Sudoh T, Minamino N, Kangawa K et al. C-type natriuretic peptide (CNP): a new member of natriuretic peptide family identified in porcine brain. *Biochem Biophys Res Commun* 1991;179:535-42.
17. Van der Heyden M, Bartunek J, Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *Eu J Heart Fail* 2004;6:261-8.
18. Wu AHB, Smith A, Wiecezorek S et al. Biological variation for N-terminal pro and B-type natriuretic peptides and implications for therapeutic monitoring of patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 2003;92:628-31.
19. Wu AHB, Smith A. Biological variation of the natriuretic peptides and their role in monitoring patients with heart failure. *Eu J Heart Failure* 2004;6:355-8.
20. Wu AHB, Packer M, Smith A et al. Analytic and clinical evaluation of the Bayer ADVIA centaur automated B-type natriuretic peptide assay in patients with heart failure: A multisite study. *Clin Chem* 2004;50:5867-73.

*MUDr. Radka Hazuková,
Fakultní nemocnice Hradec Králové,
I. interní klinika,
500 05 Hradec Králové.
e-mail: hazukrad@fnhk.cz*

POČET EOZINOFILŮ V INDUKOVANÉM SPUTU JE VHODNÝM UKAZATELEM PŘI ROZHODOVÁNÍ O VYSAZENÍ INHALAČNÍCH KORTIKOIDŮ U STABILIZOVANÝCH LEHKÝCH ASTMATIKŮ

Inhalační kortikoidy (IKS) jsou účinnou léčbou zánětlivého procesu dýchacích cest u bronchiálního astmatu a efektivně brání zhoršení kontroly jejich nemoci. Některé klinické studie prokázaly, že až u jedné poloviny těchto nemocných je možné IKS vysadit, aniž dojde k exacerbaci choroby. Autoři vyšetřili počty eozinofilů v indukovaném sputu před a za 12 týdnů po vysazení IKS u 164 astmatiků. Prokázali, že objevení se eozinofilů nebo jejich zvýšený počet proti původním hodnotám je významným ukazatelem pro ztrátu kontroly nemoci. Výsledky byly významně lepší než sledování koncentrace NO ve vydechovaném vzduchu, nebo než změny bronchiální hyperreakivity.

Deykin A. et al. Sputum eosinophil counts predict asthma control after discontinuation of inhaled steroids. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:720-7.

B. Král

Lék. Zpr. LF UK Hradec Králové 2005;50(7-8):245-254

ORIGINÁLNÍ PRÁCE

VYŠETŘENÍ PRIMÁRNÍ HEMOSTÁZY U PACIENTŮ LÉČENÝCH LDL-AFERÉZOU PRO ZÁVAŽNOU FAMILIÁRNÍ HYPERCHOLESTEROLEMII

*Martin Blažek, Milan Bláha, Jaroslav Malý, Miroslav Pecka,
Melanie Cermanová, Jakub Radocha, Ladislav Slováček*

Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové a Fakultní nemocnice Hradec Králové, II. interní klinika, Oddělení klinické hematologie

Summary: Test of primary haemostasis on the patients treated with LDL-apheresis for severe familial hypercholesterolaemia.

LDL-apheresis is a method of extracorporeal elimination of serum LDL-cholesterol, that is used for treatment of patients with severe hyperlipidemia resistant to diet and pharmacotherapy. Applicable markers that could be used to determine efficacy of this treatment on lowering the activity of atherosclerosis are still to be found and remain an unresolved problem. Activity of primary hemostasis plays an important role in the process of atherosclerotic complications development. This fact led us to hypothesis that investigation of primary hemostatic activity could be a good marker for monitoring LDL-apheresis efficacy. The aim of this work was to verify this hypothesis. Methods and patients: Commercial analyzer Dade Behring PFA-100, Germany (PFA, platelet function analyse) was used for all investigations. This analyzer enables quantitative measurement of platelet mediated hemostasis in noncoagulable (citrate) blood. The method simulates platelet activation by mechanical stress - shear stress, and also simulates contact of platelets with collagen. There are 9 patients with familiar hypercholesterolemia in the study group (4 females and 5 males). Age ranges from 17 to 59 years (46,4 years average and 55 years median), 2 of them have homozygous hypercholesterolemia. Results: 18 pairs of samples were examined using COL/EPI membrane (collagen/epinephrine) and 17 pairs of samples were examined using COL/ADP membrane (collagen/ADP), total number of samples was 70. Closure time (CT) values were prolonged after separation in all cases but CT prolongation was not statistically significant ($p < 0,14$). No differences between homozygous and heterozygous patients were found. Conclusion: Investigation of primary hemostasis using PFA-100 analyzer is not a suitable marker and could not be used to determine the optimal intensity of particular LDL-apheresis procedures.

Key words: PFA-100; LDL-apheresis; Atherosclerosis

Souhrn: LDL-afereza je metoda extrakorporální eliminace LDL-cholesterolu, používaná u pacientů se závažnou hyperlipidemií, rezistentní na farmakoterapii a dietní opatření. Určení vhodných ukazatelů účinnosti této léčby na dostatečné snížení aktivity aterosklerózy stále zůstává nedořešeným problémem. V procesu komplikací aterosklerózy hraje významnou roli aktivita primární hemostázy. To vedlo k hypotéze, že by její vyšetření mohlo být vhodným markerem ke sledování účinnosti LDL-aferezy. Cílem naší práce bylo tuto hypotézu ověřit. Metodika a soubor nemocných: Bylo použito vyšetření komerčním analyzátozem Dade Behring PFA-100, Německo (PFA, platelet function analyse). Přístroj umožňuje kvantitativně měřit primární, tedy destičkami zprostředkovanou hemostázu z nesrážlivé, resp. citrátové krve. Metoda napodobuje aktivaci destiček mechanickou zátěží, smykovým napětím (shear stress) a styk destiček s kolagenem *in vivo*. Sledovaný soubor tvoří 9 pacientů s familiární hypercholesterolemii (4 ženy a 5 mužů) ve věku 17-59 let (průměr 46,4 let a medián 55 let), z nich 2 homozygoti. Výsledky: Ze 70 vyšetření bylo provedeno 18 párů vyšetření pomocí COL/EPI membrány (kolagen/epinephrin) a 17 párů vyšetření pomocí COL/ADP membrány (kolagen/ADP). Ve všech případech se po separaci hodnoty CT (closure time) prodloužily, avšak míra prodloužení CT po procedurách nedosáhla statistické významnosti ($p < 0,14$). Nebyly zaznamenány rozdíly mezi homozygoty a heterozygoty. Závěr: Vyšetření primární hemostázy analyzátozem PFA-100 není vhodným ukazatelem využitelným pro aktuální posouzení optimální intenzity jednotlivých procedur LDL-aferezy.

1. Úvod

LDL-afereza je metoda extrakorporální eliminace LDL-cholesterolu. Je užívána u pacientů se závažnou hyperlipidemií, rezistentní na farmakoterapii a dietní opatření. V praxi se jedná o nemocné s geneticky podmíněnými defekty metabolismu lipidů, jako je familiární hypercholesterolemie (FH) a familiární kombinovaná hyperlipidemie (FCHL).

FH je dominantně dědičná choroba, jejíž podstatou je postižení genu pro LDL-receptor. Zvýšená hladina LDL-částic v krvi nemocného je příčinou akcelerované aterosklerózy a vede k předčasným úmrtím na ischemickou chorobu srdeční. Heterozygotní jedinci mají cca 50 % normálního počtu funkčních LDL-receptorů, hladina LDL-cholesterolu se pohybuje kolem 9-14 mmol/l. Výskyt v naší populaci je 1:500. Nemocní mívají předčasné aterosklerotické změny cév a mohou mít šlachové xantomy, xantelazmata na víčkách a arcus cornea senilis. Terapie zahrnuje dietní a režimová opatření a medikamentózní léčbu. Pouze u 3-5 % nemocných konzervativní terapie selhává. Výskyt homozygotních forem je 1:1000000. Aktivitě jejich reziduálních LDL-receptorů odpovídá i zvýšení hladiny LDL-cholesterolu v plazmě, které dosahuje mezi 16 až 30 mmol/l. Ischemická choroba srdeční se u těchto jedinců vyskytuje již v dětství a mnozí na ni umírají již kolem 20. roku života. Tito pacienti špatně reagují na konvenční léčbu. Pravidelná extrakorporální eliminace LDL-cholesterolu je pro tyto pacienty život zachraňující postup. Metabolická efektivita LDL-aferezy koreluje se zpomalením progresu či dokonce s regresí koronární aterosklerózy (1).

Při léčbě LDL-aferezou je důležité individuálně vést terapii tak, aby byla účinná a aktivitu aterosklerózy dostatečně zmírnila. Efekt LDL-aferezy bývá mohutný a zejména u heterozygotů by terapie mohla být i nadměrná, také proto je třeba její intenzitu sledovat a řídit. Navíc časté procedury pacienta obtěžují, znamenají vyšší výskyt vedlejších reakcí (např. problémů spojených se špatným stavem žil, které jsou používány jako přístupové), v neposlední řadě představují také ekonomickou zátěž.

Je však všeobecně známo, že aktivitu aterosklerózy není jednoduché sledovat a její komplikace se dostávají s latencí, někdy až po letech. Proto řada pracovišť, včetně naší pracovní skupiny, hledá parametry jak sledovat účinnost LDL-aferezy, a to v ideálním případě metodu jednoduchou, rychlou, pacienta nezatěžující, jejíž výsledky by byly k dispozici a efektivně vypovídaly o účinnosti léčby pokud možno ihned po ukončení jednotlivých procedur. Tím by bylo možno optimálně upravit interval do další eliminace a také intenzitu následující léčebné procedury.

Naše pracoviště provádí LDL-aferezu jako v současné době jediné v ČR a má za 10 let zkušenosti s cca 1200 procedurami. Během minulých let jsme vyzkoušeli řadu markerů pro optimální řízení terapie, které podle literárních nebo vlastních zkušeností připadaly v úvahu. Oproti literárním údajům (2,3) se ukázaly některé z nich nevhodnými (např. velikost krevních destiček nebo jejich hematokrit), jiné sice vhodnější, ale hůře kvantitativně hodnotitelné nebo obtížněji vyšetřitelné jak po stránce technické, tak ekonomické – např. některé selektiny, MCP-1, endotelin-1 (4), metody vyšetření agregace destiček (5) a další.

V procesu komplikací aterosklerózy hraje významnou roli aktivita primární hemostázy. Jako součást její analýzy se v posledních letech naděje vkládaly do nových metodik, např. vyšetření komerčním analyzátozem Dade Behring PFA-100, Německo (PFA, platelet function analyse). Přístroj umožňuje kvantitativně měřit primární, tedy destičkami zprostředkovanou hemostázu (6,7) z materiálu nesrážlivé, resp. citrátové krve. Metoda napodobuje aktivaci destiček mechanickou zátěží, smykovým napětím (shear stress) a styk destiček s kolagenem *in vivo*. Výstupním parametrem je čas potřebný od aktivace primární hemostázy k uzavření diagnostické kapiláry destičkovým trombem, tzv. CT (closure-time), který je ovlivněn stavem destičkových funkcí. Z literatury např. vyplývá, že u sledování antiagregační terapie při podávání ASA je senzitivita metody asi 95 % a specifita až 89 % (6,7). To vedlo k hypotéze, že by uvedené vyšetření mohlo být vhodným markerem též ke sledování účinnosti LDL-aferezy.

Cílem naší práce bylo tuto hypotézu ověřit.

2. Metodika

2.1 Soubor nemocných

Sledovaný soubor tvoří 9 pacientů s familiární hypercholesterolemii (4 ženy a 5 mužů) ve věku 17–59 let (průměr 46,4 let a medián 55 let). Genetická porucha metabolismu lipidů je v daném souboru zastoupena u dvou nemocných v homozygotní formě, v heterozygotní podobě u sedmi pacientů, z toho jedenkrát se jedná o kombinovanou familiární hyperlipidemii (FCHL). Demografické podrobnosti o souboru jsme publikova-

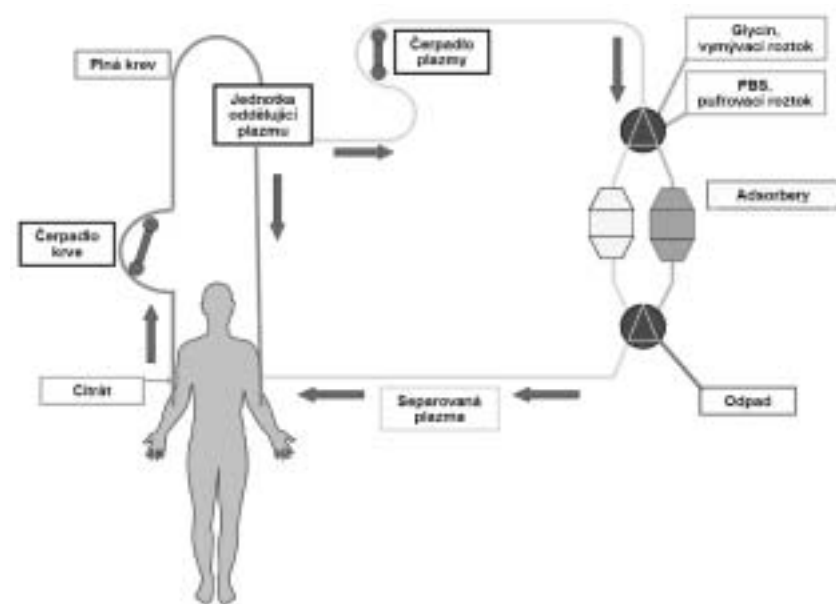
li jinde (4). Při výběru a zařazení nemocných jsme postupovali v souladu s indikačními kritérii (8,9). Náš soubor nemocných s FH vznikl v roce 1996, od té doby je sledován a průběžně doplňován o nově indikované pacienty.

2.2 Naše modifikace LDL-aferezy

Způsob zapojení přístroje a průběh LDL-aferezy je schematicky znázorněn na obr. 1. Jde o imunoabsorpční LDL-aferezu; sestává ze dvou hlavních kroků:

1) Plazma je získána z plné krve, z níž je oddělena centrifugou za použití separátoru krevních elementů Cobe Spectra (USA). Plná krev protéká separátorem rychlostí 50–70 ml/min, v závislosti na stavu periferních žil nemocného. Současné přístroje jsou na vysoké technické úrovni, mají moderní programovou výbavu (software v.5.1), a oddělují tak vysoce čistou plazmu. Jako antikoagulant je používán nefrakcionovaný heparin. Zároveň je v systému separátoru automaticky k plné krvi přidáván roztok citrátů, ACD-A (Baxter, Německo) v poměru 1:22. Oddělená plazma je transportována dál k adsorpčním kapslím a zbylá krev je průběžně vrácena do cévního systému pacienta.

2) Plazma dále protéká adsorpčními kapslemi. Adsorbenty jsou uchyceny ve speciálním adsorpčně-desorpčním zařízení ADA (Medicap, Německo), které je automaticky



Obr. 1: Naše modifikace LDL-aferezy, legenda v textu.

kontrolováno počítačem. Používáme adsorbenty Lipopak 400 (Pocard, Rusko), kde je imunoadsorpce zachycen LDL-cholesterol a následně očištěná plazma je potom vrácena zpět do oběhu pacienta. Ve chvíli, kdy je kapsle nasycena LDL-cholesterolem, přístroj automaticky zapojí do funkčního systému další kapsli a první vymyje a připraví k opětovnému použití. Nasycenou kolonou tak postupně protéká fyziologický roztok, glycin, pufr (PBS; pH korekce) a poté opět fyziologický roztok. K promytí používáme roztoky Serag-Wiessner (Německo). Celý proces je řízen počítačem, v páru adsorpčních kolon se tak obě vzájemně střídají v promývání a zapojení do funkčního okruhu přístroje. Vše probíhá kontinuálně, dokud není dosaženo podstatného poklesu sérové hladiny cholesterolu pod normální hodnoty, cílem je pokles pod 2 mmol/l.

Cílem je stabilizovat pacienty s homozygotní FH na průměrné hladině cholesterolu (mean cholesterol level) jen mírně přesahující normální hodnoty a zajistit průměrné normální hodnoty u heterozygotů FH. Léčebná procedura je relativně dlouhá (trvá asi 4 hodiny) a technicky náročná, ale současně je velmi efektivní a relativně bezpečná. V období mezi dvěma procedurami léčebné LDL-aferezy je tak dosaženo snížení původní sérové hladiny cholesterolu, to poskytuje vhodné podmínky pro stabilizaci či regresí sklerotických změn.

2.3 Použitý výzkumný program

Srovnáván je klinický stav a laboratorní parametry v průběhu léčby, před a po dlouhodobé léčbě. Odběry krve probíhaly cestou standardní venepunkce v péči stálého personálu separačního centra OKH, a to před i po léčebné LDL-afereze. Odběrová média, označení a další zpracování biologického materiálu bylo v souladu s laboratorními standardy zúčastněných akreditovaných pracovišť, jež mají atesty pro jednotlivá vyšetření a pracují v systému GLP s odpovídající technikou (10): Oddělení klinické biochemie a diagnostiky, Ústav klinické imunologie a alergologie, Oddělení klinické hematologie FN Hradec Králové.

Uvedený soubor nemocných byl podroben co možno široké analýze, avšak zde prezentujeme pouze dílčí výsledek, další byly publikovány jinde (4,11).

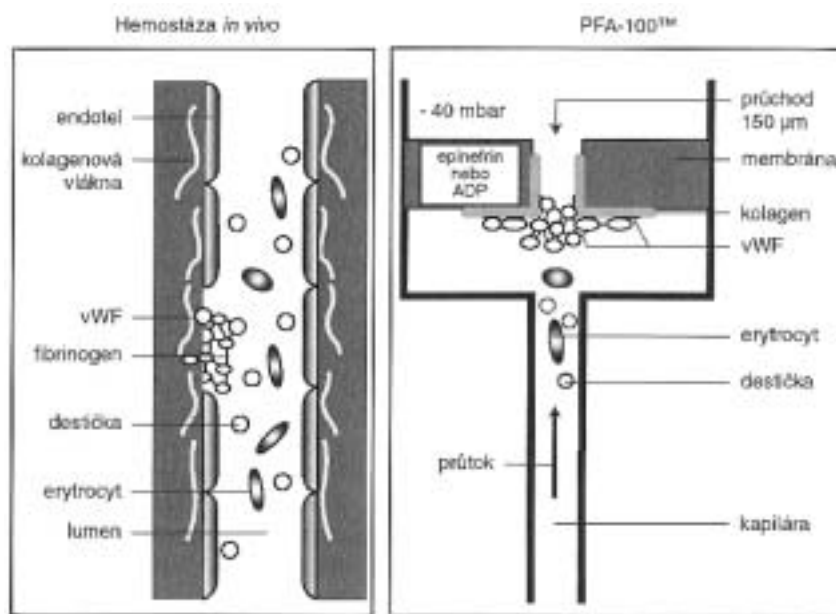
2.3.1 Vyšetření primární hemostázy analyzátozem Dade Behring PFA-100

Byl použit měřicí modul na jedno použití (obr. 2), který sestává z více částí – mj. z kapiláry, zásobníku na vzorek a z biologicky aktivní membrány s mikroskopickým otvorem uprostřed. Přístroj ze vzorku nasává krev konstantním podtlakem skrze kapiláru a mikroskopický otvor v membráně. Použitá membrána je potažena kolagenem (COL), tedy proteinem, který se obecně považuje za jednu z hlavních substancí aktivující trombocyty také fyziologicky v subendotelovém prostoru, a proto jsme na kontakt trombocytů s kolagenem nahlíželi jako na iniciátor počáteční fyziologické aktivace trombocytů. Dále jsme použili modul s membránou potaženou epinephrinem (EPI) nebo ADP, tedy dalšími fyziologicky významnými agonisty agregace trombocytů. Přítomnost těchto destičkových biochemických induktorů a vysoký stupeň střížných sil indukovaný standardizovaným průtokem krve kapilárou vede k destičkové adhezii, aktivaci a agrega-

ci, tím se postupně vytváří stabilní destičkový trombus ve výše zmíněném mikroskopickém otvoru (6,7). Hodnoceným parametrem (tab. 1) je zde časový interval potřebný k úplnému uzavření - CT (closure time).

Tab. 1: Vyšetření primární hemostázy analyzátozem Dade Behring PFA-100, legenda v textu. (Převzato a upraveno dle: Dade PFA-100 Reagents 2002).

POUŽITÝ MODUL	ČAS		
	Zdravý jedinec	ASA	Von Willebrandův syndrom
COL/EPI	Normální	Čas prodloužen	Čas prodloužen
COL/ADP	Normální	Normální	Čas prodloužen



Obr. 2: Princip hodnocení primární hemostázy pomocí analyzátozu PFA-100, legenda v textu. (Převzato a upraveno dle: Dade PFA-100 Reagents 2002).

2.3.2 Způsob vyhodnocení

Byly vyhodnoceny léčebné procedury za roky 2001 až 2003, hodnocení výsledků probíhalo v roce 2004; hodnoceno bylo celkem 463 procedur, kde interval mezi jednotlivými léčebnými LDL-aferezami byl $17,5 \pm 1,6$ dnů (mean \pm SD). Shromážděná data byla statisticky vyhodnocena na odborném pracovišti Univerzity Karlovy v Praze, Lékařské fakulty v Hradci Králové. Použit byl software: Statistica 6.0, StatSoft, Inc., Tulsa (USA).

3. Výsledky

3.1 Výsledky vyšetření před a po LDL-aféřeze pomocí přístroje PFA-100

Z celkového počtu 70 vyšetření (tab. 2) bylo 18 párů vyšetření pomocí COL/EPI membrány (kolagen/epinephrin) a 17 párů vyšetření pomocí COL/ADP membrány (kolagen/ADP).

Ve 12 vyšetřeních pomocí COL/EPI a v 8 COL/ADP jsme zaznamenali překročení referenčních mezí již před léčebnou procedurou. Po LDL-aféřeze došlo ve všech případech k prodloužení CT oproti hodnotám před výkonem, z toho překročení referenčních mezí jsme stanovili v 10 vyšetřeních pomocí COL/EPI a v 6 COL/ADP. Míra prodloužení po procedurách ovšem nedosáhla statistické významnosti ($p < 0,14$). Současně nebyly zaznamenány rozdíly mezi homozygoty a heterozygoty.

Tab. 2: Vyšetření přístrojem PFA-100 před a po LDL-aféřeze, legenda v textu.

	N	Před LDL- aferézou (mean \pm SD)	Po LDL- aferéze (mean \pm SD)
COL/EPI Referenční mez 82-150 s (pro 3,2% citrátovou krev)	18	129,4 \pm 46,8	146,7 \pm 42,1
COL/ADP Referenční mez 62-100 s (pro 3,2% citrátovou krev)	17	87,8 \pm 14,6	98,6 \pm 13,2

Poznámka: ze statistických charakteristik je v tabulce průměr (Mean) a směrodatná odchylka (SD).

3.2 Dále na tomto místě uvádíme základní data, která dokumentují pokles hlavních a pro progresi aterosklerózy nejdůležitějších parametrů (tab. 3), další jsou uvedena jinde (4,11). Shromážděná data byla vyhodnocena jako procentní diference před a po léčebné LDL-aféřeze, tj. $[100 \times (\text{hodnota před plazmaferézou} - \text{hodnota po plazmaferéze}) / \text{hodnota před plazmaferézou}]$.

Tab. 3: Popisná statistika vybraných laboratorních parametrů, legenda v textu.

% difference (post-pre)/pre x100	N	Mean	Conf 95%	Conf 95%
Cholesterol celkový	74	-67.0	-69.2	-64.8
HDL	72	-25.3	-26.7	-23.9
LDL	65	-82.2	-85.1	-79.4
TAG	73	-51.7	-56.4	-47.1
ApoA	74	-24.0	-26.2	-21.7
ApoB	69	-73.2	-76.4	-70.0
Lp(a)	49	-67.6	-73.0	-62.2
Viskozita plazmy	52	-15.2	-17.8	-12.5
Trombomodulin	126	-29.1	-32.8	-25.3
PAI-1	142	-1.3	-8.8	6.2
Fibrinogen	148	-21.7	-23.2	-20.3
vWF	145	-15.1	-19.0	-11.2

Poznámka: ze statistických charakteristik je v tabulce průměr (Mean), Conf 95% jsou spodní a horní hranice 95% intervalu spolehlivosti pro průměr. Zvýrazněny jsou zde statisticky významné rozdíly.

4. Diskuse

Výsledky uvedené v tabulce 2 svědčí o výrazné účinnosti LDL-aférezý co do snížení patologicky zvýšených hodnot totálního cholesterolu, zejména však LDL-cholesterolu, ale i lipoproteinu(a) a dalších, což jsme podrobněji rozebrali jinde (11). Výsledkem je příznivé ovlivnění aktivity ateromatózy (11,12).

V odborné literatuře lze pozorovat snahu o vyhledávání jednoduchých a rychlých ukazatelů účinnosti LDL-aférezý. Sami jsme vyzkoušeli sledování aktivity trombocytů (5) nebo vyšetřování hladiny některých selektinů (4), což není příliš jednoduché ani ekonomicky výhodné a tyto postupy mají i další úskalí. Brøijersen (2) publikoval pozitivní výsledky při sledování pouhé velikosti krevních destiček (tj. střední objem trombocytu, MPV), kdy zjistil, že původně větší trombocyty se intenzivní léčbou normalizují. V naší práci jsme také sledovali změny velikosti krevních destiček (MPV), které jsme doplnili o destičkový hematokrit (Pct), ale při našem výzkumu jsme neshledali signifikantní změny. Velikost destiček a destičkový hematokrit tedy nepovažujeme za optimální ukazatele účinnosti extrakorporální eliminace lipoproteinů pomocí LDL-aférezý.

V této práci jsme se pokusili vyhodnotit „in vitro“ vyšetření primární hemostázy komerčně dostupným analyzátozem PFA-100. Přístroj relativně dokonale napodobuje proces, který se odehrává v mikrořečišti a v jiných indikacích se osvědčil (12).

Jako standardní screeningové testy pro zjištění dysfunkce primární hemostázy se v současnosti používají měřicí moduly kolagen/epinephrin (COL/EPI), k další základní diferenciální diagnostice slouží modul kolagen/ADP (COL/ADP). Timto se rozpoznají hlavní z defektů primární hemostázy, ať již primární či sekundární etiologie (tab. 2).

Naše hypotéza byla potvrzena jen v tom, že vyšetření vykazují po LDL-aférezě známky zlepšení sledovaných parametrů, avšak v našem souboru ne zcela přesvědčivě: rozdíly výsledků před a po LDL-aférezě jsou statisticky nevýznamné. Samozřejmě pravděpodobně hraje úlohu nevelký počet pacientů v souboru, kdy jsme vyšetřili dva páry vzorků od každého z 9 nemocných. Vzhledem k technické i ekonomické náročnosti dlouhodobé terapie se nepodařilo vytvořit větší soubor nemocných. Jde o největší soubor dlouhodobě sledovaných pacientů v České republice, avšak ani vyspělá zahraniční pracoviště mnohdy nemají obdobné soubory dlouhodobě sledovaných pacientů přesahující počet 10–20. V klinické praxi je výsledek dále individuálně modifikován mnoha dalšími faktory, mj. také dlouhodobě indikovanou antiagregační terapií. Tím lze vysvětlit i prodloužení parametrů CT před LDL-aférezou, a to až mimo referenční meze u některých pacientů. Samotná LDL-aférezá v širokých souvislostech příznivě ovlivňuje také primární hemostázu, a tím i sledované výsledky vyšetření po léčebné proceduře. Pacienti dlouhodobě léčení v našem souboru mohou být již stabilizováni, potom změny parametrů před a po LDL-aférezě i longitudinální vývoj dat mohou být již statisticky nevýznamné, a to při porovnání dat jednotlivých pacientů i při vyhodnocení souboru jako celku.

5. Závěr

Vyšetřování primární hemostázy a funkcí krevních destiček provádíme i nadále, neboť šlo o ne příliš rozsáhlý počet vyšetření, a s množstvím shromážděných dat je možné, že později tento závěr přehodnotíme. Dosud se však tato vyšetření nejeví vhodná pro sledování progresu změn, efektu léčby nebo k posouzení intenzity jednotlivých procedur LDL-aférezý.

Práce byla podporována výzkumným záměrem MZO 00179906 a 0021620820 a granty IGA MZ CR NR/8505-3 a NR / 8062-3.

Literatura

1. Nishimura S, Yamaguchi H. Effects of intensive lipid lowering by low-density lipoprotein apheresis on regression of coronary atherosclerosis in patients with familial hypercholesterolemia: Japan LDL-apheresis Coronary Atherosclerosis Prospective Study (LCAPS). *Atherosclerosis* 1999;144:409–17.
2. Brøijersen A, Eriksson M, Larsson PT. Effects of selective LDL-apheresis and pravastatin therapy on platelet function in familial hypercholesterolaemia. *Eur J Clin Invest* 1994;24:488–98.
3. Thompson GR, Lowenthal R, Myant NB. Plasma exchange in the management of familial hypercholesterolemia. *Lancet* 1975;305(7918):1208–11.
4. Bláha M, Krejsek J, Bláha V. Selectins and monocyte chemotactic peptide as the markers of atherosclerosis activity. *Physiol Res* 2004;53:273–8.
5. Bláha M, Pecka M, Urbánková J. Activity of Thrombocytes as a Marker of Sufficient Intensity of LDL-apheresis in Familial Hypercholesterolaemia. *Transfus. Apheresis Sci* 2004;30(2):83–7.
6. Vojáček J, Malý M, David A. Arteriální a žilní trombóza. Praha: Grada, 2004: 276.
7. Kvasnička J, Kvasnička J jr. Trombofilie a trombotické stavy v klinické praxi. Praha: Grada, 2003: 299.
8. Gordon BR, Stein E., Jones P. Indications for low-density lipoprotein apheresis, *Am J Cardiol* 1994; 74: 1109–12.

9. Bláha V, Havel E, Bláha M. Selekční kritéria k léčbě závažných hypercholesterolemii metodou LDL-aférezý. Čas Lék čes 1998;137(14):424-9.
10. Živný P. Seznam metod prováděných ve Fakultní nemocnici Hradec Králové. Hradec Králové: ATD, 1997:147.
11. Cermanová M, Bláha M, Bláha V. LDL-aférezá – hodnocení výsledků 1000 provedených procedur. Transfúze a hematologie dnes 2005;11(3):116-21.
12. Kretschmer V. Letter to the editor, Transfus. Apheresis Sci 2004;31(2):165-66.

*MUDr. Martin Blažek,
Fakultní nemocnice Hradec Králové,
II. interní klinika – Oddělení klinické hematologie,
Sokolská 408,
500 05 Hradec Králové.
blazemar@seznam.cz*

Lék. Zpr. LF UK Hradec Králové 2005;50(7-8):255-261

ORIGINÁLNÍ PRÁCE
**HOFFMANNOVA OPERACE
– ÚSKALÍ A VÝSLEDKY OPERACE**

Martin Lutonský, Jaromír Šrot

Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové a Fakultní nemocnice Hradec Králové: Ortopedická klinika

Summary: The Hoffmann's operation – difficulty and operation results.

A human foot is affected by rheumatoid arthritis in 15-40 %. Subluxation or luxation in the metatarsophalangeal joints with deformation of toes and callosities under the capitulum of protruding metatars are the most common symptoms manifesting in rheumatoid arthritis. Hoffmann's operation was made in 30 cases (23 patients) at the Orthopaedics Clinic of Charles University School of Medicine in Hradec Králové from 1998 to 2003 was made Hoffmann's operation on 30 cases (23 patients). The operation technique and its difficulty are described inclusive postoperative care and rehabilitation. Accessory operation, complications and total operation results are also described. Hoffmann's operation is one of the extensive metatarsal reconstruction trying to resolve progressive rheumatic metatarsalgia. Operation, according to our experience brings very good early effects to our patients. However there is some possibility of relaps.

Key words: Rheumatoid arthritis; Metatarsalgia; Resection arthroplasty

Souhrn: Revmatoidní artritidou je lidská noha postižena dle různých zdrojů v 15 až 40 %. Subluxace nebo luxace v metatarzofalangeálních kloubech s deformitou prstců a kalozitami pod hlavičkami protrudujících metatarzů jsou nejběžnějšími příznaky, které jsou u revmatické nohy zaznamenávány. Na Ortopedické klinice FN Hradec Králové byla v letech 1998-2003 provedena Hoffmannova operace ve 30 případech u 23 nemocných. Autoři popisují operační techniku a její úskalí, pooperační péči a rehabilitaci. Uvádějí doprovodné operační výkony, komplikace a celkové výsledky zákroku. Hoffmannova operace patří mezi velké rekonstrukční výkony přednoží řešící pokročilé revmatické metatarzalgie. Výkon dle našich zkušeností přináší nemocným velmi dobrý časný efekt, je zatížen možným nebezpečím recidivy obtíží.

Úvod

Revmatoidní artritida je chronickým systémovým zánětlivým procesem, charakterizovaným proliferativní synovialitidou, kloubní bolestivostí, ztuhlostí a specifickými strukturálními deformitami (1). Noha je u revmatiků postižena dle různých autorů u 15 až 40 % nositelů (7,8), Vainio uvádí až 89% výskyt (9). U 17 % pacientů je noha dokonce první afektovanou oblastí (2).

Komplex příčného plochonoží, hallux valgus, subluxace nebo luxace v metatarzofalangeálních (dále MTP) kloubech, se současným vznikem kladívkovitých deformit prstců a kalozit pod hlavičkami protrudujících metatarzů (dále MT), jsou nejběžnějšími symptomatickými deformitami pozdních fází revmatického onemocnění nohy (2).

Ke komplexnímu řešení právě pozdních následků navrhl a popsal Hoffmann v roce 1911 panmetatarzální resekci hlaviček u revmatické nohy (6). Tato operace byla mnohokrát modifikována (2), ale její originální technika je platná doposud.

Soubor nemocných a metodika

Na našem pracovišti jsme za uvedené období operovali celkem 23 nemocných, z toho 18 žen, průměrného věku 57 let, s rozptylem 38–81 roků. Trvání nemoci bylo průměrně 10 let.

Na Ortopedické klinice FN Hradec Králové používáme Hoffmannovu techniku resekce hlaviček MT od roku 1991 (obr. 1).



Obr. 1: Schéma Hoffmannovy operace.

Operaci provádíme v celkové či svodné anestezii, v bezkrevnosti a antibiotiky krytém koagulu, při medikamentózním zabezpečení revmaticky nemocného kortikoidem. Vedeme obloukovitý řez v digitoplantární rýze plošky, odstraňujeme burzy, po odtažení šlach flexorů podélně protínáme kloubní pouzdra, provádíme synovialektomii a postupně snášíme hlavičky od 2. k 5. MT. Po redresmentu fibrózních ankylóz distálních interfalangeálních (DIP) a hlavně proximálních interfalangeálních (PIP) kloubků prstců excidujeme měsíkovitě kůži a podkoží z proximálního okraje rány, a tím odstraníme většinu přítomných kalozit. Po kontrole hemostázy uzavíráme kloubní pouzdra, zavádíme Redonův drén a šijeme operační ránu po anatomických vrstvách. Ze zvláštního mediálního oblého přístupu vybavujeme hlavičku 1. MT, kterou snášíme z jedné poloviny a modelujeme. Provádíme plastiku měkkých tkání tak, abychom dosáhli správného postavení v I. MTP kloubu. Následně přikládáme sádrovou dlahu s dokonale modelovanou příčnou a podélnou klenbou. Pooperačně je preventivní podávání antibiotik ponecháno 24 či 48 hodin, je prováděna antiedematózní terapie. Po odstranění stehů a po čtyřech týdnech i sádrové fixace je zahájena postupná návratná rehabilitace. Plnou zátěž doporučujeme po 8-10 týdnech od operačního výkonu.

Zhodnotili jsme soubor našich pacientů, které jsme operovali v letech 1998-2003, se zaměřením na přídatné výkony, pooperační komplikace a výsledky operační techniky.

Výsledky

Celkem jsme provedli 30 operací dle Hoffmanna, v 7 případech oboustranně, ve dvou operačních dobách. Většina nemocných byla léčena pro revmatoidní artritidu, v jednom případě pro psoriatickou artropatii a jedenkrát pro systémový lupus erythematoses. V rámci operačního výkonu byly indikovány na noze následující přídatné výkony: 3x Brandesova-Kellerova operace na I. MTP kloubu, 2x Hohmannova-Postova operace na dalších prstech, 1x prolongace šlachy extenzoru palce.

V pooperačním období jsme zaznamenali komplikace pouze u 4 nemocných, u 19 pacientů proběhl operační výkon bez komplikací. Ve dvou případech se jednalo o povrchový infekci, který byl sanován cílenou antibiotickou terapií. U jedné nemocné vznikla hluboká flebotrombóza a v jednom případě se rozvinula Sudeckova dystrofie; obě komplikace jsme léčili standardním způsobem.

Kontrolní vyšetření proběhlo v průměru 3,5 roku od operačního výkonu. U 4 nemocných trvají drobné pooperační otoky, určité nevýrazné přetrvávající metatarzalgie jsme zaznamenali u 3 operovaných, 1x s pocitem parestézie na zevní straně nohy. V jednom případě došlo k recidivě téměř kompletní původní deformity, což dokládáme souborem snímků (obr. 2–6), v 5 k návratu valgosity palce nohy, bez subjektivních obtíží nemocných.

Celkově jsou pacienti kromě jednoho, u kterého po přechodném období došlo k návratu metatarzalgii operované nohy, s výsledkem Hoffmannovy operace spokojeni. Prokazatelná je úleva od bolestí, zlepšení pohybového standardu a zlepšení nášlapu. Nelze přehlédnout i zlepšení kosmetického vzhledu končetiny a umožnění výhodnějšího protetického ošetření operované nohy.



Obr. 2: Předoperační rtg snímek nohy v AP projekci s komplexem revmatického příčného plochonoží, destrukce MTP kloubů, s jejich subluxací až luxací.



Obr. 4: Recidiva deformity - nativní AP pohled s revalgizací palce nohy.



Obr. 5: Recidiva deformity - nativní plantární pohled s kalozitami pod metatarzy.



Obr. 3: Pooperační rtg snímek v AP projekci.



Obr. 6: Recidiva deformity - kontrolní rtg snímek v AP projekci.

Diskuse

Hoffmannova operace patří k velkým rekonstrukcím nohy postižené revmatickým zánětem. Pokud chceme docílit „vítězného efektu“ výkonu, musíme mít na zřeteli několik zásad.

Při předoperační přípravě je třeba snížit podávání kortikosteroidů na minimum a dokonale vyloučit podávání cytostatik v období 2 týdnů před operací a 3 a více týdnů po operaci v koordinaci s ošetřujícím revmatologem (2). Dále se zaměřujeme na sanaci všech mykotických ložisek.

Technika operace musí být velmi citlivá a šetrná, vždy operujeme metodou „hand-technik“ na noze, po příkladu klasických revmatochirurgů.

Přítomnost kalozit na plantě a často i nad PIP klouby zvyšují riziko pooperačního infektu. Proto je nutná pečlivá excize otlaků, peroperační a pooperační profylaktické nasazení antibiotik.

Volba plantárního přístupu umožňuje dokonale odstranit kalozity a měsícovitou resekci pokožky současně formovat příčnou klenbu. Při operačním postupu chráníme přítomné šlachy flexorů. V několika případech došlo při masivním revmatickém zánětu a sekundárně sníženém přehledu v operačním poli k transkizi jednotlivého ohybače pro 2.-5. prst bez celkového dopadu na pooperační výsledek, flexe v MTP kloubech pak probíhá sekundárně (7,8).

Resekce a odstranění hlaviček probíhá za podmínky výsledného zachování správné linie metatarzů, ustupující délky od 2. k 5. MT (8) či při zachování distální konvexity (3). Hlavička prvního MT nesmí být resekována kompletně. V našem případě modelujeme výsledně polovinu hlavičky, s lehkým sklonem laterálně k prevenci vzniku varozity palce, přičemž druhý MT nesmí po resekcí přesahovat MT palce, maximálně mohou být identické délky (3,4).

V literatuře jsou široce diskutovány výkony oblasti I. MTP klouby z důvodu časté recidivy valgozity palce po resekcím výkonu. Resekční výkon se obecně nedoporučuje u případů insuficience I. paprsku (3). Zde se například Popelka přiklání k provedení Brandesovy- Kellerovy artroplastiky (8). Na našem pracovišti jsme v několika indikovaných případech také tuto artroplastiku na I. paprsku aplikovali. Při velké valgozitě palce je doporučována artrodéza klouby (2,8,9). Dlouhodobé výsledky však ukazují, že subjektivní spokojenost nemocných po resekcím výkonech je i při revalgizaci palce vyšší než po provedení artrodézy I. MTP klouby, kde vznikají nové otlaky pod hlavičkou MT (5,9). Kloubní náhrady jsou dnes indikovány sporadicky, s různými výsledky (9).

Sekundární výkony typu artroplastiky dle Hohmanna-Posta či prolongace extenzorů nepoužíváme či používáme výjimečně. Citlivý manuální redresment drobných kloubů, které jsou fixované fibrózní ankylozou, v závěru výkonu vedl obvykle k dobrému operačnímu postavení 2.-5. prstce.

Fixaci výsledného postavení MTP kloubů pomocí Kirschnerových drátů nepoužíváme (1). Při kontrolním vyšetření jsme při našem způsobu fixace pomocí sádrové dlahy zaznamenali pouze v jednom případě omezenou pohyblivost MTP kloubů. Navíc má naše metoda i tu výhodu, že formuje obě klenby, což zvláště v případě příčné je velmi

výhodné. Musíme připomenout, že aplikace K-drátů zvyšuje riziko pooperační infekční komplikace.

Nohu našich nemocných fixujeme na 4 týdny. Narušujeme tím zásadu minimální fixace revmatických kloubů, např. Dungal či Popelka sádrovou fixací nepoužívají (4,8). Zásadnější výskyt pooperačních komplikací ve smyslu rigidity či Sudeckovy dystrofie jsme nezaznamenali.

Výsledky skupiny našich nemocných jsou povzbudivé. Bohužel dle literatury (2) dochází v 50 % k recidivě obtíží, k revalgozitě palce, novým metatarzalgii v období po pátém roku od operačního výkonu, kdy časné výsledky jsou v 80-90 % výborné (2). Naše průměrná doba sledování je kratší, a lze proto očekávat určitý nárůst recidiv. Doufejme, že v těchto případech navrhovanou transmetatarzální amputaci přednoží nebudeme nuceni indikovat.

Závěr

Hoffmannova resekce hlaviček metatarzů se jeví v případě pokročilých revmatických metatarzalgii metodou volby. Při dodržení správných zásad operační techniky vedla u velké většiny skupiny našich nemocných k úlevě od obtíží. Patří mezi velké rekonstrukce přednoží, přičemž tento výkon může být prováděn poměrně velkým množstvím komplikací. Setkali jsme se v jednom případě s recidivou bolestivého postavení hlaviček metatarzů.

Literatura

1. Butterworth R, Dockery GL. Forefoot surgery. Aylesbury: Wolfe, 1992:130-1.
2. Canale ST. Campbell's operative orthopaedics. St. Louis, Baltimore, Boston: Mosby, 1992:1789-95.
3. Dungal P. Ortopedie a traumatologie nohy. Praha: Avicenum, 1989:166-71.
4. Dungal P. Ortopedie. Praha: Grada, 2005:1147-51.
5. Hamalainen M, Raunio P. Long term follow-up of rheumatoid forefoot surgery. Clin Orthop 1997;340:34-8.
6. Hoffmann P. An operation for severe grades of contracted or clawed toes. Amer J Orthop Surg 1911;9:44-9.
7. Popelka S, Rybka V. Revmatochirurgie. Praha: Avicenum, 1989:216-21.
8. Popelka S, Vavřík P, Pech J, Veigl D. Deformity přednoží u pacientů s revmatoidní artritidou-výsledky operační léčby. Acta Chir orthop Traum Čech 2003;70:336-41.
9. Vainio K. Symposium on rheumatoid arthritis. J Bone J Surg 1974;56-B:527-33.

*MUDr. Martin Lutonský, Ph.D.,
Slezská 777, 500 03 Hradec Králové.
e-mail: lutonsky@fnhk.cz*

ORIGINÁLNÍ PRÁCE

NEOADJUVANTNÍ CHEMOTERAPIE A CHIRURGICKÁ LÉČBA U LOKÁLNĚ POKROČILÉHO KARCINOMU PRSNÍ ŽLÁZY

*Pavel Jandík¹, Jindřiška Mergancová¹, Bohuslav Melichar², Josef Dvořák²,
Hana Urmínská³, Ivana Hrnčířová³, Aleš Ryška⁴, Dimitar Hadži Nikolov⁴*

Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové a Fakultní nemocnice Hradec Králové: Chirurgická klinika¹, Klinika onkologie a radioterapie², Radiodiagnostická klinika³, Fingerlandův ústav patologie⁴

Summary: The neoadjuvant chemotherapy and surgery in locally advanced breast cancer. The authors present 57 patients in locally advanced breast cancer treated by neoadjuvant chemotherapy (NCHT) and surgery. High positive effect of the NCHT is shown: ORR 49 cases (86%), cCR 7 cases (12,5%), pCR 7 cases (12,5%), breast conserving surgery 28 cases (49%). cCR and pCR together were detected in only three of all the patients. After 4-year-follow-up recidivation of the disease was detected in 14 operated patients (24,5%), 12 patients (21%) have disseminated tumor. We present high positive effect of the neoadjuvant chemotherapy for downstaging and breast conserving surgery.

Key words: Locally advanced breast cancer; Neoadjuvant chemotherapy; Surgery

Souhrn: Autoři prezentují soubor 57 pacientek s lokálně pokročilým karcinomem prsu (C50), léčených neoadjuvantní chemoterapií (NCHT) a chirurgickým výkonem. NCHT měla vysoký léčebný efekt: ORR 49 osob (86 %), cCR 7 pacientek (12,5 %), pCR 7 nemocných (12,5 %), 3 pacientky měly cCR a pCR. Prs zachovávající operační výkon byl proveden u 28 nemocných (49 %). Recidiva onemocnění po 4 letech sledování byla detekována u 14 operovaných (24,5 %), 12 pacientek (21 %) má diseminaci nádoru. NCHT měla pozitivní efekt na snížení stagingu lokálně pokročilého C50 a konzervační chirurgickou léčbu.

Úvod

Lokálně pokročilý karcinom prsu (C50) vyžaduje specifický přístup. Pro pacientku je stálou a velkou hrozbou jak ve smyslu recidivy a relapsu choroby, tak diseminace. Výsledky proběhlých studií ukázaly, že u velkého počtu lokálně pokročilého C50 jsou přítomny mikrometastázy (1,7). Bylo prokázáno, že odstranění primárního nádorového ložiska vede k bouřlivé reakci mikrometastáz. Podání chemoterapie v neoadjuvanci této reakci zabraňuje, navíc dochází k výrazné léčebné odpovědi primárního nádoru – zmenšení T (downstaging). NCHT se stala u stadia II B, III A, III B metodou volby jako primární léčebná metoda. Lokálně pokročilý C50 je pokládán z výše uvedených důvodů za primárně inoperabilní. Aplikace NCHT je dnes standardním léčebným postupem (4,6).

V našem sdělení prezentujeme vlastní zkušenosti s vlivem NCHT na:

1. operabilitu lokálně pokročilého C50
2. rozsah chirurgického výkonu
3. četnost recidivy onemocnění po 4 letech

Charakteristika souboru a metody práce

Ve sledovaném období 2 let (r. 1999-2000) jsme operovali po aplikaci NCHT celkem 57 nemocných. Ve všech případech šlo o lokálně pokročilý a primárně inoperabilní karcinom prsní žlázy (tab. 1,2).

r. 199931 pac.
r. 200026 pac.
průměr. věk57,9 roku
věkové rozmezí38-78 let

Tab. 1: Charakteristika souboru (n = 57).

	počet pacientek	%
Lokalizace: pravý prs	29	51
levý prs	28	49
C50.1	3	5
C50.2	9	16
C50.3	2	3,5
C50.4	26	45,5
C50.5	4	7
C50.9	13	23

Z tabulky vyplývá, že pravý prs byl stejně často postižen nádorem jako prs levý. Nejčastějším místem lokalizace nádoru byl horní zevní kvadrant prsní žlázy (C50.4, 45,5 %). Následovala lokalizace na přechodu některého kvadrantu (C50.9, 23 %) a potom ostatní.

Tab. 2: Rozložení souboru podle stadia C 50 (n = 57).

stadium	počet pacientek	%
II. B	10	17,5
III.A	33	58,0
III.B	14	24,5

Tabulka dokumentuje, že u všech 57 pacientek šlo o lokálně pokročilý C50 s převahou stadia III.A (58 %).

NCHT byla aplikována na Klinice onkologie a radioterapie ve FN Hradec Králové. Byla použita kombinace taxanů s antracykliny, v třítydenním aplikačním režimu, v celkovém počtu 6 cyklů. Před zahájením léčby byla u všech pacientek provedena histologická verifikace.

Léčebná odpověď na podání NCHT byla hodnocena fyzikálním somatickým vyšetřením prsu, sonografií a RTG mamografií. Vyšetření jsme prováděli před zahájením NCHT, dále po třech, resp. po šesti aplikovaných cyklech NCHT. Zhodnotili jsme počet nemocných s regresí tumoru, druh a rozsah operačního výkonu a pacientky s kompletní patologickou odpovědí (tab. 3,4,5). V odstupu čtyř let byl vyhodnocen současný stav pacientek v původním souboru (tab. 6).

Výsledky a komentář

PCR (partial clinical response – zmenšení tumoru o polovinu původní velikosti T a více) jsme zaznamenali u 24 nemocných (43 %). ORR (overall response rate – celkovou léčebnou odpověď) u 49 pacientek (86 %), v 7 případech (12,5 %) šlo o cCR (clinical complete response – kompletní klinickou odpověď), pouze 8 nemocných (14 %) na primární systémovou chemoterapii nereagovalo (viz tab. 3).

Tab. 3: Hodnocení léčebné odpovědi (n = 57) – klinické vyšetření, UZ, mamografie.

velikost nádoru	počet pacientek	%
beze změn	8	14,0
PCR	24	43
cCR	7	12,5
léčebná odpověď	42	73,5
celková léčebná odpověď – ORR	49	86

Vlivem výrazné regrese původního T jsme museli ve 21 případech (37 %) použít před vlastním chirurgickým výkonem označení původního nádorového ložiska (vodič, ná-kres). Prs záchovný operační výkon (pME + EA – parciální mastektomie doplněná o exenteraci axily) jsme mohli provést u 28 osob (49 %), tedy skoro u poloviny celkového počtu nemocných (viz tab. 4). U 29 pacientek (51 %) jsme indikovali radikální modifikovanou mastektomii s odstraněním axilární lymfatické tkáně (RMME + EA).

Tab. 4: Rozsah operačního výkonu po NCHT (n = 57).

operační výkon	počet pacientek	%
RMME + EA	29	51
pME + EA	28	49
nutnost označení původního nádoru (vodíč, nákres)	21	37

Pečlivým histologickým vyšetřením bylo zjištěno, že pCR (pathological complete response – kompletní patologickou odpověď) mělo 7 pacientek (12,5 %) (viz tab. 5). Velice významným poznáním je fakt, že nemocné s cCR nedosáhly vždy pCR. Pouze ve 3 případech cCR znamenala i pCR (42,8 %). U 4 nemocných byla při RTG nebo UZ vyšetření patrna nádorová rezidua (jizvení, nekróza tumoru), ale definitivní histologické vyšetření nádorové elementy neprokázalo.

Tab. 5: Kompletní patologická odpověď pCR (n = 57).

věk pacientek	klin. odpověď %	operační výkon
50 let	cCR	pME + EA
45 let	cCR	pME + EA
51 let	80 % PR	pME + EA
68 let	70 % PR	ME + EA
44 let	cCR	pME + EA
74 let	70 % PR	ME + EA
57 let	80 % PR	ME + EA

Po 4 letech sledování všechny pacientky přežívají. U 14 z nich (24,5 %) je přítomna recidiva choroby, u 12 pacientek (21 %) generalizace nádorového onemocnění (viz tab. 6).

Tab. 6: Hodnocení souboru pacientek po 4 letech (n = 57).

	počet pacientek	%
rekurence onemocnění	14	24,5
lokální recidiva	2	3,5
diseminace	9	15,8
lok. rec. + diseminace	3	5,2
postižení druhého prsu	3	5,2

Diskuse

Každé nádorové onemocnění vyžaduje rychlé a co nejpřesnější stanovení stadiu choroby. Podle toho se odvíjí veškeré další terapeutické aktivity.

Lokálně pokročilý C50 je pro pacientku nejen závažnou životní hrozbou, ale je také výzvou pro ty obory, které se jeho léčbou zabývají. C50 v uvedených stádiích má vysoké riziko diseminace – mikrometastáz. Výsledky studií prokázaly, že primární aplikace chirurgické léčby u lokálně pokročilého C50 by byla závažnou taktickou chybou (1,7). Výhodou NCHT je možnost časného zahájení systémové léčby. Její monitorování pomocí sonografie a mamografie umožňuje sledovat rychlost a velikost klinické odpovědi (3). To představuje významný prediktivní faktor prognózy onemocnění s informacemi pro eventuelní další onkologickou léčbu. Onkolog má možnost posouzení efektivity prováděné terapie. Neoadjuvance představuje nejvýznamnější krok ve vývoji chemoterapie. Zásadní vliv na zavedení NCHT do praxe měly výsledky studie NSABBP-B-18 (2,4,6).

U NCHT je prokázána vysoká účinnost. Celková léčebná odpověď se pohybuje mezi 47–92 %, patologická kompletní odpověď 4–30 %. Pacientky s pCR mají z podání NCHT významný benefit ve zlepšení přežití. Pětiletý DFS (disease free survival) u pCR se uvádí až 83,6 %. Aplikace NCHT je i významným testem chemosenzitivity nádoru *in vivo* (4,10). Chirurg očekává od NCHT downstaging nádoru, eventuelně uvolnění nádoru od kůže nebo hrudní stěny, a především možnost provedení prs zachovného operačního výkonu (9). Jak ukazují i naše výsledky, je takový operační výkon možné provést skoro v polovině všech případů onemocnění. To má pro pacientky s lokálně pokročilým C50 významný psychologický dopad.

Ve shodě s literaturou jsme konstatovali, že dosažení kompletní klinické odpovědi (cCR) neznamena automaticky i dosažení kompletní patologické odpovědi (pCR). Tento významný fakt je nezbytné v praxi respektovat. Ženy s cCR musí být také indikovány k chirurgické léčbě. Definitivní kompletní odpověď na léčbu může konstatovat pouze patolog (4,9).

V současnosti probíhají diskuse o nevhodnější výběru cytostatik, jejich dávkách, časových aplikačních režimech a optimální délce NCHT. Zatím žádný z nich není dosud absolutně standardní. Čeká se na další vývoj a především na výsledky probíhajících studií (5,8).

Závěr

Výsledky našeho souboru přesvědčivě ukázaly na vysoce pozitivní léčebný efekt neoadjuvantní chemoterapie u nemocných s lokálně pokročilým karcinomem prsní žlázy. Její aplikace významně ovlivnila rozsah onemocnění, operabilitu nádoru a také rozsah vlastního operačního výkonu. Byla příznivě ovlivněna i kvalita života pacientek. Hlavně těch, u kterých mohl být proveden chirurgický konzervační výkon.

Literatura

1. Abrahámová J. Atlas nádorů prsu, Praha: Grada, 2000:326.
2. Bonnadona G, Veronesi U, Brambilla C et al. Primary chemotherapy to avoid mastectomy in tumors with diameters of three centimeters or more. *J Natl Cancer Inst* 1990;82:1539–45.
3. Buzdar AU, Singletary SE, Booser DJ et al. Combined modality treatment of stage III and inflammatory breast cancer, M.D. Anderson cancer center experience. *Surg Oncol Clin N Am* 1995;4:715–34.

4. Fisher B, Brown A, Mamounas E et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer findings from NSABBP - B18. J Clin Oncol 1997;15:2483-93.
5. Gianni L, Baselga J, Eierman W et al. First report of the European Cooperative Trial in Operable breast cancer /ECTO/: effects of primary systemic therapy on local-regional disease. Proc ASCO 2002;21:132.
6. Hortobagyi GN, Bodey GP, Buzdar AU et al. Management of stage III primary breast cancer with primary chemotherapy, surgery and radiation therapy. Cancer 1988;62:2507-16.
7. Klener P. Klinická onkologie. Praha: Galén, 2002:686.
8. Petruželka L, Janků F, Příbylová O. Nové možnosti systémové léčby C 50 - týdenní režimy chemoterapie a biochemoterapie. Acta Chemother 2003;12:62-9.
9. Pockaj BA, Gray JR. Surgical management of locally advanced breast cancer. J Clin Oncol 2004;4:85-91.
10. Wolmark N, Wang J, Mamounas E et al. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project - 18. Cancer Spect 2001;30:96-102.

*MUDr. Pavel Jandík, Ph.D.,
Fakultní nemocnice Hradec Králové, Chirurgická klinika,
500 05 Hradec Králové.
e-mail: PavelJandik@seznam.cz*

Lék. Zpr. LF UK Hradec Králové 2005;50(7-8):269-278

KLINICKO-PATOLOGICKÁ KONFERENCE DNE 25. KVĚTNA 2005

SYSTÉMOVÁ VASKULITIDA U 32LETÉ PACIENTKY S VÝRAZNÝM POSTIŽENÍM KORONÁRNÍCH TEPEN SRDCE

Petra Hájková¹, Marek Ballon², Jiří Horáček³, Zdeněk Nožička¹

Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové a Fakultní nemocnice
Hradec Králové: Fingerlandův ústav patologie¹, I. interní klinika², II. interní klinika³

Souhrn klinického průběhu

32letá pacientka, opakovaně hospitalizovaná na I. interní klinice FN v Hradci Králové.

Anamnéza:

RA: matka - thyreopatie, otec - karcinom prostaty, pozitivní údaj o nádorových onemocněních u vzdálenějších příbuzných, dcera - zemřela v 10 letech (dětská mozková obrna, Wilsonova choroba, Hallerwordenův-Spatzův syndrom).

OA: skolióza, bolesti zad

1989 - anémie chronických chorob, nově diagnostikovaná Hashimotova thyreoiditis

1990 - chronická gastritida, arteriální hypertenze

FA: Letrox

NO: 2/04: týden trvající horečky až 39 st. C, zimnice, třesavka, artralgie a otoky drobných kloubů ruky, otoky kotníků, ranní ztuhlost.

Stav při přijetí: tachykardie 110/min., T 36,9 st. C, břicho palpačně citlivé s maximem v pravém a levém mezogastriu, DK prosáklé pretibiálně a perimaleolárně bilaterálně, bolestivost ramenních, nártních, pravého kyčelního a drobných kloubů ruky, červenofialové zbarvení v průběhu žil HK.

Vyšetření:

FW 96/123..62/111

KO: L 28,2..16,6..8,5, Hb 110..97, MCV 89, T 739..690,MM 2..0, M 4..1, tyč 8..4, N 75..79..58, EO 5..20.
Biochem.: ALT 2,03..0,81..0,21, AST 1,78..0,78..0,3, GMT 5,4..1,44, ALP 9,7..7,8..3,85, ALB 28,9..32,4, PROT 61..73, CRP 264..133..91..40, TSH 7,4.
ELFO: A 40, A1G 10, A2G 21, BG 14, GG 15.
MOC: L 3+, bakt. 1800..115

Imunofluorescence: protilátky proti sliznici žaludku +++, proti štítné žláze +, proti příušní žláze +, antimitochondriální faktor +, ostatní negativní.

Kultivace: 1x Staphylococcus epidermidis + v hemokultuře, jinak opakovaně vše negativní.

Screening hepatitid, sérologie, koagulace, paraprotein - negativní.

Močový sediment (Hamburger)-E 80..45, L 22.

EKG, RTG S+P břicha, nártů, kyčlí a rukou, enteroklýza - negativní.

UZ kyčlí: tekutina bilaterálně

UZ břicha: mírná homogenní hepatomegalie, drobný hemangiom pravého jaterního laloku, cysta pravého ovaria.

CT břicha a pánve: cysta pravého ovaria

Jaterní biopsie: nehojně disperzní nekrózy hepatocytů, minimální steatóza, minimální periportální fibróza.

ORL, oční, neurologické vyšetření: negativní

Gynekologie: cysta pravého ovaria

Scintigrafie se značenými leukocyty: nenalezeno ložisko

Empirická terapie: Augmentin+Gentamicin, poté Maxipime

Průběh hospitalizace: na začátku hospitalizace přetrvávají septické teploty, po změně ATB na Maxipime ústup teplot. Pacientka byla na vlastní žádost propuštěna domů. Po dimisi opět nárůst teplot, artralgie, myalgie, pacientka se rozhodla pokračovat v hospitalizaci.

Trepanobiopsie: cytologické dráždění dřene s mírným posunem doleva a zmnožením eozinofilů, snížení dřenevého železa s poruchou utilizace.

Histologicky: vystupňované reaktivní změny (septická dřeň).

Imunofenotypizace: převažují myeloidní elementy s původem v granulocytární větvi, vykazují posun vyzrávání doleva.

CT hrudníku, TTE+TEE srdce, scinti ledvin, UZ štítné žlázy: negativní

Scinti skeletu: přestavbové změny v páteři, v ramenních a kyčelních kloubech.

MRI jater: hemangiom jater.

MRI lýtkových svalů: difuzní edém

Za života pacientky byla provedena četná bioptická vyšetření.

Jaterní biopsie (měsíc před smrtí): nehojně disperzní nekrózy, minimální steatóza, minimální periportální fibróza.

Biopsie tlustého střeva (17 dní před smrtí): běžný nálezn

Biopsie kostní dřene (16 dní před smrtí): vystupňované reaktivní změny (tzv. septická dřeň)

Žaludeční biopsie (15 dní před smrtí): středně výrazná chronická zánětlivá infiltrace, fokální pozitivita Helicobacter pylori

Biopsie kosterního svalu (7 dní před smrtí): svalová vlákna ojediněle se známkami myolýzy, ostatní nálezy hodnoceny jako projev regenerace, ojedinělé lymfocyty perivaskulárně, nelze interpretovat jako vaskulitidu.

Několik minut po propuštění nevolnost, bolest na hrudi s propagací do levé horní končetiny, volána RLP. Krátce nato srdeční zástava, zahájena KPR.

KARIM:

Elektromechanická disociace, resuscitace, exitus letalis.

Klinické diagnózy

Odeznělý horečnatý stav

Polyartralgie, myalgie, únavnost

Susp. sakroileitida vlevo - v.s.reaktivní

Hemangiom pravého laloku jater

Cysta pravého ovaria

Patologická data

Makroskopický popis pitvy (jen pozitivní nálezy).

Tělo 32leté ženy, výšky 168 cm, váhy 62 kg, normálně vyvinuté kostry, přiměřeného svalstva i výživy.

Srdce váhy 330 g, epikard jemný, lesklý, množství subepikardiálního tuku přiměřené, vena cava superior b.n. Pravá předsíň b.n. Endokard jemný, ouško prázdné, foramen ovale uzavřené. Trojčipá chlopeč jemná s mírnou myxoidní degenerací.

Pravá komora dilatovaná, ústí plicních žil anatomické.

Levá předsíň b.n. Ouško prázdné, mitrální chlopeč b.n.

Myokard levé komory červenohnědý, posteroseptálně jsou patrná drobná prokrvácená ložiska. V hrotu levé komory jsou zřejmá 10 mm velká okrouhlá ložiska světlé barvy. Chlopeč aorty jemná, beze srůstů.

Věnitě tepny nápadně ztlustělé, bělavé barvy s aterosklerózou I. stupně.

Aorta přiměřeně široká s aterosklerózou I. stupně.

Plice (pravá - 830 g, levá - 800 g), plicní tkáň je překrvená, sliznice bronchů mírně překrvená.

Štítná žláza nápadně tuhé konzistence, atrofická, makroskopicky tvořena pouze vazivovou tkání.

Játra váhy 1850 g, na povrchu jater jsou patrné ztlustělé bělavé cévy, stromečkovitě se větví, na řezu játra hnědočervené barvy, normální konzistence. V pravém jaterním laloku nacházíme hemangiom průměru 10 mm s centrální žívou.

Slezina 170 g, průměrně velká, normální konzistence, ve slezině nacházíme dva objemné infarkty žlutočervené barvy.

Nadledviny jsou listkovité.

Histologický nález:

Srdce

- v myokardu levé komory četné myomalacie a fibrózy

- hojící se arteritické změny, ztlustění stěny koronárních tepen, postižení stěny cév v celé tloušťce, zvýšená fibroprodukce, výrazný lymfocytární infiltrát, výrazný smíšený perivaskulární zánětlivý infiltrát

- destičkové tromby v koronárních tepnách postižených vaskulitidou

Aorta - b.n.

Plice - výrazný edém, překrvení, mnohočetné destičkové tromby v periferních větvích plicnice, na plicní tepny bez postižení vaskulitidou

Štítná žláza - těžká fibróza, ložiskové zbytky lymfocytárního infiltrátu, cévy postiženy vaskulitidou

Játra

- vaskulitida výrazného stupně, postižení povrchových cév jater

- dilatované žlučovody

- kavernózní hemangiom prům. 10 mm

Kosterní sval - cévy postiženy vaskulitidou

Kostní dřev - reaktivní změny

Hypofýza - b.n.

Patologické diagnózy

- I. Systémová arteritida, postihující zvláště koronární tepny srdce
Hashimotova thyreoiditis (nutnost farmakologické substituce) - klinický údaj
- II. Stav po prodělané sepsi (dle klinických údajů nejasné etiologie)
Polyartralgie a polymyalgie lýtkových svalů a svalů pletence ramenního
Dilatace pravé komory srdeční
Lehká hypertrofie a výrazná dilatace myokardu levé komory srdce
Prokrvácené ložisko prům. 10 mm v hrotu levé komory srdeční
Šokové plíce (P-830 g, L-800 g)
Hepatomegalie (1850 g)
Kavernózní hemangiom v pravém jaterním laloku průměru 10 mm
- III. Kardiální selhání při postižení koronárních tepen srdce vaskulitidou
- IV. Hemoragická cysta pravého ovaria (průměru 15 mm)
Nepřítomnost aterosklerotických změn

Diskuse

Správné rozpoznání idiopatických cévních zánětů platí trvale za nesnadný diagnostický úkol (1).

Nozologické zařazení každého jednotlivého případu vyžaduje rozbor všech dostupných údajů anamnestických, klinických, laboratorních, rentgenových včetně celotělového screeningu a výsledků histologických - biotických odběrů.

Teprve po zvážení všech uvedených aspektů je možno přistoupit ke klasifikaci individuálního případu.

Rozhodující roli při klasifikaci hraje morfologie (biotická histologie), která přináší přinejmenším tři významné informace.

1. Typ a kalibr poškozených cév.

2. Stupeň rozvoje cévní léze v čase (unifikovaná fáze progresu pro všechna ložiska nebo naopak fázová heterogenita).

3. Výčet postižených a nepostižených orgánů.

Morfologický nález se pro svou standardnost a spolehlivost stal rozhodujícím klasifikačním kritériem takové významnosti, že v případech dosažitelnosti všech tkání a orgánů (při pitvě) se klasifikace obvykle obejde bez dalších laboratorních metod, jako je například vyšetření na protilátku ANCA.

Který z morfologických znaků má jakou klasifikační roli, upřesňují pro arteritidy autoři klasifikačního konsensu americké revmatologické společnosti z roku 1992 (2).

S využitím všech dostupných kritérií bylo v daném případě možno konstatovat, že proces postihuje pouze tepny o kalibru 0,2 až 2 mm, že nekrózy ve stěně tepen mají segmentární uspořádání (nikoliv kontinuální distribuci).

Jizevnaté hojení nekroz a mikroaneuryzmat je v jednotlivých orgánech a i v různých místech téhož orgánu v různém stadiu vývoje, na rozdíl od unifikovaného fázování charakteristického pro mikroskopickou polyangiitidu.

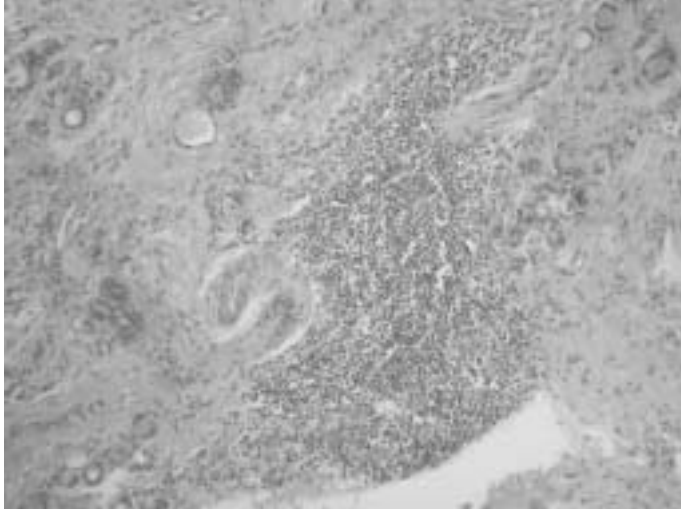
Pro orgánovou distribuci změn je důležité vyšetření plic, u polyangiitidy je plicní kapilaritida v alveolárních septech pravidlem na rozdíl od periarteritidy, u níž je pulmonální řečiště neporušeno.

V našem případě postižení cév vaskulitidou v plicích nenacházíme, hodnotíme proto afekci, v závislosti na zmíněné podmínce, jako polyarteritis (periarteritis) nodosa.

I po tomto zařazení zůstává nevyřešena otázka, co je faktorem působícím lokalizaci procesu v různých orgánech.

V našem případě například není prakticky postižen cévní systém ledvin, jak tomu bývá až u 85 % polyarteritid, naopak je nápadná rozsáhlost postižení koronárních tepen. Nabízí se úvaha o možném ovlivnění chorobného procesu virem A17, působícím tzv. Kawasakiho chorobu, u níž také dochází k zánětlivému postižení koronárních tepen, většinou ale jen v dětském věku.

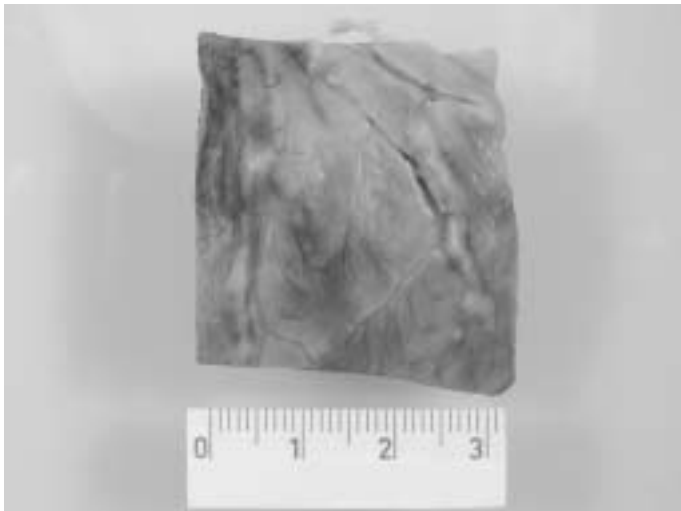
Za povšimnutí stojí i to, že biopsie kosterního svalu provedená zaživa nedala pozitivní výsledek, zatímco z pitevniho materiálu bylo postižení svalových cév jednoznačně prokázáno.



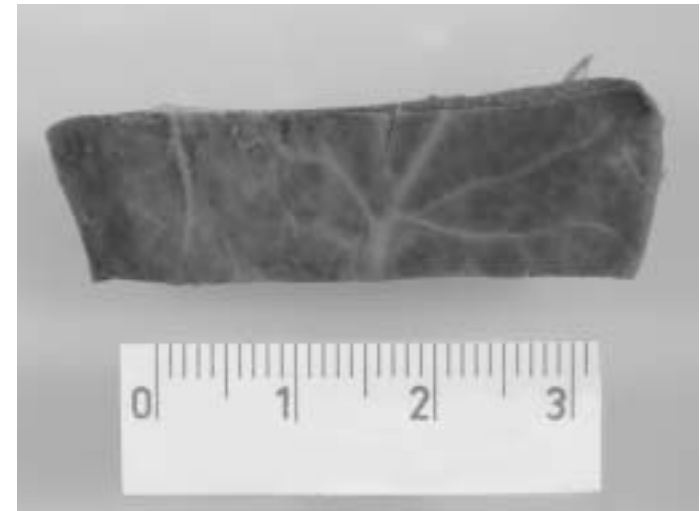
Obr. 1: Reziuum štítné žlázy představované vazivem s atrofickými zbytky foliklů štítné žlázy a s okrsky lymfocytární infiltrace, zvětš. 60x.



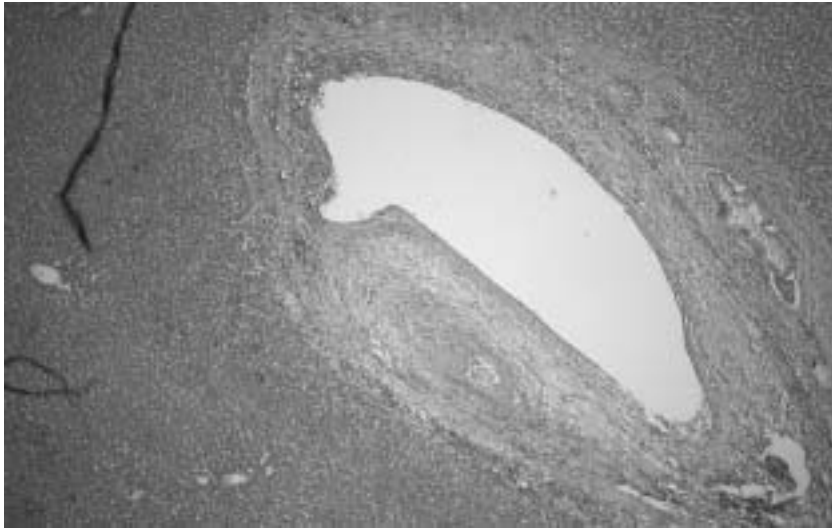
Obr. 3: Koronární tepna průměru 1,4 mm s aneurymaticky přetvořenou fibrinoidní nekrózou ve stěně, zvětš. 40x.



Obr. 2: Subepikardiální uzlíkovitá ztlustění v průběhu koronární artérie (originální velikost).



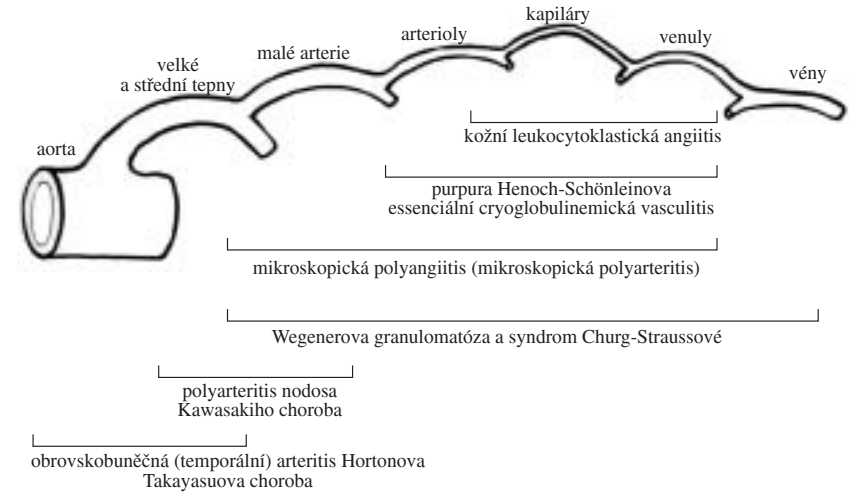
Obr. 4: Pod játrním pouzdrém je souvislé protáhlé ztlustění v průběhu mělce uložené větvičky arteria hepatica (originální velikost).



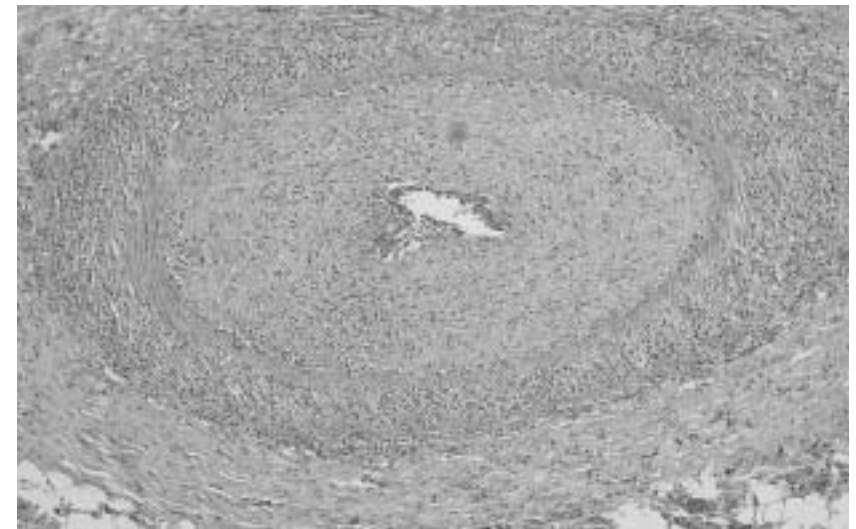
Obr. 5: Portobiliární pole s hojící se arteritidou větve arteria hepatica, zvětš. 40x.



Obr. 6: Detail z předchozího obrazu se změnami na arteria hepatica – organizovaná trombóza a fibrinoidní nekróza.



Obr. 7: Topika arteritických změn u základních typů idiopatických arteritid (modifikováno podle Robinse).



Obr. 8: Kosterní sval z lýtky. Při pitvě zachycený projev arteritidy ve svalovém septu (fibrinoidní nekróza, jizvení, stenóza lumen), zvětš. 60x.

Literatura

1. Hellmich B, Voswinkel J, Aries PM, Gross WL. Primare systemische Vaskulitiden: Wege zur Diagnose. Deutsche Med Wochenschrift 2004;129:1322-7.
2. Jennette J, Andrassy K, Bacon PA et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. Arthritis Rheum 1994;37:187-92.
3. Cotran RS, Kumar V, Collins T. Robbins Pathologic Basis of Disease, 7. vyd. Saunders, 2003.

*MUDr. Petra Hájková,
Fakultní nemocnice Hradec Králové,
Fingerlandův ústav patologie,
500 05 Hradec Králové.
e-mail: hajkopet@fnhk.cz*

Lék. Zpr. LF UK Hradec Králové 2005;50(7-8):279-281

ZE ŽIVOTA FAKULTY

60 LET LÉKAŘSKÉ FAKULTY UK V HRADCI KRÁLOVÉ

Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové si připomíná 60 let svého založení. Co vedlo k založení Lékařské fakulty právě v Hradci Králové? Již před válkou byly snahy založit třetí českou univerzitu nebo alespoň lékařskou akademii, a to právě ve východních Čechách. Zcela mimořádnou zásluhou MUDr. J. Vanického a okresního zastupitelstva v období třicátých let bylo rozhodnutí přijímat na uvolněná místa primářů nemocnice habilitované pracovníky. Již před válkou pracovalo v tehdejší Všeobecné veřejné nemocnici 6 docentů a hradecká nemocnice se svými 9 primariáty byla jednou z nejmodernějších periferních nemocnic. Myšlenka založení hradecké lékařské fakulty se opírala zejména o předválečné působení obětavého organizátora, vědce a vynikajícího chirurga Jana Bedrny a nekompromisního strážce vědeckosti lékařské práce patologa Antonína Fingerlanda. Nedostatek lékařů po válce v důsledku několikaletého uzavření vysokých škol činil požadavek na zřízení dalších lékařských fakult naléhavým.



Foto: Ondřej Šlambora

Jednání docentů Maršálka a Bedrny ještě v průběhu války a poté s rektorem Univerzity Karlovy MUDr. Janem Bělehrádkem vyústila v rychlý sled událostí. Dne 3. července 1945 byl v Hradci Králové vyhotoven zakládací protokol nové lékařské fakulty na základě jednání zástupců města Hradec Králové a primářů doc. Jana Bedrny a doc. Jana Maršálka.

Dne 10. srpna 1945 byla královéhradecká delegace přijata prezidentem republiky dr. Edvardem Benešem, který myšlenku zřízení lékařské fakulty uvítal. 3. září 1945 nastoupil prof. MUDr. Bohuslav Bouček z pověření děkana LF UK v Praze jako zastupující děkan pobočky Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové. Téhož dne se uskutečnil řádný zápis 410 studentů. 23. října byl ve Sbirce zákonů uveřejněn Dekret prezidenta republiky z 13. října 1945 o zřízení pobočky Lékařské fakulty v Hradci Králové. 25. listopadu se pak konalo slavnostní otevření fakulty. 15. dubna 1946 se uskutečnila první promoce.

Děkanát a teoretické ústavy našly své sídlo v budově bývalého sborového velitelství, klinické zázemí tvořila Fakultní nemocnice vzniklá z Nové všeobecné okresní nemocnice. Po vzniku fakulty si v dalších letech léčebný a výukový proces vyžádal výstavbu nových pavilonů, přestaveb a přístaveb. V roce 1947 pozdější akademik Jan Bedrna provedl první úspěšnou operaci vrozené srdeční vady v našem státě ligaturou tepenné dučeje a v roce 1951 zahájil éru komisurotomii na zavřeném srdci a je pokládán za zakladatele československé kardiochirurgie. V roce 1948 prof. J. Procházka začal jako první v našem státě provádět resekce plic a patří k zakladatelům československé hrudní chirurgie.

Snaha profesorského sboru o konečné rozřešení právního postavení pobočky a její přeměnu v samostatnou lékařskou fakultu nedošla naplnění. Vzhledem k eskalaci studené války byla pobočka po sovětském sboru rozkazem prezidenta republiky z 15. srpna 1951 přeměněna na Vojenskou lékařskou akademii (VLA). Škola získala sice větší materiální podporu, na druhé straně vojensko-politické řízení školy s pomocí sovětských poradců však neprospívalo akademickému duchu školy. Nutno však vyzvednout prozíravé vedení tehdejšího náčelníka VLA generálmajora MUDr. Josefa Krčála, který ochránil medicínské zaměření školy před zaměřením čistě vojenským. Studenti a studentky, kteří se nechtěli stát vojenskými lékaři, museli přejít na jiné lékařské fakulty. V roce 1952 MUDr. Rudolf Klen založil tkáňovou ústřednu, první v Evropě a druhou na světě. V roce 1953 prof. Jan Vanýsek poprvé v Československu implantoval oční čočku. Od konce 50. let se v radioterapii používá vysokoenergetické záření (v roce 1958 kobaltová bomba, v roce 1961 první betatron v našem státě).

Ke dni 31. srpna 1958 byla VLA zrušena a dnem 1. září začalo nové období historie fakulty. Došlo k dalšímu rozvoji vědecké a léčebné činnosti. Od roku 1958 prováděl prof. J. Procházka operace s použitím nitrotělního oběhu, pod pozdějším akademikem R. Petrem, zakladatelem první neurochirurgické kliniky v našem státě, dosahuje neurochirurgie světové úrovně, 1961 je provedena první transplantace ledviny v ČSR a celé východní oblasti, v roce 1963 provedli L. Steinhart a J. Endrys transseptální katetrizaci a v r. 1967 J. Erben zavedl chronický intermitentní dialyzační program do všeobecné lékařské péče.

Do tohoto příznivého vývoje zasáhlo rušivé období normalizace v letech 1970–1980. Mnozí učitelé měli zákaz vyučovat a publikovat, čtyři profesori byli zbaveni funkce ve-

doucích kateder, většina docentů přeřazena na místa odborných asistentů nebo vědeckých pracovníků. Postiženo bylo celkem 40 % pracovníků fakulty. Přesto na většině pracovišť tvořivá práce nebyla potlačena. Ortopedie zavedla operační techniku endoprotéz kolenního a kyčelního kloubu. V roce 1978 bylo při urologické klinice zřízeno transplantáčnické centrum. Rozvíjejí se endoskopické metody v diagnostice a terapii. V roce 1972 vzniklo Oddělení klinické hematologie (L. Chrobák) a v roce 1976 Oddělení lékařské genetiky (J. Žižka), v roce 1976 byla provedena první transplantace kostní dřeně s využitím kompatibility v HLA systému.

V souvislosti s událostmi 17. listopadu 1989 studenti na fakultě ustanovili stávkový výbor. Jejich vystoupení vedlo k uskutečnění personálních změn ve vedení Lékařské fakulty i některých klinik.

K nejvýznamnějším událostem po roce 1990 patří vznik první gerontologické a metabolické kliniky u nás (1. 11. 1990), otevření studia všeobecného a zubního lékařství v anglickém jazyce (1992), zavedení postgraduálního studia (1992), otevření bakalářského studia ošetrovatelství (1993). V roce 1992 zavedena metoda TIPS v léčbě portální hypertenze (P. Hůlek, A. Krajina) a případně v kombinaci s brachyterapií. V roce 1995 vznikl Ústav klinické biochemie a diagnostiky a v roce 2000 Osteocentrum (V. Palička). V roce 1996 zavedla II. interní klinika léčebné LDL-aférezý; dosud bylo provedeno 1200 aferéz. V roce 1997 byl otevřen Onkologický pavilon profesora Jana Baštecského, ve kterém jsou umístěny onkologie a radioterapie, Oddělení klinické hematologie a Oddělení nukleární medicíny, a v roce 2004 byl zahájen provoz v Pavilonu interních oborů, vyznamenaném titulem Stavba roku 2005. V roce 2005 prof. Rozsival úspěšně transplantoval umělou oční rohovku.

Do současné doby studium na Lékařské fakultě ukončilo celkem 7253 lékařů všeobecného lékařství, 1109 stomatologů a 328 bakalářů a v anglickém jazyce 118 lékařů všeobecného lékařství a 27 stomatologů.

Přes velmi složitá údobí, kterými naše fakulta procházela, dosáhla v oblasti vědecké i léčebné, a to nejen z hlediska celostátního, ale v některých případech i evropského a celosvětového, prioritních výsledků.

Pedagogická a výzkumná činnost Lékařské fakulty by byla nemyslitelná bez úzké a účinné spolupráce s Fakultní nemocnicí, která se datuje od roku 1990, kdy se stal ředitelem MUDr. Ivan Drašner. Její současný ředitel doc. MUDr. Leoš Heger, CSc. jako člen kolegia Lékařské fakulty tuto práci účinně podporuje a rozvíjí.

Doplňující prameny:

Panoušek V.: Proč právě Hradec Králové? a První kroky královéhradecké Lékařské fakulty v: Chrobák L. a kol.: Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové, Nakladatelství ATD 1995, str. 24–35 a 34–50.

Pišáilová L.: Padesát let Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové, Suppl. Sbor. věd. prací LF UK Hradec Králové, 1995, 38 (1): s. 5–19.

Přetištěno z časopisu Scan 2005;15(4–5), str. 1–2 se souhlasem redakce SCANu.

Prof. MUDr. Ladislav Chrobák, CSc.

Prof. MUDr. Josef Špaček, DrSc.

ZE ŽIVOTA FAKULTY

IX. HRADECKÉ GASTROENTEROLOGICKÉ DNY

Ve dnech 18.-19. března 2005 se uskutečnily tradiční, již IX. hradecké gastroenterologické dny. Pořadatelé byly stejně jako v minulých letech Lékařská fakulta UK v Hradci Králové, Fakultní nemocnice v Hradci Králové, Subkatedra gastroenterologie IPVZ v Praze ve spolupráci s Ústavem všeobecného lékařství I. LF UK v Praze. Letošní gastroenterologické dny byly navíc uspořádány i v rámci probíhajících oslav 60. výročí založení Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové. Záštitu nad celou akcí převzal hejtman Královéhradeckého kraje Ing. Pavel Bradík. Stejně jako v předchozích letech technické zázemí a organizační zajištění bezchybně zajistila společnost BOS.org z Ústí nad Labem.

Hradeckých gastroenterologických dnů se letos zúčastnilo více než 250 osob z celé republiky. Organizačnímu výboru se podařilo i v letošním roce sestavit velmi atraktivní program přednášek předních odborníků z Čech, Moravy a Slezska. Stejně jako v předchozích letech byly hradecké dny oficiální akcí postgraduálního vzdělávání České lékařské komory. Nyní dostáváte do rukou teze přednášek. Umožní udělat si jasnější představu o programu, budeme ale samozřejmě rádi, pokud čtenářům přinese i nové aktuální odborné informace.

*prof. MUDr. Jan Bureš, CSc.
předseda programového a organizačního výboru
IX. hradeckých gastroenterologických dnů*

Vydání tohoto čísla bylo podpořeno z výzkumného záměru MZO 00179906.

Barrettův jícen. Výskyt a komplikace onemocnění v období 1994–2004

M. Al-Tashi, J. Bureš, S. Rejchrt, M. Kopáčová, Z. Papík, M. Široký, R. Repák, J. Nožička, V. Tyčová, K. Dědič, F. Langr, T. Douša, B. Kupková, T. Fejfar, I. Tachecí, L. Slezák, P. Hůlek

II. interní klinika LF UK a FN Hradec Králové

Barrettův jícen je sám o sobě jednou z komplikací refluxní choroby jícnu a pro svou nejobávanější komplikaci, adenokarcinom distálního jícnu (*vznikne zhruba v 8–10 % případů Barrettova jícnu*), se stal jedním z nejdiskutovanějších témat gastroenterologie. Prevalence Barrettova jícnu se udává mezi 1–10 % déletrvajících (déle než 15 let) refluxní choroby jícnu. Barrettův jícen je předmětem jedné naší studie, která má mimo jiné za cíl zjistit jeho prevalenci v materiálu pracoviště za posledních 10 let.

Sestava nemocných: V období od září 1994 do září 2004 bude na 2. interní klinice Fakultní nemocnice v Hradci Králové provedeno 17405 gastroscopii. V tomto souboru byly sledovány následující parametry: přítomnost Barrettovy sliznice, věk a pohlaví pacientů, délka segmentu BJ, komplikace (vřed v BJ a krvácení z něj, dysplazie a adenokarcinom). Byla zjišťována souvislost se subjektivními údaji pacientů a byla posuzována role dalších faktorů (nález axiální hiátové hernie, infekce *Helicobacter pylori*, údaj kouření, medikace nesteroidními antiflogistiky) v rozvoji komplikací. Za potvrzený Barrettův jícen jsme považovali nález endoskopicky rozpoznáný a histologicky potvrzený, zatímco za suspektní je považován endoskopicky charakteristický nález (jazyky kypré růžové sliznice vybiňující proximálně do bílé sliznice jícnu, mnohdy s drobnými ostrůvky bílé sliznice jícnu), který však nebyl histologicky potvrzen. Za dlouhý segment BJ byla považována sliznice delší než 3 cm a za krátký segment kratší než 3 cm, 5milimetrová délka byla vybrána jako limitní pro obtížnost rozlišení tak zvaných ultrakrátkých segmentů.

Výsledky: Z uvedeného celkového počtu endoskopických vyšetření byl Barrettův jícen nebo podezření na něj zjištěno u 509 nemocných, ve věku 19–93 let; 338 mužů (66 %) a 171 žen (34 %), poměr muži:ženy je tedy 2:1; 278 (55 %) potvrzených BJ a 231 (45 %) suspektních BJ. Dlouhý segment BJ byl nalezen v 60 případech, 54 z nich bylo potvrzeno endoskopicky a histologicky a 6 pouze endoskopicky. Krátký segment BJ byl nalezen u 449 případů, z nichž 223 případů bylo potvrzeno endoskopicky a histologicky a 226 jen endoskopicky. Rozložení do věkových skupin bylo následující:

1. věková skupina (19–40 let) 74 pacientů
2. věková skupina (41–60 let) 206 pacientů
3. věková skupina (61–93 let) 229 pacientů

BJ byl komplikován: Barrettovým vředem v 16 případech (3 %), pouze 1 ve skupině se suspektním BJ, 5 žen a 11 mužů. Krvácením v 5 případech (1 %). Lehkou dysplazií ve 26 případech (5 %). Těžkou dysplazií v 7 případech (1,4 %) a adenokarcinomem v 21 případech (4 %), 5 z nich bylo se suspektním BJ, 6 s krátkým segmentem BJ.

Komplikace se vyskytly nejčastěji ve třetí věkové skupině (61–93 let). První věková skupina (19–40 let) byla komplikacemi postižena nejméně. Byl zkoumán vztah axiální hiátové hernie, přítomnosti infekce *Helicobacter pylori* a komplikací Barrettova jícnu.

Vzhledem ke všem komplikacím se jedná o vztah nezávislý ($p > 0,01$). Zvláštní pozornost byla věnována vztahu počtu odebraných biopsií a histologicky potvrzenou diagnózou Barrettova jícnu. U histologicky potvrzeného Barrettova jícnu bylo odebráno v průměru 5,5 biopsií (medián 5,5), u suspektního Barrettova jícnu to bylo v průměru 2,5 biopsií (medián 2,5). Byla testována hypotéza nezávislosti klasifikací proti alternativě, že počet bioptických vzorků ovlivňuje výsledek histopatologického vyšetření. Vzhledem k hodnotě $p < 0,01$ potvrzena statistická závislost.

Diskuse: Barrettův jícen je významným zdravotnickým problémem. Je prekancerózou u pacientů s refluxní chorobou jícnu trvající déle než 15 let. Předpokládá se, že při 10% prevalenci refluxní choroby jícnu je vznikem adenokarcinomu jícnu ohroženo až 10 % nemocných s refluxní chorobou, tedy až 1 % populace. Odhaduje se, že přibližně 75 % adenokarcinomů jícnu pochází z BJ, který je delší než 2–3 cm a zbylých 25 % z BJ s krátkým segmentem (24).

Prevalence Barrettova jícnu v České republice není známa. V naší retrospektivní analýze jsme Barrettův jícen nebo podezření na něj zjistili u 2,9 % z celkového počtu 17405 gastroscopicky vyšetřených osob v průběhu uplynulých 10 let. Literární údaje o prevalenci Barrettova jícnu se značně liší nejen geograficky, ale také z důvodu odlišné metodiky výběru pacientů a způsobu jejich vyšetřování. Například ve finské endoskopické studii byla zjištěna prevalence Barrettova jícnu 2,5 %, v Itálii 7,8 %, v Kanadě 6,3 % a v USA podle jedné ze studií dokonce 25 % (ze 119 vyšetřených asymptomatických vteranů nad 50 let).

Ve shodě s jinými pracemi je v naší studii výskyt Barrettova jícnu i jeho komplikací vyšší ve pozdějším věku. Pro správné rozpoznání Barrettova jícnu je rozhodující endoskopické vyšetření. V naší sestavě pacientů nebyl významný rozdíl ve výskytu komplikací (včetně adenokarcinomu) u osob, u kterých byl Barrettův jícen potvrzen histologicky, a u pacientů, u kterých byla suspekce vyslovena na základě endoskopie, ale nebyla ověřena histologicky. Inkompletní intestinální metaplasie nemusí být v Barrettově jícnu difúzní, a nemusí proto být v některých bioptických vzorcích zachycena (hlavně u krátkých a „ultrakrátkých segmentů“). S vyšším počtem odebraných bioptických vzorků však stoupá pravděpodobnost pozitivního histologického průkazu Barrettova jícnu. V naší sestavě nález axiální hiátové hernie nepředstavoval statisticky významně vyšší riziko pro rozvoj dysplazie a pro následný vznik adenokarcinomu (jako komplikace Barrettova jícnu), jak je tomu podle jiných studií.

Závěr: Pro rozpoznání Barrettova jícnu je rozhodující ezofagoskopické vyšetření zkušeným endoskopistou. Frekvence závažných komplikací (vřed, dysplazie, adenokarcinom jícnu a krvácení) se v naší sestavě výrazně nelišila ve skupině Barrettova jícnu potvrzeného histologicky ve srovnání se skupinou pacientů se suspektním Barrettovým jícnem (na základě endoskopie), který však nebyl histologicky verifikován. Pravděpodobnost histologického potvrzení Barrettova jícnu se zvyšuje se stoupajícím počtem odebraných bioptických vzorků. Avšak i nemocné se suspektním Barrettovým jícnem (na základě charakteristické endoskopie) je třeba dispenzarizovat a pravidelně endoskopicky kontrolovat, protože jsou také ohroženi vznikem komplikujícího adenokarcinomu.

Projekt vznikl v rámci řešení výzkumného záměru MZO 00179906.

Gastropatie z nesteroidních antiflogistik z pohledu gastroenterologa

J. Bureš

II. interní klinika LF UK a FN, Hradec Králové

Nesteroidní antiflogistika (NSA, NSAIDs – non-steroidal anti-inflammatory drugs, nesteroidní antirevmatika) jsou celosvětově nejčastěji předepisovanými léky vůbec. Odhaduje se, že soustavně je léčeno 40 miliónů nemocných, intermitentně až 800 miliónů osob. V USA dosahují roční výdaje za NSA 6 miliard dolarů. Náklady na léčbu komplikací z NSA jsou 2 miliardy dolarů ročně (u revmatoidní artritidy až polovinu nákladů na terapii tvoří náklady na léčbu komplikací). Až u 30 % nemocných musí být léčba NSA přerušena pro vedlejší účinky této terapie. Přitom však podle některých studií nebyla preskripce NSA nezbytná ve více než 41 % návštěv pacientů u lékaře. Zatímco jako „optimální“ byla léčba NSA hodnocena u 58 % analyzovaných nemocných, „optimální“ terapie vedlejších účinků NSA na trávicí trakt pouze u 12 % pacientů (News EULAR 2001; ChiroWeb.com, 2001). Použití NSA, terapie a prevence vedlejších účinků NSA jsou tedy závažným problémem nejen medicínským, ale i farmakoekonomickým. Stále větší pozornost je věnována kvalitě života nemocných (v hodnocení proti sobě stojící benefit a rizika léčby NSA). Velmi důležitá je také informovanost nemocných; podle francouzských průzkumů (v roce 2003) 1/4–1/2 pacientů léčených NSA nebyla svými praktickými lékaři informována o riziku vedlejších účinků této terapie.

Mezi nejčastější vedlejší účinky léčby nesteroidními antiflogistiky patří gastrointestinální toxicita. Tyto nežádoucí účinky mohou tvořit velmi široké spektrum od nezávažných (dyspepsie) až po smrtící (krvácení, perforace). V USA a v Kanadě proběhla rozsáhlá prospektivní studie ARAMIS (Arthritis, Rheumatism, and Aging Medical Information System), která v průběhu tří dekad sledovala v 17 centrech USA a Kanady více než 36000 pacientů s revmatologickými chorobami. V průměru 10–12 % nemocných mělo dyspepsii v průběhu léčby NSA. Z celkového počtu léčených bylo ročně hospitalizováno pro závažné vedlejší účinky na trávicí trakt 1,3 % nemocných s revmatoidní artritidou a 0,7 % pacientů s osteoartrózou. Relativní riziko gastrointestinální komplikace terapie NSA vyžadující hospitalizaci bylo 2,5krát vyšší pro osteoartrózu a 7krát vyšší pro revmatoidní artritidu (ve srovnání se všeobecnou populací). Relativní riziko úmrtí bylo podle studie ARAMIS 4krát vyšší. Ročně na gastroenterologické komplikace terapie NSA zemřelo 2 ‰ osob s revmatoidní artritidou a 1 ‰ pacientů s osteoartrózou. Rozdíl mezi oběma nemocemi vyplývá především z rozdílné závažnosti obou chorob (u revmatoidní artritidy jsou dávky NSA zpravidla vyšší, častěji jsou současně podávány glukokortikosteroidy). Rizikovými faktory pro gastroenterologické komplikace léčby NSA byly vyšší věk (nad 60 let), současná terapie glukokortikoidy, dávka NSA, invalidita nemocných a dřívější vedlejší účinek NSA v anamnéze. Podle jiných studií jsou dalšími rizikovými faktory současná léčba antikoagulancii, doprovodné choroby (jater, srdce), alkoholismus, kouření, malnutrice, genetická predispozice, současná léčba různými NSA a/nebo aspirinem, délka terapie (do 3 měsíců, a to i při malé dávce) a individuální typ NSA. Současná přítomnost více rizikových faktorů aktuální riziko zvyšuje.

NSA mohou poškodit (a často poškozují) kteroukoliv část gastrointestinálního traktu. Toxické účinky NSA na žaludek patří mezi nejčastější a nejzávažnější. Z hlediska

gastroenterologa to je problematika velmi aktuální, důležitá, ale i složitá. Dyspepsii má v důsledku léčby NSA až 60 % nemocných. U poloviny těchto osob však není zjištěn žádný endoskopický korelát. Naproti tomu jsou-li endoskopicky vyšetřeni pacienti dlouhodobě léčení nesteroidními antiflogistiky, kteří jsou bez subjektivních dyspeptických potíží, až u 40 % se zjistí známky gastropatie z NSA. Až 85 % endoskopicky zjištěných ulcerací zůstává klinicky asymptomatických. Fatální komplikace (krvácení, perforace) tak může být prvním projevem gastropatie z NSA.

Samostatnou problematiku tvoří otázka infekce *Helicobacter pylori* (Hp). Eradikace Hp snižuje incidenci peptického vředu gastroduodena, je-li provedena před zahájením léčby NSA. Pouhá eradikace však není plně účinnou prevencí závažných komplikací u vysoce rizikových osob léčených NSA. U osob chronicky užívajících NSA a léčených inhibitory protonové pumpy eradikace Hp neurychlí zhojení vředu. Přes zcela protichůdné literární údaje v minulosti je dnes infekce Hp považována za samostatný faktor zvyšující až 5krát riziko vzniku peptické ulcerace u osob léčených NSA. Proto je eradikace Hp v těchto případech indikována. Toto doporučení podporují i poslední experimentální práce.

Neexistuje žádná zcela spolehlivá profylaxe ani plně účinná léčba gastropatie z NSA. Hlavními léky v primární a sekundární prevenci a v terapii komplikací jsou inhibitory protonové pumpy a analoga prostaglandinů. Ostatní léky mají menší nebo doplňkový význam. Pentoxifyllin se může uplatnit jednak svým reologickým účinkem na porušenou mikrocirkulaci, a především jako látka inhibující lokální produkci tumor-nekrotizujícího faktoru alfa.

V USA počet hospitalizací pro závažné gastrointestinální komplikace léčby nesteroidními antiflogistiky trvale stoupal až do roku 1992 (v roce 1981 bylo pro závažnou komplikaci hospitalizováno 0,6 % pacientů soustavně léčených NSA, v roce 1992 1,5 %). Podle výsledků rozsáhlé dlouhodobé studie více než 5500 pacientů s revmatoidní artritidou od roku 1992 do roku 2000 kleslo riziko závažné gastropatie z NSA o 67 %. K počtu komplikací poklesu došlo díky nižším dávkám NSA (24 %), léčbě inhibitory protonové pumpy (18 %) a zavedení NSA s nižší gastrointestinální toxicitou (14 %).

Pro další snižování gastrointestinálních komplikací léčby nesteroidními antiflogistiky jsou velmi důležitými body pro následující období těsná kooperace praktického lékaře a dalších odborníků předepisujících NSA (revmatolog, ortoped, traumatolog, fyziatr) s gastroenterologem, informovanost nemocných, individualizace léčby, farmakologická prevence a terapie toxických účinků NSA a zavádění nových NSA s nižší toxicitou vůči gastrointestinálnímu traktu.

Literatura

1. Becker JC, Domschke W, Pohl T. Current approaches to prevent NSAID-induced gastropathy – COX selectivity and beyond. *Br J Clin Pharmacol* 2004;58:587–600.
2. Dubois RW, Melmed GY, Henning JM, Laine L. Guidelines for the appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs, cyclo-oxygenase-2-specific inhibitors and proton pump inhibitors in patients requiring chronic inflammatory therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:197–208.
3. Fries JF, Murtagh KN, Bennett M, Zatarain E, Lingala B, Bruce B. The rise and decline of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastropathy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:2433–40.
4. García Rodríguez LA, Hernández-Díaz S. Risk of uncomplicated peptic ulcer among users of aspirin and non-aspirin nosteroidal antiinflammatory drugs. *Am J Epidemiol* 2004;159:23–31.

5. Goldstein JL. Challenges in managing NSAID-associated gastrointestinal tract injury. *Digestion* 2004; 69(Suppl 1):25-33.
6. Hawkey CJ. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: who should receive prophylaxis? *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20(Suppl 2):59-64.
7. Chan FK, Graham DY. Review article: prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug gastrointestinal complications - review and recommendations based on risk assessment. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:1051-61.
8. Chang CC, Chen SH, Lien GS et al. Eradication of *Helicobacter pylori* significantly reduced gastric damage in nonsteroidal anti-inflammatory drug-treated Mongolian gerbils. *World J Gastroenterol* 2005;11:104-8.
9. Kimmey MB, Lanas A. Review article: appropriate use of proton pump inhibitors with traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs and COX-2 selective inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19(Suppl 1):60-5.
10. Lain L. Proton pump inhibitors co-therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs - nice or necessary? *Rev Gastroenterol Disord* 2004;4(Suppl 4):S33-S41.
11. Malfertheiner P et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection - The Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:167-80.

Další rozsáhlá literatura u autora.

Práce byla podpořena z výzkumného záměru MZO 00179906.

E-mail: bures@lfhk.cuni.cz

Endoskopický obraz celiakie

J. Bureš, S. Rejchrt, M. Kopáčová, M. Široký, I. Tachecí, Z. Papík

II. interní klinika LF UK a FN, Hradec Králové

Digestivní endoskopie není zpravidla u celiakie diagnostickou metodou první řady. Nicméně znalost endoskopických obrazů je velmi důležitá pro správné rozpoznání klinicky němých nebo oligosymptomatických případů celiakální sprue a pro následnou dispenzarizaci nemocných či diagnostiku komplikací celiakie.

Endoskopický obraz celiakie zahrnuje redukci počtu (nebo ztrátu) příčných řas sliznice tenkého střeva, mozaikový vzhled, vroubkování či rýhování sliznice. V duodenu může být patrná abnormální cévní kresba a nodulární reliéf. Endoskopické změny jsou nejvíce vyjádřeny v jejunu, méně v ileu. U většiny pacientů je charakteristický endoskopický obraz patrný i v duodenu. V některých případech však je v duodenu nález nespecifický anebo jsou přítomny jen nepřímé známky (abnormální cévní kresba a nodulární reliéf), a teprve po překonání duodenojejunální flexury se objeví charakteristický endoskopický obraz celiakální sprue.

V případě nejasného nativního endoskopického obrazu může být prospěšné imersní zobrazení (vynikne chybění klků) a/nebo chromoendoskopie (zvýrazní se mozaikový reliéf atrofické sliznice).

Při vyšetřování osob se sideropenickou anémií byla celiakie endoskopicky diagnostikována u 2-9 % pacientů. Při rutinní gastroskopii (z jiné indikace) byla celiakální sprue nově diagnostikována u 0,5-5 % pacientů. Tyto údaje zdůrazňují význam aktivního pátrání pro charakteristických endoskopických znacích celiakie.

Enteroskopie, endoskopické vyšetření tenkého střeva, je důležitá zejména při diagnostice komplikací celiakie, především refrakterní sprue, ulcerózní jejunoleitidy a T-buňčného lymfomu.

V literatuře byly nedávno uveřejněny také první zprávy o využití kapslové endoskopie v diagnostice celiakie a v rozpoznání komplikací tohoto onemocnění.

Literatura

1. Brocchi E, Corazza GR, Caletti G, Treggiari EA, Barbara L, Gasbarrini G. Endoscopic demonstration of loss of duodenal folds in the diagnosis of celiac disease. *N Engl J Med* 1988;319:741-4.
2. Bureš J, Rejchrt S et al. Small Bowel Investigation & Atlas of Enteroscopy. Praha: Grada Publishing, 2000: 480.
3. Corazza GR, Brocchi E, Caletti G, Gasbarrini G. Loss of duodenal folds allows diagnosis of unsuspected celiac disease. *Gut* 1990;31:1080-1.
4. Cellier C, Cuillerier E, Patey-Mariaud de Serre Netal. Push enteroscopy in celiac sprue and refractory sprue. *Gastrointest Endosc* 1999;50:613-7.
5. Eliakim R. Wireless capsule video endoscopy: three years of experience. *World J Gastroenterol* 2004; 10:1238-9.
6. Green PH, Shane E, Rotterdam H, Forde KA, Grossbard L. Significance of unsuspected celiac disease detected at endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2000;51:60-5.
7. Jabbari M, Wild G, Goresky CA et al. Scalloped valvulae conniventes: an endoscopic marker of celiac sprue. *Gastroenterology* 1988;95:1518-22.
8. Niveloni S, Fiorini A, Dezi R et al. Usefulness of videoduodenoscopy and vital dye staining as indicators of mucosal atrophy of celiac disease: assessment of interobserver agreement. *Gastrointest Endosc* 1998; 47:223-9.
9. Olds G, McLoughlin R, O'Morian C, Sivak MV Jr. Celiac disease for the endoscopist. *Gastrointest Endosc* 2002;56:407-15.
10. Petroniene R, Dubcenco E, Baker JP et al. Given capsule endoscopy in celiac disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2004;14:115-27.
11. Ravelli AM, Tobanelli P, Minelli L, Villanacci V, Cestari R. Endoscopic features of celiac disease in children. *Gastrointest Endosc* 2001;54:736-42.
12. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM, Gigliobianco A. Endoscopic features of celiac disease in adults and their correlation with age, histological damage, and clinical form of the disease. *Endoscopy* 2002;34:787-92.

Další rozsáhlá literatura u autorů.

E-mail: bures@lfhk.cuni.cz

Kovové stenty v trávicím traktu - indikace, komplikace

J. Černoch

Chirurgická klinika, FNŠP Ostrava

Při určitém zjednodušení můžeme říci, že trávicí trakt je dutá trubice, kterou na jednom konci přijímáme potravu a na druhém vylučujeme nepotřebné zbytky. Transport obsahu patří k základním schopnostem tohoto systému. Při vzniku mechanické překážky v trávicím traktu můžeme tuto funkci částečně obnovit zavedením kovového stentu. Proto je hlavní indikací k zavedení porucha pasáže potravy - tráveniny - žluči - stolice vzniklá na podkladě nádorové stenózy. Pokud je porucha pasáže způsobena poruchou motorické činnosti trávicí trubice, je zavedení stentu kontraindikováno. Kovové stenty potažené nejčastěji polyetylenovou fólií rozšířily indikace i na obturace vnitřního otvoru píštělí trávicího traktu a některé zánětlivé stenózy. V tomto případě je protéza zaváděna na časově omezenou dobu a později vytažena. Kovové stenty jsou zaváděny také do žlučovýchodů a do jaterního parenchymu jako spojka mezi portálními řečištěm a jaterními žilami při portální hypertenzi.

Zavedení kovového stentu do jícnu je spojeno s největšími zkušenostmi. Indikací je nádorová stenóza, kterou lze před zavedením stentu dilatovat na průměr zaváděcího systému (10 mm), která je lokalizovaná v dostatečné vzdálenosti od krikofaryngeálního svěrače (18–20 cm od řezáků – měřeno endoskopem), aborálně těsně nad kardií (35–40 cm). Stenózy lokalizované blíže řezáků či v kardií a horní části žaludku nejsou vhodné k zavedení stentu. V prvním případě hrozí obturace trachey, odynofagie a těžká dysfagie, ve druhém případě vycestování protézy do žaludku. Další indikací je tracheo-efozofageální či ezofagobronchiální píštěl. V poslední době jsou činěny pokusy se zaváděním potažených kovových protéz při zánětlivých stenózách, perforačních poraněních jícnu kontraindikovaných k chirurgické terapii. Zavedení je časově omezené, protézu po vyhojení extrahujeme. K dalším kontraindikacím patří nádorové onemocnění jícnu, které se neprojevuje dostatečně těsnou stenózou, ischemie jícnu, paraefozofageální absces, významná koagulopatie, alergická reakce na komponenty stentu. Komplikace vznikají při zavádění, při chybné indikaci, špatné poloze, špatně zvolené délce stentu, špatné technice zavedení (bolest, perforace), chybné volbě typu stentu. Ale také později po zavedení – vycestování (udušení), zalomení, dekubitus-krvácení, obturace jidlem, nádorem, granulacemi, hyperplazií. Dále trvalá bolest, některé dysfagie, reflux.

Kovové stenty enterální jsou indikovány při těsných tumorózních obstrukcích pyloru – duodena a tenkého střeva, které jsou v dosahu endoskopu, případně jsou zaváděny peroperačně. Komplikace jsou totožné s komplikacemi při zavedení protézy do jícnu. Při zavedení stentu do duodena je nutné drénovat také žlučové cesty.

Indikací k zavedení kovového stentu do žlučovýchů je nádorová stenóza obou hlavních větví hepatiků a hepatocholedochu. Při zánětlivých stenózách se zavádějí kovové stenty jen zcela výjimečně. Komplikace vznikají podobné jako v předchozích případech. Nejčastější je obstrukce žlučovým blátem, nádorem nebo mukózní hyperplazií s následnou cholangitidou a vznikem ikteru. Extrakce stentu většinou není možná.

Indikace k zavedení kovového stentu do tlustého střeva a rekta vzniká při nálezu inoperabilního nádoru s těsnou stenózou, která hrozí vznikem náhlé střevní neprůchodnosti. Ke kontraindikacím patří operabilita nádoru, střevní ischemie či perforace, peritonitida, meziklčkový absces, koagulopatie, větší ascites, alergická reakce na komponenty protézy. Komplikace jsou shodné s předchozími. Častější je perforace a krvácení.

Prospektivní multicentrická studie endoskopické terapie akutní biliární pankreatitidy versus akutní cholangitidy

P. Dítě¹, Z. Papík², I. Novotný¹, M. Kunovská¹, B. Kianička³, M. Zavoral⁴, P. Piskáč⁵, H. Münzová¹, V. Zboril¹

Interní gastroenterologická klinika FN Brno¹; II. interní klinika LF UK a FN UK Hradec Králové²; Endoskopické oddělení FN u sv. Anny Brno³; II. interní oddělení ÚVN Praha⁴; II. chirurgická klinika FN u sv. Anny Brno⁵

Endoskopická terapie akutní biliární pankreatitidy je obecně přijatou metodou.

V literatuře jsou hodnoceny čtyři prospektivní a randomizované studie, z nichž tři prokazují jasný benefit terapie u nemocných s těžkou formou akutní biliární pankreati-

tidy. Jsou to studie publikované Neoptolemem a Fanem (1,2). Třetí studie byla opakovaně prezentována na významných světových akcích, publikována byla pouze ve formě abstraktu – přesto se tato studie Nowaka a kol. (3) vyznačuje nejvyšším počtem léčených osob. Jako jediná ze tří uváděných studií prokazuje benefit endoskopické terapie akutní biliární pankreatitidy i u osob s lehkou formou nemoci. Tato skutečnost je ovšem předmětem námitek, neboť naprostá většina lehkých forem se hojí bez nutnosti použít akutně invazivní přístup. Pro všechny tyto studie však platí, že prokazují, kromě benefitu terapie, i bezpečnost léčby.

Oproti těmto studiím v podstatě negativní výsledky přináší studie Fölschova a spol. (4). Práce má řadu významných odlišností oproti designe výše uvedených studií, např. vyloučení nemocných s ikterem, studie je multicentrická. Přitom počty osob, které zařadila do Fölschovy studie spolupracující centra, byl významně odlišný, např. jedno z center zařadilo pouze 2 nemocné. Tím se nutně naskytá otázka technické zdatnosti na studii spolupracujících center, doby, po kterou na takovém pracovišti např. trval vlastní výkon, počet kanulací Vaterovy papily a další otázky. Závěr studie vyzněl kromě jiného ve vyjádření pochybnosti, zda opravdu u nemocných s akutní biliární pankreatitidou léčíme tuto chorobu, zda neléčíme pouze akutní cholangitidu, která nepochybně v části osob s akutní biliární pankreatitidou je současně přítomna.

Toto byl hlavní motiv námi provedené prospektivní multicentrická studie, která hodnotila efekt endoskopické terapie u skupiny osob s jistou akutní pankreatitidou nebo s jistou akutní cholangitidou bez těžké akutní pankreatitidy.

Zařazeno, dle vstupních kritérií, bylo 95 osob s akutní biliární pankreatitidou – těžká forma – a 76 osob s akutní cholangitidou.

Průměrný věk ve skupině s akutní cholangitidou byl vyšší – 68,1 let než u osob s akutní biliární pankreatitidou – 53,4 let.

Závěr: Endoskopická terapie akutní biliární pankreatitidy a akutní cholangitidy je metodou bezpečnou a efektivní. Při léčbě akutní biliární pankreatitidy jistě nejde pouze o léčbu akutní cholangitidy. Z tabulky jsou zřejmé i některé odlišnosti, z nichž nezanebatelným je rozdílný počet kanulací u stavů a především interval, během kterého byla endoskopická léčba obou onemocnění provedena. Tento nálezní potvrzuje, že se jedná o dva rozdílné stavy, a to především pokud jde o časový faktor vývoje nemoci, s nutností provedení výkonu.

Literatura

1. Neoptolemos JP, Carr-Locke DL, London NJ et al. Controlled trial of urgent endoscopic sphincterotomy versus conservative treatment for acute pancreatitis due to gall stones. *Lancet* 1988;ii:979–83.
2. Fan ST, Lai ECS, Mok EPT et al. Early treatment of acute biliary pancreatitis by endoscopic papillotomy. *N Engl J Med* 1993;328:228–32.
3. Nowak A, Nowkowska-Dulawa E, Marek TA, Rybicka J. Final results of the prospective, randomised, controlled study on endoscopic sphincterotomy versus conventional management in acute biliary pancreatitis. *Gastroenterology* 1995;108:A380 (abstract).
4. Fölsch UR, Nitsche R, Udtke R et al and the German Study Group on Acute Biliary Pancreatitis. Early ERCP and papillotomy compared with conservative treatment for acute biliary pancreatitis. *N Engl J Med* 1997;336:237–42.

E-mail: pdite@fnbrno.cz

Detekce recidivy nádorového onemocnění trávicího traktu u pacientů s elevací sérové hladiny karcinoembryonálního antigenu pomocí imunoscintigrafie s CEA-Scanem®

J. Doležal

Oddělení nukleární medicíny LF UK a FN, Hradec Králové

Úvod: Monoklonální protilátka (Mab) arcitumomab je obsažena v kitu CEA-Scan® a váže se na karcinoembryonální antigen (CEA). Arcitumomab je spojen s diagnostickým radionuklidem ^{99m}Tc. Používá se především k zobrazení karcinomu tlustého střeva, konečníku a dalších CEA-pozitivních solidních nádorů.

Metoda a materiál: 65letý pacient s karcinomem rektosigmoidu (T3, M1, N0) předoperačně podstoupil radioterapii (20 Gy) a následně paliativní kolostomii pro inoperabilitu procesu. Poté následovalo dokončení ozáření do dávky 55 Gy a podána chemoterapie. Za tři měsíce, po zmenšení nádoru, následovala amputace rekta dle Milese a založení nové terminální kolostomie. O tři roky později byla provedena resekce solitární metastázy z jater s překvapivým histologickým nálezem – duplicitní hepatocelulární karcinom. Za 6 měsíců následovala resekce pravého laloku jater pro průkaz nových ložisek (T3, M0, N0). Rok poté došlo k vzestupu sérové hladiny CEA (136,6 ng/ml) a CA 19-9 (176 IU/ml). Následné CT vyšetření břicha nově zjistilo metastázu v játrech. Imunoscintigrafie s Mab proti CEA zjistila nádorovou infiltraci střevní kličky v mezogastriu vpravo o délce 110 mm. Na rtg plic o tři měsíce později se objevila drobná metastáza v pravé plicí apikálně. Vzhledem k diseminaci nádorového procesu mimo játra dostal pacient paliativní chemoterapii. Druhý pacient, 73letý, podstoupil gastrektomii a splenektomii pro karcinom žaludečního těla, který infiltroval celou stěnu (T3, M0, N0). Následovala pooperační adjuvantní chemoterapie. Kompletní remise trvala následující 3 roky. Poté došlo k vzestupu sérové hladiny CEA (3,57...7,86...9,1). Gastroskopie, UZ a CT břicha, RTG plic neodhalily recidivu či metastázy. Subjektivně pacient nepocítoval žádné obtíže. Provedli jsme imunoscintigrafii s CEA-Scanem®. Na SPECT řezech jsme detekovali metastázy v intraabdominálních lymfatických uzlinách v epigastriu. Vzhledem k diseminaci onemocnění a věku (77 let) bylo ustoupeno od chirurgického řešení a pacient dostal paliativní chemoterapii.

Výsledky: V obou případech imunoscintigrafie odhalila diseminovaný charakter nádorového onemocnění u pacientů s elevací sérové hladiny CEA a negativními ostatními zobrazovacími metodami a zcela změnila způsob další léčby.

E-mail: dolezal@fnhk.cz

Kvalita života v gastroenterologii

L. Gabalec

Interní oddělení, Nemocnice v Ústí nad Orlicí

Za posledních 30 let hodnocení kvality života v klinickém výzkumu exponenciálně vzrostlo a začíná se využívat v praxi. Je vhodné, aby gastroenterolog porozuměl základním pojmům, nástrojům a technice měření.

Kvalitu života je vzhledem k její mnohorozměrnosti a subjektivitě těžké definovat. Kvalita života je obecný termín, zahrnuje nejen zdravotní stav, věk, sociálně-ekonomické podmínky, ale i psychické vnímání, přání, očekávání a cíle jednotlivce. Jde o subjektivní posouzení vlastní životní situace.

Kvalita života ve vztahu ke zdraví (HRQoL – Health Related Quality of Life) charakterizuje a měří to, co subjekt prožívá jako následek poskytování zdravotní péče.

Hodnocení kvality života: Kvalitu života ve vztahu ke zdraví nelze vzhledem k její subjektivní povaze měřit přímo. Nástroj pro hodnocení představují dotazníky, které umožňují skórování standardizovaných odpovědí na standardizované otázky.

Tvorba dotazníku je mezioborová, důležité slovo zde mají psychologové. Dotazník je konstruován na základě znalostí psychometrie a musí být standardizován. Funkčnost a adekvátnost dotazníkových metod se ověřuje pomocí psychometrických kritérií.

Základní psychometrická kritéria dotazníků:

Validita dotazníku – popisuje, zda dotazník měří to, co se předpokládá.

Spolehlivost (reliabilita dotazníku) – míra stability, schopnost dotazníku poskytovat stejné výsledky při opakovaných pokusech.

Vnitřní konzistence – ukazuje na souvislost položek v jednotlivých doménách.

Senzitivita – schopnost určit předpokládané změny.

Existují tři typy dotazníků ke zjišťování HRQoL:

Dotazník pro globální hodnocení – tento typ poskytuje všeobecné generální zhodnocení kvality života, většinou však nelze identifikovat postižení v jednotlivých oblastech – doménách.

Obecný dotazník, tzv generický typ, umožňuje demonstrovat podrobnosti či naopak rozdíl mezi jednotlivými populačními skupinami.

Specifický dotazník – je vytvořen pro určitou nemoc, aby umožňoval hodnotit vývoj stavu nemoci v čase.

Mezi základní obecné dotazníky patří Sickness Impact Profile (SIP), Nottingham Health Profile (NHP), Medical Outcomes Study Short form (SF-36). WHOQOL – Bref, Euro-QoL.

Choroby gastrointestinálního traktu ovlivňují celou řadu oblastí pacientova života. Hodnocení kvality života specifickými dotazníky je v gastroenterologii a hepatologii užíváno pro tyto nemoci:

Nespecifické záněty střeva: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ), Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (SIBDQ), Rating Form of IBD Patient Concerns (RFPC).

Dráždivý tračník: Irritable Bowel Syndrome Quality of Life Questionnaire (IBS-QOL), Irritable Bowel Syndrome- Quality of Life Questionnaire (IBS-QOL).

Dyspepsie: Satisfaction with Dyspepsie Related Health Scale (SODA), Quality of Life Reflux and Dyspepsia (QOLRAD), Nepean Dyspepsia Index (NPI).

Refluxní choroba jícnu: Gastroesophageal Reflux Disease Health Related Quality of Life Scale (GERD-HRQOL).

Vředová choroba: Quality of Life in Peptic Disease Questionnaire (QPD).

Jaterní nemoci: Hepatitis Quality of Life Questionnaire (HQLQ), Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ), Liver Disease QOL (LDQOL)

Jiné nemoci GIT: chronická pankreatitis Chronic pancreatitis HRQOL (CP- HRQOL).

malignity: Specifické dotazníky vyvíjí EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer). Colorectal Cancer –specific Quality of Life Questionnaire (QOLQ- CR 38), Quality of Life Pancreatic Cancer Module (QOLQ- Pan 26).

Na našem pracovišti se zabýváme kvalitou života u nemocných s nespecifickými střevními záněty. K hodnocení užíváme licensovaný specifický dotazník IBDQ a ve spolupráci s Psychiatrickým centrem Praha (dr. Dragomirecká) obecné dotazníky WHO-QOL-100 a WHOQOL – Bref. Výsledky těchto šetření budou předmětem dalších sdělení.

Posouzení kvality života a zdravotního stavu není přímočaré. Pokud je nemoc spojena s bolestmi a omezeními, kvalita života se zhoršuje. Kvalita života předpovídá prognózu a délku přežití.

Kvalita života jako subjektivně vnímaný parametr vyjadřuje poměr mezi očekáváním a naplněním tohoto očekávání, při chronickém průběhu nemoci může dojít ke snížení očekávání, proto kvalita života může mít stejnou hodnotu jako u osob bez zdravotních obtíží.

Výzkumy kvality života zlepšují komunikaci a vztahy nemocného se zdravotnickým personálem.

Téměř všichni lékaři uznávají výzkumy kvality života, ale jen malá část s pojmem kvalita života ve své klinické praxi pracuje.

Literatura

1. Borgonkar MR, Irvine EJ. Quality of life measurement in gastrointestinal and liver disorders. Gut 2000;47:444–54.
2. Eisen GM, Locke GR III, Provenzale D. Health-related quality of life. A primer for gastroenterologists. Am J Gastroenterol 1999;94:2017–21.
3. Eypasch E, Williams JI, Wood-Dauphinee S et al. Gastrointestinal Quality of Life Index. Development, validation, and application of a new instrument. Br J Surg 1995;82:216–22.
4. Guyatt GH, Feeny DH, Patrick DL. Measuring health-related quality of life. Ann Intern Med 1993; 118:622–29.
5. Irvine EJ. The short inflammatory bowel disease questionnaire: A quality of life instrument for community physicians managing inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 1996; 91:1571–78.
6. König HH, Ulshofer A, Gregor M, von Tirpitz C et al. Validation of the EuroQol questionnaire in patients with inflammatory bowel disease Eur J Gastroenterol Hepatol 2002;14:1205–15.
7. Patrick DL, Drossman DA, Frederick IO et al. Quality of life in persons with irritable bowel syndrome. Development and validation of a new measure. Dig Dis Sci 1998;43:400–11.
8. Yacovone RF, Locke GR, Dawn MD, Provenzale T, Eisen GM. Quality of life in gastroenterology: What is available? Am J Gastroenterol 2001;96:281–97.

E-mail: libor.gabalec@uo.hospital.cz

Racionální diagnostika karcinomu pankreatu

R. Keil¹, L. Hrdlička¹, J. Jeřábek², P. Pařko¹, J. Pozniak³, R. Pípková⁴, J. Drábek¹, J. Lochmannová¹

Interní klinika 2. LF UK a FN Motol¹; I. chirurgická klinika 2. LF UK a FN Motol²; III. chirurgická klinika 1. LF UK a FN Motol³; Klinika zobrazovacích metod FN Motol⁴

Úvod: Karcinom hlavy pankreatu je onemocněním, které má velmi nepříznivou prognózu. Pět let přežívá pouze 10–15 % z radikálně odoperovaných nemocných, zatímco z celé skupiny postižených tímto onemocněním přežívá 5 let pouze 0,5 %. Problémem zůstává včasná diagnostika tohoto onemocnění a rozdílná výtěžnost diagnostických metod. Nejlepší prognózu mají diagnostikované nádory menší než 20 mm bez postižení okolních uzlin. Cílem naší práce bylo zhodnocení výtěžnosti jednotlivých diagnostických metod v diagnostice nádorů pankreatu.

Metodika: V naší práci jsme se zaměřili na pacienty, kteří byli odoperováni ve FN Motol pro nádor pankreatu. Výsledek operace, respektive rozsah nádoru v resektátu, jsme vzali jako základ pro hodnocení výtěžnosti diagnostických metod, které byly použity k diagnostice karcinomu pankreatu. Zcela záměrně jsme do souboru zařadili pouze nemocné, kteří prošli základními vyšetřovacími metodami, jež jsou nutné k diagnostice tohoto onemocnění. Jedná se o endoskopickou retrográdní cholangiopankreatografii, spirální computerovou tomografii a endoskopickou ultrasonografií.

Výsledky: Do souboru jsme zařadili pacienty operované ve FN Motol pro Ca pankreatu v letech 2002–2004. U všech bylo provedeno CT, ERCP a endosonografie.

Jednalo se o 46 pacientů (27 mužů, 19 žen). Průměrný věk byl 62 let.

U 44 pacientů byl histologicky diagnostikován duktální adenokarcinom (96 %), u 2 cystický adenokarcinom (4 %).

Radikálně bylo odoperováno 35 pacientů (76 %), inoperabilní nález byl zjištěn u 11 pacientů (24 %). V hlavě pankreatu bylo lokalizováno 37 nádorů (82 %), v těle 5 (10 %) a v kaudě 4 (8 %). Staging byl prováděn dle American joint comitee on Cancer – ve stadiu T1 bylo 9 pacientů (19 %), ve stadiu T2 12 pacientů (27 %), ve stadiu T3 17 pacientů (37 %) u 8 pacientů bylo zjištěno stadium T4 (17 %).

Positivní nález computerové tomografie ve smyslu nádorového hypodenzního ložiska byl diagnostikován u 31 pacientů (67% senzitivita).

Při endosonografickém vyšetření byl diagnostikován pozitivní nález ve smyslu tumoru pankreatu u 42 pacientů (senzitivita 92%).

Endoskopická retrográdní cholangiopankreatografie byla provedena u 44 pacientů z našeho souboru, z toho patologický ERCP nález byl zjištěn u 40 pacientů (90% senzitivita).

Závěr: Včasná diagnostika nádorů pankreatu je velmi problematická. V diagnostice těchto nádorů mají dle našich výsledků nejvyšší senzitivitu endoskopická ultrasonografie a endoskopická retrográdní cholangiopankreatografie. Výtěžnost spirální computerové tomografie se na rozdíl od literárních údajů jeví jako výrazně nižší.

Stanovení elastázy ve stolici v diagnostice chronické pankreatitidy

P. Kocna¹, Z. Vaníčková¹, T. Krechler², J. Doseděl³, P. Kohout⁴

Ústav klinické biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN¹; 4. interní klinika 1. LF UK a VFN²; interní oddělení, Nemocnice milosrdných sester sv. Karla Boromejského³; Fakultní Thomayerova nemocnice, 1. LF UK, Praha⁴

Úvod: Funkční testy v pankreatologii tvoří důležitou skupinu vyšetření, která jsou nutná především k potvrzení diagnózy (CHP) u sporných případů, dále pak k průkazu pankreatické insuficience a ke sledování pacientů z hlediska funkčního. Problematika funkční diagnostiky exokrinního pankreatu je řešena na předních světových pracovištích již řadu let. V období let 1990–2005 bylo publikováno téměř 1200 odborných prací, které se zabývají laboratorními testy exokrinní funkce pankreatu (dle MEDLINE databáze), a spektrum těchto laboratorních metodik zahrnuje 20 diagnostických testů. Zlatým standardem funkční diagnostiky pankreatu zůstává stále klasický sekretin-pankreozyminový test (PZS). Jeho provedení je velmi náročné technicky a laboratorně a pro pacienta velmi zatěžující, pro rutinní diagnostiku se tak stává nedostupným.

Toto sdělení je souhrnem zkušeností gastroenterologické laboratoře Ústavu klinické biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN v Praze s testy exokrinní funkce pankreatu, především stanovení elastázy I ve stolici. Sdělení navazuje na přednášku z pracovního dne 2004, kdy tématem bylo stanovení pankreatické funkce dechovým testem ¹³C-MTG.

Metodika a provedení: V našem souboru bylo vyšetřeno 250 pacientů, u 147 nemocných byla stanovena diagnóza chronické pankreatitidy (CHP) standardním způsobem s využitím zobrazovacích diagnostických metod (ERCP, CT) a kontrolní skupinu tvořilo 103 pacientů s jiným onemocněním, než je CHP (Non-CHP). Detailní grading onemocnění byl stanoven podle kritérií navržených Büchlerem a Malfertheinerem (Bern 2000).

Koncentrace pankreatické elastázy I ve stolici (FELA) byla stanovena ELISA metodou s monoklonální protilátkou (souprava ScheBoTech) standardním postupem, cutoff hodnoty jsou 200 µg/g stolice jako dolní hranice normy, 100 µg/g stolice jako hranice těžké insuficience. Pro porovnání významu typu protilátky v ELISA systému (monoklonální nebo polyklonální) jsme stanovili v souboru 277 pacientů hladinu elastázy I ve stolici druhou ELISA metodou (souprava Bioserv).

Výsledky stanovení FELA: Naše výsledky ukazují velmi dobrou korelaci vyšetření FELA se stupněm postižení pankreatu dle nově navrhané klasifikace chronické pankreatitidy. Ze zjištěných výsledků vyplývá, že hodnoty FELA se u kontrolní skupiny pacientů (Non CHP) a skupiny s mírným stupněm CHP(A) prakticky neliší. Pacienti s nejtěžším stupněm postižení (C3) mají významně nižší hladiny FELA ve srovnání s pacienty jak z kontrolní skupiny, tak s pacienty s CHP, kteří nemají klinické komplikace nebo vyjádřenou exokrinní či endokrinní poruchu funkce pankreatu. Senzitivita stanovení elastázy I ve stolici je u těžké pankreatitidy vysoká – 84,2 %, u středně těžkých forem je v rozmezí 44,4–48,8 %. Při porovnání dvou rozdílných ELISA technik jsme prokázali shodný výsledek u 225 z 277 osob (81,2 %).

Tab.: Hodnota elastázy ve stolici pro jednotlivé stupně CHP.

	non-CHP	CHP-A	CHP-B	CHP-C1/C2	CHP-C3
počet pacientů	103	54	37	18	38
FELA (µg/g)	550,5	502,6	297,8	267,4	84,2

Diskuse a závěry: Vyšetření FELA představuje jednoduchý a neinvazivní test exokrinní funkce pankreatu, který velmi dobře koreluje se stupněm postižení pankreatu dle nově navrhané klasifikace CHP. Pacienti s nejtěžším stupněm postižení (C3) mají významně nižší hladiny FELA ve srovnání s pacienty jak z kontrolní skupiny, tak s pacienty s CHP, kteří nemají klinické komplikace nebo vyjádřenou exokrinní či endokrinní poruchu funkce pankreatu. Domníváme se, že vyšetření FELA hraje významnou roli jednak v diagnostice těžkých případů CHP, a dále pak ve sledování dynamiky onemocnění u pacientů se středně těžkým poškozením pankreatu (B, C1/C2). Při absenci dalších funkčních vyšetřovacích testů v pankreatologii v našich podmínkách patří vyšetření FELA k základním krokům, které by měly být provedeny v rámci stanovení diagnózy CHP. Podobně tak jako u hepatologie, kdy u pacientů s jaterní cirhózou vyžadujeme kromě stanovení diagnózy i vyjádření k funkčnímu poškození, mělo by být nedílnou součástí diagnózy CHP hodnocení funkčního postižení, kdy v případě zevně sekretorické insuficience se vyšetření FELA jednoznačně pro svoji jednoduchost a širokou dostupnost nabízí.

Závěry hodnocení na souboru 150 osob, u kterých byly provedeny oba funkční testy exokrinního pankreatu – stanovení elastázy I ve stolici a ¹³C-MTG dechový test – nám dovolují poukázat na rozdílnost výsledků testů a odlišnou indikaci v diagnostickém algoritmu CHP. Test FELA lze hodnotit jako statický test sekreční kapacity pankreatu, ¹³C-MTG dechový test lze posuzovat jako dynamický test digestivní funkce, především pankreatické lipázy.

Vybrané publikace:

1. Büchler MW, Malfertheiner P. A proposal for new classification of chronic pancreatitis based on clinical picture, imaging and pancreatic function. And the implications for conservative, interventional or surgical treatment. Chronic pancreatitis 2000, International Meeting EDS/EAGE Postgraduate Course, Bern, 2000.
2. Glasbrenner B, Kahl S, Malfertheiner P. Modern diagnostics of chronic pancreatitis. Eur J Gastroenterol Hepatol 2002 Sep;14(9):935-41.
3. Kocna P, Krechler T, Vaníčková Z, Švestka T. Non-invasive pancreatic function tests in chronic pancreatitis. GUT 2003;52 (Suppl.VI): A168.
4. Krechler T, Kocna P, Doseděl J et al. Faecal elastase activity in relation to grading of chronic pancreatitis. Biomedical Papers 2003;147(Suppl. 1):76-7. WWW: <http://publib.upol.cz/~obd/fulltext/medic147-sup11/BiomedPap147-sup1-08.pdf>
5. Miendje Y, Maisin D, Sipewa MJ et al. Polyclonal versus monoclonal ELISA for the determination of fecal elastase I: diagnostic value in cystic fibrosis and chronic pancreatic insufficiency. Clin Lab 2004; 50(7-8):419-24.
6. Vaníčková Z, Kocna P, Krechler T, Lukáš M. Comparison of two ELISA methods for determination of pancreatic elastase I in stool. GUT 2004;53(Suppl.VI):A153.

E-mail: kocna@lf1.cuni.cz, WWW: <http://www1.lf1.cuni.cz/~kocna/pkweb1.htm>

Screening celiakie – nové trendy a situace roku 2005

P. Kocna¹, Z. Vaničková¹, M. Dvořák²

Ústav klinické biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN Praha¹;
4. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha²

Úvod: Patogeneze celiakie (CS) – genetika, autoimunita, přítomnost gliadinových peptidů v potravě – byla v uplynulých letech dostatečně popsána a specifikována. Populační studie rovněž potvrzují mnohem vyšší prevalenci, která dosahuje podle některých autorů hodnot 1 % (1:100), memorandum celiakie publikované pro Českou republiku uvádí hodnotu 1:200–1:250. Diagnostická kritéria potvrzující celiakii zahrnují podle doporučení ESPGHAN:

- anamnézu a klinické projevy odpovídající celiakii
- pozitivní sérologické markery celiakie
- histologický průkaz změn sliznice tenkého střeva
- klinickou i sérologickou odpověď na bezlepkovou dietu
- vyloučení jiných onemocnění podobných celiakii, s atrofií sliznice.

Diagnostické algoritmy, které byly v minulých letech publikovány, shodně vyžadují kombinaci sérologických markerů a histologického vyšetření biopsie tenkého střeva, některé algoritmy zahrnují i stanovení genetického markeru HLA-DQ2/8 technikou PCR, která je již dostupná komerčně, i pro rutinní diagnostiku. V algoritmech je řešena otázka shody/rozporu výsledku sérologických markerů s výsledkem histologie biopsie tenkého střeva. V této souvislosti je nutno upozornit na faktor, který výrazně ovlivňuje jak hladiny sérologických markerů, tak histologii sliznice tenkého střeva – dodržování bezlepkové diety. Tento údaj by bylo potřeba blíže specifikovat evidencí o množství gliadinových peptidů, resp. peptidů s definovanou sekvencí, které se vyskytují v různé míře i v dalších, geneticky příbuzných, obilovinách.

Metodika: V tomto sdělení prezentujeme naše 10leté zkušenosti a retrospektivní hodnocení 6500 vzorků séra testovaných na sérologické markery celiakie. Hodnoceny byly protilátky ke gliadinu třídy IgA (AGA-A) a IgG (AGA-G) stanovené ELISA metodou s purifikovaným α -gliadinem, protilátky k endomysium IgA (EmA) stanovené v ředění 1:20 imunofluorescenčně a protilátky ke tkáňové transglutamináze IgA (atTG) stanovené metodou ELISA s morčecím antigenem do září 2001 (gp-atTG) a od září 2001 s lidským rekombinantním antigenem (hr-atTG). Histologické vyšetření bylo provedeno u 495 nemocných, celiakie byla potvrzena histologicky u 218 osob, u 171 osob byla celiakie histologicky vyloučena, u 100 osob byl prokázán pouze deficit laktázy.

Statistické údaje v tabulce sumarizují senzitivitu, specifitu, pozitivní a negativní prediktivní hodnotu a celkovou přesnost (accuracy) sérologických markerů celiakie.

Výsledky: Sérologické markery celiakie se dnes považují za základní screeningový test. Naše desetileté zkušenosti potvrzují, že žádný sérologický marker není 100% spolehlivým testem. Nejvyšší senzitivitu prokazujeme stále ještě diskutovaným markerem, stanovením anti-gliadinových protilátek v IgA a IgG třídě. Používáme ELISA test s purifikovaným antigenem – α -gliadinem, a senzitivita kombinace IgA/IgG AGA je 0.970, specifita je ovšem velmi nízká – 0.462. Protilátky k endomysiu ve třídě IgA vyhodno-

cujeme jako nejspecifičtější marker s hodnotou 0.950; test je ovšem prováděn v relativně vyšším ředění séra 1:20. Protilátky ke tkáňové transglutamináze vykazují signifikantně nejvyšší celkovou spolehlivost (accuracy) – 0.916 při použití lidského rekombinantního antigenu. Tento ELISA test je dnes doporučován jako základní, primární test pro screening celiakie.

Tabulka sumarizuje laboratorní charakteristiky sérologických markerů.

	senzitivita	specifita	poz. predikce	neg. predikce	přesnost
AGA-A/AGA-G	0.970	0.462	0.604	0.949	0.695
EmA	0.813	0.950	0.925	0.871	0.891
gp-atTG	0.877	0.687	0.682	0.880	0.769
hr-atTG	0.930	0.904	0.888	0.940	0.916

Diskuse a závěry: Na doporučení České gastroenterologické společnosti a České pediatrické společnosti ustanovil ministr zdravotnictví v dubnu 2004 Expertní skupinu pro celiakální spruce (ESCS) vzhledem k neuspokojivému stavu diagnostiky a léčení celiakální spruce, jakož i současné sociální situaci nemocných s touto chorobou. Skupina vypracovala jako svůj první dokument Memorandum o současné problematice, zahrnující doporučení pro orgány exekutivy a zákonodárné sbory, aby ve spolupráci s ESCS byla zahájena jednání k řešení a zlepšení současné situace. V současné době je téměř dokončen text doporučení cíleného screeningu CS v dětské i dospělé populaci a rozpracován je text diagnostického standardu.

Stanovení protilátek IgA třídy proti tkáňové transglutamináze, s lidským rekombinantním antigenem, je v tomto doporučení navrženo jako primární screeningový test, který by měl být aplikován pro cílovou skupinu screeningu. Vysoký výskyt jiných forem celiakie než formy klasické a významná rizika spojená s pozdní diagnostikou a terapií ve formě asociovaných autoimunních chorob a závažných komplikací vyžadují proto zavedení cíleného screeningu pro osoby s rizikovými chorobami, podezřelými symptomy a autoimunními chorobami asociovanými s celiakii.

Vybrané publikace

1. Memorandum – Celiakální spruce (cs) – současný stav a sociální situace nemocných v české republice. Expertní skupina MZ-ČR pro celiakální spruce – Praha 2004
http://www1.lf1.cuni.cz/~kocna/ginet/texty/cs_memor.rtf
2. Kocna P, Vaničková Z, Dvořák M. Serology Markers in the Screening and Diagnostics of Coeliac Disease. *Pipette* 2004; Suppl.:36.
3. Kocna P, Vaničková Z, Dvořák M. Diagnostika němé formy celiakie. *Biomarkers and Environment* 2004;7(Suppl.1):89-97.
4. Vaničková Z, Kocna P, Dvořák M, Lukáš M. Coeliac disease screening with respect to different screening algorithms. *Biomedical Papers* 2003;147(Suppl. 1):77-8.
WWW: <http://publib.upol.cz/~obd/fulltext/medic147-sup11/BiomedPap147-sup1-08.pdf>
5. Kocna P, Vaničková Z, Perušičová J, Dvořák M. Tissue Transglutaminase – Serology Markers for Coeliac Disease. *Clin Chem Lab Med* 2002;40(5):485-92.

E-mail: kocna@lf1.cuni.cz, WWW: <http://www1.lf1.cuni.cz/~kocna/pkweb1.htm>

Vztah infekce *Helicobacter pylori*, vzrůstu a hodnot krevního tlaku.

Výsledky prospektivní multicentrické studie.

M. Kopáčová, J. Bureš, I. Koupil, S. Rejchrt, V. Voříšek, B. Seifert, O. Pozler,

P. Živný, T. Douša, V. Palička, J. Holčík

a European Society for Primary Care Gastroenterology

(Hradec Králové, Stockholm, Praha, Brno)

Probíhající chronický zánět může ovlivnit celkový zdravotní stav pacienta bez závislosti na tom, který orgán je zánětem postižen. Byly vysloveny hypotézy, že infekce *Helicobacter pylori*, která způsobí celoživotní aktivní zánět žaludku, může negativně ovlivnit tělesnou výšku infikované osoby, může zvýšit riziko ischemické choroby srdeční, arteriální hypertenze, poruchy metabolismu lipidů, obezity, zvyšovat bazální plazmatickou koncentraci glukózy a/nebo přispívat k rozvoji aterosklerózy. Avšak názory na tyto vlivy *Helicobacter pylori* se v současné literatuře liší. Cílem naší studie bylo zhodnotit případné rozdíly v základních antropometrických ukazatelích a bazálních fyziologických parametrech u Hp-pozitivních a Hp-negativních osob.

Do studie byly kromě našeho pracoviště (Klinické centrum, II. interní klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové) zapojeny ještě European Centre for Health Equity Studies (CHESS), Stockholm University, Karolinska Institutet, Stockholm, IPVZ, Praha, Ústav klinické diagnostiky a biochemie, Fakultní nemocnice Hradec Králové, Dětská klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové a 19 center praktických lékařů.

Randomizovaný výběr z celkové neselektované populace České republiky zahrnoval celkem 1928 osob, 958 mužů, 970 žen ve věku od 4 do 100 let věku, průměrný věk byl 40 ± 25 , medián 37 let. Ve spolupráci s praktickými lékaři, kteří se na studii podíleli, byly sledovány tyto parametry: výška (kg), index tělesné hmotnosti (kg/m^2), systolický a diastolický krevní tlak (mm Hg) a tepová frekvence (počet tepů za minutu). Data byla zpracována anonymně v soulasu s právními normami na ochranu osobních údajů platnými v České republice.

U všech osob byl proveden dechový test s ^{13}C -ureou. Test byl proveden ráno po celonočním lačnění. Pro dospělé jsme použili 100 mg ^{13}C -urey (Helicobacter Test Hp Plus, Utandningstester i Sverige AB, Göteborg, Švédsko), pro děti a adolescenty do 18 let věku 75 mg ^{13}C -urey (Helicobacter Test INFAI, INFAI GmbH, Köln, Spolková republika Německo). Párové vzorky dechu byly odebrány následně po 30 minutách po vypití roztoku značené urey.

Zkumavky se vzorky dechu byly odeslány do jediného analytického centra, kde byly zpracovány do jednoho týdne od doručení. Vzorky dechu byly analyzovány poměrovou izotopovou hmotnostní spektrometrií (přístroj AP 2003, Analytical Precision, Velká Británie). Hodnota cut-off byla 3,5 (šedá zóna v rozsahu 3,3–3,7).

Výsledky: Celkem 816 osob (42,3 %) bylo Hp-pozitivních, 1087 (56,4 %) Hp-negativních, 25 osob (1,3 %) mělo výsledky v oblasti šedé zóny. Nezjistili jsme žádný signifikantní rozdíl v prevalenci *Helicobacter pylori* mezi muži (410/947) ani mezi ženami (406/956). Osoby s výsledky v oblasti šedé zóny byly vyřazeny z dalšího zpracování.

Hp-pozitivní osoby byly signifikantně vyššího věku (průměr 46 ± 25 , medián 50 let) ve srovnání s Hp-negativními subjekty (průměr 36 ± 23 , medián 27 let, $p < 0,001$).

V naší studii jsme zjistili signifikantně nižší vzrůst u Hp-pozitivních osob ve věku od 11 do 20 let oproti Hp-negativním osobám ve stejné věkové skupině. V ostatních věkových skupinách jsme žádné rozdíly neprokázali (Tab. 1).

Celkem 36 % dospělých probandů je léčeno pro známou hypertenzi. Neprokázali jsme žádný signifikantní rozdíl v prevalenci Hp-pozitivních a Hp-negativních pacientů se známou hypertenzí, kteří jsou léčeni antihypertenzivou ($\chi^2 = 0,000228$, $p = 0,988$). Zjistili jsme statisticky signifikantní rozdíl mezi klidovou tepovou hodnotou Hp-pozitivních ($74,7 \pm 9,4$) a Hp-negativních osob ($75,4 \pm 9,7$ tepů za minutu, $p = 0,029$), tento rozdíl však považujeme za klinicky nevýznamný (Tab. 2 a 3).

Tab. 1: Výška (cm) u Hp-pozitivních a Hp-negativních osob.

Věk	Hp-pozitivní	Hp-negativní	Statistická významnost
4-10	$122,5 \pm 12,4$ n = 72	$125,8 \pm 11,8$ n = 143	NS (p = 0,060)
11-20	$157,7 \pm 13,7$ n = 103	$162,8 \pm 13,12$ n = 254	p = 0,001
21-30	$172,6 \pm 10,2$ n = 95	$173,7 \pm 9,7$ n = 184	NS (p = 0,417)
31-40	$173,0 \pm 7,9$ n = 64	$173,1 \pm 8,5$ n = 84	NS (p = 0,910)
41-50	$170,5 (164,0-178,0)$ n = 82	$170,0 (164,0-176,0)$ n = 88	NS (p = 0,826)
51-60	$170,9 \pm 8,9$ n = 119	$172,3 \pm 8,4$ n = 122	NS (p = 0,213)
61-70	$168,0 (162,0-173,8)$ n = 123	$168,0 (160,0-175,0)$ n = 95	NS (p = 0,944)
71-80	$167,4 \pm 8,2$ n = 107	$168,5 \pm 167,3$ n = 93	NS (p = 0,353)
81-90	$160,5 (156,0-169,0)$ n = 46	$164,0 (159,8-169,2)$ n = 17	NS (p = 0,745)
91-100	$165,0 (163,2-167,8)$ n = 5	$168,0 (161,8-169,8)$ n = 7	NS (p = 0,530)
Celkem	$167,0 (158,0-175,0)$ n = 816	$168,0 (158,0-175,0)$ n = 1,087	NS (p = 0,961)

Údaje jsou vyjádřeny jako průměr \pm SD (při normálním rozdělení souboru) nebo jako medián a interkvartilové rozpětí (pokud Fisherův test neprokázal normální rozdělení souboru). Statistická významnost je stanovena pomocí t-testu (při normálním rozdělení souboru) nebo pomocí Mann-Whitney testu (pokud Fisherův test neprokázal normální rozdělení souboru). NS - nesignifikantní.

Tab. 2: Hodnoty systolického krevního tlaku (mm Hg) u Hp-positivních a Hp-negativních osob.

Věk	Hp-positivní	Hp-negativní	Statistická významnost
4-10	105 (95-111) n = 72	105 (100-112) n = 143	NS (p = 0,636)
11-20	110 (105-120) n = 103	116 (110-125) n = 254	p < 0,001
21-30	120 (110-130) n = 95	120 (115-130) n = 184	NS (p = 0,071)
31-40	130 (120-130) n = 64	125 (120-134) n = 84	NS (p = 0,866)
41-50	130 (120-140) n = 82	130 (120-140) n = 88	NS (p = 0,859)
51-60	140 (130-150) n = 119	140 (130-150) n = 122	NS (p = 0,779)
61-70	140 (131-158) n = 123	140 (130-150) n = 95	NS (p = 0,340)
71-80	150 (140-160) n = 107	140 (134-159) n = 93	p = 0,014
81-90	150 (150-165) n = 46	140 (128-153) n = 17	p = 0,020
91-100	145 (130-170) n = 5	145 (130-170) n = 7	NS (p = 1,000)
Celkem	130 (115-150) n = 816	122 (113-140) n = 1,087	p < 0,001

Údaje jsou vyjádřeny jako medián a interkvartilové rozpětí (Fisherův test neprokázal normální rozdělení souboru). Statistická významnost je vypočtena pomocí Mann-Whitney testu. NS - nesignifikantní.

Tab. 3: Hodnoty diastolického krevního tlaku (mm Hg) u Hp-positivních a Hp-negativních osob.

Věk	Hp-positivní	Hp-negativní	Statistická významnost
4-10	60 (51-60) n = 72	60 (55-69) n = 143	p = 0,004
11-20	65 (59-70) n = 103	70 (60-76) n = 254	p < 0,001
21-30	70 (70-80) n = 95	73 (70-80) n = 184	NS (p = 0,459)

31-40	80 (70-85) n = 64	80 (70-80) n = 84	NS (p = 0,744)
41-50	80 (74-90) n = 82	80 (70-85) n = 88	p = 0,042
51-60	80 (80-90) n = 119	81 (80-90) n = 122	NS (p = 0,585)
61-70	85 (80-90) n = 123	80 (80-90) n = 95	NS (p = 0,163)
71-80	90 (80-90) n = 107	80 (80-90) n = 93	p = 0,004
81-90	90 (80-90) n = 46	85 (80-90) n = 17	NS (p = 0,329)
91-100	87 ± 4,5 n = 5	83 ± 8,6 n = 7	NS (p = 0,351)
Celkem	80 (70-90) n = 816	75 (67-80) n = 1,087	p < 0,001

Údaje jsou vyjádřeny jako průměr ± SD (při normálním rozdělení souboru) nebo jako medián a interkvartilové rozpětí (pokud Fisherův test neprokázal normální rozdělení souboru). Statistická významnost je stanovena pomocí t-testu (při normálním rozdělení souboru) nebo pomocí Mann-Whitney testu (pokud Fisherův test neprokázal normální rozdělení souboru). NS - nesignifikantní.

Diskuse: Epidemiologické studie zabývající se vztahem infekce *Helicobacter pylori* a tělesnou výškou dětí jsou kontroverzní. Podle některých prací je patrný vztah mezi touto infekcí a malým vzrůstem dětí, avšak jiné neprokázaly žádný vztah mezi těmito faktory.

Perri a spolupracovníci udávají významnou závislost mezi infekcí *Helicobacter pylori*, malým vzrůstem starších dětí, nízkými socioekonomickými podmínkami a vysokým počtem osob v domácnosti. Tyto souvislosti se snaží vysvětlit několik hypotéz: chronické systémové uvolňování cytokinů (zejména tumor necrosis faktor alfa) působí na růst. Nízký energetický příjem a/nebo malnutrice v kombinaci s nízkou socioekonomickou úrovní může být patogenetickým mechanismem zodpovědným za snížený růst. Choe a spolupracovníci prokázali signifikantně nižší vzrůst u dětí, které měly současně infekci *Helicobacter pylori* a sideropenickou anémií. Autoři uzavírají, že infekce *Helicobacter pylori* provázející sideropenickou anémií, spíše než infekce samotná, může negativně ovlivňovat růst adolescentů. Podle dalších studií jsou oba faktory - infekce *Helicobacter pylori* i malý vzrůst dětí - nezávislými důsledky nízkých socioekonomických podmínek v dětství. Zpomalení růstu Hp-positivních dětí v období puberty by mohlo být vysvětleno oddálením růstového vrcholu v období puberty. Pozdější menarche u Hp-positivních dívek je ve shodě s tímto nálezem.

Z celého souboru Hp-positivních osob jsme vyčlenili pacienty se zvýšeným systolickým a diastolickým krevním tlakem a jednotlivé věkové podskupiny porovnali s Hp-negativními osobami (Tab. 2 a 3). Rozdíly v hodnotách krevního tlaku jsou v obou

skupinách opět závislé zejména na věku. Je třeba zdůraznit, že aktuální hodnoty krevního tlaku jsou ovlivněny řadou faktorů, především však kvalitou antihypertenzní léčby u nemocných se známou arteriální hypertenzí (nezjistili jsme rozdíly mezi Hp-negativními a Hp-positivními pacienty s arteriální hypertenzí v souboru námi vyšetřených osob).

V literatuře jsme našli kontroverzní data o vztahu infekce *Helicobacter pylori* a hypertenze. V populační studii rozsáhlého souboru (Harvey a spolupracovníci) byl prokázán malý vliv infekce *Helicobacter pylori* na krevní tlak v rámci celé populace, střední systolický tlak byl vyšší u Hp-positivních osob oproti Hp-negativním. Ačkoli tato závislost byla statisticky signifikantní, autoři jej ohodnotili jako pravděpodobně klinicky nevýznamný, zřejmě vysvětlitelný dalšími neznámými zkreslujícími faktory. Migneco a spolupracovníci prezentují signifikantní pokles hodnot krevního tlaku (zejména diastolického) po úspěšné eradikační léčbě infekce *Helicobacter pylori*.

Pokud shrneme naše výsledky, zjistili jsme nižší tělesnou výšku u Hp-positivních větších dětí a adolescentů ve srovnání se stejnými věkovými skupinami Hp-negativních dětí. Odchyly indexu tělesné hmotnosti a krevního tlaku korelují spíše s věkem.

Základní literatura

1. Beevers DG, Lip GY, Blann AD. Salt intake and *Helicobacter pylori* infection. *J Hypertens* 2004;22:1475-7.
2. Cacciari E, Menegatti M, Salardi S et al. *Helicobacter pylori* infection and cytotoxic antigen associated gene "A" status in short children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1999;12:197-201.
3. Esko R, Nilsson PM, Lindholm LH, Persson K, Wadström T. Combined seropositivity for *H. pylori* and *C. pneumoniae* is associated with age, obesity and social factors. *J Cardiovasc Risk* 2000;7:191-5.
4. Ertem D, Harmanci H, Pehlivanoglu E. *Helicobacter pylori* infection in Turkish preschool and school children: role of socioeconomic factors and breast feeding. *Turk J Pediatr* 2003;45:114-22.
5. Furuta T, Shirai N, Xiao F, Takashima M, Hanai H. Effect of *Helicobacter pylori* infection and its eradication on nutrition. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:799-806.
6. Gasbarrini A, Francheschi F, Boixeda de Miquel D, Martin-de-Argila C, Gasbarrini G. Role of *Helicobacter pylori* in extradigestive diseases. *Curr Opin Gastroenterol* 1999;15(Suppl 1):S29-S33.
7. Harvey R, Lane A, Murray L, Harvey I, Nair P, Donovan J. Effect of *Helicobacter pylori* infection on blood pressure: a community based cross sectional study. *Br Med J* 2001;323:264-5.
8. Choe YH, Kim SK, Hong YC. *Helicobacter pylori* infection with iron deficiency anaemia and subnormal growth at puberty. *Arch Dis Child* 2000;82:136-40.
9. Lip GH, Wise R, Beevers G. Association of *Helicobacter pylori* infection with coronary heart disease. Study shows association between *H. pylori* infection and hypertension. *Br Med J* 1996;312:250-1.
10. Migneco A, Ojetti V, Specchia L et al. Eradication of *Helicobacter pylori* infection improves blood pressure values in patients affected by hypertension. *Helicobacter* 2003;8:585-9.
11. Oderda G, Palli D, Saieva C, Chiomboli E, Bona G, on behalf of the Italian Group on Short Stature and *H. pylori*. *Br Med J* 1998;317:514-5.
12. Patel P, Gasbarrini G, Pretolani S, Gasbarrini A, Franceschi F. Extradigestive diseases and *Helicobacter pylori* infection. *Curr Opin Gastroenterol* 1997;13(Suppl 1):52-5.
13. Patel P, Mendall MA, Khulusi S, Northfiel TC, Strachan DP. *Helicobacter pylori* infection in childhood: risk factors and effect on growth. *Br Med J* 1994;309:1119-23.
14. Perri F, Pastore M, Leandro Get al. *Helicobacter pylori* infection and growth delay in older children. *Arch Dis Child* 1997;77:46-9.
15. Richter T, Richter T, List S et al. Five- to 7-year-old children with *Helicobacter pylori* infection are smaller than *Helicobacter*-negative children: a cross-sectional population-based study of 3,315 children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;33:472-5.
16. Rosenstock SJ, Jorgensen T, Anderson LP, Bonnevie O. Association of *Helicobacter pylori* infection with lifestyle, chronic disease, body-indices, and age at menarche in Danish adults. *Scand J Public Health* 2000;28:32-40.
17. Takahashi M, Kimura H, Watanabe K. *Helicobacter pylori* infection in patients with idiopathic short stature. *Pediatr Int* 2002;44:277-80.

18. Vaira D, Menegatti M, Salardi S et al. *Helicobacter pylori* and diminished growth in children: is it simply a marker of deprivation? *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998;30:129-33.
19. Woodward M, Morrison C, McColl K. An investigation into factors associated with *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Epidemiol* 2000;53:175-81.

Projekt řešen v rámci řešení výzkumného záměru MZO 00179906.

E-mail: kopacmar@fnhk.cz

Endovaskulární výkony při akutní a chronické mezenterální ischemii

A. Krajina, M. Lojík, J. Raupach, J. Bureš

LF UK a FN, Hradec Králové

Stavy spojené s mezenterální ischemií dělíme na akutní a chronické.

Akutní probíhající pod obrazem náhlých příhod břišních jsou způsobeny emboligenním uzávěrem a. mesenterica superior (v 50 %), trombózou ateromatózní postížených tepen nejčastěji při odstupu a. mesenterica superior (ve 25 %), vzácně disekcí a. mesenterica superior při disekci hrudní aorty. Další příčinou jsou hypoperfuze při nízkém srdečním výdeji a centralizaci krevního oběhu (tzv. neokluzivní mezenterální ischemie) a venostáza při trombóze v. mesenterica superior.

Chronická intestinální ischemie (intestinální angína) vzniká až při postižení 2 ze 3 tepen zásobujících střeva. Tento stav je vzácný pro dobrý kolaterální tok mezi jednotlivými řečišti. Stenózy mezenterálních tepen a tr. celiacus vznikají nejčastěji na podkladě aterosklerózy, vzácně při Takayashuově arteritidě a systémovém lupus erythematosus.

Časté jsou asymptomatické stenózy. Mezi ně patří syndrom komprese tr. celiacus (Dunbarův syndrom) způsobený zevní kompresí bráničního lig. arcuatum mediale.

Akutní mezenterální ischemie na podkladě emboligenního uzávěru byla donedávna léčena chirurgickou trombektomií. Autoři popisují 3 případy (prům. věk 70 let) úspěšně léčené perkutánní aspirací embolu pomocí 8F preformovaných katétrů, kterými byl aplikován podtlak 60ml injekční stříkačkou. Katétry byly navedeny k embolům pomocí angiografie. Při léčbě intestinální angíny se uplatní běžné metody dilatace stenóz se zavedením stentu (zvláště u ostiálních stenóz) či rekanalizace chronického uzávěru. Autoři popisují 4 případy úspěšných dilatací a rekanalizací viscerálních tepen (prům. věk 70,7 let). V jednom případě došlo k opakování příznaků intestinální angíny léčené opakovanou angioplastikou.

Mezi další endovaskulární metody léčby akutní mezenterální ischemie patří lokální infuze vazodilatancií při neokluzivní mezenterální ischemii či trombolytik při trombóze arteria či vena mesenterica.

Probiotika a jejich význam u jaterní cirhózy

J. Lata¹, V. Příbramská¹, J. Juránková²

Interní gastroenterologická klinika, FN Brno¹; Mikrobiologické oddělení, FN Brno²

Probiotika jsou definována jako živé mikroorganismy lidského původu příznivě ovlivňující zdravotní stav člověka. Nemocní s jaterními chorobami jsou v důsledku poruchy fyziologických funkcí gastrointestinálního traktu a střevní motility ohroženi bak-

teriálním přerůstáním, rizikem následné bakteriální translokace a vznikem systémové infekce. Podávání probiotik by mělo vést k úpravě přirozené rovnováhy střevní mikrobiální flóry, posílení střevního imunitního systému, a tím ke snížení bakteriální translokace a zamezení vzniku fatálních komplikací jaterní cirhózy (krvácení, jaterní encefalopatie, spontánní bakteriální peritonitida).

Dosavadní využití probiotik v léčbě jaterních chorob: Steatohepatitida je považována za mezistupeň progresu alkoholické steatózy v cirhózu, neboť pravděpodobnost rozvoje pokročilé jaterní fibrózy je signifikantně vyšší u pacientů se steatohepatitidou než u pacientů s prostou steatózou. Pozornost se proto zaměřuje na zastavení progresu jaterního poškození.

U myši s nealkoholickou jaterní steatózou (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) dochází ke střevnímu bakteriálnímu přerůstání a zvýšené expresi tumor necrosis factor α (TNF- α). Ve zvířecím modelu alkoholické jaterní steatózy (alcoholic fatty liver disease, AFLD) vede dekontaminace střeva nebo inhibice TNF- α ke zlepšení AFLD. Protože AFLD a NAFLD mohou mít podobnou patogenezi, léčba probiotiky, která ovlivňuje střevní mikroflóru, nebo protilátkami anti-TNF, které inhibují aktivitu TNF- α , může zlepšit NAFLD ve zvířecím modelu jaterního onemocnění. V uvedeném experimentu léčba probiotiky nebo anti-TNF protilátkami zlepšila histologický obraz stupně poškození jaterního parenchymu, snížila hladinu ALP, rozvoj inzulínové rezistence a došlo k poklesu obsahu celkových mastných kyselin v játrech.

Další studie na modelu alkoholické jaterní steatózy u hlodavců ukázaly, že střevní bakterie, bakteriální endotoxiny a TNF alfa ovlivňují alkoholové poškození jater. Léčba látkami, které inhibují aktivitu TNF-alfa, se ukázala být u pacientů s vážnou alkoholovou hepatitidou prospěšná.

Otázkou je, zda ztučnění jater v rámci exogenní obezity má také spojitost se střevními bakteriemi a TNF-alfa. Byla publikována studie na modelu nealkoholické jaterní steatózy, kde po dobu 4 týdnů byla podávána jedné skupině strava s vysokým obsahem tuku, druhé skupině dieta s vysokým obsahem tuku a probiotikem VSL 3 a třetí skupině dieta s vysokým obsahem tuku a protilátky anti-TNF-alfa. Léčba probiotikem nebo protilátkami TNF-alfa pozitivně ovlivnila nález histologický, došlo k redukci mastných kyselin v hepatocytech, poklesla hladina ALT a u myši léčených VSL 3 se snížila exprese TNF-alfa.

Výsledky těchto studií podporují myšlenku, že střevní bakterie indukují endogenní signály jiné než TNF-alfa, což hraje patologickou roli u nealkoholické jaterní steatózy, a navrhuji využití probiotik jako terapeutikum v těchto častých poškozeních.

Možné využití probiotik v léčbě komplikací jaterní cirhózy: Probiotika ovlivňují složení střevní mikroflóry, a tím i riziko vzniku infekcí u pacientů s jaterní cirhózou. Pro klinickou praxi se stává zajímavou otázkou preventivního užití probiotik u pacientů s portální hypertenzí a rizikem sekundárního krvácení do GIT a u pacientů s ascitem jako prevence vzniku spontánní bakteriální peritonitidy (SPB).

Bakteriální infekce je důležitým prognostickým faktorem v selhání zástavy krvácení a vzniku časně recidivy krvácení. Užití antibiotik u cirhotiků s varikózním krvácením nevede pouze ke snížení výskytu bakteriální infekce, ale také prodlužuje dobu přežití. Jejich

podání u varikózního krvácení cirhotických pacientů je součástí komplexního léčebného postupu, není však jednota ve způsobu profylaxe bakteriální infekce u pacientů nekrvácících. Vzhledem k určitým úskalím dlouhodobého podávání antibiotik je v poslední době diskutován vliv dlouhodobého preventivního podávání probiotik, jako redukujícího činitele translokace, resp. sekundární bakteriémie, coby jednoho ze spouštěcích faktorů krvácení.

Podobně jako při krvácení je antibiotická léčba při zjištění SPB jednoznačně indikována. Profylaktické podávání antibiotik je v některých případech dlouhodobé a možné využití probiotik by v těchto indikacích mohlo antibiotika nahradit.

Dominantní postavení v léčbě jaterní encefalopatie mají v současné době antibiotika a prebiotika (laktulóza), ale otázka užití probiotik je aktuální. Laktobacily snižují aktivitu bakteriálních ureáz, což může vést k poklesu hyperamonémie, a tak encefalopatii zabránit. V recentních studiích o jaterní encefalopatii se zdá, že probiotické částice mohou být v terapii účinné vzhledem k jejich efektu na pH střeva, střevní propustnost a imunitní systém.

V naší pilotní studii (15 nemocných s jaterní cirhózou Child Pughovy klasifikace B léčených Mutaflowem /E. Coli Nissle/ po dobu 42 dnů) došlo u více než poloviny nemocných ke snížení hladiny endotoxinu, a pokud byla před léčbou nalezena dysmikrobiota, došlo k obnovení normální střevní flóry u většiny nemocných. U nemocných léčených placebem jsme popsali změny nenalezli. Výsledky nyní ověřujeme na větším souboru nemocných.

Zajímavou možností by byla případná kombinace probiotik s prokinetiky. Podání prokinetik ovlivnilo bakteriální přerůstání, snížilo produkci a absorpci střevních endotoxinů, a proto se uvažuje o jejich využití v prevenci a terapii endotoxémie a spontánní bakteriální peritonitidy u pacientů s jaterní cirhózou.

Probiotika se vzhledem ke svému fyziologickému charakteru a minimu nežádoucích účinků mohou stát perspektivní léčbou řady především gastroenterologických chorob. Vzhledem k možnosti ovlivnění infekčních komplikací mohou hrát důležitou roli nejen v léčbě komplikací jaterních onemocnění, ale možná i v prevenci infekčních komplikací, např. akutní pankreatitidy a jiných závažných stavů. Jejich klinické využití však vyžaduje další a především řádně vedené studie. Naprostá většina doposud komerčně nabízených preparátů nesplňuje požadavky na probiotickou léčbu kladené – při hodnocení informací z letáků celkem 44 komerčně dostupných probiotik byly úplně informace (přesný kmen, množství) jen u dvou a např. u žádného nebylo udáno množství v době expirace. Navíc jednotlivá probiotika mají rozdílný účinek, takže je možné předpokládat, že určité probiotikum může být v konkrétní indikaci vhodnější nežli jiné. Nicméně vzhledem k narůstajícímu počtu prací probiotikům věnovaných lze doufat, že na léčbu probiotiky přestane být pohlíženo jako na léčbu alternativní, ne zcela průkaznou a komerční a naopak se stane důležitou součástí terapie řady onemocnění.

Podpořeno Interní grantovou agenturou Ministerstva zdravotnictví České republiky (NK 7366-3).

E-mail: jлата@fnbrno.cz

Nové modalita v léčbě cholangiogenního karcinomu

Z. Papík, J. Petera, J. Dvořák, S. Rejchrt, J. Bureš

II. interní klinika LF UK a FN, Hradec Králové; Klinika onkologie a radiologie FN, Hradec Králové

Cholangiokarcinom je nádorové onemocnění, které patří do systému nádorů podjaterní krajiny. Tato skupina onkologických onemocnění má svá specifika a řadí se mezi nejzhojnější nádory v gastroenterologii a hepatologii. Představuje téměř 16 % všech neoplazií GIT a kolem 4–5 % veškerých neoplazií lidského těla. V posledních letech je celosvětově patrný vzestupný výskyt maligních obstrukcí žlučových cest a incidence onemocnění se posouvá do mladších věkových kategorií. Cholangiokarcinom tvoří necelé 1% celkového výskytu všech neoplazií lidského těla – v Královéhradeckém a Pardubickém regionu 0,79 %. Téměř 2x více jsou postiženy ženy a hilové intrahepatické formy představují 10–20 % všech primárních jaterních tumorů. Incidence nádorů žlučových cest se pohybuje kolem 3/100 000 obyvatel, což je 5x méně než u karcinomu pankreatu. Jestliže se za posledních 20 let zvýšil celkový roční počet karcinomů pankreatu o 50 %, u cholangiokarcinomu v České republice i v Královéhradeckém regionu tento trend nebyl zaznamenán. Vysoká incidence lokálních metastáz do uzlin a lokální invaze do přilehlých tkání v době stanovení diagnózy obecně činí tyto nádory obtížně léčitelnými, ač jinak hematogenní metastazování je v době diagnózy výjimečné. Nádory žlučových cest vyvolávají sklerotizující reakci a vykazují schopnost šířit se longitudinálně subepiteliálně a pronikat perineurálně. Tim je dána i jejich špatná prognóza. Cholangiogenní karcinomy mohou postihnout cévy (hepatickou arterii nebo portální věnu) i jaterní tkáň, kde způsobují zejména infiltraci žlučových cest, která se projeví až v pozdním stadiu onemocnění jako obstrukční ikterus. Proto není snadné rozpoznat přesvědčivé hranice nádoru.

Cholangiokarcinom je příčinou obstrukce žlučových cest v distální třetině ve 20 % všech případů, ve středním úseku hepatocholeledu ve 30 % a v oblasti bifurkace ve 40 %. Protože oblast bifurkace je predilekční oblastí cholangiokarcinomu, má v literatuře svoji klasifikaci jako Klatskinův tumor. Podle rozsahu nádorového onemocnění rozeznáváme 4 typy Klatskinova tumoru hodnocené Bismuthovou klasifikací: I – postižení společného hepatiku, II – postižení společného hepatiku do jaterní junkce, III – postižení jednotlivých hepatiků, IV – difuzní postižení intrahepatických biliárních cest. Histologicky se jedná ve více než 85 % o adenokarcinomy (papilární, mucinózní, adenoskvamózní či malobuněčné karcinomy), pouze asi v 15 % o dlaždicový karcinom. Většinou mohou být velmi diferencované a mohou patologům působit obtíže při odlišení od zánětu. Rozeznáváme 3 makroskopické formy cholangiokarcinomu: infiltrující (scirhus), nodulární a papilární. Nodulární forma je velmi vzácná, tvoří uzlovité útvary ve žlučových cestách projevující se časným ikterem. Má nejlepší prognózu pro časnou chirurgickou resektabilitu. Infiltrující forma roste pomalu, má výraznou fibroprodukcii a obstrukce biliárních cest je až pozdním projevem spojená s generalizací nádoru.

Včasná diagnostika za účelem radikální kurability je v současné době velmi složitá. Většinou se klinický obraz projeví až nástupem obstrukčního ikteru, což je pozdní známka

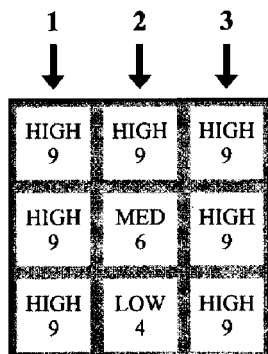
infiltrace žlučového stromu cholangiokarcinomem. K stanovení stágu a TNM klasifikace je dostačující provedení cholangiografického vyšetření doplněného spirálním CT či MRCP event.angio-MR. Tyto metody umožní určit rozsah nádorové léze, postižení jaterního parenchymu, popřípadě angioinvasi a lymfadenopatií s infiltrací hepatocholeledu. Histologické vyšetření je limitované, protože cytologické i endobioptické vyšetření speciálními biliárními mikrokleštěmi z maligní stenózy má malou senzitivitu (30–40%) a většina výsledků je falešně negativní. Pouze transkutánní biopsie tru-cut jehlou z místa verifikovaného ložiska nám přinese komplexní grading tumoru. Chirurgická léčba je možná jen u části onemocnění (distální a střední třetina hepatocholeledu, I. a II. typ Bismuthovy klasifikace u hilových stenóz) a dle literárních údajů má resekovatelný tumor jen 10–20 % nemocných s jednoletým přežíváním kolem 15 % a 5letým přežíváním kolem 2–3 %. Průměrná délka života je udávána od 11–15 měsíců. Výrazně vyšší přežití je jen u nemocných s karcinomem Vaterovy papily, kde dosahuje až 50 %. Je samozřejmé, že i pro nádory žlučových cest platí zásada radikálního odstranění nádoru – provedení R0-resektce do zdravé tkáně spolu s lymfadenektomií. U nejčastěji se vyskytujících Klatskinových tumorů se provádí resekce žlučových cest s následnou biliodigestivní anastomózou sec. Roux. Při nádorovém postižení přecházejícím na jeden z intrahepatických hepatiků a okolní jaterní tkáň je nutné resekovat i příslušný lalok (resekční linii je nutné verifikovat peroperační kryobiopsií). Podle japonských autorů je k zajištění radikality výkonu u nádorů bifurkace zapotřebí provést i odstranění I. jaterního segmentu, kam vedou příslušné žlučové spojky z bifurkace.

Protože většina nemocných přichází v pozdním stadiu onemocnění, kdy radikální léčba již není možná, zaznamenaly v poslední době rozmachu multimodální přístupy: endoskopická léčba s návazností na radioterapii včetně endoluminální brachyterapie (ILBT) či radioterapie modulovanou intenzitou svazku (IMRT). Nádory biliárního traktu jsou obecně považovány za chemorezistentní, a proto v současné době není cytostatická léčba součástí standardního léčebného protokolu. Menší klinické studie ve fázi II uvádějí léčebnou odpověď od 0 % do 34 %. Chybí randomizované studie, které by ověřily vliv chemoterapie na délku celkového přežití. 5Fluorouracil dosahuje odpovědi od 10–20 %, kombinační léčba FAM (5Fluorouracil+Adriamycin+Mitomycin) odpovídá ve 31 % a kombinace ECF (Etoposid+cisDDP+5Fluorouracil) má klinickou odpověď ve 40 % s krátkým trváním. Několik sporadických zpráv lze v literatuře nalézt v kombinaci chemoterapie s radioterapií, ale medián přežití se pohybuje mezi 8–30 měsíci.

IMRT (Intensity Modulated Radiotherapy) je druh radioterapie s modulovanou intenzitou svazku či lépe s modulovanou intenzitou rozložení dávky. Při klasické konvenční zevní radioterapii dochází k poškození okolních orgánů se vznikem postiradiační duodenitidy a krvácení do GIT. Kritickými orgány radiačního poranění jsou i játra, žlučník, ledviny a mícha. IMRT umožňuje pomocí kolimátoru ozařít co nejvíce cílový objem a co nejméně okolí. Pro každý definovaný ozařovaný objem je možné zadat histogram dávky, který má být dosažen. Konečným produktem výpočtu je ideální fluenční mapa, která zobrazuje každý element ozařovaného objemu a dávku v něm zobrazenou ve stupních šedi. Ideální fluenční mapa je převedena na reálnou fluenční mapu, kdy bere v úvahu počet lamel kolimátoru, jejich rychlost pohybu, referenční dávkový

příkon a průnik záření skrz lamely kolimátoru. Z reálných fluenčních map všech polí je vypočtena dávková distribuce v ozařovaném objemu. Tím IMRT umožňuje tvarovat rozložení dávky podle tvaru cílového objemu a během výpočtu interaktivně měnit požadavky, tzn. měnit tvar dávkového histogramu pro všechny definované objemy, ale i poškození. Výsledkem je vyšší dávka do cílového orgánu s redukovanými dávkami do okolí.

Princip metody: Devět objemových elementů sloužící jako model, do High chceme aplikovat vysokou dávku, do Med střední a do Low nízkou dávku. Ozařujeme „box“ technikou a z každého směru rozdělíme svazek na 3 svazky užší:



svazek # 1
plný příkon: 27

svazek # 2
redukovaný příkon: 19

svazek # 3
plný příkon: 27

A stejně z ostatních třech směrů. Výsledkem je pak různá dávka v jednotlivých elementech.

108 9	108 9	108 9
108 9	72 6	108 9
108 9	48 4	108 9

Požadovaná

108 9	92 7.6	108 9
102 8.5	86 7.1	102 8.5
98 8.1	82 6.8	98 8.1

Vypočtená

ILBT (Intraluminal Brachytherapy) je založena na zavedení iridiového zářiče do oblasti maligní striktury. Referenční izodóza se zde počítá do vzdálenosti 10 mm od zdroje Iridia 192. V celé délce stenózy je aplikována homogenní dávka distribuce. Hranice stenózy určuje přítom ERCP či PTC vyšetření s následným zavedením afterloadingového systému Gammamed 12i a aplikací vysokého dávkového příkonu. I když většina autorů preferuje způsob zavedení transhepatálně, což je sice technicky snazší, ale méně

fysiologické, na našem pracovišti jsme vyvinuli přístup k brachyterapii pomocí transduodenální techniky. Tento způsob má nižší morbiditu, je šetrnější a pro pacienta znamená lepší kvalitu života. Maximální dávka ILBT je 30–40 Gy aplikovaná v 6–8 frakcích. Komplikací transduodenálního přístupu je obtížné zavedení afterloadingového systému do duodenobiliárního drénu v případě příliš ostrého úhlu drénu v oblasti D2. Dále dle literárních údajů může dojít k postiradiačnímu poškození zadní stěny duodena a intaktních částí žlučovýchodů (méně časté). Po každé brachyterapii je nazobiliární dočasný drén vyměněn za duodenobiliární drenáž, dle technických možností za double drenáž s derivací žluče z obou hepatiků či zavedení metalického stentu. Endoluminální brachyterapie zlepšuje u pacientů průchodnost biliárních stentů, snižuje recidivu obstrukce žlučových cest, zlepšuje kvalitu a života a zejména prodlužuje medián přežití.

Fotodynamická léčba byla v léčbě gastroenterologických maligních lézí poprvé opublikována v 80. letech. Pomocí fotosenzibilizující látky s následnou expozicí světla dochází k indukci lokalizované nekrózy tkání. Intermediární produkty kyslíku zprostředkovávají cytotoxický efekt. U cholangiokarcinomu má největší zkušenosti německá skupina Berra z Lipska. Ta hodnotila fotodynamickou léčbu na skupině 23 nemocných se zavedenou duodenobiliární drenáží pro hilovou stenózu Bismuth IV. Autoři užívali photofrin 2mg/kg s následnou fotoaktivací endoskopicky laserem. Bylo dosaženo šestiměsíčního přežití v 91 % s mediánem přežití 340 dnů. Tricetidenní mortalita nepřesáhla 4 %. Autoři též uvádějí kasuistické možnosti neoadjuvantní léčby pomocí fotodynamické léčby. Zde dosáhli jednoletého přežití v 83 %. Tato data jsou impozantní a měla by vést k randomizované studii. Uvedená léčba se jeví velmi slibně, ale je přístrojově i metodicky velmi komplikovaná.

Materiál a metodika: V období od února 1997 do února 2005 bylo léčeno celkem 56 pacientů s karcinomem podjaterní krajiny intraluminální brachyterapií afterloadingovým systémem vysokým dávkovým příkonem přístrojem Gammamed 12i a pomocí IMRT. Z toho u 31 nemocných byl histologicky prokázán karcinom žlučových cest, u 6 karcinom žlučníku a u 13 adenokarcinom pankreatu. Dvacetidvěma pacientům byla ILBT aplikována cestou PTD, 5 osobám po Roux-en-Y hepaticojejunoanastomóze cestou diahepatální drenáže, 18 pacientům cestou nazobiliární drenáže, 5 nemocným cestou nazobiliární drenáže zavedené uvnitř kovového samoexpandibilního stentu, 2 pacientům cestou nazobiliární drenáže při současné derivaci žluče paralelně zavedenou duodenobiliární drenáží a 1 pacientovi cestou nazopankreatické drenáže. Dále u 3 nemocných jsme po zavedení metalického stentu do biliárních cest (2x cholangiokarcinom Bismuth II a IV, 1x karcinom žlučníku) provedli ozáření metodou IMRT

Výsledky: Průměrná doba přežití činila po ILBT cestou PTD 274 dní (42–674), cestou diahepatální 531 dní (85–1271), cestou transduodenální 285 dní (34–962). Cholangiokarcinom v naší sestavě byl diagnostikován ve 31 případech: z toho 2x v distální třetině hepatocholedochu, 4x Klatskin II, 14x Klatskin IIIa, 9x Klatskin IIIb a 2x Klatskin IV. příčinou smrti byla u většiny pacientů lokální progresse nádoru (28/56=50 %), u 18 nemocných (32 %) jaterní metastázy, u 1 pacienta s adenokarcinomem hlavy pankreatu plicní a mozkové metastázy, u 1 nemocného plicní embolie a 8 osob v lednu 2005 žilo. U 22 pacientů se objevila restenóza. Tricet čtyři pacienti zemřeli či žijí bez reste-

nózy, bez ikteru. Komplikace vlastní aktinoterapie nebyly pozorovány. Po IMRT paliaci máme v současné době 4 nemocné, kterým byl před radiologickou modulací zaveden samoexpandibilní metalický stent. Pro malý soubor zde můžeme poskytnout pouze kasuistická sdělení. Všichni nemocní přezívají s plně funkčním metalickým drénem, 3 z nich mají stacionární nález ložiska v podjaterní krajině bez lokoregionálních metastáz. Jeden nemocný přezívá již 18 měsíců a při bezpříznakovém stavu byla provedena po 1 roce ERCP cholangiografie, kde dokonce došlo k regresi nálezu v jaterním hilu (Klatskin IV. typu) v podobě rekanalizace uzavřeného pravého hepatiku.

Závěry: Transduodenální ILBT je technicky dobře proveditelná a pacienti je dobře tolerována. Umožnit přirozenou derivaci žluče i v době aplikace transduodenální ILBT je zavedení paralelního plastického drénu podél nazobiliární drenáže, což je závislé na druhu a místě stenózy, či zavedení nazobiliárního drénu přes metalický stent. Perkutánní a transduodenální metody nejsou konkurenční, ale vzájemně se doplňují a u cholangiokarcinomu jsou více využívány než u ostatních nádorů podjaterní krajiny. V prezentovaném souboru nemocných nebyl pozorován signifikantní rozdíl v době přežití či komplikacích při ILBT cestou perkutánní či transduodenální. Snaha minimalizovat počet ERCP sezení od stanovení diagnózy přes provedení intraluminální brachyterapie do konečné fáze zavedení biliárního drénu se jeví v aplikaci metalického stentu po histologickém či cytologickém průkazu malignity.

Novou modalitu, kterou zde představujeme, je IMRT. Zatím máme k dispozici pouze naše kasuistické případy a literární údaje, které jsou velice sporé. Při současné tendenci snižujících se cen kovových stentů a prokazanému delšímu mediánu přežití u inoperabilních nemocných s cholangiogenním karcinomem znamená tato metoda větší komfort pro nemocné s možností použití maximální dávky do tumorem infiltrované oblasti.

Literatura

1. Dvořák J, Petera J, Papik Z et al. Transduodenal Intraluminal High-dose Rate Brachytherapy in the Treatment of Carcinomas of the Subhepatic Region. *Hepato-Gastroenterol* 2002;49:1045–7.
2. Speer AG, Cotton PB, Russell RC. Randomised trial of endoscopic versus percutaneous stent insertion in malignant obstructive jaundice. *Lancet* 1987;2:57–62.
3. Montemaggi P, Costemagna G, Dobelbower RR et al. Intraluminal brachytherapy in the treatment of pancreas and bile duct carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:437–43.

E-mail: papik@fnhk.cz

Endoskopická slizniční resekce a klasifikace časných neoplázií

S. Rejchrt¹, V. Tyčová², J. Bureš¹

II. interní klinika – gastroenterologie LF UK a FN, Hradec Králové¹;
Fingerlandův ústav patologie LF UK a FN, Hradec Králové²

Prognóza pokročilých zhoubných nádorů trávicí trubice je neradostná. Jediným možným způsobem jak docílit zlepšení osudu nemocných s nádory je rozpoznání lézí v časném, obvykle asymptomatickém stadiu, či ještě lépe nalézat slizniční alterace predisponující k invazivnímu růstu. Pětileté přežití udávané pro časnou rakovinu žaludku je 90 %, pro časnou rakovinu tračnicku 97 % a pro T1 stadium karcinomu jícnu 83 %.

Západní endoskopisté jsou méně úspěšní v identifikaci časných malignit než japonští, kteří uvádějí záchyt časně rakoviny jícnu ve 24 %, žaludku ve 40–50 % a tračnicku ve 20 %. Tyto rozdíly jsou jen částečně vysvětlitelné rozdílnou histologickou klasifikací, o jejíž sjednocení se pokusila Vídeňská klasifikace a její následná revize (tab. 1), protože např. prospektivní studie Rembackena v Anglii prokázala stejný výskyt nepolypoidních adenomů s těžkou dysplazií a časných karcinomů jako v Japonsku.

Tab. 1: Revidovaná Vídeňská klasifikace gastrointestinálních slizničních neoplázií.

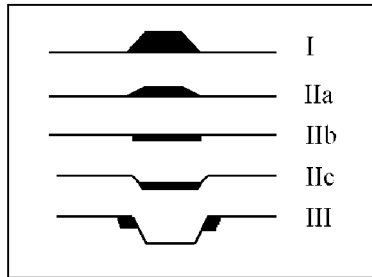
Kategorie	Diagnóza	Další postup
1	Bez nálezu neoplazie	Možné další sledování
2	Neoplazii nelze stanovit	Sledování
3	Slizniční neoplazie nízkého stupně Low-grade adenom Low-grade dysplazie	Endoskopická resekce či sledování
4	Slizniční neoplazie vysokého stupně 4.1 Adenom/dysplazie těžkého stupně 4.2 Neinvazivní karcinom (carcinoma in situ) 4.3 Podezření na invazivní karcinom 4.4 Slizniční karcinom	Endoskopická či chirurgická resekce
5	Invaze karcinomu submukózně	Chirurgická resekce

Z možných faktorů vysvětlujících větší úspěšnost japonských endoskopistů lze uvést rutinní používání moderních endoskopů s vysokým rozlišením a/nebo možností optického zvětšování v kombinaci s chromoendoskopií, což umožňuje rozpoznat drobné slizniční abnormality. Barvivo zvýrazní slizniční reliéf a usnadní rozpoznání okrajů léze.

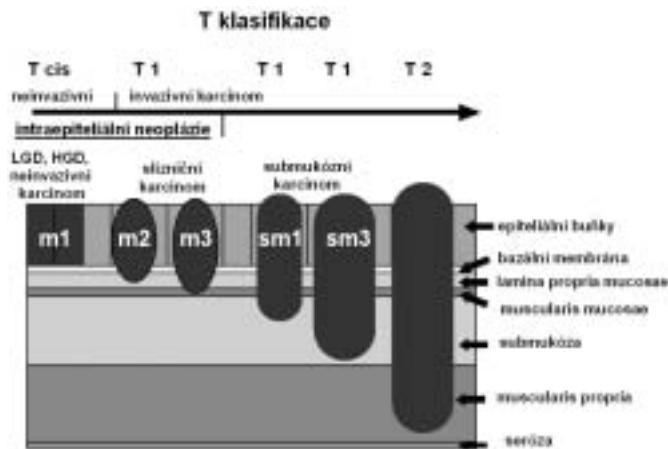
Musíme si uvědomit, že časně karcinomy nepůsobí klinickou symptomatologií a v myslích západních lékařů je endoskopie většinou prováděna právě z důvodu objasnění obtíží nemocného. Do těchto myslí západních endoskopistů je zapotřebí imputovat identifikační vzory plochých lézí – můžeme rozpoznat pouze léze, které již známe. Při endoskopii je zapotřebí věnovat větší pozornost barevným změnám sliznice a při podezření na plochou lézi zvýraznit její reliéf použitím barviva.

Japonští endoskopisté však nedosahují lepších výsledků pouze díky lepšímu technickému vybavení a endoskopickým zkušenostem, nýbrž také ucelenou a precizní klasifikací s praktickými klinickými (terapeutickými) konsekvencemi.

Klasifikace časných karcinomů: Makroskopická endoskopická klasifikace časných karcinomů se v současné době používá obecně ve všech částech GIT, bez ohledu na činnost či pokročilost nádorů, a užívá se i pro adenomy. Rozlišujeme typ I – prominující, typ II – povrchový (nepolypoidní), který se dělí na vyvýšený (IIa), plochý (IIb) a mírně pokleslý (IIc), a dále typ III – vyhloubený (schéma 1). Často jsou popisovány kombinované typy, a to hlavně IIa + IIc a IIc + IIa. Z makroskopického hlediska lze usuzovat i na hloubku invaze (prorůstání karcinomu do submukózy), která je rozhodující pro riziko lymfatických metastáz (obr. 1).



Obr. 1: Endoskopická klasifikace časného karcinomu. typ I – prominující, typ IIa – vyvýšený, IIb – plochý, IIc mírně pokleslý, III – vyhloubený.



Obr. 2: T klasifikace časných karcinomů trávicí trubice.

Mikroskopicky lze rozlišovat stádium m1 – intraepiteliální, m2 – invaze do lamina propria, ale ne do muscularis mucosae, m3 – invaze do muscularis mucosae, a dále stupně sm 1–3 pro prorůstání karcinomu do horní, střední a distální třetiny submukózy (obr. 2).

„Slizniční neoplazie“ označuje jak intraepiteliální (m1), tak i do hlubších vrstev sliznice (m2, m3) rostoucí karcinom, což vyplývá z praktické zkušenosti, že tato stadia nelze mnohdy ani mikroskopicky jasně odlišit a jejich přesné určení nemá význam s ohledem na léčebnou strategii. Proto také došlo při revizi Vídeňské klasifikace k přesunu intramukózního karcinomu ze skupiny 5 do skupiny č. 4 (tab. 1).

Riziko lymfatických metastáz je v případě slizničního karcinomu velmi nízké, 2–3 % pro jícen a žaludek a 0 % pro kolorektální karcinom. Při postižení submukózy se však riziko podstatně zvyšuje, 37–53 % pro jícnový, 14–20 % pro žaludeční a 3–18 % pro kolo-

rektální karcinom. Stěžejním diagnostickým úkonem je tedy co nejpřesnější odlišení T1m a T1sm stadia. Přesnost odlišení T1m od T1sm stadia za použití 20MHz ultrazvukové sondy se pro časný karcinom v oblasti jícnu a žaludku udává 70–80 %, což je prakticky shodné s rozlišením, které učiní zkušený endoskopista. Nejčastěji dochází k overstagingu.

Nejdůležitějším prediktorem lymfatických metastáz je tedy hloubka penetrace nádorových buněk a jejich stupeň diferenciací v nejhlubší vrstvě a dále přítomnost invaze do krevních a mízních cév. Tyto informace jsou však dostupné až po vyšetření endoskopicky resekováného nádoru a vlastně teprve poté lze porovnat riziko postižení uzlin s rizikem chirurgického zákroku s ohledem na celkový zdravotní stav pacienta. Ovšem i za této situace, zohledníme-li relativní bezpečnost endoskopické slizniční resekce, je lepší tuto resekci provést než se na základě méně přesné endoskopické a endosonografické klasifikace ihned rozhodnout pro chirurgický zákrok s rizikem letality, morbidit a zhoršením kvality života.

Endoskopické slizniční resekce: Endoskopická slizniční resekce (ESR) spočívá v odstranění patologické tkáně podélným řezem vedeným submukózou. V porovnání s jinými endoskopickými metodami používanými k destrukci nádorové tkáně má ESR výhodu ve získání kompletního vzorku k histologickému vyšetření. Existují dva základní typy provedení ESR – s použitím průhledného nástavce na konci endoskopu (aspirační mukosektomie) nebo pomocí polypektomické kličky po zdvžení patologické tkáně kleštěmi.

Ve velkých japonských studiích se uvádějí komplikace ESR v 6–12 %. Nejčastější komplikací je krvácení. Je nutné si uvědomit, že ke krvácení může dojít i se zpožděním až 12 hodin (horní část GIT) a v případě tračnicku až 14 dnů. Žávanou komplikací je perforace, která na sebe upozorní vznikem bolesti bezprostředně v průběhu výkonu. Žaludeční perforace lze léčit konzervativně po uzavření otvoru hemoklipem, v případě perforace tračnicku je pro větší riziko peritonitidy častější chirurgické řešení. Pozdní komplikací může být striktura po mukosektomii zaujímající více jak 50 % obvodu.

Inkompletní resekce představuje další potenciální komplikaci. Při průkazu nádoru v okraji mukosektomie lze provést do 2–3 týdnů další ESR, pokud se nádorové buňky nalézají ve spodině, jedná se o indikaci k chirurgickému zákroku. Nemocné po ESR je nutno bedlivě dispenzarizovat pro riziko synchronních a metachronních karcinomů.

Závěr: ESR umožňuje provádět resekci časných karcinomů s minimální morbiditou, letalitou a nižšími finančními náklady. Také ovlivnění následné kvality života je ve srovnání s chirurgickým zákrokem minimální. ESR představuje nejspolehlivější vyšetření slizniční léze podezřelé z přítomnosti karcinomu. Po endoskopickém odstranění umožní následné histologické vyšetření přesně určit riziko lymfatických metastáz a zda byla resekce kompletní. S těmito znalostmi lze porovnat riziko vývoje metastatického onemocnění s rizikem chirurgického zákroku s ohledem na věk a zdravotní stav pacienta.

Literatura

1. Rembacken BJ, Gotoda T, Fujii T, Axon AT. Endoscopic mucosal resection. *Endoscopy* 2001;33:709–18.
2. Rembacken BJ, Fujii T, Cairns A et al. Flat and depressed colonic neoplasms: a prospective study of 1000 colonoscopies in the UK. *Lancet* 2000;355:1211–4.
3. Dixon MF. Gastrointestinal epithelial neoplasia: Vienna revisited. *Gut* 2002;51:130–1.

- Schlemper RJ, Hirata I, Dixon MF. The macroscopic classification of early neoplasia of the digestive tract. *Endoscopy* 2002;34:163-8.
- Kudo S, Rubio CA, Teixeira CR, Kashida H, Kogure E. Pit pattern in colorectal neoplasia: endoscopic magnifying view. *Endoscopy* 2001;33:367-73.
- Lambert R, Rey JF. Endoscopy and early neoplasia: better but not the best. *Endoscopy* 2001;33:348-52.
- Mařatka Z et al. Terminology, definitions and diagnostic criteria in digestive endoscopy. *Scand J Gastroenterol* 1984;19(Suppl 103):1-74.
- Schlemper RJ, Kato Y, Stolte M. Review of classifications of gastrointestinal epithelial neoplasia: differences in diagnosis of early carcinomas between Japanese and Western pathologists. *J Gastroenterol* 2001;36:445-56.
- Yanai H, Harada T, Okamoto T et al. Prognostic value and interobserver agreement of endoscopic ultrasonography for superficial squamous cell carcinoma of the esophagus: a prospective study. *Int J Gastrointest Cancer* 2003;34:1-8.
- Soetikno RM, Gotoda T, Yukihiro N, Soehendra N. Endoscopic mucosal resection. *Gastroint Endosc* 2003;57:567-79.
- Sonnenberg A. We see only what we already know [abstract]. *Gastroenterology* 2003;124(Suppl 1):AB353.
- The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon. *Gastroint Endosc* 2003;58(No 6 Suppl):S3-S43.
- Urban O, Vitek P, Fojtík P, Chalupa J. Endoscopic diagnosis and the treatment of superficial nonpolypoid neoplasms in the gastrointestinal tract. *Folia Gastroenterol Hepatol* 2004;2(4):165-73.

Práce vznikla s podporou výzkumného záměru MZO 00179906.

E-mail: rejchrt@lfhk.cuni.cz

Gastrointestinální stromální tumory

S. Rejchrt¹, V. Tyčová², J. Bureš¹

II. interní klinika – gastroenterologie LF UK a FN, HradecKrálové¹;
Fingerlandův ústav patologie LF UK a FN, Hradec Králové²

Gastrointestinální stromální tumory (GIST) představují skupinu mezenchymálních nádorů vyrůstajících ze stěny trávicí trubice, mesenteria, omenta a retroperitonea, které exprimují specifický protein označovaný jako c-kit (CD117).

Historie: Tyto nádory byly dříve (60. léta) označovány jakožto vycházející z hladké svaloviny a členěny na benigní leiomyomy a maligní leiomyosarkomy. Rozvoj moderních vyšetřovacích metod, jako je elektronová mikroskopie (70. léta) a později imunohistochemie (80. léta) umožnil jejich přesnější klasifikaci, avšak teprve objev znaku CD117 (konec 90. let) představoval rozhodující poznatek umožňující vzájemné odlišení jednotlivých mezenchymálních nádorů (tab. 1).

Imunohistochemie a histopatologie: C-kit proto-onkogen je lokalizován na chromozomu č. 4 a kóduje transmembránový receptor s vnitřní tyrosinázovou aktivitou. Růstový faktor působí jako ligand a při vazbě na receptor dochází k jeho aktivaci s následnou aktivací genové transkripce a dělením buněk. Imunohistochemická podobnost s Cajalovými buňkami regulujícími peristaltiku v oblasti GIT vedla některé autory k domněnce, že GIST pocházejí z Cajalových buněk či pluripotentní prekursorové buňky, ze které Cajalovy buňky vznikají. S pozitivitou CD117 se můžeme také setkat u některých jiných nádorů, jako např. malanomů, malobuněčného plicního karcinomu a seminomu. Mutace CD117 vede ke konstitutivní aktivaci receptoru nezávislé na přítomnosti ligandu, a může tak vést k nekontrolovanému růstu a inhibici apoptózy.

Tab. 1: Imunohistochemická diferenciacie mezenchymálních nádorů gastrointestinálního traktu.

	CD117	CD34	SMA	Desmin	S-100
GIST	+	+ (60-70 %)	+ (30-50 %)	Very rare	5 %
Nádory hladké svaloviny	-	+ (10-15 %)	+	+	vzácně
Schwannomy	-	+ (obvykle Antoni B pozitivní)	-	-	+
Fibromatóza	nejednota*		+	Rare cells	-

* většina autorů uvádí negativitu CD 117

SMA – smooth muscle actin

Tab. 2: Doporučený přístup k určení rizika malignity GIST.

Riziko	Velikost nádoru	Počet mitóz (per high-power field)
Velmi nízké riziko	<2 cm	<5/50 HPF
Nízké riziko	2-5 cm	<5/50 HPF
Střední riziko	<5 cm 5-10 cm >5/50 HPF	6-10/50 HPF
Vysoké riziko	>10 cm	Jakákoliv mitotická aktivita
	jakákoliv velikost	>10/50 HPF

Histopatologicky odlišujeme tři základní typy GIST – vřetenobuněčný (70-80 %), epiteloidní (20-30 %) a smíšený (méně než 10 %). Kolem 5 % GIST má myxoidní stroma a nádory v tenkém střevě mohou být podobné karcinoidu či paragangliomu.

Epidemiologie a klinická manifestace: GIST se obvykle nalézají v dospělosti v 5. a 6. dekádě a jejich skutečná incidence není známa, kalkulace pro USA hovoří o incidenci 5-6 tisíc případů ročně. V onkologickém registru se ještě před objevem CD117 uvádělo, že sarkomy představují 2,2 % žaludečních, 13,9 % tenkostěvních a 0,1 % kolorektálních zhoubných nádorů.

Klinická symptomatologie GIST (krvácení, dysfagie, břišní bolest, hmatná rezistence) záleží na velikosti a lokalizaci tumoru, v 10-30 % je nádor zjištěn jako náhodný nále. Většina GIST se nalézá v žaludku (60-70 %), tenkém střevě (20-30 %) a v méně než 10 % v jícnu, tračniku, rektu, mesenteriu, omentu a retroperitoneu.

O maligním GIST hovoříme v případě rozsevu nádoru po peritoneu, při invazi do přilehlých orgánů, lokální rekurenci po resekci či tvorbě mimostřevních metastáz (játra, plíce, kosti). Invaze do mízních cest je vzácná. V případě absence metastáz lze usuzovat na biologickou povahu GIST podle jeho velikosti a mitotické aktivity (tab. 2).

Diagnostika: GIST je obvykle diagnostikován při endoskopii jako submukózní nádor krytý normální střevní sliznicí, někdy bývá na vrcholu tumoru prohlubeň či vřed. Rozhodující úlohu v diagnostice má endosonografie umožňující určit, ze které vrstvy stěny trávicí trubice nádor vychází, stanoví velikost nádoru, jeho ohraničení vůči okolí, echogenitu. Nádory velké nad 4 cm s nepravidelným extraluminálním ohraničením, echogenními ložisky a cystickými prostory jsou podezřelé z malignity. I přes tyto známé skutečnosti zůstává histologické vyšetření nezbytné pro posouzení malignity. Odběr reprezentativních vzorků je však obtížný, klasické endobiopsie jsou málo výtěžné. Lze zvažovat endoskopickou submukózní resekci či biopsie po obnažení povrchové sliznice. Novou technickou možností představuje aspirační biopsie při endosonografickém vyšetření, ve které lze určit CD117, ale množství materiálu většinou neumožňuje určit mitotickou aktivitu. Biopsie tru-cut jehlou představují slibnou alternativu této metody.

Léčba: GIST působící klinické příznaky či podezřelý z malignity je indikován k chirurgické resekci. Provádění lymfadenektomie či zachování širokých okrajů při resekci není z důvodu vzácnosti lymfatických metastáz nutné. Nemocní s malými asymptomatickými nádory mohou být dispenzarizováni (opakovaná endosonografická vyšetření). Pětileté přežití po radikální resekci maligního GIST se uvádí 20–78 %. Doba přežití závisí na velikosti nádoru a úplnosti resekce. Reoperace pro rekurenci nádoru umožňuje odstranit symptomy, ale nezlepšuje přežití.

Objev STI571, imatinib mesylátu (Gleevec®) umožnil cílenou léčbu GIST. Imatinib působící jako inhibitor tyrosin kinázy, inhibuje aktivitu c-kitu, a tak snižuje proliferaci a indukují apoptózu. Parciální odpovědi se dosahuje v 50–70 %, další růstu nádoru zastaví v 20–30 % a v 10–15 % nezabrání progresi choroby (možný vliv mutace c-kitu). Doporučená dávka je nejméně 400 mg imatinibu p.o. za den. Nejzávažnějším vedlejším účinkem léčby je závažné krvácení, dále se uvádějí otoky, nevolnost, průjem, myalgie a únava.

Závěr: GIST představují důležitou podskupinu mezenchymálních nádorů, jejímž specifickým znakem je CD 117 pozitivita. Velikost nádoru a jeho mitotická aktivita predikují biologické chování GIST. Endoskopie a endosonografie s možností tenkojehlové aspirační biopsie mají důležitou úlohu v diagnostice i dispenzarizaci. Chirurgická resekce symptomatických či z malignity podezřelých nádorů představuje primární léčebný záměr. Imatinib je indikován k léčbě neresekabilních či metastazujících GIST.

Literatura

1. Davila RE, Faigel DO. GI stromal tumors. *Gastrointest Endosc* 2003;58:80–8.
2. Fletcher CDM, Berman JJ, Corless C et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Human Pathol* 2002;33:459–65.
3. Miettinen M, Viirolainen M, Sarlomo-Rikala M. Gastrointestinal stromal tumors: value of CD34 antigen in their identification and separation from true leiomyomas and schwannomas. *Am J Surg Pathol* 1995; 19:207–16.
4. Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, Meis-Kindblom JM. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol* 1998;152:1259–69.
5. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumours. *Ann Chir Gynaecol* 1998; 87:278–81.

6. Miettinen M, El-Rifai W, Sobin LH, Lasota J. Evaluation of malignancy and prognosis of gastrointestinal stromal tumors: a review. *Hum Pathol* 2002;33:478–83.
7. Chak A, Canto MI, Rösch T et al. Endosonographic differentiation of benign and malignant stromal cell tumors. *Gastrointest Endosc* 1997;45:468–73.
8. Waxman I, Saitoh Y, Raju GS et al. High-frequency probe EUS-assisted endoscopic mucosal resection: a therapeutic strategy for submucosal tumors of the GI tract. *Gastrointest Endosc* 2002;55:44–9.
9. Ando N, Goto H, Niwa Y et al. The diagnosis of GI stromal tumors with EUS-guided fine needle aspiration with immunohistochemical analysis. *Gastrointest Endosc* 2002;55:37–43.
10. Lehnert T. Gastrointestinal sarcoma (GIST): a review of surgical management. *Ann Chir Gynaecol* 1998;87: 297–305.
11. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002;347:472–80.
12. Van Oosterom AT, Judson I, Verweij J et al. Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumours: a phase I study. *Lancet* 2001;358:1421–3.

Práce vznikla v rámci řešení výzkumného záměru MZO 00179906.

E-mail: rejchrt@lfhk.cuni.cz

Gastropatie z nesteroidních antiflogistik z pohledu praktického lékaře

Bohumil Seifert

Ústav všeobecného lékařství, 1. LF UK, Praha

Praktický lékař registruje v průměru 200 pacientů s degenerativními nebo zánětlivými změnami pohybového aparátu. Polovina z nich užívá nesteroidní antiflogistika více jak 2 měsíce v roce. Většina z těchto pacientů je starších 65 let. Z analýz provedených šetření na souboru více jak miliónu nemocných vyplývá, že v souboru pacientů jednoho PL budou mít 1–2 pacienti symptomatický vřed, až u 25 pacientů najdeme eroze nebo ulcerace při endoskopii, v 1–2 případech dojde během roku ke krvácivé komplikaci a každý pátý až desátý praktický lékař ztratí během roku pacienta na krvácivou komplikaci.

Praktičtí lékaři jako první nesou a řeší následky vedlejších účinků a komplikací způsobených léčbou nesteroidními antiflogistiky. Jejich prvořadým úkolem je účinné a bezpečné zvládnutí bolesti, při kterém se indikaci těchto léků obvykle nevyhnu. Proto musí v každodenní praxi vyhodnocovat individuální rizika pacientů. Studie dokládají, že na klinické projevy vedlejších účinků při užívání nesteroidních antiflogistik nelze spoléhat a že je třeba uvažovat preventivně. K dispozici jsou některá méně toxická antiflogistika, ale pro skupiny pacientů s vyšším rizikem je třeba volit ko-preskripci inhibitory protonové pumpy.

Přestože existuje Doporučený postup pro prevenci a léčbu gastropatie z nesteroidních antiflogistik, nedávno vytvořený ve spolupráci Gastroenterologické společnosti a Společnosti všeobecného lékařství ČLS JEP, zůstává ještě řada otázek nezodpovězena. Týká se výběru pacientů pro léčbu preferenčními, eventuálně selektivními koxiby, pro profylaxi a pro kombinaci koxibů a inhibitorů protonové pumpy. Neexistuje strategie pro prevenci poškození dolní části trávicího traktu. Není jasná strategie prevence gastropatie při stále častějším kardioprotektivním a neuroprotektivním podávání kyseliny acetylsalicylové. Praktičtí lékaři potřebují zejména od gastroenterologů a revmatologů další vědecky podložené informace k optimálnímu postupu v praxi.

E-mail: seifert@terminal.cz

Diagnostická přesnost zvětšovací chromokoloskopie

O. Urban, P. Fojtík, M. Liberda, M. Kliment

Nemocnice Ostrava Jih

Souhrn: Jsou prezentovány první zkušenosti s využitím metody zvětšovací chromokoloskopie na českém pracovišti.

Úvod: Zvětšovací chromokoloskopie (ZCC) je endoskopická metoda využívající optický nebo kombinovaný optický a elektronický zoom k vyšetření slizničního povrchu kolorekta při 80–150násobném zvětšení. Ke zlepšení zobrazení jsou využívána barviva, jako jsou methylenová modř, indigokarmín a kresyl violeť. Cílem ZCC je diagnostika pit pattern, umožňující odlišit léze neoplastické a hyperplastické a odhadnout hloubku invaze malignit. S využitím ZCC se endoskopista může lépe rozhodnout o nevhodnějších způsobu léčby již v průběhu vyšetření.

Diagnostiku pit pattern uvedl do klinické praxe S. Kudo v roce 1994. Rozlišil uspořádání jamek do sedmi typů, které jsou uvedeny v tabulce Tab. 1, doplněné o návrh českého názvosloví.

Tab. 1: Klasifikace pit pattern (Kudo 1994) a návrh českého názvosloví.

Typ	Pits	Jamky
I	rounded	okrouhlé
II	asteroid	hvězdicovité
III _s	small	malé
III _L	long	dlouhé
IV	dentritic (gyrus-like)	rozvětvené
Vi	irregular	nepravidelné
Vn	nonstructural	amorfní

Tab. 2: Vztah mezi pit pattern a histologií (102 nemocných, 191 lézí).

Pp	n	noneopl.	adenom	Karcinom
I	4	4	0	0
II	75	37	38	0
III _s	9	1	7	1
III _L	75	13	61	1
IV	8	1	7	0
Vi	12	1	8	3
Vn	8	0	3	5

Zvětšovací chromokoloskopie je prováděna ve dvou modifikacích:

1. Panchromokoloskopie – v průběhu vyšetření je barva aplikována na celý slizniční povrch, používá se zejména v Japonsku.
2. Selektivní chromokoloskopie – endoskopista barví pouze nativně viditelné léze, používá se především na západní polokouli.

Soubor nemocných a metodika: V období 1–12/2004 autoři našli 191 lézí u 102 nemocných. Byl použit přístroj Pentax EC 3870 FZK. Na nativně patrné léze byla aplikována 0,1% methylenová modř sprejovacím katétrem. Po uplynutí 1 minuty byla léze opláchnuta vodou a přebytek barviva byl odsán. Typ jamek byl hodnocen podle Kudovy klasifikace. Vztah mezi typem jamek a histologií je uveden v tabulce Tab. 2.

Závěr: Míra pravděpodobnosti zjištění neoplastického typu jamek v případě histologicky ověřené neoplazie (senzitivita) je 86 %. Míra pravděpodobnosti diagnostiky neoplastického typu jamek v případě histologicky ověřené hyperplastické léze (specifita) je 28 %. Obtížné je zejména odlišení jamek typu II a III_L u malých lézí. Samostatnou obtížně diferencovatelnou skupinu představují serrated adenomy.

E-mail: ondrej.urban@noj.cz

Farmakoekonomika primární prevence krvácení z jícnových varixů, poučení ze studie BLOK

T. Vaňásek, T. Fejfar, P. Drastich, J. Vlček, J. Lata, R. Brůha, J. Petráň, P. Zdeněk, V. Procházka

LF UK a FN, Hradec Králové; IKEM Praha;

LFMU a FN Brno; LFP a FN Plzeň; LFUP a FN Olomouc

Souhrn: Vysoká mortalita prvního krvácení z jícnových varixů jednoznačně určuje nutnost preventivní léčby. Každé krvácení z jícnových varixů je nejen život ohrožující událostí, ale vyžaduje značné náklady na pobyt na jednotce intenzivní péče, opakované endoskopie, spotřebované krevní deriváty a další péči. Vzhledem k tomu, že riziko krvácení se jasně zvyšuje mimo jiné s progresí jícnových varixů, je primární prevence indikována jen u nemocných s významnými varixy. Jako dostatečně účinné a přitom bezpečné se ukázaly metody endoskopické ligace a farmakologické profylaxe s pomocí betablokátorů.

Do prospektivní, randomizované, multicentrické studie (BLOK) v 6 centrech v České republice bylo zařazeno celkem 73 pacientů s jaterní cirhózou a velkými jícnovými varixy (>5 mm v průměru) bez anamnézy krvácení. Krvácení z varixů se vyskytlo u 2 pacientů ve skupině ligace (5 %) a u 2 nemocných ve skupině propranolol (6 %). Riziko krvácení v 18 měsíci sledování vypočtené metodou Kaplan-Meier bylo 5% pro skupinu ligace (95% interval spolehlivosti [CI], 0–12%) a 20% pro skupinu propranolol (95% CI, 0–49%), $P > 0.05$. Čtyři nemocní zemřeli, z toho 2 v důsledku krvácení z jícnových varixů. Riziko úmrtí v 18. měsíci sledování vypočtené metodou Kaplan-Meier bylo ve skupině ligace 5% (95% CI, 0–11%), ve skupině propranolol 7% (95% CI, 0–17%), $P > 0.05$. Ve skupině ligace se vyskytla jedna závažná komplikace ve formě krvácení z vředu po ligaci, ve skupině propranololu se vyskytly nežádoucí účinky u 14/33 pacientů (42.4 %), ale ani v jednom případě nebyl jejich výskyt důvodem k vysazení léčby. Průměrný počet endoskopických sezení k dosažení eradikace byl ve skupině ligace 2.2 ± 1.2 , průměrná dávka propranololu k dosažení adekvátní redukce srdeční frekvence byla 66.7 ± 30.6 mg denně. Rekurence varixů se vyskytla u 3 pacientů sledovaných více než 6 měsíců (10 %). Ve

shodě s většinou současných studií i tato zjistila, že endoskopická ligace a podávání propranololu jsou účinné a bezpečné metody primární prevence krvácení u pacientů s rizikovými jícnovými varixy. Endoskopická ligace je dobrou alternativní metodou k podávání propranololu s rychlým dosažením eradikace varixů.

Podstatným faktorem současné medicíny je i cena léčebných postupů. Farmakoekonomika je tedy významným faktorem, ale její parametry mají mnohdy jen lokálně omezenou platnost. Cena materiálu a zdravotnické techniky je v podstatě celosvětově víceméně shodná, ale cena práce zdravotnického personálu se dramaticky liší. V rámci studie BLOK náklady na jednoho pacienta a rok činí přibližně 3379,9 Kč ve skupině léčené propranololem a 13214,1 Kč ve skupině léčené ligací, jsou tedy asi 3x vyšší. Podobně dopadla i nedávná německá randomizovaná multicentrická studie (Schepke et al).

Tato čísla však nevystihují reálnou farmakoekonomiku. Je známo, že léčba betablokatory, zejména neselektivními, má časté vedlejší účinky, pro které asi 30–40 % nemocných nedosáhne dávkování dostatečného k významnému poklesu portosystémového gradientu. Náhlé vysazení léku může přispívat k spuštění krvácivé ataky. Dále je nutno vzít v úvahu, že prospektivních klinických studií se účastní jen selektovaná část populace nemocných, zpravidla těch, kteří jsou ochotni k dobré spolupráci. Právě u nich lze očekávat lepší výsledky léčby betablokatorem (dosažení optimální dávky a udržení trvalé medikace). Design dosud publikovaných studií však nevypovídá o tom, za jakou cenu. Nejsou sledovány počty nutných kontrol u praktických lékařů, jiných specialistů, ceny jejich vyšetření (EKG, plicní testy,...), doby trvání pracovní neschopnosti, přestávek v práci a podobně, což je nedílnou součástí reálného farmakoekonomického sledování.

Závěr: Ačkoliv rozdíl v ceně obou větví je dramatický, nelze za současných znalostí jednoduše spekulovat, že propranolol je jednoznačně výhodnější metodou pro všechny nemocné i z hlediska farmakoekonomiky. V současnosti nejsou pro takové tvrzení důkazy.

Studie BLOK byla podpořena Grantem IGA č NK 6947-3/2002.

Laterally spreading tumor – staronová výzva

P. Vitek¹, O. Urban², J. Chalupa¹, P. Fojtík², V. Mrázek¹

Interní oddělení Nemocnice ve Frýdku-Místku p.o.¹; Gastroenterologické oddělení

Centrum péče o zažívací trakt – Nemocnice Ostrava Jih s.r.o.²

Úvod: Laterally spreading tumor (LST) je definován jako neoplastická plochá vyvýšená léze (typ IIa) v tračniku a rektu o průměru větším než 10 mm. Tento typ nádorů je charakterizován svým horizontálním růstem ve sliznici a může dosáhnout značných rozměrů. Na základě makroskopického vzhledu jsou LST dále děleny na homogenní granulární, smíšený nodulárně-granulární a nongranulární typ. Tyto léze mohou být jak obtížně diagnostikovatelné (nongranulární typ), tak nesnadno terapeuticky řešitelné (především při jejich větších plošných rozměrech či obtížné lokalizaci). V případě inkompletní resekce se u LST pravidelně setkáváme s recidivami, které mohou vyžadovat

chirurgické řešení. Novější metody endoskopické diagnostiky (chromokolonoskopie, zvětšovací kolonoskopie) a endoskopické terapie (endoskopická mukózní resekce (EMR), argonová plazmakoagulace) umožňují efektivní záchyt a resekci LST endoskopickou cestou. Velkou výhodou EMR je přesný staging léze na základě vyšetření celého resekátu. Autoři ve svém souboru prezentují své zkušenosti s terapií těchto tumorů v posledních letech.

Metodika a soubor pacientů: Soubor tvoří 26 pacientů (14 žen, 12 mužů) průměrného věku 69,8 roku (51–87 let). U těchto nemocných bylo řešeno celkem 27 LST. Průměrná velikost LST byla 33 mm (12–80 mm). V 13 případech byl LST lokalizován v rektu, 8x v céku, 3x v descendens, 2x v transversu a 1x v sigmoideu. V 10 případech se jednalo o tubulovilózní adenom s těžkou dysplazií (HGD), ve zbylých 17 případech byla zastižena lehká dysplazie (LGD). K odstranění léze byla vždy použita metoda EMR se submukózní injekcí a následným snesením kličkou (lift-and-cut). K submukózní injekci byly použity různé kombinace roztoků (fyziologický roztok, adrenalin, 40%glukóza, 5% glycerol, kyselina hyaluronová, hydroxyetylškrob). K ošetření reziduí byla použita argonová plazmakoagulace. Jednotlivá sezení byla prováděna v 6–12týdenních intervalech. Rezidua byla posuzována makroskopicky a biopticky. Kompletní resekce byla definována negativním makroskopickým i bioptickým nálezem. Délka sledování nemocných je 3–48 měsíců.

Výsledky: V uvedeném souboru se podařilo dosáhnout kompletní resekce 25 LST u 24 pacientů (92 %). Jedna nemocná s rozsáhlým cirkulárním LST rekta byla na základě neúspěšné EMR indikována k chirurgickému řešení, jeden pacient z emfíle po pouze částečném odstranění LST v descendens v prvním sezení. V 19 případech byl LST kompletně odstraněn již během prvního sezení, v 5 případech byla nutná dvě sezení a v jednom případě dokonce sedm sezení. Argonová plazmakoagulace byla použita v 13 případech již během prvního sezení, vždy pak v dalších sezeních.

Komplikace: U 6 nemocných (23 %) jsme po výkonu zaznamenali komplikace. Ve třech případech byl výkon komplikován významným krvácením následující den, tato krvácení byla 2x řešena endoskopickým opichem s adrenalinem (rektum) a 1x zvládnuta konzervativně (cékum). Jednou se po EMR rozvinul syndrom koagulovaného střeva, tento byl rovněž zvládnut konzervativně. U jedné pacientky s rozsáhlým postižením 80 % obvodu rekta se vyvinula klinicky asymptomatická stenóza rekta a u jednoho nemocného byl výkon komplikován vznikem infarktu myokardu. U žádného nemocného nedošlo k perforaci.

Závěry:

1. Naše dosavadní zkušenosti potvrzují, že endoskopická mukózní resekce LST s pomocí kličky a submukózní injekce je vysoce efektivní terapeutickou metodou s přijatelným výskytem komplikací.
2. V případě recidivy či inkompletní resekce tumoru je nezbytné použití argonové plazmakoagulace.

Literatura

1. The Paris Endoscopic Classification of Superficial Neoplastic Lesions: Esophagus, Stomach, and Colon, Gastrointestinal Endoscopy Supplement to: Vol 58; No 6, Dec 2003.

2. Rejchrt S. Gastrointestinal epithelial neoplasia - we can see what we already know. *Folia Gastroenterol Hepatol* 2004;2:143-6.
3. Tamura S, Nakajo K, Yokoyama Y et al. Evaluation of Endoscopic Mucosal Resection for Laterally Spreading Rectal Tumors. *Endoscopy* 2004;36:306-12.
4. Lightdale CJ. Endoscopic Mucosal Resection: This Is Our Turf. *Endoscopy* 2004;36:808-10.

Screening kolorektálního karcinomu v České republice - jdeme správným směrem?

M. Zavoral

Interní klinika 1. LF UK a ÚVN, Praha

Česká republika zaujímá dlouhodobě první místo v celosvětových epidemiologických statistikách, sledujících výskyt a mortalitu kolorektálního karcinomu (KRCA). Incidence 75/100000 a mortalita 55/100000 obyvatel jsou alarmující údaje, které se v posledních letech prakticky nemění a jsou důsledkem nepříznivé genetické zátěže naší populace a bohužel odráží i nepříznivé environmentální faktory a dietní zvyklosti obyvatel ČR. Česká republika nezůstala v posledních letech pozadu za světovými trendy v prevenci tohoto závažného onemocnění a podařilo se zde vybudovat fungující systém sekundární prevence, který je mezinárodním fforem považován za mimořádně efektivní. Česká gastroenterologie je oceňována za způsob, kterým se prevenci kolorektálního karcinomu daří prezentovat veřejnosti prostřednictvím mediálních kampaní, ale i za vytvoření konsenzuální platformy mezi různými lékařskými odbornostmi, kdy se podařilo jednoznačně definovat kompetence jednotlivých subjektů léčebně-preventivní péče. Neméně kladně je hodnocen i fakt, že se problém kolorektálního karcinomu podařilo zařadit mezi jednu z priorit českého zdravotnictví a vytvořit fungující vztah mezi státní exekutivou a zdravotnickou veřejností. Důkazem je na středoevropské poměry velkorysý program státních subvencí, díky kterým se podařilo v poddimenzovaném systému především na primární úrovni vytvořit na celém území síť odborných pracovišť, která je přístupná každému, kdo je ochoten akceptovat jednoduchá pravidla preventivní onkologické péče.

První kroky k vytvoření specializovaného koordinačního orgánu pro prevenci KRCA byly učiněny roku 1997, a přičiněním nadace Vize 97 Dagmar a Václava Havlových a iniciativy IPVZ vznikla v září 1998 Rada projektu pro Včasný záchyt a prevenci KRCA. V radě byli zastoupeni zástupci Ministerstva zdravotnictví, VZP, nadace Vize 97 a odborné veřejnosti (gastroenterologové, praktičtí lékaři). Počátkem roku 2000 bylo kodifikováno provádění vyšetření na okultní krvácení v rámci preventivní onkologické prohlídky u praktického lékaře ve dvouletém intervalu. Koncem roku 2001 byla ustanovena Rada pro screening KRK v České republice, jejímž hlavním úkolem bylo koordinovat spolupráci gastroenterologů a praktických lékařů na regionální úrovni. Dalším úkolem byla volba spolupracujících gastroenterologů a zmapování stávající vybavenosti endoskopickou technikou. Byli zvoleni regionální koordinátoři programu, zodpovědní za realizaci programu, a byla vytyčena strategie mediální kampaně, která měla za úkol dostat nově zahájený program screeningu do povědomí laické veřejnosti. Na základě prů-

zkumu byla zjištěna potřeba rozšíření sítě a vybavenosti endoskopických pracovišť. Bylo prokázáno, že stávající síť endoskopických pracovišť a jejich technická připravenost nemohou pokrýt nárůst poptávky po kolonoskopických vyšetřeních, indukovaných celoplošným screeningem. Proto byl vznesen požadavek na státní subvenci pro materiálně technické zabezpečení programu v předpokládané výši 300 milionů Kč. Tato částka byla uvolněna z prostředků státního rozpočtu a rozložena do tříletého období 2002-2004. Přestože v průběhu tohoto období byl celkový objem subvencí redukován na konečnou částku necelých 215 milionů korun, podařilo se do jednotlivých regionů alokovat finanční prostředky, jejichž rozložení shrnuje následující tabulka:

Tab. 1: Rozdělení státní subvence pro materiální zabezpečení screeningu KRK.

Region	Počet pracovišť	Dotace (v tis. Kč)
Praha	18	18 600
Střední Čechy	12	18 200
Jižní Čechy	14	18 100
Karlovarský kraj	9	9 600
Liberecký kraj	11	14 900
Královéhradecký kraj	14	12 500
Pardubický kraj	7	12 400
Plzeňský kraj	14	15 200
Ústecký kraj	19	18 300
Brněnský kraj	13	16 900
Ostravský kraj	25	22 700
Kraj Vysočina	9	11 800
Zlínský kraj	9	11 150
Olomoucký kraj	12	14 200
Celkem	186	214 550

Rozdělení dotací bylo odvozeno od doporučení regionálních koordinátorů, na kterých byla také hlavní zodpovědnost za změny alokace prostředků, ke kterým bylo nutno přistoupit vzhledem k redukci konečné částky určené na subvenci.

V roce 2003 byla na základě příkazu ministryně zdravotnictví ČR ustanovena Komise pro screening KRK v České republice a byl jednoznačně definován její statut a kompetence, jako stálého externího poradního orgánu ministerstva zdravotnictví. Členy komise jsou gastroenterologové a praktičtí lékaři, epidemiologové, statistici a zástupci zdravotních pojišťoven a ministerstva zdravotnictví. Hlavním posláním komise byla a je monitorace a řízení průběhu screeningového programu v ČR a zajišťování jeho trvalé mediální prezentace. V průběhu prvních tří let screeningového programu se ukázalo, že jedním ze závažných problémů monitorace a kontinuální evaluace je získávání dat od zdravotních pojišťoven a onkologického registru, která by měla být zdrojem pro srovná-

SEZNAM PRACÍ UVEŘEJNĚNÝCH V LÉKAŘSKÝCH ZPRÁVÁCH LF UK V HRADCI KRÁLOVÉ, 2005;50(1-8)

(abecedně podle prvního autora)

Bartoš V.

Vzpomínka na činnost tajemníka Lékařských zpráv LF UK v Hradci Králové, s. 19

Blažek M., Bláha M., Malý J., Pecka M., Cermanová M., Radocha J., Slováček L.

Vyšetření primární hemostázy u pacientů léčených LDL-aférezou pro závažnou familiární hypercholesterolemii, s. 245

Hájková P., Ballon M., Horáček J., Nožička Z.

Systémová vaskulitida u 32leté pacientky s výrazným postižením koronárních tepen srdce, s. 269

Hassmanová V.

Plicní tuberkulóza hlášená jako nemoc z povolání za 32 let po akutním onemocnění, s. 207

Hazuková R.

Patofyziologie natriuretického peptidu typu B, s. 237

Hodačová L., Hodač M., Švecová D.

Demografická situace v České republice s ohledem na problematiku stárnutí populace, s. 137

Hrnčíř Z.

Hrst vzpomínek bývalého tajemníka Lékařských zpráv, s. 21

Chobola M.

Neuralgie po laparoskopické operaci tříselné kýly, s. 99

Chrobák L.

K padesátému výročí Lékařských zpráv, s. 7

ní úspěšnosti programu na regionální úrovni a měla by poskytovat údaje pro ekonomickou a epidemiologickou analýzu. Proto byla pracovní komise rozdělena do specializovaných podskupin, které se soustřeďují na řešení jednotlivých témat – mediální kampaně, edukace zdravotníků (včetně SZP), evidence, evaluace a koordinace jednotlivých složek programu. Komise rovněž navázala spolupráci s relevantními zahraničními partnery. Rada pro screening KRK na úrovni regionálních koordinátorů se rovněž stala jednou z pracovních skupin komise. Je zřejmé, že vytvoření komise pro screening KRK je významným krokem, který zástupcům české gastroenterologie přiznává významné pravomoci a kompetence ve tvorbě státní zdravotní politiky.

Již hrubá data z let 2000–2003 prokázala jednoznačný nárůst počtu provedených screeningových vyšetření TOKS a tomu odpovídající nárůst kolonoskopických vyšetření. Výsledky shrnuje následující tabulka:

Tab. 2: Počty vyšetření TOKS a kolonoskopii v letech 2002–2003.

	rok 2000	rok 2001	rok 2003
počet TOKS	13716	139 575	204 090
z toho pozitivních			10 635 (5,49 %)
počet kolonoskopii	59 205	68 903	86 887

Souběžně s logistickým zajištěním screeningového programu byla zahájena kontinuální informační a edukační kampaň cílená na rizikovou populaci. Ve všech významných médiích (TV, rádio, denní tisk) byla publikována řada rozhovorů s experty, několikrát byl v televizi a rozhlasu odvysílán populárně-vědecký pořad zaměřený na problematiku onkologické prevence a pro spolupráci byla získána i řada osobností z kulturního a politického života. Pokračuje kampaň pomocí inzerátů v tisku a v dostatečné míře byly vytištěny informační materiály, které jsou pacientům k dispozici ve zdravotnických zařízeních. Kampaň, k níž poskytla své know-how Nadace Vize 97 je mezinárodními experty rovněž považována za dobře propracovanou. Medicínské aspekty a výsledky evaluace screeningového programu jsou zdravotnické veřejnosti prezentovány prostřednictvím řady odborných „ask the expert“ seminářů a střední zdravotnický personál je kontinuálně vzděláván v metodice vyhodnocování TOKS kitů.

Literatura

- Zavoral M, Ladmanová P, Horák L, Ambruš M. Kolorektální karcinom – screening, diagnostika, léčba. Dostupné na webových stránkách ČGS: <http://www1.lf1.cuni.cz/~kocna/gastro/main.htm>
- Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L et al. Colorectal Cancer Screening. Clinical Guidelines and Rationale. *Gastroenterology* 1997;112:584–642.
- Mandel JS, Bond JH, Church TR et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. *N Engl J Med* 1993;328:1365–71.
- Kronborg O, Fenger C, Olson J et al. Randomised study of screening for colorectal cancer with fecal occult blood test. *Lancet* 1996;348:1467–71.

E-mail: Miroslav.Zavoral@uwn.cz

Chrobák L.

K 60. výročí I. interní kliniky, s. 125

Chrobák L., Špaček J.

60 let Lékařské fakulty UK v Hradci Králové, s. 279

Jandík P., Urmínská H., Mergancová J.

Mamografický screening ve Fakultní nemocnici Hradec Králové, s. 197

Jandík P., Mergancová J., Ryška A., Hadži Nikolov D.

Chirurgická péče u pacientek s karcinomem mléčné žlázy in situ – naše zkušenosti, s. 201

Jandík P., Mergancová J., Melichar B., Dvořák J., Urmínská H., Hrnčířová I., Ryška A., Hadži Nikolov D.

Neadjuvantní chemoterapie a chirurgická léčba u lokálně pokročilého karcinomu prsní žlázy, s. 263

Karpaš K., Kučera T.

Komplikace po endoprotézách kyčelního kloubu v úrazové indikaci, s. 73

Karpaš K.

60. výročí založení ortopedické kliniky, s. 227

Kopecká D., Šimůnek A.

Zavedení dentálních implantátů do kostního štěpu ze žebra, s. 109

Lutonský M., Prokeš L.

Ruptura distálního úponu m. biceps brachii – naše operační řešení, s. 51

Lutonský M., Šrot J.

Hoffmannova operace – úskalí a výsledky operace, s. 255

Malec R.

Úloha prof. MUDr. Rudolfa Petra při vzniku Lékařských zpráv, s. 5

Malec R.

Naše začátky v neurochirurgii, s. 59

Motyčka P., Papík Z., Chobola M., Hroch T.

Úloha ERCP při chirurgických komplikacích po cholecystektomii, s. 189

Pařížková R.

Kortikoidy v intenzivní péči – současný pohled, s. 31

Pospíšil I., Hájková B.

Kontinuální ambulantní peritoneální dialýza I, s. 175

Pospíšil I., Hájková B.

Kontinuální ambulantní peritoneální dialýza II, s. 180

Svěrák J.

Vzpomínka na prof. MUDr. Jaroslava Peregrina, DrSc., s. 17

Šponer P.

Stabilizace skluzu proximální femorální epifýzy v adolescentním věku, s. 89

Šteiner I., Jílková V., Laco J., Sedlák V., Drugda J.

Adenokarcinom plic pod obrazem plicní fibrózy, s. 115

Štětina M., Šimek J., Soukup T.

Pneumotorax jako interdisciplinární problém: Úloha videotoroskopie v algoritmu léčby spontánního pneumotoraxu, s. 43

Tomšová M., Hodač M., Malý J., Nožička Z., Žižka J.

Tromboembolická nemoc, s. 215

Trlica J.

Pooperační břišní adheze v materiálu chirurgické kliniky. Možnosti jejich ovlivnění, s. 83

Vobořil Z.

Prof. MUDr. Jan Hromada, DrSc., předseda ediční rady lékařské fakulty, s. 13

Vobořil Z.

Profesor MUDr. Hvězdoslav Stefan pětáosmdesátiletý, s. 139

Zášková D., Řezáčová M., Vávrová J.

Význam kyseliny valproové v diferenciaci a indukcii apoptózy nádorových buněk, s. 167

10. hradecký internistický den, uspořádal doc. MUDr. Radek Pudil, Ph.D., s. 141

IX. hradecké gastroenterologické dny, s. 283

LÉKAŘSKÉ ZPRÁVY 2005;50(7-8)

**LÉKAŘSKÉ ZPRÁVY LÉKAŘSKÉ FAKULTY UNIVERZITY KARLOVY
V HRADCI KRÁLOVÉ**

Vydala Univerzita Karlova v Praze, nakladatelství Karolinum,
Ovocný trh 3, 116 36 Praha 1, pro Lékařskou fakultu v Hradci Králové

Editor: prof. MUDr. Vladimír Geršl, CSc.

Redakční rada: předseda: doc. MUDr. J. Horáček, CSc.

Členové: MUDr. V. Bartáková, CSc., doc. MUDr. J. Jandík, CSc.,
prof. MUDr. B. Král, CSc., doc. MUDr. J. Mokry, Ph.D., MUDr. R. Pařízková,
doc. MUDr. O. Pozler, CSc., MUDr. J. Tomš, MUDr. I. Tůma, CSc.,
doc. MUDr. L. Vodičková, CSc., prof. MUDr. Z. Vobořil, DrSc.

Adresa redakce:

Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové, redakce,
Šimkova 870, 500 38 Hradec Králové

<http://www.lfhk.cuni.cz/journals/LZ/>

Grafická úprava, lito: Jiří Procházka - JPA (603 446 774, jpahk@tiscali.cz)
Polygrafická výroba: Libor Dvořák, Hradec Králové (775 195 154, tisk.dvorak@wo.cz)

Náklad 300 výtisků

Vydání I.

Vyšlo v lednu 2006