



ČASOPIS SLOVENSKEJ  
CHIRURGICKEJ SPOLOČNOSTI

III. ROČNÍK  
2006

# SLOVENSKÁ CHIRURGIA



SLOVENSKÁ  
CHIRURGIA

Johnson & Johnson s.r.o.

2



# Význam měření intra-abdominálního tlaku v prevenci vzniku abdominálního kompartmentového syndromu u pacientů hospitalizovaných na chirurgické jednotce intenzivní péče - experimentální část

Daněk, T., Šiller, J., Turnovský, P., Havlíček, K.  
Chirurgická klinika Krajské nemocnice Pardubice

## Souhrn:

**Cíl studie:** vytvořit model intraabdominální hypertenze a abdominálního kompartmentového syndromu u laboratorního zvířete a sledovat vliv dekomprese na stabilizaci celkového stavu organismu prostřednictvím sledovaných parametrů.

**Metoda a materiál:** do experimentální studie bylo zařazeno 33 laboratorních králíků. U 20 jedinců byl nitrobřišní tlak (IAP) zvyšován insuflací  $\text{CCO}_2$ , u 8 jedinců instilací fyziologického roztoku, 5 jedinců bylo pouze uvedeno do celkové anestezie bez zvyšování nitrobřišního tlaku. U všech laboratorních zvířat byla preparačně kanylována femorální artérie v levém třísle pro možnosti odběru Astrupa, mineralogramu Na, K, Cl a urey s kreatininem. Po 30 min trvání celkové anestezie při fyziologickém nitrobřišním tlaku byl tlak zvýšen na 15 mm Hg (simulace intraabdominální hypertenze) opět na 30 min a na konci intervalu byly provedeny odběry, poté se nitrobřišní tlak zvýšil na 30 mm Hg (simulace abdominálního kompartmentového syndromu) po dobu 30 min. Po skončení tohoto intervalu byly provedeny odběry a došlo k dekompresi dutiny břišní desuflací  $\text{CCO}_2$  a vypuštěním fyziologického roztoku (simulace dekompresivní laparotomie dutiny břišní). Po 30 min dekomprese byly provedeny poslední odběry.

**Výsledky:** při rostoucím nitrobřišním tlaku dochází k poklesu saturace  $\text{CO}_2$ ,  $\text{pCO}_2$  a vzestupu  $\text{pCCO}_2$ , urey a kreatininu s maximem při IAP 30 mm Hg. Po dekompresi dutiny břišní dochází k normalizaci sledovaných hodnot saturace  $\text{CO}_2$ ,  $\text{pCO}_2$ ,  $\text{pCCO}_2$  do 30 min. Hodnoty urey a kreatininu zůstaly po 30 min trvání dekomprese stále zvýšené. Nedošlo ke změnám v mineralogramu v závislosti na IAP. U kontrolní skupiny zvířet se během celkové anestezie v trvání 120 min sledované parametry neměnily a lze tak vliv celkové anestezie označit za zanedbatelný.

**Závěry:** na skupině laboratorních králíků byl vytvořen model IAH a ACS v laboratorních podmínkách, které simulovaly klinickou praxi. Při zvýšení IAP nad 15 mm

Hg dochází k zhoršení oxygenace tkání a vzestupu urey a kreatininu. Tyto patologické hodnoty dosahují maxima při IAP 30 mm Hg.

Jako jediné terapeutické řešení při léčbě ACS je dekomprese dutiny břišní.

**Klíčová slova:** experiment na laboratorním zvířeti- nitrobřišní tlak- intraabdominální hypertenze- abdominální kompartmentový syndrom- dekomprese dutiny břišní

## Summary:

**Aim of the study:** To create the model of intraabdominal hypertension and abdominal compartment syndrom in laboratory animals and follow the influence of decompression on stabilisation of the complex stage of organism by particular parameters.

**Material and methods:** There were enrolled 33 laboratory rabbits into the experimental study. The intraabdominal pressure (IAP) in 20 of them was increased by insuflation of  $\text{CCO}_2$ , in eight of them by instillation of saline, five of them were in general anaesthesia and the intraabdominal pressure was not increased. The femoral artery was cannulated in all of laboratory animals in left groin in order to taking the blood gas samples, minerals, creatinin and urea. Thirty minutes after beginning of general anaesthesia, the intraabdominal pressure was increased for 30 minutes to 15 mm of Hg (simulation of intraabdominal hypertension). At the end of this interval blood samples were taken. After that the intraabdominal pressure was increased for 30 minutes to 30 mm of Hg (simulation of abdominal compartment syndrom). At the end of this interval, the blood samples were taken as well. Consequently, decompression of abdominal cavity either by desuflation of  $\text{CCO}_2$  or evacuation of saline was performed (simulation of decompressive laparotomy). Thirty minutes after decompression the blood samples were taken.

**Results:** During increasing of intraabdominal pressure oxygen blood saturation decreases,  $\text{pCCO}_2$ , urea and creatinin increases. The maximum is at IAP of 30 mm Hg. After decompression of abdominal cavity,  $\text{pCO}_2$ ,  $\text{pCCO}_2$  becomes normal in 30 minutes. Urea and creatinin remain still increased after 30 minutes. Minerals levels were not influenced by IAP.

In control group, followed parameters were not changed.

**Conclusions:** There was performed the model of IAH and ACS using laboratory rabbits in laboratory conditions, that simulated clinical practice. During increasing of IAP above 15 mm Hg, oxygenations falls down, urea and creatinin increases. These pathological values reaches maximum at 30 mm Hg of IAP. The only one therapeutical solution is decompression of abdominal cavity.

Key words: experiment on laboratory animal- intraabdominal pressure- intraabdominal hypertension- abdominal compartment syndrom- decompression of abdominal cavity.

## Úvod:

**Historie:** Efekt zvyšujícího se intraabdominálního tlaku (IAP) je znám více než 100 let. Marey (1863) a Burt (1870) vyslovili hypotézu o reciproční závislosti mezi

nitrohrudním tlakem a IAP. Měřením u zvířat potvrdili závislost mezi respiračními funkcemi a IAP (1).

V roce 1890 Henricius na zvířecím modelu demonstroval, že zvýšený IAP je fatální tím, že vede k poruše respiračních funkcí. Následující vyšetření dokázala vliv IAP na závažné orgánové postižení.

V roce 1940 Ogilvie doporučil vyhnout se sutuře laparotomické rány pod tahem a vypracoval techniku užívající vaselinou napuštěné plátno přišité k okrajům laparotomické rány (2). Baggot podpořil tuto hypotézu v roce 1951, kdy poukázal na spojitost vysoké pooperační letality u dětí s vrozeným defektem břišní stěny a u dospělých s velkým získaným defektem břišní stěny a primární suturou břišní stěny pod tahem. Poukázal na respirační dysfunkci a doporučil dočasné krytí celé operační rány volným sterilním krytím (3).

V roce 1984 Kron a spol. zavedli termín abdominální kompartmentový syndrom- ACS (4). Sledovali efekt dekompresivní laparostomie u 3 ze 4 pacientů s oligurií a IAH po operaci aneuryzmatu abdominální aorty. U všech 3 pacientů došlo k rapidnímu zlepšení stavu, 4. pacient, u kterého nebyla provedena dekomprese, zemřel na ledvinné selhání. Na zvířecím modelu zjistili velmi časný vznik oligurie při stoupajícím IAP v závislosti na krevním tlaku a srdečnímu výdeji (5).

Měření IAP je dnes rutinní metoda v traumatologii, všeobecné chirurgii, cévní chirurgii a začíná se uplatňovat i v interních oborech (zejména gastroenterologii).

**Patogeneze:** Akutní ACS se může rozvinout u celé řady chirurgických i nechirurgických pacientů a je posuzován podle příčiny vzestupu IAP. Vzestup IAP je nejčastěji způsoben vzestupem intraabdominálního objemu (retroperitoneálního i peritoneálního), nebo problémy s břišní stěnou. Retroperitoneální příčiny zahrnují akutní nekrotizující pankreatitidu, retroperitoneální nebo pánevní krvácení, perforované aneurysma abdominální aorty (6, 7). Peritoneální příčiny zahrnují traumatické nebo pooperační krvácení, dispenzi střevní, viscerální edém a peritonitidu (8, 9).

Zevní komprese abdominálního objemu vede ke zvýšení IAP a tím k rozvoji ACS. Jde nejčastěji o suturu břišní stěny pod tahem (10, 11), popáleniny břišní stěny 3. stupně (12, 13), uzavírání defektů břišní stěny – např. velké kýly v jizvě (14).

**Metody měření intraabdominálního tlaku:** Metody měření IAP jsou **přímé** a **nepřímé**. Přímé měření IAP je prováděno pomocí intraabdominálně zavedeného katetru jak je tomu například u laparoskopie. Ale při klinickém měření, kdy je nutno měření provádět v určitých hodinových intervalech po více dní, je přímé měření IAP nepraktické s možností zavlečení intraabdominální infekce. Proto se upřednostňují nepřímé metody. Nejčastěji používaná nepřímá metoda je měření IAP v močovém měchýři pomocí Foleyova močového katetru, kterou zavedli v roce 1984 Kron a spol. (4). Základním principem je poznání, že konstantně naplněný močový měchýř přenáší IAP jako pasivní membrána. Konstantní náplň představuje 50 – 100 ml fyziologického roztoku po předchozím úplném vypuštění moči. Hodnota naměřeného IAP se uvádí v mm Hg.

**Patofyziologie:** Normální nitrobřišní tlak se shoduje s at-

mosférickým tlakem (4). IAP kolísá inverzně s nitrohrudním tlakem během spontánní ventilace. Intraabdominální hypertenze (IAH) je definována u chirurgických pacientů jako IAP > 15 mm Hg. S narůstajícím IAP musí být sledovány fyziologické změny v organismu.

**Abdominální kompartmentový stav je definován jako IAH s projevy orgánové dysfunkce (15).**

IAH postihuje celou řadu orgánových systémů, ale zejména respirační, kardiovaskulární, renální, gastrointestinální a centrální nervový systém.

#### Experimentální část:

**Cíle:** 1) Vytvořit model IAH a ACP na laboratorním zvířeti.

2) Sledovat účinek skokově se zvyšujícího IAP na organismus laboratorního zvířete prostřednictvím dynamiky sledovaných laboratorních hodnot v závislosti na čase.

3) Zjistit vliv dekomprese na stabilizaci celkového stavu organismu a úpravu laboratorních hodnot k normě.

#### Metodika a materiál:

Za experimentální zvířecí model byl zvolen laboratorní králík domácí.

**Anestezie:** Ketamin 50mg/kg i.m.

Xylazin 5mg/kg i.m.

**Eutanazie:** Veterinární přípravek T 61 inj. a.u.v. – bez excitační eutanazie zvířat v dávce 3 ml i.v. na králíka.

**Operační výkon:** V klidné celkové intramuskulárně podané anestezii byla v oblasti pupku a levého třísla kůže zbavena srsti a za aseptických podmínek nejprve vypreparována femorální artérie a punkčně kanylována pro odběry arteriální krve na laboratorní vyšetření. Poté střední minilaparotomií za kontroly zraku byla zavedena Veresova jehla pro insuflaci CCO<sub>2</sub> (skupina 20 zvířat). Punkčně jsme jehlu nezavedli, abychom předešli poranění střevní kličky při velmi tenké břišní stěně králíka. Polohu jehly jsme kontrolovali zrakem a hmatem a poté jsme otvor peritonea a břišní stěny utěsnili kolem Veresovy jehly cirkulárním silonovým stehem. U skupiny 8 zvířat jsme instillovali fyziologický roztok místo CCO<sub>2</sub> pro možnost ovlivnění arteriální pCCO<sub>2</sub>. Zde jsme zavedli instilační kanylu a tu spojili přes kohout s infuzním setem. Kontrolní skupině 5 králíků byla v celkové i.m. anestezii kanylována femorální artérie a zavedena instilační kanyla k měření IAP.

**Metodika měření a sledované parametry:** Za 30 min po uvedení do celkové anestezie po skončení operačního výkonu byly odebrány první vzorky z femorální artérie na krevní plyny, ureu, kreatinin, minerály a byl změřen počáteční IAP jako výchozí hodnota. Poté insuflaci CCO<sub>2</sub> do dutiny břišní došlo ke skokovému zvýšení IAP na 15 mm Hg (**simulace IAH**) a tento tlak byl udržován na konstantní hodnotě dalších 30 minut. Na konci intervalu (po 60 min trvání anestezie) byly provedeny odběry a IAP se dále skokově zvýšil na 30 mm Hg (**simulace ACS**) opět na dobu 30 minut. Po skončení intervalu (po 90 min trvání anestezie) došlo k odběrům arteriální krve a byla provedena **dekomprese**.

Po 30 minutách trvání dekomprese (po 120 minutách



trvání anestezie) byly provedeny poslední odběry.

U první skupiny 20 králíků bylo použito ke zvýšení IAP CCO<sub>2</sub> laparoskopického insuflátoru. Vzhledem k možnosti ovlivnění pCCO<sub>2</sub> arteriální krve byla vybrána druhá skupina 8 zvířat, kde místo insuflace CCO<sub>2</sub> byl zvolen k zvýšení IAP fyziologický roztok pomocí instilační kanyly. Hodnoty IAP byly přepočteny z cm vodního sloupce na mm Hg (1,36 cm H<sub>2</sub>O = 1 mm Hg) pro možnost posouzení obou skupin. U této skupiny byla nulovou hodnotou úroveň symfýzy.

Třetí kontrolní skupina zvířat byla pouze uvedena do celkové anestezie bez zvyšování IAP a byly provedeny odběry arteriální krve ve výše uvedených časových intervalech pro posouzení vlivu celkové anestezie.

Během pokusu nedošlo k neplánovanému úmrtí žádného zvířete a po skončení pokusu byla všechna zvířata usmrcena v souladu s etickou komisí preparátem T 61 v dávce 3 ml i.v.

### Výsledky:

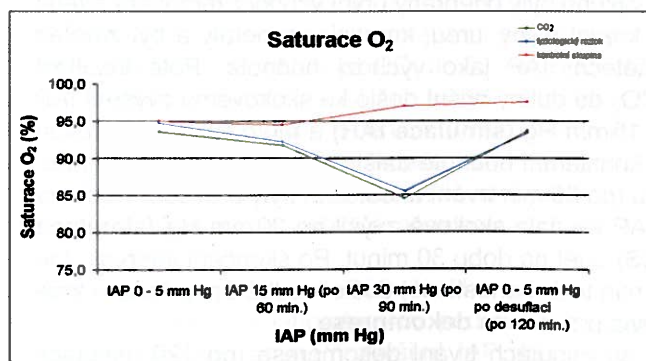
Experiment proběhl na 33 jedincích albinotického králíka plemene Novozélandský bílý s hmotností 3,8 - 4,2 kg. U 28 zvířat byl uměle navozen vzestup IAP odpovídající IAH a poté ACS. U 20 jedinců byl do dutiny břišní instilován CCO<sub>2</sub>, u 8 jedinců byl instilován fyziologický roztok. Kontrolní skupina 5 zvířat byla ponechána v celkové anestezii bez zvyšování IAP.

**Výsledky experimentální části:** Sledované laboratorní hodnoty byly odebírány v 30 min intervalech po celkovou dobu 120 min a zjištěné změny byly vztahovány k výchozí hodnotě odebrané v klidovém stavu na počátku experimentu.

**Sledované parametry:** Saturace CO<sub>2</sub> – při rostoucím IAP se saturace CO<sub>2</sub> snižuje s maximem o 9,5 % u skupiny s CCO<sub>2</sub> a o 9,7 % u skupiny s fyziologickým roztokem při IAP 30 mm Hg. Po dekompresi dutiny břišní se hodnoty vrací k normě do 30 min (viz tab. 1 a graf. č.1). U kontrolní skupiny za sledovaný časový interval k změnám saturace CO<sub>2</sub> nedošlo.

| Změna saturace O <sub>2</sub> (v %) |                 |                           |                           |                                            |
|-------------------------------------|-----------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------------------------|
| Skupina                             | IAP 0 - 5 mm Hg | IAP 15 mm Hg (po 60 min.) | IAP 30 mm Hg (po 90 min.) | IAP 0 - 5 mm Hg po desuflaci (po 120 min.) |
| Skupina CO <sub>2</sub>             | 100,0%          | 98,1%                     | 90,5%                     | 100,2%                                     |
| Skupina fyz. roztok                 | 100,0%          | 97,3%                     | 90,3%                     | 98,6%                                      |
| Kontrolní skupina                   | 100,0%          | 99,5%                     | 102,1%                    | 102,6%                                     |

**Tab.1: Změna saturace O<sub>2</sub> v závislosti na IAP v % v experimentu** maximum poklesu saturace O<sub>2</sub> o 9,5 % u skupiny s CO<sub>2</sub> a o 9,7 % u skupiny s FR je dosaženo při IAP 30 mm Hg. Po dekompresi se saturace O<sub>2</sub> normalizuje do 30 min.

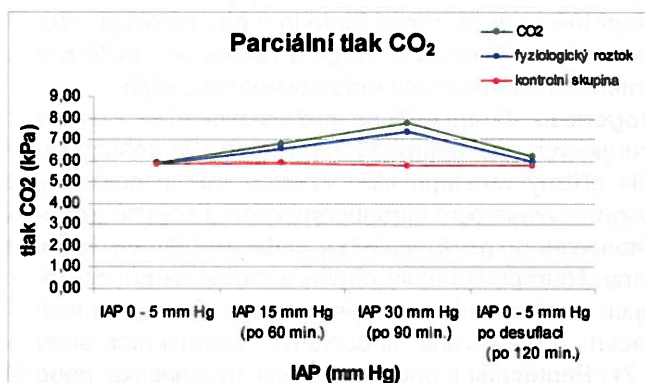


**Graf 1: Grafické znázornění závislosti saturace O<sub>2</sub> na IAP v experimentu** s rostoucím IAP klesá saturace O<sub>2</sub> a dosahuje maxima poklesu při IAP 30 mm Hg. Po dekompresi se saturace O<sub>2</sub> normalizuje do 30 min.

**Parciální tlak CCO<sub>2</sub>** – při rostoucím IAP pCCO<sub>2</sub> stoupá s maximem o 31,8 % u skupiny s CCO<sub>2</sub> a o 25,6 % u skupiny s fyziologickým roztokem (rozdíl 6,2 % mezi skupinami je pravděpodobně ovlivněn insuflací CCO<sub>2</sub> do dutiny břišní) při IAP 30 mm Hg. Po dekompresi dutiny břišní se hodnoty vrací k normě do 30 min a to rychleji u skupiny s fyziologickým roztokem (viz tab. 2 a graf č.2). U kontrolní skupiny za sledovaný časový interval k změnám pCCO<sub>2</sub> nedošlo.

| Změna parciálního tlaku CO <sub>2</sub> (v %) |                 |                           |                           |                                            |
|-----------------------------------------------|-----------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------------------------|
| Skupina                                       | IAP 0 - 5 mm Hg | IAP 15 mm Hg (po 60 min.) | IAP 30 mm Hg (po 90 min.) | IAP 0 - 5 mm Hg po desuflaci (po 120 min.) |
| Skupina CO <sub>2</sub>                       | 100,0%          | 115,5%                    | 131,8%                    | 105,3%                                     |
| Skupina fyz. roztok                           | 100,0%          | 111,7%                    | 125,6%                    | 101,2%                                     |
| Kontrolní skupina                             | 100,0%          | 100,5%                    | 99,1%                     | 99,1%                                      |

**Tab.2: Změna pCO<sub>2</sub> v závislosti na IAP v % v experimentu** maximum vzestupu pCO<sub>2</sub> o 31,8 % u skupiny s CO<sub>2</sub> a o 25,6 % u skupiny s FR je dosaženo při IAP 30 mm Hg. Po dekompresi se pCO<sub>2</sub> normalizuje do 30 min.

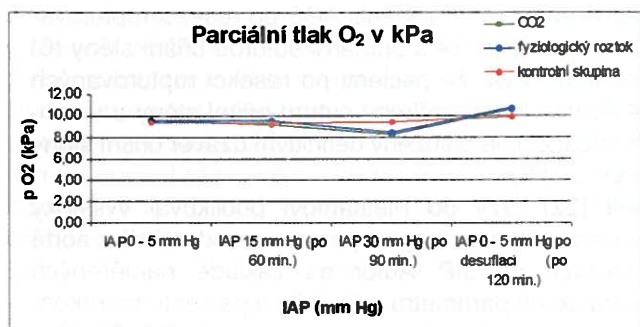


**Graf 2: Grafické znázornění závislosti pCO<sub>2</sub> na IAP v experimentu** s rostoucím IAP stoupá pCO<sub>2</sub> a dosahuje maxima vzestupu při IAP 30 mm Hg. Po dekompresi se pCO<sub>2</sub> normalizuje do 30 min.

**Parciální tlak CO<sub>2</sub>** – při rostoucím IAP pCO<sub>2</sub> klesá s maximem o 15,6 % u skupiny s CCO<sub>2</sub> a o 10,9 % u skupiny s fyziologickým roztokem při IAP 30 mm Hg. Po dekompresi dutiny břišní se hodnoty vrací k normě do 30 min (viz tab. 3 a graf č.3). U kontrolní skupiny za sledovaný časový interval k změnám pCO<sub>2</sub> nedošlo.

| Změna parciálního tlaku O <sub>2</sub> (v %) |                 |                           |                           |                                            |
|----------------------------------------------|-----------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------------------------|
| Skupina                                      | IAP 0 - 5 mm Hg | IAP 15 mm Hg (po 60 min.) | IAP 30 mm Hg (po 90 min.) | IAP 0 - 5 mm Hg po desuflaci (po 120 min.) |
| Skupina CO <sub>2</sub>                      | 100,0%          | 94,7%                     | 84,4%                     | 109,0%                                     |
| Skupina fyz. roztok                          | 100,0%          | 100,0%                    | 89,1%                     | 113,4%                                     |
| Kontrolní skupina                            | 100,0%          | 98,4%                     | 99,5%                     | 104,8%                                     |

**Tab. 3: Změna pO<sub>2</sub> v závislosti na IAP v % v experimentu** maximum poklesu pO<sub>2</sub> o 15,6 % u skupiny s CO<sub>2</sub> a o 10,9 % u skupiny s FR je dosaženo při IAP 30 mm Hg. Po dekompresi se pO<sub>2</sub> normalizuje do 30 min

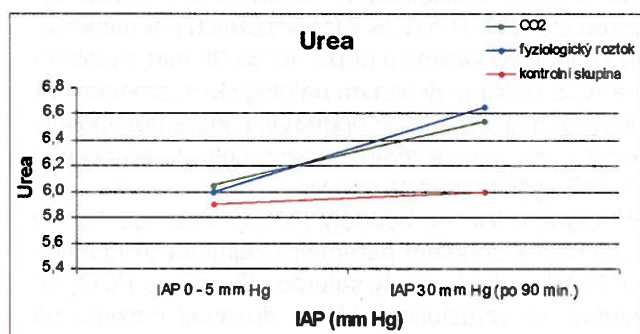


**Graf 3:** Grafické znázornění  $pO_2$  v závislosti na IAP v experimentu s rostoucím IAP klesá  $pO_2$  a dosahuje maxima poklesu při IAP 30 mm Hg. Po dekompresi se  $pO_2$  normalizuje do 30 min.

**pH** – při rostoucím IAP dochází k poklesu pH s maximem o 2,2 % u skupiny zvířat s CO<sub>2</sub> a o 2,5 % u skupiny s fyziologickým roztokem při IAP 30 mm Hg. Po dekompresi dutiny břišní se hodnoty vrací k normě do 30 min (viz tab. 4 a graf č. 4). U kontrolní skupiny za sledovaný časový interval k změnám pH nedošlo.

| Změna pH (v %)          |                 |                           |                           |                                            |
|-------------------------|-----------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------------------------|
| Skupina                 | IAP 0 - 5 mm Hg | IAP 15 mm Hg (po 60 min.) | IAP 30 mm Hg (po 90 min.) | IAP 0 - 5 mm Hg po desuflaci (po 120 min.) |
| Skupina CO <sub>2</sub> | 100,0%          | 99,3%                     | 98,8%                     | 99,4%                                      |
| Skupina fyz. roztok     | 100,0%          | 99,0%                     | 98,5%                     | 99,4%                                      |
| Kontrolní skupina       | 100,0%          | 100,0%                    | 100,0%                    | 100,0%                                     |

**Tab. 4:** Změna pH v závislosti na IAP v % v experimentu maximum poklesu pH o 2,2 % u skupiny s CO<sub>2</sub> a o 2,5 % u skupiny s FR je dosaženo při IAP 30 mm Hg. Po dekompresi se pH normalizuje do 30 min.



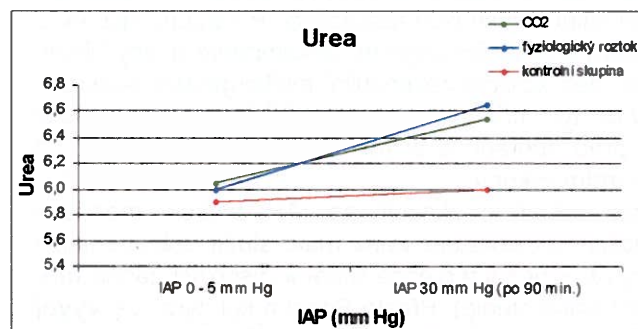
**Graf 4:** Grafické znázornění pH v závislosti na IAP v experimentu s rostoucím IAP klesá pH a dosahuje maxima při IAP 30 mm Hg. Po dekompresi se pH normalizuje do 30 min.

**Mineralogram Cl, K, Na** – při rostoucím IAP ani u jedné ze sledovaných skupin laboratorních zvířat nedošlo ve sledovaném časovém intervalu k změnám hodnot Na, K, Cl.

**Urea** – při rostoucím IAP urea stoupá s maximem o 8,3 % u skupiny s CO<sub>2</sub> a o 10,8 % u skupiny s fyziologickým roztokem při IAP 30 mm Hg. (viz tab. 5 a graf č. 5). Po dekompresi dutiny břišní po 30 min se hladina urey nesnížila. U kontrolní skupiny za sledovaný časový interval ke změnám urey nedošlo.

| Změna urey (v %)        |                 |                           |
|-------------------------|-----------------|---------------------------|
| Skupina                 | IAP 0 - 5 mm Hg | IAP 30 mm Hg (po 90 min.) |
| Skupina CO <sub>2</sub> | 100,0%          | 108,3%                    |
| Skupina fyz. roztok     | 100,0%          | 110,8%                    |
| Kontrolní skupina       | 100,0%          | 101,7%                    |

**Tab. 5:** Změna urey v závislosti na IAP v % v experimentu maximum vzestupu urey o 8,3 % u skupiny s CO<sub>2</sub> a o 10,8 % u skupiny s FR je dosaženo při IAP 30 mm Hg. Po dekompresi se urea do 30 min nesnížila.

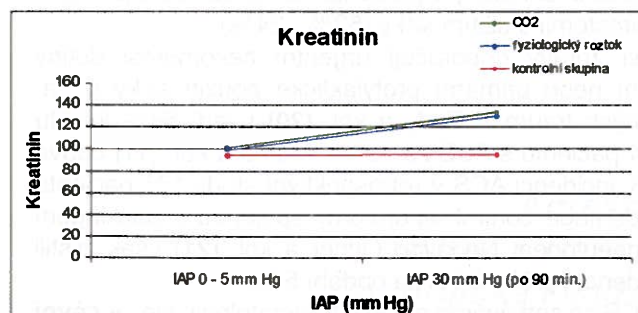


**Graf 5:** Grafické znázornění hladiny urey v závislosti na IAP v experimentu s rostoucím IAP stoupá i urea a dosahuje maxima vzestupu při IAP 30 mm Hg. Po dekompresi se urea do 30 min nesnížuje.

**Kreatinin** – při rostoucím IAP kreatinin stoupá s maximem o 32,7 % u skupiny s CO<sub>2</sub> a o 31,2 % u skupiny s fyziologickým roztokem při IAP 30 mm Hg. (viz tab. 6 a graf č. 6). Po dekompresi dutiny břišní po 30 min se hladina kreatininu nesnížila. U kontrolní skupiny za sledovaný časový interval ke změnám hodnot kreatininu nedošlo.

| Změna kreatininu (v %)  |                 |                           |
|-------------------------|-----------------|---------------------------|
| Skupina                 | IAP 0 - 5 mm Hg | IAP 30 mm Hg (po 90 min.) |
| Skupina CO <sub>2</sub> | 100,0%          | 132,7%                    |
| Skupina fyz. roztok     | 100,0%          | 131,2%                    |
| Kontrolní skupina       | 100,0%          | 101,1%                    |

**Tab. 6:** Změna kreatininu v závislosti na IAP v % v experimentu maximum vzestupu kreatininu o 32,7 % u skupiny s CO<sub>2</sub> a o 31,2 % u skupiny s FR je dosaženo při IAP 30 mm Hg. Po dekompresi se kreatinin do 30 min nesnížil.



**Graf 6:** Grafické znázornění hladiny kreatininu v závislosti na IAP v experimentu s rostoucím IAP stoupá kreatinin a dosahuje maxima vzestupu při IAP 30 mm Hg. Po dekompresi se kreatinin do 30 min nesnížuje.



**Diskuze:**

Na zvířecím modelu byl vytvořen model IAH a ACS, se kterým je možné se setkat v praxi na jednotkách intenzivní péče. Za zvířecí model je obvykle zvolen laboratorní potkan, králík, pes, prase (16, 17, 18).

Simulace IAH a ACS je navozena naplněním dutiny břišní nejčastěji fyziologickým roztokem nebo plynem (oxid uhličitý, helium).

Definice ACS je dána spojením IAH s multiorgánovou dysfunkcí. Aby došlo k okamžitému rozpoznání a léčbě ACS, je nutné sledovat pacienty na jednotce intenzivní péče, kde je zaručena správná observace pacienta s optimální tekutinovou resuscitací. Při diagnostice ACS je jediným řešením urgentní dekomprese dutiny břišní. Dříve, než vznikne ireversibilní multiorgánové poškození. V určitých případech lze riziko ACS předvídat (vysoký IAP před operací) a o laparostomii rozhodnout již při primárním výkonu.

Různá vyšetření ukazují, že IAH zvyšuje morbiditu a letalitu, ale existuje velmi málo studií dokumentujících vývoj ACS bez intervence (není k dispozici žádná randomizovaná studie). Přesto Saggi a kol. tvrdí, že **vývoj ACS bez dekomprese je pouze fatální (9)**. Ve svých 11 sděleních tito autoři zjistili po dekompresi zlepšení orgánové dysfunkce v 93 % s přežitím v 59 %. Toto potvrzuje i naše studie.

Dekomprese vede k okamžitému zlepšení kardiiovaskulárnímu a renálnímu. Na základě tohoto poznání autoři podporují stupňový systém popsany Burchem a kol., kteří doporučují **abdominální dekompresi u všech pacientů s IAP vyšším než 25 mm Hg (tab. 7)**.

| Orgánový systém: IAP     |                                  | 10-15 mm Hg | 16-25 mm Hg                                              | >25 mm Hg                          |
|--------------------------|----------------------------------|-------------|----------------------------------------------------------|------------------------------------|
| Kardiiovaskulární systém |                                  |             | Snižuje preload a zvyšuje afterload. Sníží srdeční výdej |                                    |
| Ledviny                  |                                  |             | Oligurie                                                 |                                    |
| GIT                      | Mírná střevní a jaterní ischemie |             | Významná střevní a jaterní ischemie                      | Střevní infarkt<br>Jaterní selhání |
| CNS                      |                                  |             | Minimální efekt                                          | Zvýšení nitrolebního tlaku         |

**Tab. č. 7: Vliv IAP na orgánové systémy dle Burche.**

Ivatury a kol. zkoumali incidenci ACS u pacientů s penetrujícím poraněním dutiny břišní (19) a zjistili, že incidence ACS je signifikantně vyšší u pacientů s primární suturou břišní stěny v porovnání se skupinou s primární laparostomií s užitím sítky (52 % - 24 %).

Další zprávy doporučují urgentní dekompresi dutiny břišní nebo primární profylaktické použití sítky u závažných traumat. Eddy a kol. (20) uvádí 68 % letalitu u 34 pacientů s ACS za 12 let. Morris a kol. (11) udává 15 % incidenci ACS v retrospektivní studii 107 pacientů po damage control laparotomii spojenou s packingem retroperitonea. Nedávno Offner a kol. (21) však zjistili incidenci vyšší – 34 % za období 5 let.

S ACS se setkáváme nejen v traumatologii, ale i v **cévní chirurgii** – zejména u operací na břišní aortě (operace rupturovaných AAA či elektivní operace AAA, akutní či elektivní operace pro aneurysma a obliterující aterosklerozu tepen pánevního řečiště).

Fietsam udává 4 % incidenci ACS po resekci rupturovaných aneurysmat AA s primární suturou břišní stěny (6) a poznamenává, že pacienti po resekci rupturovaných AAA špatně tolerují přímou suturu břišní stěny a v určitých případech je odložený definitivní uzávěr břišní stěny metodou volby.

Platell (22) brzy po Fietsamovi publikoval výsledky sledování 42 pacientů po operaci na abdominální aortě umístěných na JIP. Autor na základě naměřených fyziologických parametrů udává, že u pacientů po rekonstrukčních operacích na abdominální aortě **IAP vyšší než 18 mm Hg představuje signifikantní risk faktor pro rozvoj renální insuficience**.

Je třeba jednoznačně určit „timing“ a kriteria dekomprese. Pokud je provedena dekomprese při tlaku vyšším než 20 mm Hg (stupeň II dle Meldruma), dochází k přežití v 71 %. Jakmile jsou však za indikaci k dekompresi zvoleny respirační a renální insuficience, přežití je pouze v 37,5 % (11).

Lze usuzovat, že promptní diagnostika IAH a urgentní abdominální dekomprese může zvrátit orgánovou dysfunkci spojenou s ACS a zlepšit přežití. Dekompresi je nutno považovat za výkon zachraňující život.

Měření IAP v močovém měchýři představuje standardní opatření pro možnost primárního uzávěru břišní stěny a při vzestupu IAP nad 20 mm Hg je nutno indikovat urgentní dekompresi dutiny břišní. Ta je indikována i při IAP nižším než 20 mm Hg, pokud je spojen s orgánovou dysfunkcí. V souladu s výše uvedeným je jednoznačně výhodnější pro pacienta rozvoj ACS předvídat a již primárně užít k uzávěru laparotomické rány sítku, která může být i definitivním řešením.

**Závěry experimentální části:**

a) Na skupině albinotických laboratorních králíků byl vytvořen model IAH a ACS v laboratorních podmínkách, které simulovaly klinickou praxi. Již po 30 min působení IAH a ACS došlo k výrazným patologickým změnám ve sledovaných laboratorních hodnotách, které dosahovaly maxima v 90. minutě trvání experimentu, tj. po 60 min trvání IAP vyššího než 15 mm Hg.

b) Při zvýšení IAP na hodnoty IAH, tj. více než 15 mm Hg, dochází k zhoršení parametrů zejména oxygenace tkání. Patologické hodnoty saturace O<sub>2</sub>, pO<sub>2</sub> a PCO<sub>2</sub> se prohlubují se vzrůstajícím IAP a dosahují maxima při hodnotách IAP 30 mm Hg.

c) U skupiny zvířat, kde byl navozen model IAH a ACS insuflací CO<sub>2</sub> do dutiny břišní došlo k vyššímu vzestupu pCO<sub>2</sub> v porovnání se skupinou zvířat, kde bylo dosaženo IAH a ACS pomocí fyziologického roztoku. Jiné rozdíly v laboratorních hodnotách u těchto 2 skupin nebyly zjištěny a dynamika změn byla shodná.

d) Hodnoty urey a kreatininu při IAP vyšším než 15 mm Hg významně narůstají a dosahují největších patologických změn při IAP 25-30 mm Hg.

e) Hladiny minerálů nekopírovaly vzrůstající IAP.

f) Kontrolní skupina zvířat uvedená do celkové anestezie bez navození modelu IAH a ACS nevykazovala patologii ve sledovaných laboratorních hodnotách naměřených během experimentu v daných časových intervalech. Vliv celkové anestezie lze v našem modelu označit za

zanedbatelný.

g) Jediné terapeutické řešení při léčbě ACS je dekomprese dutiny břišní. Po snížení IAP k normě desuflací plynu nebo vypuštěním fyziologického roztoku (simulace dekomprese dutiny břišní v klinické praxi) došlo do 30 min k normalizaci všech sledovaných patologických laboratorních hodnot. Nejrychleji dochází k zlepšení oxygenace tkání.

#### Literatura:

1. Coombs, H.C.: The mechanism of the regulation of intra-abdominal pressure. *Am. J. Physiol.*, 1920, 61, p. 159-163.
2. Ogilvie, W.H.: The late complications of abdominal war wounds. *Lancet*, 1940, 2, p. 253-256.
3. Baggot, M.G.: Abdominal blow-out – a concept. *Curr. Res. Anesthes. Anal.*, 1951, 30, p. 295-299.
4. Kron, I.L., Harmonn, P.K., Nolan, S.P.: The measurement of intra-abdominal pressure as a criterion for abdominal re-exploration. *Ann. Surg.*, 1984, 199, p. 28-30.
5. Harmonn, P.K., Kron, I.L., McLachlan, H.D., Freedlender, A.E., Nolan, S.P.: Elevated intraabdominal pressure and renal function. *Ann. Surg.*, 1982, 196, p. 592-597.
6. Fietsman, J.R., Villalba, M., Glover, J.L., Clark, K.: Intraabdominal compartment syndrome as a complication of ruptured abdominal aortic aneurysm repair. *Am. Surgeon*, 1989, 55, p. 396-402.
7. Jacques, T., Lee, R.: Improvement of renal function after relief of raised intraabdominal pressure due to traumatic retroperitoneal haematoma. *Anaesthes. Intel. Care*, 1988, 16, p. 478-482.
8. Ertel, W., Oberholzer, A., Platz, A., Stocker, R., Trentz, O.: Incidence and clinical pattern of the abdominal compartment syndrome after damage – control laparotomy in 311 patients with severe abdominal and/or pelvic trauma. *Crit. Care Med.*, 2000, 28, p. 1747-1753.
9. Saggi, B.H., Sugerman, H.J., Ivatury, R.R., Bloomfield, G.L.: Abdominal compartment syndrome. *J. Trauma*, 1998, 45, p. 597-609.
10. Oelschlager, B.K., Boyle, E.M.J., Johansen, K., Meissner, M.: Delayed abdominal closure in the management of ruptured abdominal aortic Aneurysms. *Am. J. Surg.*, 1997, 173, p. 411-415.
11. Morris, J.J., Eddy, V.A., Blinman, T.A. et al.: The stagech celiotomy for trauma: Issues in unpacking and reconstruction. *Ann. Surg.*, 1993, 217, p. 576-586.
12. Greenhalgh, D.G., Warden, G.D.: The importance of intra-abdominal pressure measurements in burned children. *J. Trauma*, 1994, 36, p. 685-690.
13. Ivy, M.E., Atwek, N.A., Palmer, J., Possenti, P.P., Pineau, M., D'Anito, M.: Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in burn patients. *J. Trauma*, 2000, 49, p. 387-391.
14. Munegato, G., Grigoletto, R., Brandlese, R.: Respiratory mechanics in abdominal compartment syndrome and large incisional hernias of the abdominal wall. *Hernia*, 2000, 4, p. 282-285.
15. Ivatury, R.R., Sugerman, H.J.: Abdominal compartment syndrome: A century later, isn't time to pay attention? *Crit. Care Med.*, 2000, 28, p. 2137-2138.
16. Mutoh, T., Lamm, W.J., Embree, L.J.: Abdominal distension alters pleural pressures and chest wall mechanics in pigs in vivo. *J. Appl. Physiol.*, 1991, 70, p. 2611-2618.
17. Mutoh, T., Lamm, W.J., Embree, L.J.: Volume infusion produces abdominal distension, lung compression, and chest wall stiffening in pigs. *J. Appl. Physiol.*, 1992, 72, p. 575-582.
18. Yavuz, Y., Ronning, K., Lyng, O., Marvik, Gronbeck, J.E.: Effect of increased intra-abdominal pressure on cardiac output and tissue blood flow assessed by color – labeled microspheres in pig. *Surg. Endoscopy*, 2001, 15, p.149-155.
19. Ivatury, R.R., Porter, J.M., Simon, R.J. et al.: Intra-abdominal hypertension after life – threatening penetrating abdominal trauma: Prophylaxis, incidence, and clinical relevance to gastric mucosal pH and abdominal compartment syndrome. *J. Trauma*, 1998, 44, p.1016-1023.
20. Eddy, V., Nunn, C., Morris, J.A.Jr.: Abdominal compartment syndrome: The Nashville experience. *Surg. Clin. N. Am.*, 1997, 77, p. 801-812.
21. Offner, P.J., De Souza, A.L., Moore, E.E. et al.: Avoidance of abdominal compartment syndrome in damage-control laparotomy after trauma. *Arch. Surg.*, 2001, 136, p. 676-680.
22. Platell, C.F.E., Hall, J., Clarke, G., Lawrence-Brown, M.: Intra-abdominal pressure and renal function after surgery to the abdominal aorta. *ANZ J. Surg.*, 1990, 60, p. 213-216.

**Adresa:**

**MUDr. T. Daněk**

**Chirurgická klinika**

**Krajské nemocnice Pardubice,**

**Kyjevská 44**

**632 03 Pardubice**



## Abdominal compartment syndróm pri perforovanom duodenálnom ulkuse. Zriedkavá komplikácia gastrofibroskopického vyšetrenia.

Šutiak L. \*, Mištuna D. \*, Lietava P. \*\*

\*I. chirurgická klinika JLF UK a MFN v Martine  
Prednosta doc. MUDr. Dušan Mištuna PhD, mim. prof.

\*\*Oddelenie gastroenterológie II. Internej kliniky JLF UK a MFN v Martine  
Prednosta Prof. MUDr. Rudolf Hyrdel, CSc.

**Kľúčové slová:** abdominal compartment syndrom, perforovaný ulkus duodena.

### Súhrn:

Autori popisujú kazuistiku pacienta, u ktorého bola robená urgentná gastrofibroskopia pre anamnézu krvácania z GITu. Po vyšetrení sa vyvinul ťažký abdominálny compartment syndróm (ACS). Ukázalo sa, že išlo o perforáciu duodenálneho ulkusu, cez ktorú sa dostal vzduch pri fibroskopii do voľnej dutiny brušnej a spôsobil tento syndróm. Autori popisujú, klinický obraz ACS a ďalší menežment pacienta.

### Summary:

Authors describe case of a patient who underwent urgent gastroscopy because of gastrointestinal bleeding case history. After the gastroscopy was developed serious abdominal compartment syndrome (ACS). The abdominal compartment syndrome was induced by air, which flew into the abdominal cavity during the gastroscopy through perforated duodenal ulcer. Authors describe clinical condition of ACS and treatment of the patient.

### Úvod:

Abdominal compartment syndrom (ACS) je definovaný ako patofyziologické dôsledky akútneho vzostupu intraabdominálneho tlaku (IAT). Vzostup IAT spôsobí progresívnu hypoperfúziu splanchnických orgánov a retroperitoneálnych štruktúr. Závažnosť zmien závisí od jeho výšky. Klinicky sú tieto zmeny významné pri vzostupe IAT nad 15mmHg (20,4cm H<sub>2</sub>O). Patofyziologický efekt zahŕňa uvoľnenie cytokínov, tvorbu voľných kyslíkových radikálov a pokles bunečnej produkcie adenosin trifosfátov. Dochádza k translokácii baktérií z čreva a edému črevnej steny. Klinicky sa ACS prejaví hemodynamickou instabilitou, poruchou ventilácie, funkcie obličiek a cerebrálnej perfúzie. Neriešený stav môže viesť k multiorgánovej dysfunkcii, šoku a smrti. (1, 2, 3)

Príčiny zvýšeného IAT sú rôzne. Môže to byť peritonitída, akútna pankreatitída, ileus, intrabdominálne alebo retroperitoneálne krvácanie, akútna mesenterická ischémia, intraabdominálne abscesy, ascitís, post resuscitačný vis-

cerálny edém, tenzné pneumoperitoneum, uzáver laparotómie pod napätím a.i.

Diagnóza ACS sa robí na základe klinického obrazu a potvrdí sa meraním tlaku v močovom mechúri, ktorý koreluje s IAT. (4)

Liečba spočíva v dekompresii brušnej dutiny, či už odstránením vyvolávajúcej príčiny alebo chirurgickej intervencii zameranej na dekompresiu. Potrebu a urgentnosť liečby určuje klinický stav a IAT.

V našej práci uvádzame kazuistiku pacienta, u ktorého vznikol ťažký ACS po gastrofibroskopickom vyšetrení.

### Kazuistika:

53 ročný pacient bol dňa 29.7.05 vo večerných hodinách privezený na oddelenie pohotovostného príjmu internej kliniky MFN. V anamnéze udával niekoľkokrát občasné bolesti brucha. V ten deň okolo obeda sa bolesti brucha vystupňovali, niekoľko krát zvracal žalúdočný obsah s prímiesou krvi. V posledných troch dňoch mal tmavú stolicu. V minulosti vážnejšie choroby nebol, lieky neužíval žiadne, u lekára s týmito ťažkosťami ešte nebol.

Pacient bol obézny, sliznice boli suchšie. Dýchanie bolo počuteľné po celých pľúcach, vesikulárne, akcia srdca bola pravidelná, P 86/min. TK 130/90mmHg, brucho bolo mierne nad niveau hrudníka, palpačne difúzne bolestivé s maximom v epigastriu, peristaltiku nebolo počuť.

Laboratórne vyšetrenia: Leukocyty 14,3 x 10<sup>9</sup>/l, hemoglobín 187 g/l, HTK 0,52, trombocyty 262 x 10<sup>9</sup>/l, glukóza 8,8 mmol/l, kreatinín 104 µmol/l, bilirubín celkový 32,5 µmol/l, bilirubín konjugovaný 11,5 µmol/l, ALT 0,25 ukat/l, amyláza 0,66 ukat/l, natrium 140mmol/l, kálium 3,6 mmol/l, chloridy 96mmol/l, protrombinový čas 90,9%, protrombinový čas INR 0,97, APTT 26,8 s., trombinový čas 16,8 s.,

Vzhľadom na uvedenú anamnézu prítomný službukonajúci endoskopista urobil gastrofibroskopické vyšetrenie s nálezom: Gastroezofageálna junkcia je 5 cm nad hiatom, nad ňou je naznačený Schatzkeho prstenec. Žalúdoč- lúmen je štrbinovitý, steny elastické, peristaltika postupuje voľne k pyloru. Riasy sú hyperplastické, sliznica bledoružová. V jazierku malá prímies čerstvej krvi a chýmus. Pylorus je deformovaný, priechodný. Bulbus duodena – sliznica bulbu duodena je výrazne edematózna, hyperemická s početnými petechiami. Na prednej a zadnej strane bulbu je prítomný vred s nekrotickou spodinou a miernym presakujúcim krvácaním. V D2 steny sú povlečené biliárnym obsahom s primiešaným malým množstvom čerstvej krvi. Záver.: Krvácajúci ulkus duodena – Forrest 1 b. Hemoragická bulbitída. Axiálna hiatová hernia. Endoskopista okolie krvácania opíchol riedeným adrenalínom 1: 10 000, po čom krvácanie prestalo. Pacient bol prijatý na II. internú kliniku MFN za účelom konzervatívnej liečby.

Po prijatí na internú kliniku sa pacient cítil zle, máľ nafúknuté brucho, nemohol dýchať. Stav sa postupne zhoršoval, preto bolo privolané chirurgické konzílium.

Chirurg našiel pacienta v šokovom stave. Bol spotený, zmätený, tachykardický s pulzom 150/min., tachypnoický s dychom 50/min., hypotenzný s TK 80/60mmHg. Brucho bolo výrazne nad niveau hrudníka, s bubienkovým poklopom v celom rozsahu, palpačne bolo ťažšie priehmatné, napäté, iba mierne difúzne bolestivé. Pri vyšetrení per rektum v ampule rekta boli iba zvyšky tmavej stolice, inak



nález bol negatívny.

Klinicky bol u pacienta obraz šoku pri ťažkom abdominálnom kompartment syndróme. Ako prvé sme zaviedli žalúdočnú sondu, pretože sme predpokladali distenziu žalúdka a čriev po gastrofibroskópii. Žalúdočná sonda odviedla prúdom iba niekoľko ml tmavého obsahu, ale pacient pociťoval minimálne zlepšenie. Preto sme indikovali rtg. vyšetrenie brucha s podozrením na voľný vzduch v brušnej dutine. Toto sa na rtg snímke potvrdilo (obr. 1 a 2). Pacient bol preložený na chirurgickú JIS. Tam sme odmerali tlak v močovom mechúri, ktorý mal hodnotu 62 cm vodného stĺpca. Okamžite sme napichli do brušnej dutiny Veressovu ihlu, cez ktorú vyfúčalo množstvo vzduchu. Pacientovi sa veľmi uľavilo, klinicky sa podstatne zlepšil. Intravezikálny tlak sa znížil na 10 cm H<sub>2</sub>O. Ventilácia sa upravila, stúpol tlak krvi na hodnoty 120/80 mmHg, pulz poklesol na 90 za minútu, pacient začal močiť. Na bruchu sa zvýraznili známky dráždenia peritonea. Po doplnení objemu sme pacienta indikovali na laparotómiu.

Pri operácii sme našli vo všetkých priestoroch brušnej dutiny skalenú, žltou prifarbenú tekutinu. Na prednej strane duodena, tesne pri pylоре sme našli veľký, kalózný perforovaný ulkus s otvorom veľkým asi 1,5 cm s výraznou zápalovou reakciou v okolí. Vzhľadom k uvedeným zmenám v okolí ulkusu nález nebol vhodný na jednoduchú sutúru ulkusu ani na resekciu. Riešili sme to vnorením cípu omenta do perforačného otvoru a jeho prišitím 3 nahrubo založenými stehmi na duodenum. Pritom došlo k zúženiu ulkusom deformovaného pyloru a duodena, preto sme urobili ešte zadnú retrokolickú gastroenteroanastomózu. Pooperačný priebeh bol bez komplikácií. Pacient bol na 7. deň prepustený domov s doporučením dispenzarizácie u gastroenterológa.

#### Diskusia:

V súčasnosti je veľkou výhodou mať možnosť urobiť pomocou endoskopického vyšetrenia rýchlu diagnostiku ezofagogastroduodenálnych lézií alebo lézií v kolone s prípadným endoskopickým ošetrením. Túto možnosť má veľa pracovišť počas celých 24 hodín. Indikácia na takéto vyšetrenie treba však dôkladne zvážiť. Perforovaný ulkus gastroduodena sa považuje za kontraindikáciu vyšetrenia (6). U nášho pacienta anamnéza zvracania krvi a odchodu tmavej stolice podnietili prítomného endoskopistu urobiť rýchly diagnostický a terapeutický zákrok s výsledkom ako je uvedené vyššie. Komplikácie endoskopických vyšetrení nie sú časté. V literatúre sa uvádzajú okolo 0,13 % (7). Niečo viac komplikácií je pri terapeutických endoskopiách. Sú špecifické po rôznych endoskopických výkonoch. Najčastejšie sa uvádza krvácanie a perforácia s následnou peritonitídou. Vznik život ohrozujúceho ACS po endoskopickom vyšetrení je zriedkavosťou. Väčšinou po endoskopickom vyšetrení dochádza iba k miernej distenzii žalúdka a čriev, ktorá po niekoľkých hodinách sa spontánne upraví a nerobí pacientovi väčšie ťažkosti. Pri prítomnej perforácii sa vzduch dostáva do peritoneálnej dutiny a môže spôsobiť IAH a ACS.

Diagnóza ťažkého ACS nie je náročná. Lokálny nález na bruchu spolu s hemodynamickými a respiračnými dôsledkami sú evidentné na prvý pohľad. Objektívnu hodnotu tlaku v brušnej dutine zistíme jednoduchým zmeraním tlaku v močovom mechúri (4). Ťažšie je ale stanoviť vyvolávajúcu príčinu. Náš pacient mal veľmi vysokú hodnotu tohoto tlaku (62 cm), čo dobre korelovalo s jeho ťažkým klinickým stavom. Vzhľadom k tomu, že zhoršenie vzniklo po endoskopickom vyšetrení

hľadali sme súvislosť s ním. Natívny snímok brucha to jednoznačne potvrdil. Pri rtg dokázanom tenznom pneumoperitoneu je možné znížiť IAH napichnutím Veressovej ihly do brušnej dutiny. Metóda je veľmi jednoduchá a veľmi účinná. Vyrieši problém akútneho ACS a poskytuje čas na prípravu pacienta na operáciu. U nášho pacienta po dekompresii brušnej dutiny Veressovou ihlou všetky symptómy ACS vymizli a do popredia vystúpili známky dráždenia peritonea. Dekompresia nám poskytla dostatok času na prípravu pacienta a na zorganizovanie operácie perforovaného ulkusu.

Ulkus v pyloroduodenálnej oblasti bol nezvykle veľký s mohutnou zápalovou reakciou v okolí. Nález nám nedovoľoval urobiť jednoduchú sutúru ulkusu, tak ako sme zvyknutí v týchto situáciách. Preto sme sa rozhodli urobiť blombáž ulkusu cípom omenta. Pre stenózu v pyloroduodenálnej oblasti, ktorú spôsoboval tento ulkus a ktorú sme sutúrou ešte zvýraznili, sme urobili gastroenteroanastomózu. Pacienta sme po zhojení dali do starostlivosti gastroenterológov.

#### Záver:

Pri zhoršení stavu pacienta po endoskopickom vyšetrení treba myslieť aj na možnosť vzniku ACS. ACS môže mať veľmi vážny klinický obraz s poruchou hemodynamiky, respirácie, obličkových funkcií a cerebrálnej perfúzie vyžadujúci si urgentnú diagnostiku a liečbu. Meraním tlaku v močovom mechúri si môžeme potvrdiť zvýšený IAT a určiť jeho výšku. Pri tenznom pneumoperitoneu môžeme tlak v brušnej dutine znížiť jednoduchou punkciou Veressovou ihlou, tým získať čas na prípravu pacienta na chirurgické riešenie príčiny zvýšeného intraabdominálneho tlaku.

#### Literatúra:

1. Mahapatra, B. Abdominal compartment syndrome. Review article. In *Indian J Crit Care Med*, 8 (1), 2004, s. 26-32.
2. Wittmann, D.H., Iskander, G.A. The compartment syndrome of the abdominal cavity: a state of the art review. In *J Intensive Care Med*, č.15, 2000, s. 201-220.
3. Backer, D. Abdominal compartment syndrome. In *Crit Care Med*, 3 (6), 1999, s.103-104.
4. Diebel, L.N., Dulchavsky, S.A., Brown, W.J. Splanchnic ischemia and bacterial translocation in the abdominal compartment syndrome. In *J Trauma*, č.43, 1997, s. 852-855.
5. Iberti, T.J., Kelly, K.M., Gentili, D.R., Hirsch, S., Benjamin, E. A simple technique to accurately determine intra-abdominal pressure. In *Crit Care Med.*, č.15, 1987, s. 1140-1142.
6. Vavrečka, A. Gastrointestinálna endoskopia. HERBA, spol. s r.o. Bratislava 2004, 128 s. 7. Wolfen, H. C., Hemminger, L.L., Achem, S. R., Loeb, D. S., Stark, M. E., Bouras, E. P., Devault, K.R. Complications of Endoscopy of the Upper Gastrointestinal Tract: A Single-Center Experience. In *Mayo Clin Proc.*, 79 (10), 2004, s. 1264-1267.

**MUDr.Ladislav Šutiak, PhD.**  
**1. chirurgická klinika JLF UK**  
**MFN Martin, Kollárova 2**

## Experimentální ověření nežádoucích účinků nesteroidních antirevmatik

Sákra L., Havlíček K., \*Hácová M., \*Rothrockel P.,

\*\*Dynterová A., \*\*\*Linda B.

Chirurgická klinika Krajské nemocnice Pardubice

Přednosta Doc. MUDr. K. Havlíček, CSc.

Ústav zdravotnických studií Univerzity Pardubice

Ředitel Prof. MUDr. A. Pellant, DrSc.

\*Patologicko-anatomické oddělení Krajské nemocnice Pardubice

Primář MUDr. P. Rothrockel

\*\*Výzkumný ústav organických syntéz a.s., Rybitví  
Vedoucí pokusu MVDr. A. Dynterová

\*\*\*Ústav matematiky, Fakulta ekonomicko-správní,  
Univerzita Pardubice  
Vedoucí ústavu Doc. RNDr. B. Linda, CSc.

### Souhrn:

Úvod: Z klinické praxe je známo a prokázáno, že riziko krvácení nebo perforace horní části zažívacího systému (GIT) je u pacientů užívající nesteroidní protizánětlivé léky (NSA) třikrát vyšší než u ostatní populace. Přesto existuje stále řada nevyjasněných aspektů a otázek v oblasti nežádoucích účinků NSA na horní GIT. Některé z těchto teoretických nebo empiricky zjištěných předpokladů lze experimentálně ověřit či vyvrátit.

Metodika: Cílem experimentu na potkaních za standardních podmínek provádění experimentálních modelů bylo:

1. Prokázat, že NSA snižují účinek obraných faktorů žaludeční sliznice a tím umožňují vytvoření erozí a vředů v oblasti horní části zažívacího traktu.
2. Ověřit, že NSA mohou eroze a vředy nejenom vyvolávat, ale i prodlužovat či úplně znemožňovat jejich hojení
3. Prokázat možnost adaptace organismu na chronické podávání NSA.
4. Zjistit časové kritérium, kdy se po podávání NSA objeví příznaky vytvoření erozí nebo vředů
5. Sledovat histologické obrazy postižení zažívacího traktu
6. Zjistit, zda existuje histologicky patrný rozdíl v architektone erozí a vředů vzniklých jako následek podávání NSA oproti známé architektone „klasických“ non NSA peptických vředů.
7. Určit, zda existuje vztah mezi množstvím celkové dávky NSA a závažností komplikací

**Výsledky:** Byly sledovány příznaky rozvíjejících se erozí a vředů v horní části zažívacího systému potkanů po podávání NSA- *Ibuprofenu*. Byl hodnocen výskyt vředových lézí v žaludku, dvanáctníku a tenkém střevě pomocí sledování klinického stavu, vážení, výskytu komplikací vředových lézí – krvácení. Byly sledovány hodnoty červené a bílé krevní řady, počty trombocytů.

1. Podávání *Ibuprofenu* v dávce 200mg denně na 1000g váhy zvířete vedlo u všech jedinců k vyvolání erozí a vředů v horní části zažívacího traktu v různém individuálním rozsahu postižení.
2. Nepodařilo se prokázat, že podávání NSA může vředové

leze nejenom vyvolávat, ale též prodlužovat jejich hojení.

3. Byla prokázána možnost adaptace organismu na chronické podávání *Ibuprofenu*.
4. *Ibuprofen* vyvolává změny v horní části zažívacího traktu již po aplikaci prvních dávek.
5. NSA vyvolávají nejenom změny přímo v žaludku, ale i v dalších částech horních partií zažívacího traktu. Změny mají charakter od edému submukózy, přes eroze sliznice a vředy celé stěny až k nekrotizaci stěny i s reakcí přilehlých tkání. Nejvýraznějším nálezem byla hemorrahgicko-nekrotická enterokolitida. Průkaz fibrózního ztlustění stěny a přítomnost fibroprodukce prokazuje přítomnost hojivých procesů a snahu organismu patologický proces ohraničit a reparovat i přes trvalé podávání NSA.
6. Není rozdíl v cytoarchitektonice vředů vyvolaných podáváním NSA a peptických vředů jiné etiologie.
7. Nežádoucí účinky podávání NSA se v experimentu projeví již v prvních dnech aplikace, tedy při celkově nevelké dávce. Vzhledem k možné adaptaci organismu na další podávání NSA nemá v uvedeném experimentu výše celkové souhrnné dávky NSA vliv na výskyt postižení horní části zažívacího traktu.

**Závěr:** NSA mají vedle zcela nesporného analgetického a protizánětlivého efektu celou řadu nepříznivých vedlejších účinků. Postižení horního GIT ve formě erozí a vředů se v experimentu vyskytovalo i v jejunu a ileu, rozsah postižení má výraznou individuální variabilitu a dochází k němu již v prvních dnech podávání. Většina jedinců vykazuje jistou možnost adaptace na podávání NSA, tíže postižení není přímo závislá na celkové souhrnné dávce. Histologický obraz a cytoarchitektonika erozí a vředů vyvolaných experimentálně podáváním NSA se neliší od „klasických“ peptických vředů.

**Klíčová slova:** *Ibuprofen*, nesteroidní antirevmatika (NSA), vředová choroba, komplikace vředové choroby

### Summary:

**Introduction:** As clinical practice has shown and proven, the risk of bleeding or perforation in the upper part of the gastrointestinal tract (GIT) is three times higher in patients on non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) than in the rest of the population. Yet there exist a great number of unexplained aspects or questions concerning the adverse effects of NSAID's on the upper GIT. Some of these theoretical or empirical premises can be verified or invalidated experimentally.

**Methodology:** The objective of an experiment performed on rats under standard conditions of experimental models execution was the following:

1. To prove that NSAID's reduce the efficiency of the protective factors of the gastric mucosa, thus allowing for the formation of erosions and ulcers in the upper part of the gastrointestinal tract.
2. To prove whether NSAID's do not only induce the erosions and ulcers but also make their healing longer in time or even impossible.
3. To prove the possibility of an organism's adaptation to the chronic administration of NSAID's.
4. To identify a time criterion according to which the symptoms of erosion or ulcer formation occur following the administration of NSAID's.
5. To monitor the histological aspects of GIT affection.
6. To identify whether there exist an obvious histological difference between the architecture of erosions and ulcers developing owing to the administration of NSAID's and the well-known architecture of conventional non-NSAID ulcers' in peptic ulcers.



7. To determine whether there exists a relation between the amount of a total NSAID dose and the relevance of complications

**Results:** The study monitored the symptoms of developing erosions and ulcers in the upper part of the gastrointestinal tract of rats after the administration of an NSAID drug, specifically *ibuprofen*. The occurrence of ulcerous lesions in the stomach, duodenum, and small intestine was evaluated by means of monitoring a clinical condition, weighing, and the occurrence of ulcerous lesion-related complications – i.e. bleeding. The values of the red and white bloodline as well as trombocyte counts were monitored.

8. The administration of *ibuprofen* at 200 mg a day per 1000 g of an animal's weight induced erosions and ulcers in the upper part of GIT of all animals, their affection varying on an individual basis.
9. The study failed to prove the premise that the use of NSAID may not only induce ulcerous lesions but also extend the time required for their healing.
10. The study proved the possible adaptation of the organism to the chronic administration of *ibuprofen*.
11. *Ibuprofen* induces changes in the upper part of GIT as early as the application of initial doses.
12. NSAID's induce not only changes directly in the stomach but also in the other areas of the upper parts of GIT. The changes range from a submucous edema, over mucosa erosions and all-wall ulcers to wall necrosis involving adjacent tissues. The most significant finding was the . enterocolitis (haemorrhagic). The demonstration of the fibrous thickening of the wall and the presence of fibroproduction prove the existence of healing processes and the organism's efforts to demarcate the pathologic process and to repair it despite the continuous administration of NSAID.
13. There is not difference between the cytoarchitecture of NSA-induced ulcers and peptic ulcers of different etiology.
14. The adverse effects of the administration of NSAID's become evident in the experiment as early as the first days of application; i.e. at an overall small dose. Considering the possible adaptation of the organism to the prolonged administration of NSAID's, the total amount of NSAID's does not affect the occurrence of upper GIT impairment in this experiment.

**Conclusion:** In addition to their indisputable analgetic and anti-inflammatory effects, NSAID's also present a great number of adverse side effects. In this experiment, the impairment of the upper GIT in the form of erosions and ulcers spread even to the jejunum and ileum; whereas the extent of the impairment was marked with pronounced individual variability. The impairment occurred even during the first days of administration. Most rats show a certain degree of possible adaptation to NSA administration, the weight of their impairment not being directly dependent on a total dose. The histological picture and cytoarchitecture of erosions and ulcers induced through the experimentally administered NSAID's does not differ from conventional peptic ulcers.

**Key words:** *Ibuprofen*, Nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAID), ulcer disease, complications of ulcer disease

#### Úvod:

Nesteroidní protizánětlivé substance (NSA) zůstávají stále jedny z nejvíce používaných léků. Princip jejich působení spočívá v útlumu cyklooxygenáz, které zajišťují syntézu prostaglandinů z kyseliny arachinodové, čímž tlumí rozvoj zánětlivé reakce. Současně jsou i tlumeny fyziologické funkce prostaglandinů. Schopnost NSA vyvolávat ulcerace v gastrointestinálním traktu (GIT) byla demonstrována poprvé před více než 60 lety. Právě toxicita NSA vůči GIT a ledvinám výrazně limituje jejich

použití. Byly prováděny opakované pokusy snížit toxicitu NSA. Neúspěch těchto snah byl dán tím, že pokud se snížilo potlačení syntézy prostaglandinů a tím i četnost výskytu nežádoucích účinků, tak toto utlumení syntézy prostaglandinů vedlo i ke snížení protizánětlivého a analgetického efektu NSA. Pokusy o změnu aplikační formy NSA jako možnost snížení výskytu nežádoucích účinků též nemá úspěch. Ke snížení tvorby prostaglandinů dochází při použití jakékoliv aplikační formy (čípky, parenterální aplikace, tablety). V poslední dekádě byly vyvinuty selektivní inhibitory cyklooxygenázy typu 2 (COX-2), která je zodpovědná za syntézu prostaglandinů lokální zánětlivé reakce. COX-1 není tak výrazně ovlivněna, a proto syntéza prostaglandinů plní fyziologické funkce (řízení sekrece hlenu a bikarbonátů na povrch epitelální výstelky žaludeční sliznice, zvýšení permeability a vazodilatace cév a krevního průtoku při poškození epitelální výstelky) je ovlivněna méně. Tyto selektivní NSA sice mají nižší toxicitu k žaludeční sliznici, ale nepříznivý vliv na střeva a ledviny zůstává. Dokonce v experimentálních modelech prodlužují hojení ulcerací v žaludku stejně jako konvenční NSA.

Z klinické praxe je známo a prokázáno, že riziko krvácení, perforace nebo obojího je u pacientů užívajících NSA třikrát vyšší než u ostatní populace. Přesto existuje stále řada nevyjasněných aspektů a otázek v oblasti nežádoucích účinků NSA na horní GIT. Některé z těchto teoretických nebo empiricky zjištěných předpokladů lze experimentálně ověřit či vyvrátit.

#### Cíl experimentu:

1. Prokázat v experimentu na zvířeti z humánní klinické praxe předpokládanou a známou schopnost nesteroidních anti-revmatik (NSA) snižovat účinek obranným faktorů žaludeční sliznice a tím umožnit vytvoření erozí a vředů v oblasti horní části zažívacího traktu.
2. Prokázat teoretický předpoklad, že NSA mohou eroze a vředy v horní části GIT nejenom vyvolávat, ale i prodlužovat či úplně znemožňovat zhojení lezí.
3. Určit, zda existuje možnost adaptace organismu na chronické podávání NSA.
4. Zjistit, zda existuje časové kritérium, kdy se po pravidelném podávání účinné látky nejdříve objeví příznaky vytvoření erozí nebo vředů (hodnocené poklesem červené řady v krevním obraze, vzestupem počtu elementů bílé řady, úhynem).
5. Sledovat histologické obrazy postižení zažívacího traktu po podávání NSA.
6. Zjistit, zda existuje histologicky patrný rozdíl v architektone erozí a vředů vzniklých jako následek podávání NSA oproti známé architektone „klasických“ non NSA peptických vředů.
7. Určit, zda existuje vztah mezi množstvím celkové dávky NSA a závažností komplikací hodnocené poklesem hodnot červené řady v krevním obraze, poklesem hmotnosti, úhynem pokusných zvířat.

#### Materiál:

**Testovací systém:** potkani Wistar

**Zdůvodnění výběru:** potkani jsou preferovanými hlodavci pro tento typ testování podle směrnic OECD a EU

**Kvalita:** monitorovaná

**Zdroj:** Biotest s.r.o., pobočka Konárovice

**Celkový počet zvířat ve skupině:** 10 samců a 10 samic

**Stáří zvířat při dodání:** 8 týdnů

**Stáří zvířat při zahájení aplikace:** 10 týdnů

**Tělesná hmotnost při zahájení aplikace:**

Potkani samci: č.1 224 g, č.2 223 g, č.3 229 g, č.4 231 g, č.5 232 g, č.6 245 g, č.7 238 g, č.8 205 g, č.9 234 g, č.10 233 g

Potkani samice: č.1 195 g, č.2 168 g, č.3 177 g, č.4 178 g, č.5 194 g, č.6 178 g, č.7 180 g, č.8 183 g, č.9 197 g, č.10 191 g

**Identifikace:** individuální značení ustavovacích nádob, individu-

ální značení zvířat na ocase vodou nesmyvatelnou tužkou

#### Podmínky ustájení zvířat:

*Hygienické podmínky:* konvenční

*Ustajovací nádoby:* Velaz T2

*Počet zvířat v nádobě:* 2 nebo zvířata stejného pohlaví v jedné nádobě

*Umístění zvířat:* Konveční vivárium VÚOS a.s.

*Ustájení:* podestýlka sterilizované hobliny, podmínky odpovídají vyhlášce č.311/1997

*Potrava:* standardizovaná ST 1 Bergman, *ad libitum*

*Voda:* pitná vodovodní voda, monitorovaná kvalita, *ad libitum*

*Teplota v místnosti:* 22 +/-3 st.C, kontinuálně monitorovaná

*Relativní vlhkost vzduchu:* 30-70%, kontinuálně monitorovaná

*Světelný režim:* 12h/12h, automaticky řízený

**Metodika, aplikace, pozorování:** Zaměřili jsme se na sledování příznaků rozvíjejících se erozí a vředů v horní části zažívacího systému potkanů po podávání NSA- *Ibuprofenu*. Tento typ NSA jsme zvolili pro literárně známý předpoklad, že četnost nežádoucích účinků po jeho podávání je nižší než po jiných NSA. Hodnotili jsme výskyt vředových lézí v žaludku, dvanáctníku a tenkém střevě pomocí sledování klinického stavu- vážení, výskytu komplikací vředových lézí – krvácení. Byly sledovány hodnoty červené a bílé krevní řady, počty trombocytů.

**Preparát, aplikační množství, způsob aplikace:** Tableta *Ibuprofenu* (400 mg účinné látky) se rozdrtila a rozpustila v 20 ml pitné vody. Potkanům se podávala dávka takto připraveného roztoku v objemu 1ml/100 gramů hmotnosti zvířete sondou přímo do žaludku. Takže, i když v tabletě bylo vehikulum, či jiné přídavné látky, včetně barviva a potahu z tablety, dostalo zvíře v tomto objemu vždy dávku 200 mg látky na 1000 gramů hmotnosti těla. Aplikace byla prováděna 2x denně s odstupem 6 hodin vždy po předchozím odejmutí potravy na 2-3 hodiny aby aplikace byla „na lačno“.

**Časový plán pokusu:** Zvířata byla minimálně 5 dní aklimatizována. V průběhu aklimatizačního období byl zdravotní stav zvířat pozorován jedenkrát denně se zaměřením na stav celkového chování. 1. den pokusu byla zvířata zvážena a rozříděna podle pohlaví. Aplikace *Ibuprofenu* probíhala 28 dnů. Sledování zdravotního stavu bylo prováděno 2x denně. Zaměřeno bylo opět na chování, příjem potravy, celkový stav a příznaky komplikací vředových lézí- krvácení. Vážení bylo prováděno 1x týdně. 5., 10. a 25 den aplikace byly prováděny krevní odběry a sledován počet erytrocytů, lymfocytů, krevních destiček. Dále byla stanovována hodnota hemoglobinu, hematokritu, objemu erytrocytu. Pokus byl ukončen eutanázií diethyleterem a pitvou zvířat. Moribundní zvířata byla utracena během pokusu. Též u nich byla provedena pitva a makroskopicky i mikroskopicky zhodnocena stav sliznice v horní části zažívacího traktu.

**Hodnocení a výsledky:** Pro zjišťování výsledků účinku NSA na zažívací trakt pokusných zvířat byla stanovena výše uvedená dávka. Tato byla určena na základě zkušeností s experimentálním podáváním tohoto léčiva potkanům. Přesto experiment ukázal, že existuje malý rozdíl ve velikosti dávky, která vyvolává klinicky sledovatelný účinek a dávkou, která je letální po jednom podání.

#### Hodnocení cílů experimentu:

1. Za důkaz vytvoření peptických vředů po podávání *Ibuprofenu* považujeme pitevně a histologicky prokázané eroze a vředy v horní části zažívacího traktu, dále příznaky krvácení jako komplikace vzniklých erozí. Příznaky krvácení jsme hodnotili změnami v oblasti červené a bílé krevní řady a i počtu trombocytů. U všech pokusných zvířat jsme pitevně po úhynu nebo po usmrcení na

konci pokusu prokázali přítomnost erozí v horní části zažívacího traktu. Tyto eroze byly prokazatelné i u jedinců, kteří vykazovali jinak nejmenší klinické příznaky přítomnosti těchto erozí. Pokles váhy těla je signifikantní pro zhoršení zdravotního stavu. Toto souvisí s nižším příjmem potravy a s patologickoanatomickým nálezem v žaludku, dvanáctníku a jejunu vedoucím k poruše trávení a využití potravy. Pokles váhy těla je tedy v přímé závislosti na výskytu a závažnosti erozí a vředů v horní části zažívacího traktu. Ke snížení váhy došlo prakticky u všech jedinců, ale u přeživších bylo snížení nevelké a reverzibilní. K poklesu počtu erytrocytů, hematokritu, hemoglobinu došlo u všech jedinců již 5. den aplikace. Reverzibilita počtu erytrocytů byla u přeživších jedinců pomalá, ale přes permanentní podávání NSA k ní docházelo, rychleji u samic. Ke změnám objemu erytrocytů docházelo pouze minimálně. Vzestup počtu lymfocytů jako další příznak krvácení do zažívacího traktu nebyl tak homogenní, ke vzestupu nad 50 % počtu došlo pouze u poloviny testovaných jedinců. Vyskytli se i jedinci u kterých k předpokládanému vzestupu nedošlo. K největšímu vzestupu opět docházelo již 5. den aplikace. Pokud jedinec přežil až do 25. dne, tak v této době se počty lymfocytů již opět normalizovaly. Změny počtu trombocytů byly individuální. U potkanů, kteří uhynuli během experimentu docházelo ke snižování počtu trombocytů, u přeživších se počty zvolna zvyšovaly. Všechny dosažené výsledky jsou souhrnně uvedeny v tabulkách 1-38. Na základě výše uvedených výsledků a statistického zhodnocení lze konstatovat že: **podávání *Ibuprofenu* v dávce 200mg denně na 1000g váhy zvířete vedlo u všech jedinců k vyvolání erozí a vředů v horní části zažívacího traktu v různém individuálním rozsahu postižení.**

**2. Nepodařilo se prokázat, že podávání NSA může vředové leze nejenom vyvolávat, ale též prodlužovat jejich hojení.** Ani u jednoho jedince se vředové leze nezhojily, takže není možné provést časové zhodnocení hojení erozí a vředů.

3. U přeživších jedinců došlo postupně k pozvolné normalizaci počtu elementů červené krevní řady, poklesu počtu lymfocytů, normalizaci váhy. **To prokazuje možnost adaptace organismu na chronické podávání *Ibuprofenu*.**

4. Již 5. den aplikace, kdy byly prováděny první kontrolní odběry, došlo u všech jedinců k poklesu hodnot červené krevní řady. U dvou jedinců došlo dokonce již k úhynu. Pokud u daného jedince byl přítomen vzestup počtu lymfocytů, tak se tento nárůst objevil též již pátý den. Nejvyšší mortalita byla 8. a 9. den. Proto lze konstatovat, že ***Ibuprofen* vyvolává změny v horní části zažívacího traktu již v prvních dnech svého podávání.** Výše uvedené výsledky lze sledovat v tabulkách 1-13.

5. Makroskopické a histologické nálezy v horním GIT měly charakter od pouhého edému submukózy, zánětlivých změn sliznice, přes eroze sliznice a vředy celé stěny až k nekrotickým stěnám i s reakcí přilehlých tkání. Tyto nálezy se vyskytovaly nejenom v předžaludku a žaludku, ale i v jejunu a ileu. Dokonce u jedinců s největšími změnami, nebo u jedinců pitvaných po úhynu byly nálezy v jejunu a ileu největší. To svědčí pro skutečnost, že **NSA vyvolávají nejenom změny přímo v žaludku, ale i v dalších částech horních partií zažívacího traktu.** Přítomnost krve v lumen žaludku i střeva a nález hemoragicko-nekrotické enterokolitidy vysvětluje změny v oblasti červené a bílé krevní řady. Nález fibrózního ztlustění stěny a přítomnost fibroprodukce prokazuje přítomnost hojivých procesů a snahu organismu patologický proces ohraničit a reparovat i přes trvalé podávání NSA. Nálezy jsou souhrnně zachyceny v tabulce č. 20.

6. Při patologem prováděném porovnání mikroskopické cytoarchitektoniky vředů u pokusných zvířat vyvolaných *Ibuprofenem* a standardních peptických vředů u člověka nebyl shledán žádný významný popsatelný rozdíl. Je zřejmé, že výsledek může být zkreslen porovnáváním vředových lézí u různých živočišných druhů. Vyvolat peptický vřed srovnatelný svou



etiologií s vředem u člověka není u pokusných zvířat prakticky proveditelné. Proto je nutné provést pouze mezidruhové porovnávání. Přes tato omezení lze konstatovat, že **není rozdíl v cytoarchitektonice vředů vyvolaných podáváním NSA a peptických vředů jiné etiologie.**

7. *Ibuprofen* byl podáván u každého jedince v dávce 200-mg/1000g/den. Celková denní dávka *Ibuprofenu* se upravovala podle měnící se váhy pokusného zvířete. U části jedinců došlo k úhynu již po aplikaci souhrnné celkové dávky 280 až 600 mg. Naproti tomu část jedinců se na podávání NSA adaptovala a nedošlo u nich k úhynu ani po aplikaci souhrnné celkové dávky 2400 až 3000 mg. **Nežádoucí účinky podávání NSA se projeví již v prvních dnech aplikace, tedy při celkově nevelké dávce. Vzhledem k možné adaptaci organismu na další podávání NSA nemá v uvedeném experimentu výše celkové souhrnné dávky NSA vliv na výskyt postižení horní části zažívacího traktu.** Viz tabulky 14-19.

**Statistické vyhodnocení experimentu:** Pro vyhodnocení časového působení *Ibuprofenu* na jednotlivé složky krve bylo použito testování hypotéz. Testovala se hypotéza „*Ibuprofen* neovlivňuje příslušnou složku krve“. Vzhledem k malému počtu měření bylo vybráno neparametrické testování hypotéz, konkrétně Wilcoxonův jednovýběrový test, který byl použit jako párový. Skupiny samic a samic byly vyhodnocovány každá zvlášť. V důsledku úhynu potkanů se skupiny zmenšily natolik, že bylo možno testovat tuto hypotézu jenom v časovém rozmezí prvních pěti dnů.

#### Výsledky:

Hypotéza se zamítá, když hodnota testovacího kritéria je menší nebo rovna kritické mezi. Zamítne-li se hypotéza na obou hladinách, má závěr testu vyšší vážnost.

#### Erytrocyty (počet):

Samci, samice: Závěr: *Ibuprofen* ovlivňuje na obou hladinách

#### Erytrocyty (objem):

Samci: Závěr: *Ibuprofen* ovlivňuje na hladině 0,05, *Ibuprofen* neovlivňuje na hladině 0,01,

Samice: Závěr: *Ibuprofen* ovlivňuje na obou hladinách

#### Hematokryt:

Samci, samice: Závěr: *Ibuprofen* ovlivňuje na obou hladinách

#### Hemoglobin:

Samci, samice: Závěr: *Ibuprofen* ovlivňuje na obou hladinách

#### Lymfocyty:

Samci: Závěr: *Ibuprofen* ovlivňuje na hladině 0,05, *Ibuprofen* neovlivňuje na hladině 0,01

Samice: Závěr: *Ibuprofen* neovlivňuje na žádné hladině

#### Trombocyty:

Samci, samice: Závěr: *Ibuprofen* neovlivňuje na žádné hladině

#### Hmotnost:

Samci: Závěr: *Ibuprofen* neovlivňuje na žádné hladině

Samice: Závěr: *Ibuprofen* ovlivňuje na hladině 0,05, *Ibuprofen* neovlivňuje na hladině 0,01

#### Diskuse:

Nežádoucí účinky NSA, *Ibuprofenu*, byly zkoumány v experimentálním modelu na zvířatech. Je pochopitelné, že proti přímé aplikaci výsledků studie a zejména vztahu velikosti dávky a vyjádřením nežádoucích účinků lze mnohé namítnout. V případě, že bychom se pokusili extrapolovat podávanou dávku u potkanů (200 mg *Ibuprofenu* na kg a den) na lidskou populaci došli bychom k dávce obrovské, která by byla pro člověka toxická. Proto jednoduché převedení a vypočítání dávky vyvolávající nežádoucí účinky z experimentu u potkanů na člověka není možné. V obecné rovině jsou však závěry studie a zjištěné vztahy mezi aplikací NSA a projevem se nežádoucích účinků platné i v lidské populaci [1-6].

Prevalence použití NSA u lidské populace po 60 roce věku je 10-

15% [7]. Šíře gastrointestinálních komplikací je poměrně široká, od lehké horní dyspepsie až po život ohrožující komplikace vzniklé vředovými lezemi (krvácení, perforace). Cena na léčbu těchto komplikací za rok byla v USA vyčíslena na 1,6 miliardy dolarů [8]. Pacienti užívající NSA nebo pacienti, kteří NSA užívali v nedávné době mají prokazatelně vyšší riziko krvácení z horní části GIT než pacienti, kteří NSA neužívaly. V metaanalytické studii *Diazové a Rodrigueze* z roku 2000 [9] bylo statisticky zpracováno 19 největších studií s touto problematikou. Též my jsme podrobili analýze některé studie z posledních let [6,10]. Vztah mezi užíváním NSA a krvácením ze vzniklých erozí a vředů v horním GIT je vyjadřován tzv. *Relativním rizikem* (RR). (Relativní riziko určuje velikost asociace mezi rizikovým faktorem- užívání NSA a onemocněním- krvácení z GIT). Pokud je rovno jedné tak vztah neexistuje, čím více je větší než 1, tak je vztah závažnější.) Ve všech zpracovaných studiích je RR větší než 1 (od 1,9 do 5,8). Pouze prospektivní studie *Matikainen* z roku 1996 vztah mezi užíváním NSA a vyšší četností krvácení z horního GIT popírá, RR udává 0,9 [15].

Rozdíl v četnosti postižení žaludku a duodena erozemi či vředy je u pacientů užívající NSA nevelký, mírně převažuje postižení dvanáctníku [12].

Existují poměrně velké rozdíly v riziku krvácení při užívání NSA v závislosti na typu, dávce a časovém faktoru používání. Nejmenší RR je u *Ibuprofenu*, avšak riziko stoupá se zvyšováním dávky. U *Diclofenacu* je vyšší RR v nízké dávce než u *Ibuprofenu*, ale RR nestoupá se zvyšováním dávky. Též *Sulindac* patří mezi poměrně bezpečné NSA. *Indometacin*, *Ketoprofen*, *Naproxen*, *Piroxicam* mají RR téměř shodné, vyšší než první dva uvedené typy NSA. *Apazone* je lék s velmi vysokým, nejvyšším RR krvácení z horního GIT [14,18,19]. U většiny používaných NSA se riziko krvácení zvyšuje se zvyšováním celkové denní dávky [15,17,18,19,20]. Většina provedených studií u lidské populace potvrzuje, že nejvyšší RR krvácení je u pacientů, kteří užívají NSA nově. Při delším trvání administrace se riziko nezvyšuje nebo dokonce klesá [15,16,19,20]. Tyto výsledky podporují teorii možnosti vzniku jisté adaptace organismu zvýšením obranných faktorů horního GIT na užívání NSA. Též v provedeném experimentu se teorie adaptace u přeživších experimentálních zvířat podařila dokázat. Největší změny a nejvýraznější příznaky nežádoucích účinků NSA se u pokusných zvířat ukázaly v prvních dnech podávání.

Empiricky byly vysledovány rizikové faktory, které by mohly riziko krvácení z horního GIT při užívání NSA zvyšovat. Vliv těchto faktorů na vyšší četnost krvácení po používání NSA lze v experimentu na zvířeti modelovat jen s velkými obtížemi, nebo vůbec. Mezi faktory, které by mohly zvyšovat riziko krvácení do GIT při užívání NSA v lidské populaci lze zařadit:

1. Používání více typů NSA. Není zcela jednoznačně určeno, zda se jedná o pouhý součet dávek, nebo zda se účinky různých druhů potencují [6].

2. Vztah současná infekce *H. pylori* ke zvýšení četnosti gastrointestinálních komplikací u pacientů užívajících NSA zůstává nevyřešenou otázkou. Protože význam eventuelní infekce *H. pylori* u experimentálních zvířat není znám, nelze vztah používání NSA k této infekci experimentálně v současné době modelovat. Nedávné metaanalytické studie u lidské populace podporují názory, že současná infekce *H. pylori* může mít aditivní efekt s užíváním NSA na zvýšení četnosti krvácení z vředových lézí [14]. V současnosti není konsenzus zda by byla před dlouhodobou terapií NSA vhodná eradikace *H. Pylori* jako prevence vyšší četnosti závažných gastrointestinálních komplikací po používání NSA [13,14,15].

3. Vředová choroba v anamnéze před počátkem užívání NSA. Tento vztah je velice komplikovaný. Dle velkých studií je RR krvácení do horního GIT u užívání NSA při anamnéze vředové choroby dokonce menší než bez této anamnézy. Ale pokud se

anamnesticky jednalo o komplikovanou, dlouhotrvající nebo rozsáhlou vředovou chorobu, tak se RR krvácení výrazně zvyšuje [11,15,22]. Tento stav lze patrně vysvětlit tím, že pacienti s anamnézou vředové choroby většinou současně užívají léky podporující obranné faktory žaludeční sliznice nebo snižující přirozené agresivní faktory žaludku.

4. Věk pacientů. Se zvyšujícím se věkem mírně stoupá riziko krvácení z horního GIT při užívání NSA. Dle metaanalýzy je RR u pacientů pod 65 let 3,8, ve věku 65-84 let 4,5 a nad 85 let je RR 4,8 [15,22,23].

Vliv další faktorů, které by mohly zvyšovat riziko krvácení z horního GIT při užívání NSA (pohlaví, současné používání další léků, stav po operaci na žaludku) není zcela jasně určen. Výsledky studií zabývajících se vlivem těchto faktorů jsou nepřesvědčivé.

#### Výstupy experimentu pro praxi:

- nepoužívat v praxi více jak jeden typ NSA pro možný aditivní efekt různých preparátů této skupiny

- před aplikací NSA je vhodná eradikace *Helicobacter pylori* ke snížení rizika vzniku vředové choroby

- rutinní provádění gastroscopického vyšetření před nasazením NSA nemá význam. Dle metaanalytických studií není riziko komplikací vředové choroby u pacientů s anamnézou vředové choroby při užívání NSA vyšší.

- riziko komplikací vředové choroby způsobené NSA stoupá s věkem.

- riziko komplikací vředové choroby způsobené NSA je nejvyšší při počátku terapie. Existuje určitá možnost adaptace organismu na užívání NSA.

- při prokázání vředové choroby u pacientů užívající NSA je vhodné léčbu NSA přerušit či přejít na selektivní inhibitory cyklooxygenázy typu 2 (COX-2). Protože nebyl jednoznačně prokázán vliv NSA na prodloužení hojení vředových lézí, lze zhojit vředovou chorobu i při současném nutném užívání NSA.

- při léčbě NSA je nutné pamatovat na to, že jejich nežádoucí účinky se nemusí projevit pouze v žaludku nebo dvanáctníku, ale i v nižších partiích zažívacího traktu

#### Závěr:

NSA jsou v současné době jedny z nejpoužívanějších léků. Vedle zcela nesporného analgetického a protizánětlivého efektu mají i celou řadu nepříznivých vedlejších účinků. Provedený experiment potvrdil známý účinek na horní část zažívacího traktu - tvorbu erozí a vředů v žaludku a dvanáctníku. Postižení se však u jedinců v experimentu vyskytovalo i v jejunu a ileu. Také bylo prokázáno, že rozsah postižení má výraznou individuální variabilitu, dochází k němu již v prvních dnech podávání. Většina jedinců vykazuje jistou možnost adaptace na podávání NSA, tíže postižení není přímo závislá na celkové souhrnné dávce. Histologický obraz a cytoarchitektonika erozí a vředů dýlaných experimentálně podáváním NSA se neliší od „klasických“ peptických vředů.

#### Literatura:

1. Douthwaite, AH., Lintot, SAM.: Gastroscopic observation of the effect of aspirin and certain other substances on the stomachs. *Lancet*, 1938, č. 2, s. 1222-1225.
2. Kelly, JP., Kaufman, DW., Jurgelon, JM., Sheehan, J., Kord, RS., Shapiro S. Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric coated or buffered product. *Lancet*, 1996, č. 348, s. 1413-1416.
3. Wallace, JL. Mechanisms of protection and healing: current knowledge and future research. *Am J Med*, 1A, 2001, č. 110, s. 19S-23S.
4. Schmassmann, A., Peskar, BM., Stetler, C. Effects of inhibition of prostaglandin endoperoxid synthase-2 in chronic gastrointestinal ulcer models in rats. *Br J Pharmacol*, 1998, č. 123, s. 795-804.
5. Takeuchi, K., Sužiji, K., Yamamoto, H., Araki, H., Mizoguchi, H., Ukawa, H. Cyclooxygenase-2 selective and nitric oxide-releasing nonsteroidal anti-inflammatory drugs and gastric mucosal response. *J Physiol Pharmacol*, 1998, č. 49, s. 501-513.

6. Rodriguez, L., A., G., Jick, H. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet*, 1994, č. 343, s. 769-772.
7. Griffin, M., R., Riper, J., M., Daugherty, J., R., Snowdown, M., Ray, W., A. Nonsteroidal antiinflammatory drug use and increased risk for peptic ulcer disease in elderly person. *Ann Intern Med*, 1991, č. 114, s. 257-263.
8. Ofman, J., J., Maclean, C., H., Straus, W., L., Morton, S., C., Berger, M., L., Roth, E., A., Shekelle, P. A Metaanalysis of Severe Upper Gastrointestinal Complications of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. *J Rheumatol*, 2002, č. 29, s. 804-812.
9. Hernandez-Diaz, S., Rodriguez, L., A., G. Association Between Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Upper Gastrointestinal Bleeding/Perforation. *Arch Int Med*, 2000, č. 160, s. 2093-2099.
10. Adamopoulos, A., Efstathiou, S., Tsioulos, S., Tsami, A., Mitromaras, A., Mountokalakis, T. Acute Upper Gastrointestinal Bleeding: Comparison Between Recent Users and Nonusers of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. *Endoscopy*, 2003, č. 35, s. 327-332.
11. Dubaj, M., Bakoš, E., Strmen, J., Kubica, R., Klobušický, P. 10 ročné zkušenosti s endoskopiou při krvácení z horního GITu z pohledu chirurga. *Slovenský lékař*, 2004, č. 5-6, s. 136.
12. Huang, J., Q., Hunt, R., H. H. *pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs have an additive effect on peptic ulcer bleeding: a meta-analysis of case control studies. *Gut*, 2001, č. 49 (Suppl.3), s. A1155.
13. Hawkey, C., J. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Gastroenterology*, 2000, č. 119, s. 521-535.
14. Barr, M., Buckley, M., O'Morain, M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and *H. pylori*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2000, č. 14, s. 43-47.
15. Matikainen, M., Kansas, E. Is there relationship between the use of analgetics and non-steroidal anti-inflammatory drugs and acute gastrointestinal bleeding? A Finishcase control prospective study. *Scand J Gastroenterol*, 1996, č. 31, s. 912-916.
16. Traversa, G., Walker, A., M., Ippolito, F., M. Gastrointestinal toxicity of different nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Epidemiology*, 1995, č. 6, s. 49-54.
17. Rodriguez, G., L., A., Cattaruzzi, C., Troncon, M., G. Risk of hospitalization for upper gastrointestinal bleeding associated with ketorolac, other nonsteroidal anti-inflammatory drugs, calcium antagonist and other antihypertensive drugs. *Arch Intern Med*, 1998, č. 158, s. 33-39.
18. Langman, M., J., Weil, J., Wainwright, P. Risk of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet*, 1994, č. 343, s. 1075-1078.
19. Lanza, L., L., Walker, A., M., Boettnick, E., A., Dreyer, N., A. Peptic ulcer and gastrointestinal hemorrhage associated with nonsteroidal anti-inflammatory drug use in patients younger than 65 years, a large health maintenance organization cohort study. *Arch Intern Med*, 1995, č. 155, s. 1371-1377.
20. Hallas, J., Lauritsen, J., Villadsen, D., Gram, L., F. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal bleeding, identifying high-risk groups by excess risk estimates. *Scand Gastroenterol*, 1995, č. 30, s. 438-444.
21. Wolfe, M., M., Liechtenstein, D., R., Singh, G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med*, 1999, č. 340, s. 1888-1899.
22. Chan, T., Critchley, J., Lau, J., Sung, J., Chung, S., Anderson, D. The relationship between upper gastrointestinal hemorrhage and drug use, a case control study. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 1996, č. 34, s. 304-308.
23. Dubaj, M., Bakoš, E., Birčák, J., Galko, J., Pisecká, L. Algoritmus přístupu k pacientovi s krvácením do gastrointestinálního traktu. *Slovenský lékař*, 2004, č. 5-6, s. 13.

**Adresa pro korespondenci a žádosti  
o separátní výtisky:**

**MUDr. Lukáš Sákra, Chirurgická  
klinika Krajské nemocnice Pardubice  
Kyjevská 44, Pardubice 532 03  
Tel.: +420 46 601 2999  
E-mail: sakra@nem.pce.cz**



## Přílohy:

## 1. Tabulky: HEMATOLOGICKÁ VYŠETŘENÍ

Tab. č. 1

Počet erytrocytů: RBC - 10  $6/\mu\text{l}$  Potkan kmen Wistar SAMCI

| Číslo zvířete | Před aplikací | 5. den aplikace    | 10. den aplikace | 25. den aplikace |
|---------------|---------------|--------------------|------------------|------------------|
| 1             | 5,55          | 2,58               | Exitus 8. den    | -                |
| 2             | 5,27          | 1,84               | Exitus 9. den    | -                |
| 3             | 5,51          | 2,96               | Exitus 9. den    | -                |
| 4             | 5,49          | 4,8                | 2,96             | Exitus 13. den   |
| 5             | 5,80          | 3,06               | 3,96             | 3,32             |
| 6             | 5,93          | 1,95               | 2,31             | Exitus 14. den   |
| 7             | 5,21          | Exitus 4. den      | -                | -                |
| 8             | 5,28          | 2,67               | 2,82             | Exitus 12. den   |
| 9             | 5,31          | Exitus 5. den ráno | -                | -                |
| 10            | 5,30          | 2,64               | 1,96             | 3,30             |

Tab. č. 2

Počet erytrocytů: RBC - 10  $6/\mu\text{l}$  Potkan kmen Wistar SAMICE

| Číslo zvířete | Před aplikací | 5. den aplikace | 10. den aplikace | 25. den aplikace |
|---------------|---------------|-----------------|------------------|------------------|
| 1             | 6,01          | 2,72            | 2,54             | 3,85             |
| 2             | 6,43          | 3,82            | 2,94             | 4,59             |
| 3             | 6,43          | 4,46            | 3,82             | Exitus 12. den   |
| 4             | 5,93          | 3,20            | 3,66             | 4,75             |
| 5             | 6,11          | 3,26            | 3,86             | Exitus 12. den   |
| 6             | 5,95          | 2,56            | Exitus 6. den    | -                |
| 7             | 6,54          | 2,31            | Exitus 8. den    | -                |
| 8             | 6,11          | 1,92            | Exitus 8. den    | -                |
| 9             | 5,84          | 3,08            | 3,56             | 4,94             |
| 10            | 6,20          | 2,66            | 3,76             | 5,12             |

Tab. č. 3

Objem erytrocytů: MCV - fl Potkan kmen Wistar SAMCI

| Číslo zvířete | Před aplikací | 5. den aplikace | 10. den aplikace | 25. den aplikace |
|---------------|---------------|-----------------|------------------|------------------|
| 1             | 62,1          | 64,4            | Exitus           | -                |
| 2             | 63,1          | 68,0            | Exitus           | -                |
| 3             | 60,2          | 60,4            | Exitus           | -                |
| 4             | 63,0          | 58,8            | 63,6             | Exitus           |
| 5             | 60,0          | 69,0            | 67,3             | 65,7             |
| 6             | 60,6          | 69,3            | 68,0             | Exitus           |
| 7             | 64,4          | Exitus          | -                | -                |
| 8             | 61,2          | 68,6            | 62,3             | Exitus           |
| 9             | 65,2          | Exitus          | -                | -                |
| 10            | 63,7          | 70,6            | 61,2             | 69,2             |

Tab. č. 4

Objem erytrocytů: MCV - fl Potkan kmen Wistar SAMICE

| Číslo zvířete | Před aplikací | 5. den aplikace | 10. den aplikace | 25. den aplikace |
|---------------|---------------|-----------------|------------------|------------------|
| 1             | 62,0          | 67,4            | 64,4             | 61,4             |
| 2             | 56,7          | 62,1            | 61,6             | 59,5             |
| 3             | 57,3          | 56,0            | 56,4             | Exitus           |
| 4             | 57,1          | 62,1            | 63,0             | 65,0             |
| 5             | 57,8          | 61,6            | 58,0             | Exitus           |
| 6             | 63,4          | 62,2            | Exitus           | -                |
| 7             | 57,3          | 67,1            | Exitus           | -                |
| 8             | 60,1          | 69,1            | Exitus           | -                |
| 9             | 60,3          | 66,6            | 62,0             | 62,3             |
| 10            | 62,9          | 68,6            | 57,0             | 63,2             |

Tab. č. 5

Hematokrit: HCT - % Potkan kmen Wistar SAMCI

| Číslo zvířete | Před aplikací | 5. den aplikace | 10. den aplikace | 25. den aplikace |
|---------------|---------------|-----------------|------------------|------------------|
| 1             | 34,5          | 16,6            | Exitus           | -                |
| 2             | 33,3          | 12,6            | Exitus           | -                |
| 3             | 33,2          | 17,8            | Exitus           | -                |
| 4             | 35,6          | 28,2            | 11,8             | Exitus           |
| 5             | 34,8          | 21,2            | 26,6             | 21,8             |
| 6             | 35,9          | 13,5            | 15,9             | Exitus           |
| 7             | 33,6          | Exitus          | -                | -                |
| 8             | 32,3          | 18,3            | 17,6             | Exitus           |
| 9             | 34,8          | Exitus          | -                | -                |
| 10            | 33,8          | 18,6            | 12,0             | 22,8             |

Tab. č. 6

Hematokrit: HCT - % Potkan kmen Wistar SAMICE

| Číslo zvířete | Před aplikací | 5. den aplikace | 10. den aplikace | 25. den aplikace |
|---------------|---------------|-----------------|------------------|------------------|
| 1             | 37,3          | 18,4            | 16,4             | 23,6             |
| 2             | 36,5          | 23,6            | 18,2             | 27,4             |
| 3             | 36,9          | 25,0            | 21,6             | Exitus           |
| 4             | 33,9          | 20,0            | 23,2             | 30,9             |
| 5             | 35,3          | 20,0            | 22,4             | Exitus           |
| 6             | 37,7          | 16,4            | Exitus           | -                |
| 7             | 37,4          | 24,6            | Exitus           | -                |
| 8             | 36,7          | 13,5            | Exitus           | -                |
| 9             | 35,2          | 20,6            | 22,2             | 30,8             |
| 10            | 39,0          | 18,2            | 21,4             | 32,5             |

Tab. č. 7

Hemoglobin: HGB g/100ml Potkan kmen Wistar SAMCI

| Číslo zvířete | Před aplikací | 5. den aplikace | 10. den aplikace | 25. den aplikace |
|---------------|---------------|-----------------|------------------|------------------|
| 1             | 11,7          | 5,6             | Exitus           | -                |
| 2             | 11,2          | 4,4             | Exitus           | -                |
| 3             | 11,0          | 6,4             | Exitus           | -                |
| 4             | 11,7          | 10,2            | 6,8              | Exitus           |
| 5             | 12,2          | 7,4             | 9,0              | 7,4              |
| 6             | 12,4          | 4,8             | 5,4              | Exitus           |
| 7             | 11,2          | Exitus          | -                | -                |
| 8             | 11,2          | 4,4             | 6,0              | Exitus           |
| 9             | 11,8          | Exitus          | -                | -                |
| 10            | 11,7          | 6,6             | 4,0              | 7,7              |

Tab. č. 8

Hemoglobin: HGB g/100ml Potkan kmen Wistar SAMICE

| Číslo zvířete | Před aplikací | 5. den aplikace | 10. den aplikace | 25. den aplikace |
|---------------|---------------|-----------------|------------------|------------------|
| 1             | 13,2          | 6,6             | 6,0              | 8,3              |
| 2             | 12,0          | 8,4             | 6,6              | 9,5              |
| 3             | 12,4          | 9,0             | 8,0              | Exitus           |
| 4             | 11,7          | 7,2             | 8,4              | 10,9             |
| 5             | 12,1          | 7,0             | 8,0              | Exitus           |
| 6             | 12,8          | 5,6             | Exitus           | -                |
| 7             | 12,8          | 5,4             | Exitus           | -                |
| 8             | 12,6          | 4,8             | Exitus           | -                |
| 9             | 12,0          | 7,2             | 7,4              | 10,7             |
| 10            | 13,3          | 6,4             | 7,0              | 11,5             |

Tab. č. 9

Počet lymfocytů: WBC 103/ $\mu\text{l}$  Potkan kmen Wistar SAMCI

| Číslo zvířete | Před aplikací | 5. den aplikace | 10. den aplikace | 25. den aplikace |
|---------------|---------------|-----------------|------------------|------------------|
| 1             | 13,8          | 12,0            | Exitus           | -                |
| 2             | 8,7           | 15,4            | Exitus           | -                |
| 3             | 11,3          | 17,4            | Exitus           | -                |
| 4             | 12,2          | 23,8            | 22,2             | Exitus           |
| 5             | 15,5          | 22,8            | 18,8             | 17,0             |
| 6             | 15,4          | 13,5            | 16,5             | Exitus           |
| 7             | 12,1          | Exitus          | -                | -                |
| 8             | 9,9           | 12,9            | 13,4             | Exitus           |
| 9             | 11,7          | Exitus          | -                | -                |
| 10            | 8,6           | 20,4            | 13,0             | 13,4             |

Tab. č. 10

Počet lymfocytů: WBC 103/μl Potkan kmen Wistar SAMICE

| Číslo zvířete | Před aplikací | 5. den aplikace | 10. den aplikace | 25. den aplikace |
|---------------|---------------|-----------------|------------------|------------------|
| 1             | 9,2           | 10,6            | 10,6             | 9,9              |
| 2             | 11,9          | 18,2            | 16,6             | 11,9             |
| 3             | 10,8          | 8,2             | 9,0              | Exitus           |
| 4             | 9,2           | 20,6            | 10,6             | 9,2              |
| 5             | 11,3          | 17,6            | 13,6             | Exitus           |
| 6             | 9,2           | 5,6             | Exitus           | -                |
| 7             | 11,2          | 9,3             | Exitus           | -                |
| 8             | 9,3           | 20,4            | Exitus           | -                |
| 9             | 8,2           | 18,6            | 9,6              | 10,8             |
| 10            | 7,3           | 16,8            | 12,6             | 13,8             |

Tab. č. 11

Počet trombocytů: PTC 10 3/μl Potkan kmen Wistar SAMCI

| Číslo zvířete | Před aplikací | 5. den aplikace | 10. den aplikace | 25. den aplikace |
|---------------|---------------|-----------------|------------------|------------------|
| 1             | 1019          | 1126            | Exitus           | -                |
| 2             | 1022          | 714             | Exitus           | -                |
| 3             | 1099          | 954             | Exitus           | -                |
| 4             | 889           | 960             | 1148             | Exitus           |
| 5             | 1021          | 1002            | 1394             | 1048             |
| 6             | 1060          | 834             | 915              | Exitus           |
| 7             | 1052          | Exitus          | -                | -                |
| 8             | 998           | 1104            | 1264             | Exitus           |
| 9             | 1122          | Exitus          | -                | -                |
| 10            | 818           | 826             | 734              | 875              |

Tab. č. 12

Počet trombocytů: PTC 10 3/μl Potkan kmen Wistar SAMICE

| Číslo zvířete | Před aplikací | 5. den aplikace | 10. den aplikace | 25. den aplikace |
|---------------|---------------|-----------------|------------------|------------------|
| 1             | 1049          | 1184            | 892              | 689              |
| 2             | 1079          | 1304            | 894              | 880              |
| 3             | 926           | 688             | 1206             | Exitus           |
| 4             | 1117          | 1190            | 1264             | 1333             |
| 5             | 900           | 1114            | 1300             | Exitus           |
| 6             | 1195          | 508             | Exitus           | -                |
| 7             | 1030          | 813             | Exitus           | -                |
| 8             | 981           | 819             | Exitus           | -                |
| 9             | 1002          | 1026            | 1254             | 823              |
| 10            | 956           | 888             | 1290             | 933              |

Tab. č. 13

Mortalita – časový průběh

| Doba úhynu | 4. den | 5. d. | 6. d. | 7. d. | 8. d. | 9. d. | 10. d. | 11. d. | 12. d. | 13. d. | 14. d. | CELKEM |
|------------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 10 SAMCU   | 1      | 1     | 0     | 0     | 1     | 2     | 0      | 0      | 1      | 1      | 1      | 8      |
| 10 SAMIC   | 0      | 0     | 1     | 0     | 2     | 0     | 0      | 0      | 2      | 0      | 0      | 5      |

Tab. č. 14

Hmotnost zvířat v gramech Potkan kmen Wistar SAMCI

| Číslo zvířete | Před aplikací | 5. den aplikace | 10. den aplikace | 25. den aplikace |
|---------------|---------------|-----------------|------------------|------------------|
| 1             | 223,84        | 191,07          | -                | -                |
| 2             | 223,15        | 189,66          | -                | -                |
| 3             | 228,73        | 232,27          | -                | -                |
| 4             | 230,96        | 259,89          | 244,74           | -                |
| 5             | 231,93        | 214,55          | 225,78           | 250,60           |
| 6             | 245,49        | 166,91          | 185,79           | -                |
| 7             | 238,46        | -               | -                | -                |
| 8             | 205,03        | 231,90          | 143,64           | -                |
| 9             | 242,60        | -               | -                | -                |
| 10            | 233,38        | 241,72          | 206,43           | 239,56           |

Tab. č. 15

Hmotnost zvířat v gramech Potkan kmen Wistar SAMICE

| Číslo zvířete | Před aplikací | 5. den aplikace | 10. den aplikace | 25. den aplikace |
|---------------|---------------|-----------------|------------------|------------------|
| 1             | 195,22        | 187,96          | 181,96           | 222,46           |
| 2             | 168,29        | 170,19          | 184,96           | 211,99           |
| 3             | 176,62        | 165,70          | 146,42           | -                |
| 4             | 178,22        | 183,01          | 183,01           | 227,49           |
| 5             | 193,75        | 170,88          | 151,20           | -                |
| 6             | 177,82        | 148,53          | -                | -                |
| 7             | 180,39        | 145,17          | -                | -                |
| 8             | 183,01        | 148,46          | -                | -                |
| 9             | 197,43        | 193,46          | 198,17           | 228,31           |
| 10            | 191,29        | 193,63          | 187,42           | 234,32           |

Tab. č. 16

Denní dávka v miligramech/kilogram hmotnosti těla Potkan kmen Wistar SAMCI

| Číslo zvířete | Před aplikací         | 5. den aplikace | 10. den aplikace | 25. den aplikace |
|---------------|-----------------------|-----------------|------------------|------------------|
| 1             | 223,84 g = 89,6 mg/kg | 191,07 = 76,4   | -                | -                |
| 2             | 223,15 = 89,6         | 189,66 = 76,0   | -                | -                |
| 3             | 228,73 = 91,6         | 232,27 = 92,8   | -                | -                |
| 4             | 230,96 = 92,4         | 259,89 = 104,0  | 244,74 = 98,0    | -                |
| 5             | 231,93 = 92,8         | 214,55 = 86,0   | 225,78 = 90,4    | 250,60 = 100,4   |
| 6             | 245,49 = 92,0         | 166,91 = 66,8   | 185,79 = 74,4    | -                |
| 7             | 238,46 = 95,2         | -               | -                | -                |
| 8             | 205,03 = 82,0         | 231,90 = 92,8   | 143,64 = 57,6    | -                |
| 9             | 242,60 = 97,2         | -               | -                | -                |
| 10            | 233,38 = 93,2         | 241,72 = 96,8   | 206,43 = 82,4    | 239,56 = 96,0    |

Tab. č. 17

Denní dávka v miligramech/kilogram hmotnosti těla Potkan kmen Wistar SAMICE

| Číslo zvířete | Před aplikací       | 5. den aplikace | 10. den aplikace | 25. den aplikace |
|---------------|---------------------|-----------------|------------------|------------------|
| 1             | 195,22 = 78,0 mg/kg | 187,96 = 75,2   | 181,96 = 72,8    | 222,46 = 88,8    |
| 2             | 168,29 = 67,2       | 170,19 = 68,0   | 184,96 = 74,0    | 211,99 = 84,8    |
| 3             | 176,62 = 70,8       | 165,70 = 66,4   | 146,42 = 58,4    | -                |
| 4             | 178,22 = 71,2       | 183,01 = 73,2   | 183,01 = 73,2    | 227,49 = 90,8    |
| 5             | 193,75 = 77,6       | 170,88 = 68,4   | 151,20 = 60,4    | -                |
| 6             | 177,82 = 71,2       | 148,53 = 59,6   | -                | -                |
| 7             | 180,39 = 72,0       | 145,17 = 58,0   | -                | -                |
| 8             | 183,01 = 73,2       | 148,46 = 59,2   | -                | -                |
| 9             | 197,43 = 78,8       | 193,46 = 77,2   | 198,17 = 79,2    | 228,31 = 91,2    |
| 10            | 191,29 = 76,4       | 193,63 = 77,6   | 187,42 = 74,8    | 234,32 = 93,6    |

Tab. č. 18

Celková dávka Ibuprofenu v miligramech Potkan kmen Wistar SAMCI

| Číslo zvířete | Před aplikací | 5. den aplikace | 10. den aplikace | 25. den aplikace | CELKEM |
|---------------|---------------|-----------------|------------------|------------------|--------|
| 1             | 223,84        | 191,07          | -                | -                | 587,7  |
| 2             | 223,15        | 189,66          | -                | -                | 700,4  |
| 3             | 228,73        | 232,27          | -                | -                | 784,0  |
| 4             | 230,96        | 259,89          | 244,74           | -                | 1085,6 |
| 5             | 231,93        | 214,55          | 225,78           | 250,60           | 2935,3 |
| 6             | 245,49        | 166,91          | 185,79           | -                | 1023,6 |
| 7             | 238,46        | -               | -                | -                | 333,2  |
| 8             | 205,03        | 231,90          | 143,64           | -                | 907,2  |
| 9             | 242,60        | -               | -                | -                | 388,8  |
| 10            | 233,38        | 241,72          | 206,43           | 239,56           | 2836,8 |

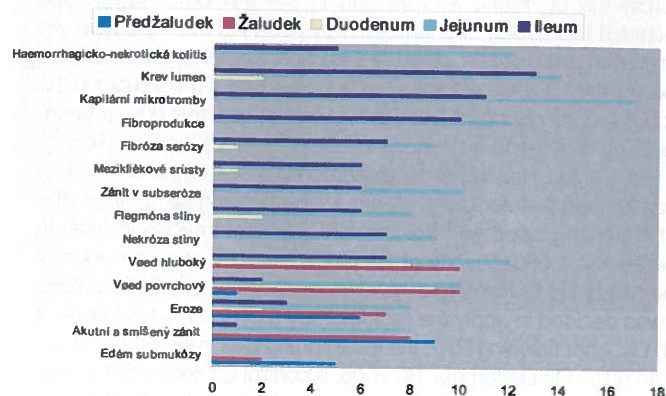
Tab. č. 19

Celková dávka Ibuprofenu v miligramech Potkan kmen Wistar SAMICE

| Číslo zvířete | Před aplikací | 5. den aplikace | 10. den aplikace | 25. den aplikace | CELKEM |
|---------------|---------------|-----------------|------------------|------------------|--------|
| 1             | 195,22        | 187,96          | 181,96           | 222,46           | 2458,7 |
| 2             | 168,29        | 170,19          | 184,96           | 211,99           | 2376   |
| 3             | 176,62        | 165,70          | 146,42           | -                | 732    |
| 4             | 178,22        | 183,01          | 183,01           | 227,49           | 2452,5 |
| 5             | 193,75        | 170,88          | 151,20           | -                | 773,2  |
| 6             | 177,82        | 148,53          | -                | -                | 284,8  |
| 7             | 180,39        | 145,17          | -                | -                | 462,0  |
| 8             | 183,01        | 148,46          | -                | -                | 470,4  |
| 9             | 197,43        | 193,46          | 198,17           | 228,31           | 2586   |
| 10            | 191,29        | 193,63          | 187,42           | 234,32           | 2541   |

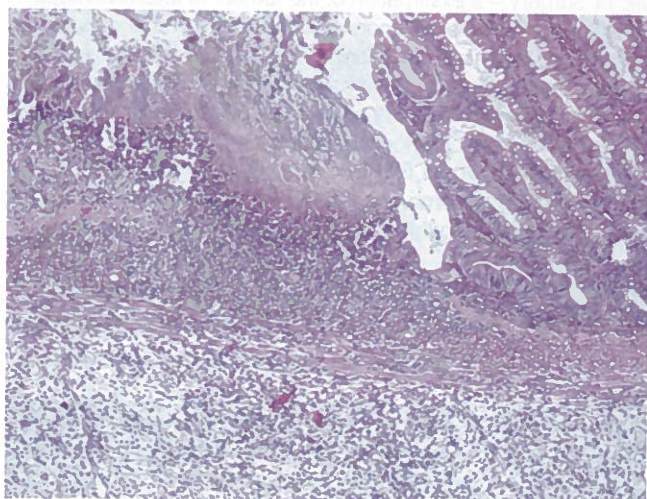


**Tabulka č. 20**  
Histologické nálezy

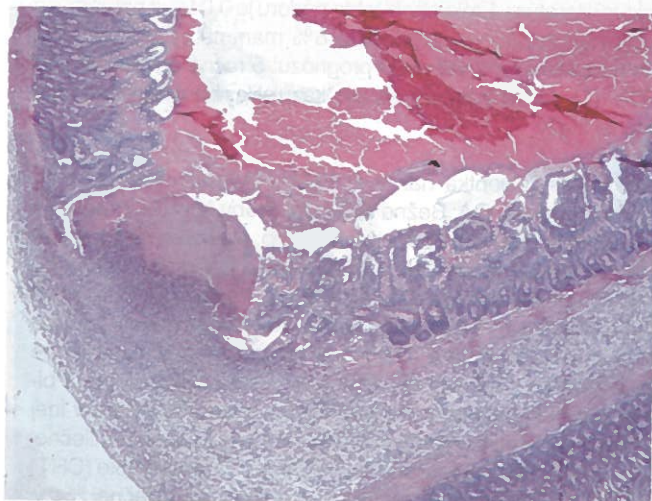


### Obrazová dokumentace:

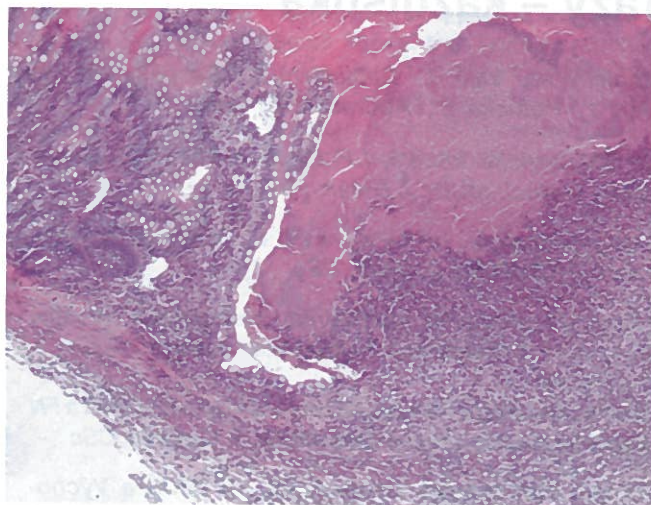
**Obrázek č.1**  
Ulcerace v oblasti ilea (nekróza, zánětlivá celulizace)



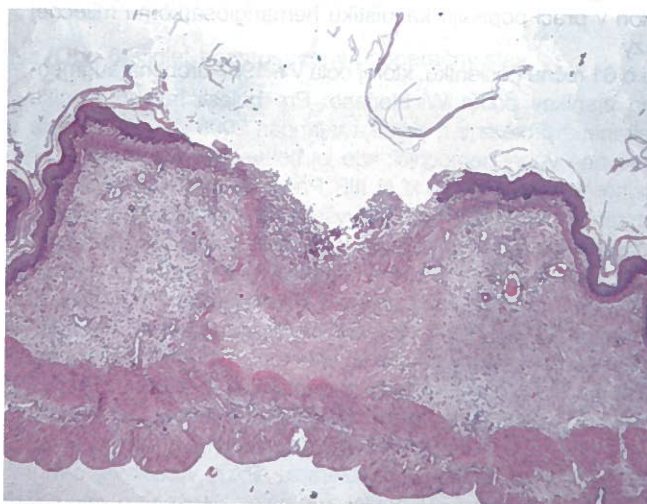
**Obrázek č.2**  
Ulcerace a krvácení do lumen



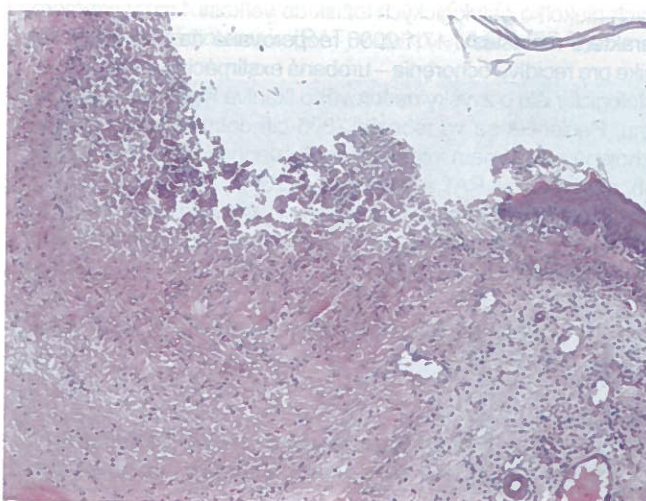
**Obrázek č.3**  
Ulcerace v oblasti žaludku



**Obrázek č.4**  
Ulcerace v oblasti žaludku



**Obrázek č.5**  
Detail (4) ulcerace v oblasti žaludku





## Hemangiosarkóm mliečnej žľazy – kazuistika

**Stebnický, M.,<sup>1</sup> Vajó, J.,<sup>1</sup> Babjaková, L.,<sup>2</sup> Schnellyová, T.,<sup>3</sup> Belák, J.,<sup>1</sup> Potocká, E.,<sup>4</sup> Andrašina, I.,<sup>5</sup> Jutka, K.<sup>5</sup>**

**1 II. Chirurgická klinika, LF UPJŠ a FN L. Pasteura Košice, vedúci: MUDr. J. Belák, PhD**

**2 Ústav patológie, LF UPJŠ a FN L. Pasteura Košice, vedúci: Prof. MUDr. A. Böör, CSc**

**3 Rádiodiagnostické oddelenie, Nemocnica Košice – Šaca a.s., 1. súkromná nemocnica, vedúca: MUDr. T. Schnellyová**

**4 Klinika plastickej a rekonštrukčnej chirurgie, LF UPJŠ a FN L. Pasteura Košice, vedúci: Doc. MUDr. Š. Guzanin, CSc**

**5 Klinika rádioterapie a onkológie, LF UPJŠ a Východoslovenský onkologický ústav, vedúci: Doc. MUDr. I. Andrašina, CSc**

### Súhrn:

**Hemangiosarkóm mliečnej žľazy – kazuistika - Stebnický, M.** Autori v práci popisujú kazuistiku hemangiosarkómu mliečnej žľazy.

Išlo o 61 ročnú pacientku, ktorej bola v r. 1967 urobená augmentácia prsníkov podľa Wichterleho. Pre bolesti ľavého prsníka odstránená protéza z ľ. prsníka v januári 2005. 28.2.2005 bola operovaná v inej nemocnici, kde jej bol verifikovaný medulárny karcinóm mliečnej žľazy v kl. št. IIIB. Pacientka dostala 2 cykly chemoterapie (CHT) typu FEC. CT vyšetrením verifikovaná infiltrácia ľ. mliečnej žľazy, hrudníkovej steny a medzirebrových priestorov. Pre krvácajúci tumor v hornom mediálnom quadrante (HMQ), ktorý prominoval nad kožu, urobená tumorektómia 1.6.2005 na II. chirurgickej klinike. Histologicky išlo o nízko diferencovaný hemangiosarkóm s vysokou mitotickou aktivitou. Vzhľadom na zmenu histológie urobená zmena typu chemoterapie na Ifosfamid/ADAM – celkovo 4 cykly. V septembri 2005 napriek liečbe CHT konštatovaná progresia tumorózneho procesu vľavo na hrudníku. Preto bolo rozhodnuté aplikovať rádioterapiu (RAT) v celkovej dávke 80 Gy. Po ukončení RAT bol lokálny nález zlepšený o viac než 50%. 16.12.2005 urobené kontrolné CT vyšetrenie. V mieste ľ. prsníka pozorovať solídne nepravidelné štruktúry rozmerov 7,6 x 2,5 cm so zavzatím prsných svalov s prerastaním interkostálnymi priestormi intratorakálne. Ventrálné pozorovať ložisko rozmeru 2 cm uložené podkožne. V pľúcnom parenchýme obojstranne zistených niekoľko patologických ložísk do veľkosti 1 cm v priemere charakteru metastázy. 17.1.2006 reoperovaná na II. chirurgickej klinike pre recidívu ochorenia – urobená exstirpácia tumoru in toto. Histologicky išlo o zvyšky nádorového tkaniva typu hemangiosarkómu. Pacientka sa vo februári 2006 cíti dobre, operačná rana je zhojená per primam intentionem. Je sledovaná na chirurgickej amb. a na amb. kl. RAT a onkológie, VOÚ.

Záverom chceme poukázať na vzácny výskyt hemangiosarkómu mliečnej žľazy a na nutnosť multidisciplinárnej spolupráce v liečbe tohto ochorenia.

**Kľúčové slová:** - hemangiosarkóm mliečnej žľazy, chirurgická a onkologická liečba.

### Summary:

**A hemangiosarcoma of breast – case report - Stebnický, M.** The authors describe a case report of breast hemangiosarcoma.

She was 61 years old patient, who underwent augmentation of

breasts according to Wichterle in 1967. A prosthesis from the left breast was removed due to a pain in January 2005. On February 28, 2005, she was operated in another hospital, where a medullary carcinoma of breast was verified in the IIIB clinic stage. She received two cycles of chemotherapy (CHT) of the FEC type. An infiltration of the breast, chest wall and intercostal space was revealed by the CT examination. Due to a bleeding of the tumour in the upper medial quadrant (UMQ), protruding from the skin, a tumorectomy was made on June 1, 2005, at the 2nd Clinic of Surgery. A low – differentiated hemangiosarcoma with a high mitotic activity was proved histologically. Owing to the histological change, the CHT was replaced with Ifosfamid/ADAM – four cycles in total. In September 2005, despite of the CHT treatment, a progression of the tumorous process was noticed in left of the chest. Therefore, it was decided to apply the radiotherapy (RAT) in the total dose of 80 Gy. After finishing RAT, the local finding was improved by more than 50%. On December 16, 2005, a control CT examination was made. In the place of the left breast, solid irregular structures of 7.6 x 2.5 cm size were observed with an involvement of pectoral muscles and intercostal spaces intrathoracally. A focus of 2 cm size located subcutaneously was observed ventrally. Some pathological foci of up to 1 cm diameter and a metastaseous character were found bilaterally in the lung parenchyma. On January 17, 2006 she was reoperated for a relapse of the disease at the 2nd Clinic of Surgery – a exstirpation of the tumour in toto was made. Histologically, residues of tumorous tissue of the hemangiosarcoma type were identified. On February 2006 she is feeling well, the operation scar is healed per primam intentionem. Followed at the surgical out-patient's department and the department of the Clinic of Radiotherapy and Oncology, East Slovak Oncological Institute. In conclusion we would like to focus on a rare occurrence of breast hemangiosarcoma and the necessity of multidisciplinary cooperation in treating this disease.

**Key words:** - breast hemangiosarcoma, surgical and oncological treatment.

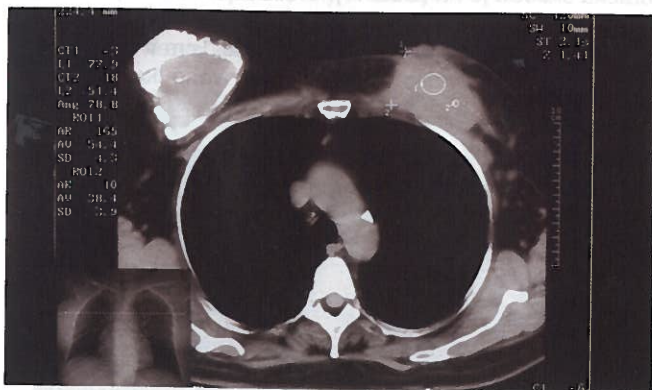
### Úvod:

Malígne sarkómy, tvoriace sa buď z lymfatického (lymfangiosarkóm), alebo kapilárneho endotelu (hemangiosarkóm) sa nazývajú angiosarkómy. Angiosarkómy sú prevažne malígne nádory s ročným výskytom u bielych žien 1,6 na 100 000, pričom 44% vzniká v prsníku a 25% v hornej končatine.

Angiosarkóm prsníka, alebo ramena je buď primárny, alebo sekundárny v závislosti od absencie alebo prítomnosti predchádzajúcej diagnózy nádoru prsníka (1, 6). Je to zriedkavá, extrémne nebezpečná neoplazma vaskulárneho pôvodu. Od prvého prípadu, ktorý popísal Schmidt v roku 1887 ich bolo popísaných už 318 vo svetovej literatúre. Frekvencia tohto nádoru je 0,04 % z primárnych mamiálnych nádorov a približne 8 % mamiálnych sarkómov. Táto neoplazma má veľmi zlú prognózu: 5 ročné prežívanie je 8 – 50 % (7). Autori v práci popisujú kazuistiku hemangiosarkómu mliečnej žľazy.

**Kazuistika:** Pacientka nar. v r. 1944. RA: Vážnejšie choroby v rodine neudáva. OA: Bežné detské choroby. V r. 1967 urobená augmentácia prsníkov podľa Wichterleho. Niekoľko rokov sa lieči na cukrovku, vysoký tlak, hypotyreózu a ischemickú chorobu srdca s prekonaným non Q infarktom myokardu. TO: Pre bolesti ľavého prsníka trvajúce od augusta 2004 odstránená protéza z ľ. prsníka 20 januára 2005 a o týždeň neskôr odstránené pseudopúzdro z miesta operačnej rany. 28.2.2005 urobená biopsia z HMQ ľ. prsníka z rezistencie cca 5 cm v priemere v inej nemocnici, kde jej bol verifikovaný medulárny karcinóm mliečnej žľazy v kl. št. IIIB. Pacientka dostala 2 cykly chemoterapie (CHT) typu FEC. CT vyšetrením verifikovaná infiltrácia ľ. mliečnej žľazy, hrudníkovej steny a medzirebrových priestorov (Obr. 1).





**Obr.1** CT vyšetrenie verifikuje infiltráciu ľ. mliečnej žľazy, hrudníkovej steny a medzirebrových priestorov. Vpravo vidieť protézu mliečnej žľazy.

Pre krvácajúci tumor (**Obr.2**) v hornom mediálnom quadrante (HMQ), ktorý prominoval nad kožu (**Obr. 3**) a intenzívne krvácal napriek hemostyptikám a Hb 68g/l bola indikovaná tumorektómia 1.6.2005 na II. chir. kl. (**Obr.4**).



**Obr.2** Predoperačná situácia a rozsah krvácania.

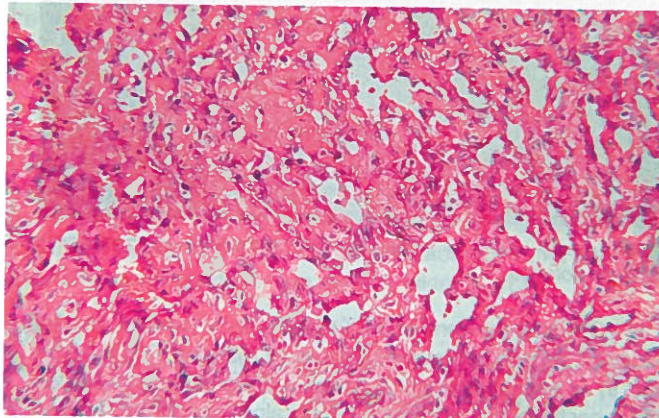


**Obr. 3** Prominujúci tumor v HMQ ľ.prsníka pred operáciou.



**Obr. 4** Celkový pohľad na operačný preparát z povrchu ako prominuje nad kožu.

Definitívny histologický nález patológov bol: ide o stredne až nízko diferencovaný hemangiosarkóm, fokálne s areálmi nekróz, známkami čerstvých i starších krvácaní, s vysokou mitotickou aktivitou, s prejavmi infiltrácie štruktúr priečne pruhovanej svaloviny (**Obr.5**). V blízkosti nádorových hmôt sa pozoruje xenogénna obrovskobunková reakcia v okolí štruktúr šicieho materiálu. Tiež je prítomná rozsiahla exulcerácia kožného krytu, na spodine s granulačným tkanivom morfológicky nešpecifického charakteru, na povrchu s prejavmi exsudácie fibrínu a leukocytov.



**Obr. 5** Histologický nález: Stredne diferencovaný hemangiosarkóm mliečnej žľazy. Farbené H&E, zväčšenie 290 x.

Na (**Obr. 6**) vidieť bezprostredný pooperačný stav.



**Obr. 6** Pooperačný stav po tumorektómii.

Vzhľadom na zmenu histológie urobená zmena typu chemoterapie na Ifosfamid/ADAM – pacientka absolvovala celkovo 4 cykly. V septembri 2005 napriek liečbe CHT konštatovaná progresia tumorózneho procesu vľavo na hrudníku (**Obr.7**), preto rozhodnuté aplikovať rádioterapiu (RAT) v celkovej dávke 80 Gy.



**Obr.7** Progresia ochorenia s označením ložiska tumoru pri RAT.

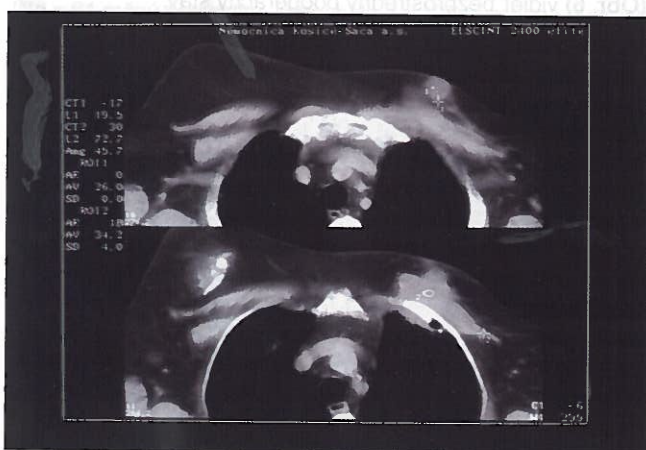


Po ukončení RAT bol lokálny nález zlepšený o viac ako 50% (**Obr.8**). Pretrvávala rádiodermatitída, ktorá po preliečení ustúpila. Na rozhraní HQ I. prsníka pretrvávala tuhá rezistencia 5x3cm, fixovaná ku spodine.



**Obr. 8** Lokálny nález po preliečení RAT dermatitídy so zmenšením tumoru na polovicu.

16.12.2005 urobené kontrolné CT vyšetrenie. V mieste I. prsníka pozorovať solidne nepravidelné štruktúry rozmerov 7,6 x 2,5 cm (**Obr. 9**) so zavzatím prsných svalov s prerastaním interkostálnymi priestormi intratorakálne. Ventrálne pozorovať ložisko rozmeru 2 cm uložené podkožne. V pľúcnom parenchýme obojstranne zistených niekoľko patologických ložísk do veľkosti 1 cm v priemere charakteru mts.



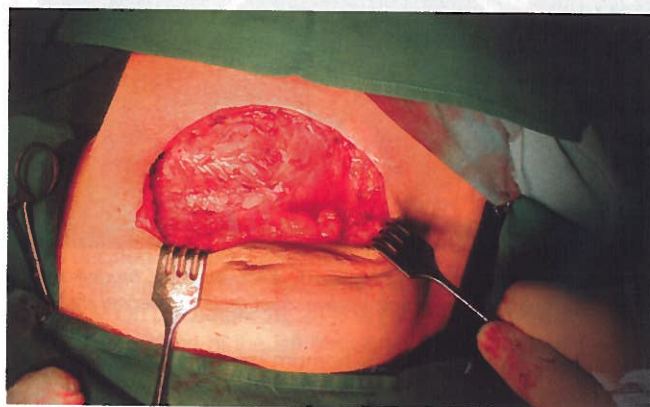
**Obr. 9** Na CT scanoch vidieť rozsah recidivujúceho tumoru

17.1.2006 reoperovaná na II. chirurgickej klinike pre recidívu ochorenia – urobená exstirpácia tumoru in toto. Rozsah exstirpácie kože s tumorom bol zakreslaný v spolupráci s plastickou chirurgickou (**Obr. 10**).



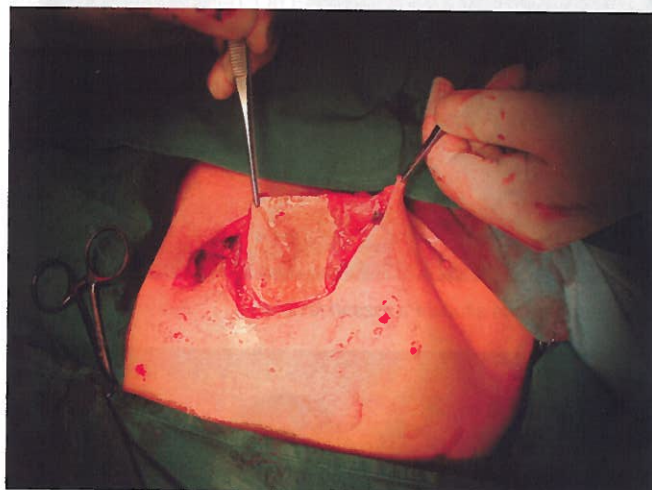
**Obr. 10** Rozsah exstirpácie kože s tumorom bol zakreslaný predoperačne.

Operačná situácia je na (**Obr. 11**). V strede obrázka vidieť obnažený periost 4 a 5 rebra a rozsah odstráneného tkaniva. Z I. axily odstránené namodralé ložisko veľkosti 1 cm v priemere, ktoré histologicky potvrdilo štruktúry nádorového tkaniva typu hemangiosarkómu.



**Obr. 11** V strede obrázka vidieť obnažený periost 4 a 5 rebra.

Operačná rana bola uzatvorená plastickou chirurgickou miestnou plastikou dvoma rotačnými lalokmi kože po predchádzajúcom odstránení mamilly s dvorcom (**Obr.12**). Na (**Obr. 13**) vidieť výsledný stav po miestnej plastike.



**Obr.12** Operačná situácia – odstránenie mamilly s dvorcom.



**Obr. 13** Stav po miestnej plastike dvoma rotačnými lalokmi kože.

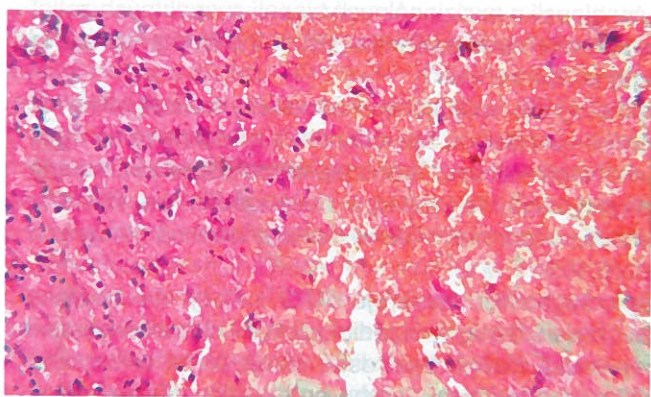
Na (**Obr. 14**) je operačný preparát s dvoma tumormi veľkosti 2,5 a 2 cm v priemere označené šípkami, ktoré boli fixované ku koži aj ku hrudníkovej stene a odstránené s asi 2 cm bezpečnostným lemom. Histologicky išlo o štruktúry kože, podkožia



a priečne pruhovanej svaloviny s dutinovými priestormi v centre s nekrózou a krvácaním, lemované zvyškami nádorového tkaniva typu hemangiosarkómu (Obr. 15).



Obr. 14 Operatívny preparát s dvoma tumormi veľkosti 2,5 a 2 cm v priemere označené šípkami.



Obr. 15 Histologické vyšetrenie: Zvyšky tkaniva hemangiosarkómu po rádioterapii na obrázku vľavo, vpravo krvné koaguló. Farbené H&E, zväčšenie 462 x.

Pacientka sa vo februári 2006 cíti dobre, operačná rana je zhojená per primam intentionem (Obr. 16). Je sledovaná na chirurgickej amb. a na amb. kl. RAT a onkológie, VOÚ.



Obr. 16 Pooperačný stav po vybratí stehov – operačná rana je zhojená per primam intentionem.

#### Diskusia:

Angiosarkóm prsníka sa vyskytuje počas tretej a štvrtej dekády života (4) na rozdiel od marmárného karcinómu, ktorý sa vo všeobecnosti objavuje neskôr. U doteraz popísaných prípadov sa tumor prejavoval ako bezbolestná a rýchlo sa zväčšujúca palpovateľná masa bez citlivosti. Vo väčšine prípadov bola

veľkosť tumoru nad 4 cm v priemere. Niektoré pacientky s nádormi pod 4 cm pri diagnóze prežili lepšie (2). Ďalšia správa indikovala, že celkový rozmer nádoru nekoreloval s prežívaním (8). Pacientka publikovaná M.Ohtom a kol. (7), podľahla rozsiahlym metastázam do pľúc, pečene a kostí 7 mesiacov po počiatočnej diagnóze. Jej prvým príznakom bolo zväčšenie ľavého prsníka bez bolesti, alebo citlivosti. Veľkosť nádoru pri jeho objavení presahovala 16 cm v priemere.

Predoperačná diagnóza angiosarkómu prsníka aspiračnou cytológiou a biopsiou je často obtiažna. Chen a kol. (5) popisujú, že falošný podiel negatívnej biopsie bol 37 %. Diferenciálna diagnóza tejto zriedkavej malignity zahŕňa benigný hemangióm, cystocarcinoma phyllodes, stromálny sarkóm, metaplastický karcinóm, squamocelulárny karcinóm so sarkomatoidnými črtami, myoeipitelióm, fibromatóza, fibrosarkóm, liposarkóm a reaktívne vretenobunkové proliferatívne lézie. Ultraštruktúrne vyšetrenie môže odhaliť vaskulárny charakter angiosarkómu a demonštrovať existenciu Weibel-Paladových telies a pino-cytických vezikúl. Pri diagnóze angiosarkómu prsníka pomáha imunofarbenie na antigén viazaný na faktor VIII (3).

#### Záver:

Záverom chceme poukázať na vzácny výskyt hemangiosarkómu mliečnej žľazy a na nutnosť multidisciplinárnej spolupráce v liečbe tohto ochorenia.

#### Literatúra:

1. Bland, K.I., Copeland, E.M. eds. The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases. Second edition. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co. 1998, Vol 1 & 2, s. 1631.
2. Donnel, R.M., Rosen, P.P., Lieberman, P.H., Kaufman, R.J., Kay, S., Braun, D.W. Jr, Kinne, D.W. Angiosarcoma and other vascular tumors of the breast. Am J Surg Pathol, 1981, č. 7, s.629–642.
3. Gupta, R.K., Naran, S., Dowle, C. Needle aspiration cytology and immunohistochemical study in a case of angiosarcoma of the breast. Diagnostic Cytology, 1991, č. 7, s. 363–365.
4. Hacking, E.A. Jr, Tiltman, A.J., Dent, M.A. Angiosarcoma of the breast. Clin Oncol, 1984, č. 10, s. 177–80.
5. Chen, K.T. K., Kirkegaard, D.D., Bocian, J.J. Angiosarcoma of the breast. Cancer. 46, 1980, s. 268–271.
6. Iglehart, J.D. a Kaelin, C.M. Diseases of the Breast in Townsend, C.M., Beuchamp, M.D., Evens, B.M., Mattox, K.L.: Sabiston Textbook of Surgery. The Biological Basis of Modern Surgical Practice. 17th Edition. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2004, s. 867–927.
7. Otta, M., Tokuda, Y., Kuge, S., Okumura, A., Tanaka, M., Kubota, M., Tajima, T., Akatsuka, A., Osamura, R.Y., Tamaoki, N., Mitomi, T. A case of angiosarcoma of the breast. Jpn J Clin Oncol. r. 27, 1997, č. 2, s. 91–94.
8. Rainwater, L.M., Martin, J.K., Gaffey, T.A., van Heerden, M.B. Angiosarcoma of the breast. Arch Surg, r. 121, 1986, s. 669–672.

**MUDr. Milan Stebnický, II.**  
**Chirurgická klinika, LF UPJŠ**  
**a FN L. Pasteura Košice,**  
**Rastislavova 43, 041 90 Košice**  
**č. tel.: +421-55-615 2144,**  
**fax: +421-55-615 2169,**  
**email: m.stebnický@post.sk**



## Manažment diagnostiky a liečby okultných lézií prsníka

*\*Mýtniková M., \*\*Gašparíková J., \*\*\*Radoňak J., \*Lukčo D., \*Pažinka P.*

*\* Chirurgické oddelenie, Nemocnica Košice – Šaca a.s. 1. súkromná nemocnica, primár MUDr. P. Pažinka, PhD.*

*\*\* Rádiodiagnostické oddelenie – mamodiagnostické centrum,*

*Nemocnica Košice – Šaca a.s. 1. súkromná nemocnica, primár MUDr. T. Schnellyová*

*\*\*\* II. Chirurgická klinika LF UPJŠ Košice FN L. Pasteura, prednosta MUDr. J. Belák, CSc.*

### Súhrn:

Karcinóm mliečnej žľazy patrí medzi najčastejšie maligne ochorenia u žien, jeho incidencia má celosvetovo vzrastajúcu tendenciu. Diagnostika lézií prsníka sa opiera o tzv. Tripple assessment, teda klinické vyšetrenie, ultrazvukové a mamografické vyšetrenie ako aj bioptické vyšetrenie ložiska.

Práca vyzdvihuje význam skrínigovej mamografie v záchyť skorých štádií karcinómu prsníka a techniku lokalizácie suspektných lézií vodičom vo včasnej diagnostike a definitívnej liečbe karcinómu prsníka. Retrospektívne analyzuje súbor 103 pacientiek operovaných na našom pracovisku pre nepalpovateľnú suspektnú prsníkovú léziu pomocou zavedenia Frankeho identifikačného vodiča v rokoch 2000 – 2005.

V závere autori zdôrazňujú nevyhnutnosť úzkej medzi-odborovej spolupráce lekára prvého kontaktu, chirurga, gynekológa, rádiodiagnostika, patológa, onkológa v manažmente diagnostiky a liečby okultných lézií prsníka, za účelom minimalizovania nákladov na liečbu a skvalitnenia starostlivosti o pacientky s novodiagnostikovanou rakovinou prsníka.

**Kľúčové slová:** nepalpovateľné prsníkové lézie, identifikačný vodič

### Summary:

Breast cancer belongs to the most frequent malignant diseases in women and its incidence is still increasing worldwide. Diagnosis of breast lesions is based on triple assessments: clinical examination, ultrasound and mammograms, and biopsy of the lesion.

The work emphasizes the importance of screening mammography in the detecting of early stages of breast cancer and the wire localization technique of suspected lesions in early diagnosis and definitive breast cancer treatment. In retrospective, the study analyzes a group of 103 women patients that had a surgery in our hospital for palpable breast lesion with help of stereotaxy – directed wire localization (Franke) in years 2000 – 2005.

In conclusion we would like to emphasize the need for cooperation between practitioners and specialists such as surgeons, gynecologists, radiologists, pathologists and oncologists in the management of diagnosis and treatment of occult breast lesions, to minimize expenses

on treatment and improve care on patients who have recently been diagnosed with breast cancer.

**Key words:** palpable breast lesions, wire localization

### Úvod:

Rakovina prsníka je jedným z hlavných medicínskych problémov civilizovaných krajín. Postihuje viac ako 8% žien a jeho incidencia neustále stúpa (2).

V snahe redukovať riziko vzniku rakoviny prsníka a jej následkov, stále väčšie množstvo žien podstupuje skrínigovú mamografiu. Táto metóda, ako ukázali ostatné štatistiky, výrazne napomohla redukovať mortalitu na toto systémové ochorenie približne o 25%, predovšetkým vo vekovej kategórii od 40 – 55 rokov (4,12,13). Mamografia poskytuje presvedčivý dôkaz o tom, že včasná diagnostika a liečba rakoviny prsníka má významnú hodnotu pre približne 1 z 11 žien s novodiagnostikovanou rakovinou prsníka (9,09%). Narastajúce množstvo skrínigových mamografií následne nevyhnutne vedie k zvýšeniu počtu biopsií a excizionálnych biopsií suspektných zatiaľ nepalpovateľných lézií prsnej žľazy. Väčšinu z nich tvoria benígne ochorenia.

Rádiológovia vnášajú do hodnotenia mamografických nálezov subjektívnu komponentu a podozrenie na malignitu. Napriek tomu, úsilie zlepšiť mamografické kritériá malignity, neprinieslo žiadne nové klasifikácie, ktoré by efektívne separovali včasné maligne lézie od benígnych lézií (5,10).

Mamodiagnostici rozdeľujú RTG nálezy na *benígne lézie*: lézie s benígnymi rádiologickými charakteristikami ako: hladký okrúhly tvar, ostré okraje alebo prítomnosť benígnych kalcifikácií (hrubé hrudkovité - fibroadenóm; prstencovité alebo oblúkovité - cysta, olejová cysta, fibroadenóm, tuková nekróza, mazové žľazy, plazmocelulárna mastitída; lineárne - arterioskleróza, plazmocelulárna mastitída; zhuk mikrokalcifikátov - sklerozujúca adenóza, dysplázia s fibrocystickou zložkou, proliferujúca mastopatia, jazva; difúzne rozptýlené mikrokalcifikáty - sklerozujúca adenóza, dysplázia s fibrocystickou zložkou, proliferujúca dysplázia); *indeterminantné lézie*: lézie vyššej denzity s jasným maligným potenciálom neprejavujúce verne charakteristiky malignej lézie; *maligne lézie*: lézie s jasne maligným charakterom: nepresne ohraničené hviezdicovité útvary, s radiálnym pruhovaním príľahlého prsného tkaniva, s málo sýtim tieňom, prítomnosť maligných mikrokalcifikácií (lineárnych kalcifikácií - duktálny karcinóm; hrubé hrudkovité kalcifikácie - karcinóm s centrálnou nekrozou; zhuk mikrokalcifikátov - možný duktálny karcinóm event. ca in situ; difúzne rozptýlené mikrokalcifikáty - multifokálny / multicentrický duktálny karcinóm event. lobulárny karcinóm) (1,11,14).

Technika peroperačnej lokalizácie inaparentnej lézie pomocou identifikačného vodiča (fine wire localization - FWL) bola vyvinutá, aby napomáhala chirurgovi pri získavaní definitívnej diagnózy subklinických lézií, pri ušetrení okolitého zdravého tkaniva. Napriek rozvoju nových bioptických metód (ako DVAB - stereotakticky navádzanej vákuovej biopsie alebo LCNB - large core needle biopsy), FWL však stále zostáva zlatým štandardom pri lokalizácii okultných lézií. Percento verifikácie pozitívnych nálezov touto technikou sa pohybuje od



7,3 – 19% a za ostatné 4 roky sa výrazne nezvýšilo (3). Zavedenie vodiča sa najčastejšie robí mriežkovou technikou, u pacientky v sede v bdelom stave bez sedácie. Vnímanie bolesti a strach pacientky, ako dokumentujú výskumy, môžu takmer u 9% žien privodiť prekolapsové až kolapsové stavy (6).

#### Materiál a metodika

V priebehu rokov 2000 - 2005 sme vykonali 16 620 mamografií (kontrolných aj skriningových). Z toho bolo následne realizovaných 103 (0,62%) stereotaktických lokalizácií pre nepalpovateľné mamograficky suspektne lézie vo veľkosti od 0,5 do 1,5 cm. Najvyššiu, 80% incidenciu karcinómov prsníka sme pri skriningových vyšetreniach zaznamenali vo vekovej kategórii 50 – 65 rokov, 15% vo veku 40 – 50 rokov a najmenej 5% vo veku 65 a viac rokov. Najstaršia pacientka s novodiagnostikovaným karcinómom prsnej žľazy mala 82 rokov.

**Diagnosticko – terapeutický algoritmus:** osobná anamnéza pacientky, fyzikálne, ultrazukové a mamografické vyšetrenie, lokalizácia lézie pomocou stereotaktickej kompresnej mriežky, zavedenie identifikačného vodiča (v tvare háčika – Frankeho vodič) cez kožný kryt do prsného tkaniva pomocou vodiacej ihly. Verifikovanie presnosti umiestnenia hrotu ihly do podozrivej oblasti mamograficky v dvoch na seba kolmých rovinách (kranioaudálna a mediolaterálna projekcia). Odstránenie vodiacej ihly uvoľnením pružinového mechanizmu (vodič je ponechaný in situ). Zaistenie vodiča ku kožnému krytu náplast'ovou fixáciou. Prevezenie pacientky na operačnú sálu, vykonanie chirurgickej exstirpácie suspektnej lézie s lemom okolitého tkaniva v celkovej anestézii. Overenie prítomnosti abnormálneho terénu v preparáte (obr. č. 1,2,3,4,5,6,7,8) na RTG pracovisku. Peroperačné odoslanie exstirpovaného tkaniva na histopatologickú verifikáciu, vykonávanú metódou kryoskopického vyšetrenia. V závislosti od chirurgických preferencií, predbežného rozhovoru s pacientkou a histopatologického nálezu, ukončenie operačného výkonu alebo vykonanie definitívnej operačnej liečby pre malígne ochorenie (limitovaný chirurgický výkon v zmysle lumpektómie, segmentektómie, kvadrantektómie event. modifikovanej radikálnej mastektómie s disekciou axilárnych lymfatických uzlín).

#### Výsledky:

V tejto retrospektívnej štúdii referujeme prípady 103 pacientiek, u ktorých bola v priebehu rokov 2000 – 2005 vykonaná biopsia nehmateľnej prsníkovej lézie pomocou zavedeného identifikačného vodiča pod stereotaktickou kontrolou. Vekové rozpätie sa pohybovalo od 35 – 63 rokov (priemerný vek pacientiek bol 66,5 roka).

Pri histopatologickom vyšetrení sme verifikovali 9 - karcinómov do veľkosti 7mm (8,74%), vekové rozpätie 48 – 63 rokov (priemerný vek 54,33 roka), histologický grading a typ tumoru je uvedený v tab. č.1, 2 a 3.

V 17 prípadoch sa jednalo mamograficky o zhuk patologických mikrokalcifikátov (16,50%) – histologicky však definitívne hodnotené ako negatívne lézie. 59 lézií bolo hodnotených ako fibroadenómy (57,28%), v 4 prípadoch sa jednalo o nenádorovú proliferatívnu chorobu prsníka (3,88%), lymfatická uzlina bola prítomná u 14 pacientiek (13,60%).

|                | 2000 | 2001 | 2002 | 2003     | 2004       | 2005     | Spolu (%)  |
|----------------|------|------|------|----------|------------|----------|------------|
| FA             | 23   | 15   | 10   | 7        | 4* (NPCHM) | 4        | 63 (61,16) |
| LU             | 3    | 5    | 5    | 0        | 0          | 1        | 14 (13,60) |
| ZPM (histneg.) | 4    | 1    | 1    | 3        | 3          | 5        | 17 (16,50) |
| CA             | 0    | 0    | 0    | 2 (<6mm) | 2 (<6mm)   | 5 (<7mm) | 9 (8,74)   |
| Spolu (103)    | 30   | 21   | 16   | 12       | 9          | 15       | 103 (100%) |

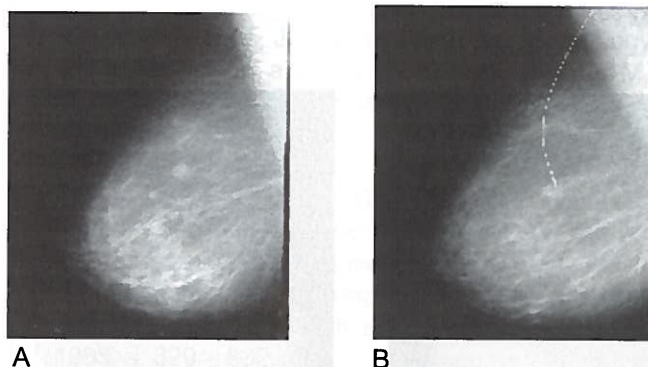
**Tab. č. 1:** Zastúpenie jednotlivých typov lézií: FA – fibroadenóm, \* (NPCHM) – nenádorová proliferatívna choroba mammy, LU – lymfatická uzlina, ZPM – zhuk patologických mikrokalcifikátov, CA – karcinóm.

|         | DCIS<br>comedo - solidný typ | DCIS<br>kribriformný typ |
|---------|------------------------------|--------------------------|
| Grade I | 1                            | 1                        |

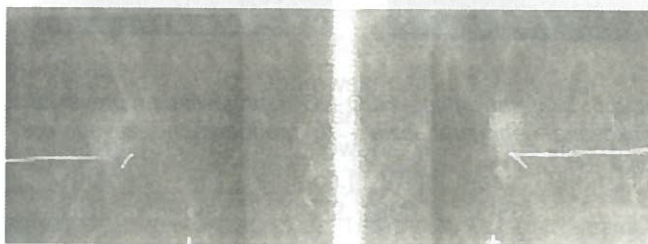
**Tab. č. 2:** Histologický grading I: DCIS – duktálny karcinóm in situ, LCIS – Lobulárny karcinóm in situ.

|          | DIC<br>Duktálny invazívny karcinóm | LIC<br>Lobulárny invazívny karcinóm |
|----------|------------------------------------|-------------------------------------|
| Grade II | 6                                  | 1                                   |

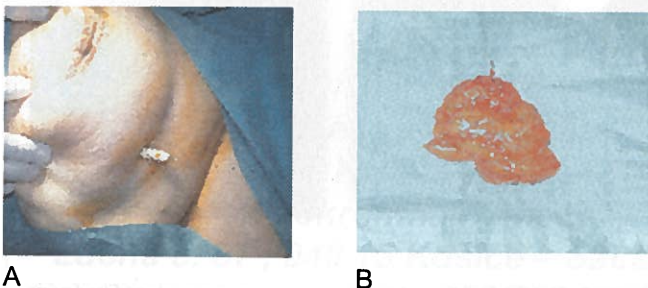
**Tab. č. 3:** Histologický grading II: DIC – duktálny invazívny karcinóm, LIC – lobulárny invazívny karcinóm.



**Obr. č.1:** 51 r. pacientka, nehmateľný nález v HLQ –PP – A, zavedený identifikačný Frankeho vodič –B.

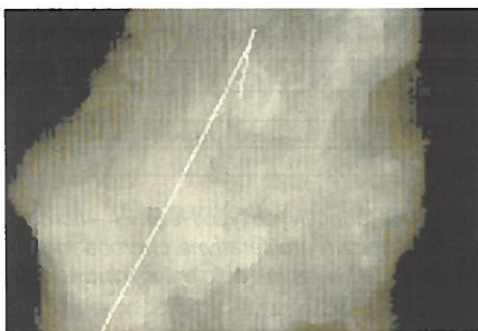


**Obr. č. 2:** Zameraný nález s vodičom.



**Obr. č. 3:** Príprava pacientky na operačnej sále – A, exstirpované tkanivo prsníka s odstráneným identifikačným vodičom – B.

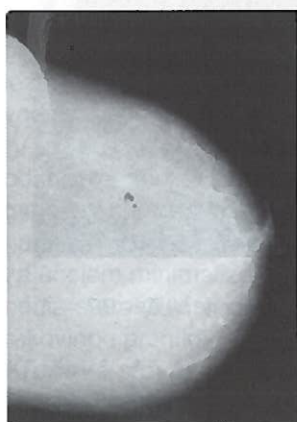




**Obr. č. 4:** RTG kontrola preparátu tkaniva pred odoslaním na histologickú verifikáciu.



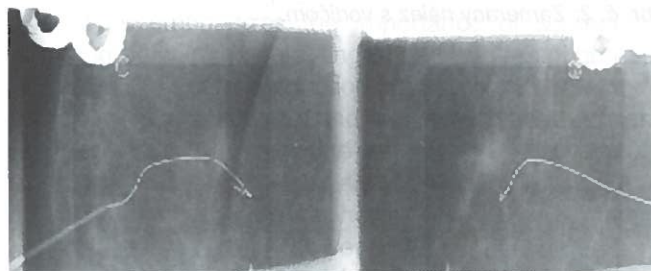
**Obr. č. 5:** Výsledný kozmetický efekt operačnej rany (histologicky sa jedná o fibroadenóm).



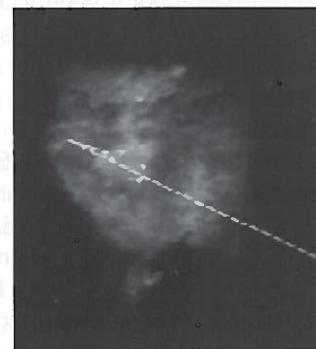
A

B

**Obr. č. 6:** 52 r. pacientka – HLQ – CCL projekcia, pri prevencii verifikovaná nehmateľná lézia - A, predoperačné zavedenie vodiča - B.



**Obr. č. 7:** Kontrola stereotaktického zamerania identifikačným vodičom; histologicky sa jedná o duktálny invazívny karcinóm (< 6mm).



A

B

**Obr. č. 8:** 51 r. pacientka, pri prevencii verifikovaný zhuk mikrokalcifikátov – zameraný nález - A, RTG kontrola exstirpovaného prsného tkaniva pred histologickou verifikáciou - B.

V našom súbore 103 pacientiek, u ktorých bol identifikačný vodič zavedený výlučne stereotakticky sme DCIS verifikovali na základe histologického vyšetrenia (mikroskopických okrajov a prítomnosti invazívnej komponenty) u 1,9% a invazívny typ karcinómu u 6,8% pacientiek (spolu 8,7% pozitívnych nepalpovateľných nálezov). Väčšina karcinómov bola diagnostikovaná na základe mamograficky významných mikrokalcifikácií (ako uvedené vyššie – mamografické kritéria hodnotenia mikrokalcifikácií). Lokalizácia hrotu vodiča bola precízna vďaka erudícii mamodiagnostika. Maximálna vzdialenosť hrotu od popisovanej lézie sa pohybovala do 5mm, čo nekomplikovalo samotnú voľbu incízie vzhľadom na výsledný kozmetický efekt a definitívnu chirurgickú liečbu, ako uvádzajú aj štandardné pokyny (13). Nezaznamenali sme peroperačné preťaženie identifikačného vodiča. Veľkosť in situ karcinómov bola do 5mm, veľkosť invazívnych karcinómov sa pohybovala medzi 5 – 7mm. Jedine u jednej pacientky sme po konzultácii s patológom a onkológom; vzhľadom na charakter tumoru – infiltráciu okrajov, veľkosť prsníka a vek pacientky; indikovali modifikovanú radikálnu mastektómiu s disekciou axilárnych lymfatických uzlín (11.1%). U ostatných pacientiek s malígnym nálezom a negatívnymi okrajmi bol vykonaný limitovaný chirurgický výkon a disekcia axily (88,9%). Vďaka dobrej medziodborovej spolupráci a načasovaniu jednotlivých procedúr sa operačný čas významne nepredlžil. Nezaznamenali sme žiadne pooperačné komplikácie. Všetky z vyššie uvedených pacientiek majú vďaka včasnej diagnostike a liečbe nepalpovateľných pozitívnych lézií dobrú prognózu.

#### Diskusia:

Okultné prsníkové lézie si vyžadujú individuálny prístup a dôsledný manažment diagnosticko – terapeutického procesu. Lokalizácia mamograficky event. ultrazvukovo verifikovaných nepalpovateľných prsníkových lézií pomocou zavedenia identifikačného vodiča zostáva aj v dnešnej dobe zlatým štandardom v liečbe karcinómov prsníka v I. a II. štádiu ochorenia aj napriek vysokému percentu výkonov s histologicky benígnym charakterom



(5,10). Minutie cieľa pri zavádzaní vodiča sa v literatúre pohybuje medzi 0 - 22%, väčšina štúdií uvádza 4 - 9% (12). Vychádzajúc z faktu, že duktálny karcinóm in situ (DCIS) a duktálny invazívny karcinóm (DIC) tvorí skôr heterogénna skupina lézií a nie rovnorodá entita, vyžaduje si vysoko individuálny prístup vhodný pre určitý typ duktálneho karcinómu a danú pacientku. DIC je najčastejším malígnym ochorením prsníka, tvorí takmer 65 – 80% všetkých malígnych nádorov prsníka. Diagnostika DCIS vzrástla za ostatné obdobie vďaka skríningovej mamografii, približne 5 – 6 násobne. DCIS tvorí dnes takmer 15-25% všetkých novodiagnostikovaných prípadov rakoviny prsníka. Disekcia axilárnych lymfatických uzlín nie je nevyhnutná v liečbe čistého DCIS, je však indikovaná pri prítomnosti mikroinvazívnej zložky. V týchto prípadoch, sa javí ako excelentná alternatíva biopsia sentinelovej lymfatickej uzliny a adjuvantná onkologická liečba (7,10,14).

#### Záver:

Napriek novodobým technologickým vymoženostiam, zostáva naďalej mamografická lokalizácia nehmateľnej lézie identifikačným vodičom „zlatým štandardom“ pri získavaní histologickej diagnózy u pacientiek s nepapovateľnými suspektnými léziami. Stereotaktická lokalizácia lézií a následná excizionálna biopsia neumožňuje len definitívne chirurgické odstránenie malígnych lézií s lemom zdravého tkaniva v jednom sedení, ale poskytuje aj dobrý výsledný kozmetický efekt a zlepšuje predovšetkým prognózu pacientky pri oveľa nižších nákladoch na liečbu. Dôsledný výber pacientiek má kľúčový význam pri získaní najlepších liečebných výsledkov. Komplex diagnostických a štandardizovaných terapeutických procedúr zabezpečuje najvyššie percento stanovenia správnej diagnózy a znižuje riziko diagnostických omylov. Úzka medziodborová spolupráca rádiológa, patológa a chirurga je nevyhnutná pre optimálny management prsníkových lézií, nakoľko ide o systémové ochorenie (10,12).

#### Literatúra:

1. Abrahámová, J., Povýšil, C., Horák, J., a kol.: Atlas nádorů prsu. Grada Publishing, a.s., 2000, s. 328.
2. Alberg, A.J. Visvanathan, Kelzisouer, K.J.: Epidemiology, prevention and early detection of breast cancer. Curr Opin Oncol, 10, 1998, s.492 – 497.
3. Alvaro devia, MD, Kathleen A. Murray, MD, Edward W. Nelson, MD: Stereotactic Core Needle Biopsy and Workup of Mammographic Breast Lesions. Archives of Surgery, 132, 1997, s. 512 – 516.
4. Espite, M.: Le traitement du cancer du sein. Presse Med, 27, 1998, s.1332 – 1335.
5. Galkin, B.N., Frasca, P., Feig, S.A. et al.: Non – calcified breast particles . A possible new marker of carcinoma

of the breast. Invest Radiol, 17, 1982, s. 119 – 128.

6. Kelly, P., Winslow, E.H.: Needle wire localization for nonpalpable breast lesions: sensations, anxiety levels, and informational needs. Oncol Nurs Forum 23, 1996, s. 639 – 45.
7. Lúčan, J., Mištuna, D., Kajo, K., Plank, L., Poláček, H.: Our experience of limited breast surgery for breast cancer. Clinic of surgery. Acta Medica Martiniana, 1, 2001, s.1 - ?.
8. Parker, S.H., Burbank, F.: A practical approach to minimally invasive breast biopsy. Radiology 200, 1996, s. 11 – 20.
9. Rissanen, T.J., Makarainen, S.I., Mattilla, A.I., et al.: Wire localized biopsy of breast lesions: A review of 425 cases found in screening or clinical mammography. Clin Radiol 47, 1993, s. 14 – 22.
10. Silverstein, N.J., Gamagami, P., Colburn, W.J. et al.: Non palpable breast lesions : diagnosis with slightly overpenetrated screen film mammography and hook wire – directed biopsy in 1014 cases. Radiology, 171, 1989, s. 633 – 638.
11. Strnad, P., Daneš, J.: Nemoci prsu pro gynekology, Grada Publishing, a.s., 2001, s. 324. Skovajsová, M.: Mamodiagnostika integrovaný přístup, Galén 2003, 301s.
12. Tabar, L., Fingerberg, C.J., Gad, A. et al.: Reduction in mortality from breast cancer after mass screening with mammography. Randomised trial from the Breast Cancer Screening Working Group of the Swedish National Board of Health and Welfare. Lancet , 1, 1985, s. 829 – 832.
13. Wald, N., Frost, C., Cuckle, H.: Breast cancer screening: the current position. BMJ, 302, 1991, s. 845 – 846 .
14. Wozniczko, I., Dabrowski, M., Dabrowska, M., Powazka, P.: The treatment of clinically silent breast lesions [Sposób postępowania w niemych klinicznie zmianach w piersiach.] Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland), 58 1-2, 1960, s. 62-66.

#### Adresa autora:

**MUDr. Marta Mýtniková**  
**Chirurgické odd., Nemocnica**  
**Košice – Šaca a.s.**  
**1. súkromná nemocnica**  
**Lúčna č. 57 , 040 15 Košice – Šaca**  
**č. t.: 055/7234505**  
**mytnikova@atlas.sk**



# Peroperačné a skoré pooperačné komplikácie laparoskopической resekcie karcinómu hrubého čreva a rekta

Škrovina M.<sup>1</sup>, Czudek S.<sup>1</sup>, Bartoš J.<sup>1</sup>, Adamčík L.<sup>1</sup>, Soumarová R.<sup>2</sup>, Vaňko R.<sup>1</sup>

1. Chirurgické oddelenie, Onkocentrum J.G.Mendela a Nemocnice Nový Jičín, primár: MUDr. Stanislav Czudek, CSc.

2. Radioterapie a.s., Onkocentrum J.G.Mendela Nový Jičín, primár: MUDr. Renata Soumarová, PhD.

## Súhrn:

Peroperačné a skoré pooperačné komplikácie laparoskopической resekcie karcinómu hrubého čreva a rekta  
Škrovina M.

**Úvod:** Autori v práci prezentujú vlastné skúsenosti s laparoskopickou resekciou hrubého čreva a rekta u pacientov s karcinómom hrubého čreva a rekta. Hodnotia typ a incidencia peroperačných a skorých pooperačných chirurgických komplikácií.

**Metóda:** Od 1. januára 2002 do 31. decembra 2005 bolo na pracovisku autorov operovaných 457 pacientov s kolorektálnym karcinómom. U 350 pacientov bola vykonaná laparoskopická resekcia. Do tejto skupiny neboli zaradení pacienti operovaní otvorene a pacienti, u ktorých bola vykonaná derivačná kolostómia, event. bypasová operácia.

**Výsledky:** V skupine 350 laparoskopických resekcii bol u 32 pacientov (9,2%) operačný výkon konvertovaný v otvorenú resekciu. Peroperačné komplikácie boli zaznamenané u 14 pacientov (4,0%) a skoré pooperačné chirurgické komplikácie u 47 pacientov (13,4%).

Piaty pacienti zo súboru exitovali do 30. pooperačného dňa, z toho dvaja v priamej súvislosti s chirurgickou pooperačnou komplikáciou (1,4%).

**Záver:** Laparoskopická resekcia je metódou voľby u pacientov s kolorektálnym karcinómom. Takýto postup nie je zaťažovaný väčšou incidenciou vzniku peroperačných a skorých pooperačných komplikácií v porovnaní s otvorenou resekciou.

**Kľúčové slová:** kolorektálny karcinóm – laparoscopia – komplikácia

## Summary:

Peroperative and early postoperative complications after laparoscopic resection for colorectal cancer

Škrovina M.

**Introduction:** The authors present their experiences with laparoscopic resection for colorectal cancer. They assess type of peroperative and early postoperative surgical complications.

**Material and Methods:** From 1st January 2002 to 31st

December 2005, the team of authors operated 457 patients with colorectal cancer. In 350 patients the team completed laparoscopic resection. Patients who, underwent an open procedure and patients who underwent colostomy, eventually by-pass procedure, were excluded from the study group.

**Results:** In 32 (9,2%) patients (out of the total 350 laparoscopic resections) the laparoscopic procedure was converted. The rate of peroperative complications was 4,0% (14 patients) and the rate of early postoperative surgical complications was 13,4% (47 patients). Five patients in our study group exited before the postoperative day 30. Two of these cases were directly related to surgical postoperative complications.

**Conclusion:** Laparoscopic resection is a method of choice in patients with colorectal cancer. This approach hasn't bigger incidence of peroperative and early surgical postoperative complications as open resection.

**Key words:** colorectal cancer – laparoscopy – complication

## Úvod:

Prvú správu o laparoskopической resekcii karcinómu hrubého čreva publikoval v roku 1991 M. Jacobs so spolupracovníkmi. V súčasnosti sa miniinvazívny prístup v liečbe kolorektálneho karcinómu využíva čoraz častejšie na mnohých pracoviskách (1). V roku 2002 publikoval Lacy svoju randomizovanú štúdiu 219 pacientov, v ktorej porovnáva výsledky laparoskopической a otvorenej resekcie (2). V tom istom roku bola publikovaná multicentrická štúdia COLOR (3). V roku 2004 boli publikované výsledky multicentrickej štúdie COST (4). Pozitívnym faktom v prospech laparoskopической resekcie bol konsenzus prijatý na desiatom kongrese European Association of Endoscopic Surgery (EAES) 2. júna 2002 v Lisabone (5). The American Society of Colon and Rectum Surgeons v roku 2004 uverejnila svoje oficiálne prehlásenie k laparoskopической resekcii kolorektálneho karcinómu a túto metodiku posúva na pozíciu porovnateľnú s otvorenou resekciou (6).

Napriek akceptovaným výhodám laparoskopického prístupu, je aj takýto typ resekcie kolorekta zaťažovaný peroperačnými a pooperačnými komplikáciami. Morbidita u laparoskopической resekcie sa vo väčšine prezentovaných prác udáva od 15% do 25% (5). Tabuľka č. 1 a č. 2 ukazuje mortalitu a morbiditu laparoskopической resekcie u pacientov s kolorektálnym karcinómom udávanú v prácach citovaných autorov a výskyt peroperačných a pooperačných komplikácií (2, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13). Morbidita a mortalita laparoskopической a otvorenej resekcie sa prakticky nelíšia.

Celková letalita pacientov operovaných pre kolorektálny karcinóm je závislá na viacerých faktoroch. Diferenciálne sledovanie ukazuje štatisticky významný rozdiel medzi elektívnymi a urgentnými operáciami. Ďalšími faktormi ovplyvňujúcimi letalitu je výskyt pridružených ochorení, realizovaný chirurgický postup (resekčný versus neresekčný), radikalita operačného výkonu (R0 – R1 – R2 resekcia) a vek pacienta. Najnižšia letalita 2,3% bola zaznamenaná u pacientov operovaných elektívne, bez prítomnosti pridruženého ochorenia. Najviac letalitu ovplyvnili pridružené ochorenia u urgentne indikované operácie (28% letalita u pacientov s viacerými pridruženými ochoreniami). Jedným zo významných faktorov ovplyvňujúcich peroperačné a pooperačné komplikácie je chirurgický postup a skúsenosti jednotlivých pracovísk (14).



**Tabuľka č. 1: Mortalita a morbidita laparoskopической kolektómie u pacientov s karcinómom kolorekta**

| Autor           | počet pacientov (n) | mortalita (%) | morbidita (%) |
|-----------------|---------------------|---------------|---------------|
| Agachan, 1997   | 175                 | 0             | 55 (31,0)     |
| Schlachta, 2001 | 461                 | 9 (2,2)       | 163 (35,4)    |
| Lacy, 2002      | 111                 | -             | 12 (10,8)     |
| Patankar, 2003  | 172                 | 2 (1,2)       | 29 (16,8)     |
| Leung, 2004     | 203                 | 5 (2,5)       | 40 (19,7)     |
| Abraham, 2004   | 537                 | 5 (0,9)       | 86 (16,0)     |
| COST, 2004      | 435                 | 2 (0,5)       | 97 (22,3)     |
| CLASICC, 2005   | 526                 | 21 (4,0)      | 99 (29,0)     |
| Dostalík, 2006  | 399                 | 26 (6,5%)     | (30,0)        |

**Tabuľka č. 2: Peroperačné a pooperačné komplikácie**

| autor           | Počet pacientov (n) | Peroperačné komplikácie (%) | Pooperačné komplikácie (%) |
|-----------------|---------------------|-----------------------------|----------------------------|
| Agachan, 1997   | 175                 | 16                          | 22                         |
| Schlachta, 2001 | 461                 | 7,4                         | 31,2                       |
| Lacy, 2002      | 111                 | -                           | 12,6                       |
| Abraham, 2004   | 537                 | -                           | 20,3                       |
| COST, 2004      | 435                 | 4,0                         | 19,0                       |
| CLASICC, 2005   | 526                 | 10,0                        | 29,0                       |
| Dostalík, 2006  | 399                 | 3,9                         | 24,8                       |

**Chirurgické komplikácie laparoskopической kolorektálnej chirurgie:**

Chirurgické komplikácie laparoskopických výkonov na hrubom čreve delíme tak, ako komplikácie iných operačných výkonov (15).

1. peroperačné komplikácie
2. pooperačné komplikácie skoré (do 30. pooperačného dňa)
3. pooperačné komplikácie neskoré

**1. Peroperačné chirurgické komplikácie:**

Peroperačné chirurgické komplikácie vznikajú väčšinou jatrogénnym poškodením jednotlivých anatomických štruktúr. Často sa jedná len o drobné poranenia spojené s nezávažnou krvnou stratou alebo drobné nástenné lézie dutých orgánov, ktoré sú ľahko laparoskopicky zvládnuteľné. Problémom sa však stávajú vážne poranenia, ktoré si často vynúti následnú konverziu. Ide najmä o jatrogénne lézie veľkých ciev, parenchymatóznych orgánov, močových ciest a perforácie štruktúr tráviaceho traktu.

Peroperačné komplikácie laparoskopických resekčných výkonov hrubého čreva rekta môžeme rozdeliť podľa viacerých kritérií:

- 1.1. rozdelenie vyplývajúce z charakteru operačného výkonu:
  - 1.1.1. komplikácie typické pre laparoskopický operačný výkon
  - 1.1.2. komplikácie typické pre operáciu hrubého čreva a rekta
- 1.2. rozdelenie podľa anatomickej lokalizácie poranenia:
  - 1.2.1. poranenie štruktúr steny brušnej
  - 1.2.2. poranenie intraperitoneálne uložených orgánov (žalúdok, tenké a hrubé črevo, omentum, pečeň, slezina)
  - 1.2.3. poranenie extraperitoneálne uložených orgánov (veľké žily a cievy, pankreas, obličky s nadobličkami a močové cesty, nervy)
- 1.3. rozdelenie komplikácií typických pre laparoskopický operačný výkon:
  - 1.3.1. poranenie Veresovou ihlou
  - 1.3.2. poranenie trokárom
  - 1.3.3. poranenie tupým laparoskopickým nástrojom
  - 1.3.4. poranenie ostrým laparoskopickým nástrojom
  - 1.3.5. termické poranenie
  - 1.3.6. zlyhanie prístroja na mechanickú suturu a anastomózu

**2. Pooperačné chirurgické komplikácie skoré:**

- 2.1. insuficiencia anastomózy
- 2.2. hemoperitoneum

- 2.3. skorý pooperačný ileus
- 2.4. hnisavé komplikácie v dutine brušnej
- 2.5. hnisavé komplikácie v rane (rana po porte, minilaparotómia, perineum)
- 2.6. iné skoré pooperačné komplikácie

**3. Pooperačné chirurgické komplikácie neskoré:**

- 3.1. benígna stenóza anastomózy
- 3.2. hernia v jazve po minilaparotómii
- 3.3. neskorý pooperačný ileus (adhézie)
- 3.4. porucha vyprázdňovania močového mechúra
- 3.5. dočasná alebo trvalá porucha sexuálnych funkcií

Prognóza pacienta s kolorektálnym karcinómom po kuratívnej resekcii je daná výskytom lokoregionálnej recidívy nádoru a vznikom vzdialených metastáz. Táto téma však prekračuje rámec nášho článku a preto sa jej nebudem bližšie venovať.

**Metodika:**

V práci sú prezentované výsledky laparoskopической resekcie u pacientov s kolorektálnym karcinómom.

Od 1. januára 2002 do 31. decembra 2005 bolo na pracovisku autorov (Nemocnice Podlesí Třinec, Onkocentrum J.G.Mendela a Nemocnice Nový Jičín) operovaných 457 pacientov s karcinómom hrubého čreva a rekta. U 350 pacientov bola vykonaná laparoskopická resekcia.

Do súboru neboli zaradení pacienti, u ktorých bola resekcia vykonaná otvorene alebo bol laparoskopický výkon ihneď po zavedení kapnoperitonea a explorácii dutiny brušnej konvertovaný. Zo súboru boli tiež vyradení pacienti s laparoskopicky asistovanou zavedenou kolostómou alebo bypasovou operáciou. Pacienti, u ktorých došlo ku konverzii laparoskopického výkonu až po zahájení resekcie v zmysle vypreparovania a prerušenia hlavného cievneho kmeňa resekovanej oblasti, zahájenia preparácie mezokolón a resekcie samotného nádoru, zostali zaradení v štúdiu (jedná sa o pacientov, ktorí mohli teoreticky profitovať z čiastočne laparoskopической resekcie).

**Výsledky:**

Od 1. januára 2002 do 31. decembra 2005 sme vykonali laparoskopickú resekciu u 350 pacientov s kolorektálnym karcinómom. V súbore bolo 143 žien a 207 mužov. Priemerný vek pacientov bol 63,3 (29 – 88) rokov.

Rozdelenie súboru pacientov podľa pTNM klasifikácie štádia ochorenia ukazuje tabuľka č. 3, z ktorej vyplýva, že 50,8% pacientov s možným laparoskopickým resekčným výkonom sme operovali v I. a II. štádiu ochorenia, t.j. v štádiu bez dokázaných uzlinových metastáz. U troch pacientov s karcinómom rekta po absolvovaní neoadjuvantnej chemorádioterapii nebolo v definitívnom histologickom vyšetrení dokázané nádorové postihnutie (16).

**Tabuľka č. 3: Rozdelenie súboru podľa TNM klasifikácie štádia ochorenia, n = 350.**

| štádium ochorenia    | Počet pacientov | %    |
|----------------------|-----------------|------|
| I                    | 55              | 15,7 |
| II                   | 123             | 35,1 |
| III                  | 122             | 34,9 |
| IV                   | 47              | 13,4 |
| bez nálezu malignity | 3               | 0,9  |
| spolu                | 350             | 100  |

V prezentovanom súbore dominujú pacienti s karcinómom lokalizovaným v oblasti rektosigmoidálneho prechodu a rekta – 61,1%. Rozdelenie súboru pacientov podľa lokalizácie karcinómu na hrubom čreve a rekte ukazuje tabuľka č. 4.



**Tabuľka č. 4:** Rozdelenie súboru podľa lokalizácie nádorovej lézie, *n* = 350.

| Lokalizácia         | Dg     | počet | %    |
|---------------------|--------|-------|------|
| Caecum              | C 18.0 | 42    | 12,0 |
| Colon ascendens     | C 18.2 | 13    | 3,7  |
| Flexura hepatis     | C 18.3 | 21    | 6,0  |
| Colon transversum   | C 18.4 | 23    | 6,6  |
| Flexura lienalis    | C 18.5 | 14    | 4,0  |
| Colon descendens    | C 18.6 | 16    | 4,6  |
| Sigmoidum           | C 18.7 | 62    | 17,7 |
| Rectosigma          | C 19   | 45    | 12,8 |
| Rectum              | C 20   | 107   | 30,6 |
| Multiplicitný nádor |        | 7     | 2,0  |
| celkom              |        | 350   | 100  |

Podľa lokalizácie nádoru sme volili typ chirurgického výkonu, ktorým sme sa snažili plne akceptovať kritéria onkologickej radikality. K paliatívnym segmentálnym resekciám boli sporadicky indikovaní len pacienti so synchronnými vzdialenými neresekabilnými metastázami. V prvých dvoch rokoch bola na našom pracovisku štandardne vykonávaná resekcia s D2 lymfadenektómiou. Od roku 2004 prevládajú resekčné výkony s D3 lymfadenektómiou, ktoré sú v súčasnosti pri indikácii kuratívnej resekcie štandardne vykonávané. Rozdelenie nášho súboru podľa charakteru resekčného výkonu ukazuje tabuľka č. 5.

**Tabuľka č. 5:** Rozdelenie súboru podľa typu resekčného výkonu, *n* = 350.

| Typ resekčného výkonu                            | Počet |
|--------------------------------------------------|-------|
| pravostranná hemikolektómia                      | 85    |
| segmentálna resekcia colon transversum           | 11    |
| ľavostranná hemikolektómia                       | 38    |
| resekcia sigmoidea                               | 9     |
| nízka predná resekcia rekta                      | 144   |
| Hartmannova operácia                             | 6     |
| abdominoperineálna amputácia rekta               | 50    |
| subtotálna kolektómia                            | 1     |
| totálna kolektómia                               | 1     |
| proktokolektómia                                 | 1     |
| pravostranná hemikolektómia + resekcia sigmoidea | 1     |
| totálna exenterácia panvy                        | 3     |
| Spolu                                            | 350   |

U 32 pacientov (9,2%) z nášho súboru sme boli donútení laparoskopický výkon konvertovať na otvorenú operáciu. Príčiny konverzie ukazuje tabuľka č. 6.

**Tabuľka č. 6:** Príčiny konverzie laparoskopického výkonu, *n* = 350.

| Príčina konverzie                                 | počet | % (n = 350) |
|---------------------------------------------------|-------|-------------|
| veľkosť nádoru, infiltrácia do okolitých štruktúr | 18    | 5,1         |
| neprehľadné anatomicke pomery                     | 8     | 2,3         |
| krvácenie z facies pelvica sakrálnéj kosti        | 3     | 0,9         |
| jatrogénna lézia močovej rúry                     | 2     | 0,6         |
| zlyhanie mechanickej sutyry čreva                 | 1     | 0,3         |
| Spolu                                             | 32    | 9,2         |

Z chirurgických peroperačných komplikácií sme zaznamenali u troch pacientov s lokálne pokročilým nádorom rekta absolvujúcich neoadjuvantnú chemorádioterapiu krvácanie z facies pelvica ossis sacri počas abdominoperineálnej amputácie rekta. U všetkých pacientov sme laparoskopický výkon konvertovali s následnou tamponádou presakrálného priestoru. U jedného pacienta bol operačný výkon komplikovaný nástennou a u jedného pacienta úplnou jatrogénnou léziou močovej rúry. U týchto pacientov sme po konverzii suturovali uretru na permanentnom katétre. U šiestich pacientov sme peroperačne zaznamenali výraznejšie krvácanie z cievy steny brušnej v mieste zavedenia laparoskopického portu, avšak bez nutnosti konverzie. U dvoch pacientov došlo počas operácie k zlyhaniu mechanickej sutyry rekta. U jednej pacientky sme boli donútení laparoskopický výkon konvertovať s následným vykonaním abdominoperineálnej amputácie rekta. U druhého pacienta si táto komplikácia nevyžiadala konverziu a stav sme riešili mechanicou resutúrou novým staplerom. U jedného

pacienta došlo k jatrogénnej perforácii steny močového mechúra, ktorá bola následne laparoskopicky suturovaná s indikáciou antibiotickej terapie a ponechaním permanentného močového katétru (tabuľka č. 7).

**Tabuľka č. 7:** Peroperačné komplikácie laparoskop. kolektómii, *n* = 350.

| Peroperačná komplikácia                    | počet | % (n = 350) |
|--------------------------------------------|-------|-------------|
| krvácenie z facies pelvica sakrálnéj kosti | 3     | 0,9         |
| jatrogénna lézia močovej rúry              | 2     | 0,6         |
| krvácenie z cievy steny brušnej            | 6     | 1,8         |
| perforácia močového mechúra                | 1     | 0,3         |
| zlyhanie mechanickej sutyry čreva          | 2     | 0,6         |
| Spolu                                      | 14    | 4,2         |

Z chirurgických pooperačných komplikácií sme u 11 pacientov (3,1%) zaznamenali dehiscenciu anastomózy (1-krát po segmentálnej resekcií colon transversum, 1-krát dehiscencia ileotransverzoanastomózy po pravostrannej hemikolektómii, 9-krát dehiscencia koloanálnej anastomózy po nízkej resekcií rektosigmy – mechanicá anastomóza). U 28 pacientov došlo k sekundárnemu hojeniu rany po minilaparotómii a u jedného k sekundárnemu hojeniu sutyry perinea (8,3%). Dvoch pacientov sme reoperovali pre peroperačne nepoznanú nástennú léziu ľavého močovodu a štyroch sme reoperovali pre skorý pooperačný tenkočrevný ileus. U jedného pacienta sme boli donútení vykonať revíziu perinea pre hematóm po abdominoperineálnej amputácii rekta. (tabuľka č. 8)

**Tabuľka č. 8:** Chirurgické skoré pooperačné komplikácie laparoskopickej resekcie, *n* = 350.

| Pooperační komplikace    | n = 350   |
|--------------------------|-----------|
| dehiscencia anastomózy   | 11 (3,1%) |
| infekcia operačnej rany  | 29 (8,3%) |
| nepoznaná lézia močovodu | 2 (0,6%)  |
| tenkočrevný ileus        | 4 (1,1%)  |
| hematóm perinea          | 1 (0,3%)  |
| Spolu                    | 13,4%     |

Piatí pacienti (1,4%) z nášho súboru exitovali do 30. pooperačného dňa. Jeden pacient so známami multiorgánového zlyhania po reoperácii pre dehiscenciu anastomózy po segmentálnej resekcií generalizovaného karcinómu colon transversum. Traja pacienti exitovali so známami kardiopulmonálneho zlyhania a jeden pacient po reoperácii pre masívne difúzne krvácanie z facies pelvica ossis sacri.

## Diskusia:

V súčasnosti je laparoskopická resekcia u pacientov s kolorektálnym karcinómom akceptovaná ako metóda voľby spĺňajúca prísne požiadavky kladené na správne vedený onkochirurgický výkon.

Konverziu laparoskopického výkonu na operáciu otvorenú v tejto práci nezaraďujeme medzi komplikácie, aj keď samozrejme niektoré z vážnych peroperačných komplikácií je nutné ošetriť po bezprostrednej konverzii. Najčastejšou príčinou konverzie ostáva prítomnosť objemných alebo lokálne pokročilých nádorov. Počet konverzií sa vo veľkých publikovaných štúdiách pohybuje v rozmedzí od 5% do 25%. H. Nelson vo svojej štúdií u neselektovanej skupiny pacientov udáva 21% konverzií. U 5% pacientov bolo príčinou konverzie pokročilé nádorové ochorenie, u 3% neprehľadnosť dôležitých anatomických štruktúr, u 3% intraabdominálne adhérie, u 2% nemožnosť dostatočnej mobilizácie hrubého čreva, u 1% nemožnosť dostatočnej onkologickej radikality laparoskopického výkonu, u 1% závažná primorbidita s nutnosťou zrušenia kapnoperitonea a u 1% pacientov boli príčinou konverzie peroperačné komplikácie. U 5% pacientov bola konverzia indikovaná z inej príčiny (4).

Moloo a kol. udávajú v svojej prospektívnej štúdii 377 laparoskopických resekcii kolorektálneho karcinómu konverziu u 12,8% pacientov. Pacienti v skupine s kverziou mali signifikantne vyššiu telesnú hmotnosť (75kg vs. 69kg,  $p = 0,013$ ). U pacientov v štádiu IV ochorenia bola konverzia signifikantne častejšia ako u pacientov v štádiu I – III ochorenia (23,0% vs. 11,2%,  $p = 0,04$ ). Nebol však zaznamenaný signifikantný rozdiel v konverzii u pacientov v štádiu I, II a III (17).

Špecifickou peroperačnou komplikáciou miniinvazívneho prístupu je poranenie ciev a orgánov Veresovou ihlou, trokárom alebo laparoskopickým nástrojom, transekcia močovodu alebo vznik masívneho arteriálneho a venózneho krvácania. Závažnými pooperačnými komplikáciami po laparoskopických resekcijných výkonoch sú, tak ako po otvorenej resekcii, insuficiencia anastomózy, pooperačný ileus, vnútrobrušné a pľúcne infekcie.

V literatúre nie je zaznamenaný signifikantný rozdiel v morbidite u pacientov operovaných laparoskopicky v porovnaní s otvorenou operáciou (5).

Skorá pooperačná morbidita je udávaná od 6,7 do 35% (2, 4, 9, 10, 12, 13, 18, 19, 21, 22).

Peroperačná mortalita, definovaná ako úmrtie do 30. pooperačného dňa, bola v našom súbore 1,4%. V literárnych prameňoch je udávaná od 0 do 6,5% (2, 4, 9, 10, 13, 18, 20, 21, 22).

#### Záver:

V prezentovanom súbore sa celková incidencia peroperačných a skorých pooperačných komplikácii nelíši od údajov uvedených vo svetovej literatúre. Zníženie počtu takýchto komplikácii možno len správnou indikáciou laparoskopie resekcii a precíznou operačnou technikou. Dôležitým ukazovateľom úspešnosti operácie je skúsenosť pracoviska a jednotlivých chirurgov, ako aj ich rozvaha, event. správna a skorá indikácia konverzie.

Laparoskopický výkon je nutné chápať ako pre pacienta šetrný prístup do dutiny brušnej. Takto indikovaný výkon nesmie byť dôvodom k ústupu z nutného rozsahu onkologicky radikálne realizovanej operácie.

#### Literatúra:

- Jacobs, M., Verdeja, J.C., Goldstein, H.S., Minimally invasive colon resection (laparoscopic colectomy). *Surg Laparosc Endosc*, 1991, 1(3), s. 138-143.
- Lacy, A.M., Garcia-Valdecasas, J.C., Delgado, S., Castells, A., Taurá, P., Piqué, J.M., Visa, J., Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomised trial. *Lancet*, 2002, 359, s. 2224 – 2229.
- Hazebroek, E.J., The Color Study Group: COLOR – A randomized clinical trial comparing laparoscopic and open resection for colon cancer. *Surg Endosc*, 2002, 16, s. 949 – 953.
- COST (The Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group), A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med*, 2004, 350, s. 2050 – 2059.
- Laparoscopic Resection of Colonic Cancer, Consensus of the European Association of Endoscopic Surgery (EAES), *Surg Endosc* 2004, 18: 1163-1185.
- The American Society of Colon and Rectal Surgeons: Approved Statement: laparoscopic colectomy for curable cancer. *Surg Endosc*, 2004, 18, s. A1.
- Agachan, F., Joo, J.S., Sher, M., Weiss, E.G., Nogueras, J.J., Wexner, S.D., Laparoscopic colorectal surgery, *Surg Endosc* 1997, 11: 331 – 335.
- Schlachta, C.M., Mamazza, J., Sechadri, P.A., Cadeddu,

M., Gregoire, R., Poulin, E.C., Defining a learning curve for laparoscopic colorectal resection. *Dis Colon Rectum* 2001, 44(2), s. 217 – 222.

- Patankar, S.J., Larach, S.W., Ferrara, A., Williamson, P.R., Gallagher, J.T., DeJesus, S., Narayanan, S., Prospective comparison of laparoscopic vs. open resections for colorectal adenocarcinoma over a ten-year period. *Dis Colon Rectum* 2003, 46 (5), s. 601 – 611.
- Leung, K.L., Kwok, S.P.Y., Lam, S.C.W., Lee, J.F.Y., Ziu, R.Y.C., Ng, S.S.M., Lai, P.B.S., Lau, W.Z., Laparoscopic resection of rectosigmoid carcinoma: prospective randomised trial. *Lancet*, 2004, 363, s. 1187 – 1192.
- Abraham, N.S., Young, J.M., Solomon, M.J., Meta-analysis of short-term outcomes after laparoscopic resection for colorectal surgery. *Br J Surg*, 2004, 91, s. 1111 – 1124.
- Guillou, P.J., Quirke, P., Thorpe, H., Walker, J., Jayne, D.G., Smith, A.M.H., Heath, R.M., Brown, J.M., for the MRC CLASICC trial group, Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*, 2005, 365: 1718 – 1726.
- Dostálík J., Martínek L., Vávra P., Anděl P., Guňková P., Guňka I., Laparoskopická kolorektální chirurgie pro karcinom – zhodnocení vlastního souboru. *Rozhl. Chir.*, 2006, roč. 86, č. 1, s. 35 – 40.
- Becker, H.D., Hohenberger, W., Junginger, T., Schlag, P.M., v preklade Duda, M. a kolektiv, Grada Publishing, a.s., 2005, s. 491, ISBN 80-247-0720-9.
- Dostálík, J. Laparoskopická kolorektální chirurgie. *Presstempus*, 2004, s. 43-46, ISBN 80-903350-3-9.
- International Union Against Cancer (UICC), TNM klasifikace zhoubných novotvarů, Šesté vydání 2002, Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky, Praha, 2004, 65 – 68, ISBN 80-7280-391-3.
- Moloo, H., Mamazza, J., Poulin, E.C., Burpee, S.E., Bendavid, Y., Klein, L., Gregoire, R., Schlachta, C.M., Laparoscopic resections for colorectal cancer. *Surg Endosc*, 2004, 18, s. 732 – 735.
- Champault, G.G., Barrat, Ch., Raselli, R., Elizalde, A., Catheline, J.M., Laparoscopic versus open surgery for colorectal cancer: a prospective clinical trial involving 157 Cases with a mean follow-up of 5 years. *Surg Laparosc Endosc*, 2002, 12(2), s. 88 – 95.
- Schwenk, W., Bohm, B., Müller, J.M., Laparoskopische oder konventionelle kolorektale Resektionen: Beeinflusst die Operationstechnik die postoperative Lebensqualität. *Zentralbl Chir*, 1998, 123, s. 483 – 490.
- Lezoche, E., Feliciotti, F., Paganini, A.M., Guerrieri, M., De Sanctis, A., Minervini, S., Campagnacci, R., Laparoscopic vs open hemicolectomy for colon cancer. *Surg Endosc*, 2002, 16, s. 596 – 602.
- Vávra P., Martínek L., Anděl P., Guňková P., Pelikán A., Guňka I., Richter V., Laparoskopická resekce rekta: módní výstřelek či zlatý standard? *Rozhl. Chir.*, 2006, 85, 1, s. 41 – 44.
- Dostálík J., Martínek L., Vávra P., Anděl P., Gunka I., Gunkova P., Laparoscopic colorectal surgery in obese patients. *Obese Surg*, 2005, 15(9), s. 1328 – 1331.

**Adresa autora:**

**MUDr. Škrovina M.**

**Chirurgické oddělení, Onkocentrum J.G.Mendela**

**Nemocnice**

**Nový Jičín, Česká republika**



## Prof. MUDr. Július Mazuch, DrSc. – jubilujúci

V tomto čase sa dožíva životného jubilea prof. MUDr. Július Mazuch, DrSc., významný predstaviteľ slovenskej chirurgie a dlhoročný člen výboru SCHS a SCCH, prezident Spolku lekárov v Lučenci a v súčasnosti Spolku lekárov v Martine.

Prof. MUDr. Július M a z u c h, DrSc. sa narodil 24.4.1936 v Jelšave. Základné vzdelanie získal v rodisku, v roku 1954 maturoval na I. Slovenskom Gymnáziu v Revúcej s vyznamenaním. Vysokoškolské štúdium absolvoval a promoval v roku 1960 na Lekárskej fakulte UPJŠ v Košiciach s červeným diplomom. Po skončení štúdia začal pracovať od 1.9.1960 do 15.6.1964 ako sekundárny lekár Chirurgického oddelenia OÚNZ Rožňava, v roku 1963 získal atestáciu z chirurgie I.stupňa, od 16.6.1964 do 1.3.1975 pracoval ako odborný asistent Chirurgickej kliniky LF UK v Martine, kde v roku 1966 získal atestáciu z chirurgie II.stupňa, 1973 – obhajoba kandidátskej dizertačnej práce. Následne pracoval od 1.3.1975 do 30.11.2002 ako prednosta chirurgického oddelenia a oddelenia cievnej chirurgie NsP v Lučenci, kde v roku 1981 obhajoval doktorandskú dizertačnú prácu, 1981 – atestácia z hrudnej chirurgie a kardiochirurgie, 1991 – habilitačná práca na docenta z odboru chirurgia a v roku 1998 atestácia z cievnej chirurgie. Od 1.12.2000 doteraz pracuje na I. Chirurgickej klinike JLF UK a MFN v Martine, kde bol v roku 2001 inaugurovaný na profesora z odboru chirurgie.



Je profesorom a doktorom vied v odbore chirurgie. Od roku 1975 do roku 2000 bol vedúcim oddelenia všeobecnej a cievnej chirurgie v Lučenci, a od r. 1998 doteraz krajským odborníkom v Banskobystrickom kraji pre cievnu chirurgiu. V NsP v Lučenci sa pričínili o vznik a rozvoj modernej chirurgie a vznik pododdelenia cievnej chirurgie kde pracoval 25 rokov. Už od roku 1975 rozšíril paletu chirurgických výkonov o rekonštrukčné cievne operácie. Ako prvý na Slovensku vykonal everznú karotickú endarterektómiu. V Lučenci vykonal embolektómiu art. pulmonalis – Trendelenburgova operácia. Rozšíril radikálne výkony na pažeráku, pankrease a celom GIT-e. Významným spôsobom sa pričínili o výstavbu nového chirurgického pavilónu v Lučenci. Bol riešiteľom 3 štátnych výskumných úloh v odbore chirurgie, ktoré úspešne obhájil v IKEM Praha. Súvislú pedagogickú činnosť vykonával 12 rokov (1964-1975) na Lekárskej fakulte UK v Martine ako odborný asistent, kde bol tiež vedúcim študentskej vedeckej činnosti a rezortného výskumu. Od 1.12.2000 doteraz pracuje ako profesor na I. Chirurgickej klinike JLF UK v Martine. Je známy svojou bohatou publikačnou a prednáškovou činnosťou doma i v zahraničí. Celkovo publikoval 211 odbornovo-vedeckých prác, z toho 3 knižné monografie:

1. Plúcna tromboembólia v klinickej praxi. (Osveta Martin, 1978, 310 s.)
2. Varixy dolných končatín v klinickej praxi. (Osveta Martin, 1978, 160 s.)
3. Chirurgické aspekty chronickej venózneho insuficiencie DK. (Osveta Martin, 2006, 200 s.)

Je spoluautorom 5 knižných monografií. Celkove odprednášal 582 odbornovo-vedeckých prednášok na rôznych odbornovo-vedeckých kongresoch domácich, medzinárodných a svetových. Aktívne vystupoval na svetových a medzinárodných chirurgických a angiologických kongresoch v Paríži, Strasbourgu, Budapešti 2x, Montreali, Londýne, Acapulcu (Mexiko), vo Viedni a 2x v Ríme, v New Yorku a Dubrovniku. Je čestným členom Českej flebologickej spoločnosti, čestný člen Českej angiologickej spoločnosti J. E. Purkyně, čestný člen Českej chirurgickej spoločnosti ČLS, čestný člen Slovenskej spoločnosti SLS a čestný člen Slovenskej angiologickej spoločnosti SLS, čestný člen Slovenskej spoločnosti cievnej chirurgie. Je nositeľom Zlatej medaily Slovenskej lekárskej spoločnosti za zásluhy o rozvoj medicíny a lekárskej spoločnosti na Slovensku. 17 rokov vykonával funkciu predsedu Spolku lekárov v Lučenci. Od 1. marca 2003 doteraz vykonáva funkciu predsedu Spolku lekárov SLS v Martine. Zorganizoval 5 celoštátnych kongresov a 4 medzinárodné kongresy cievnej chirurgie: 3 v Lučenci a 1 v Martine. Vydal 5 zborníkov prác z týchto podujatí. Vychoval početnú skupinu kvalifikovaných chirurgov: 25 lekárov s atestáciou z chirurgie I. stupňa, 14 lekárov atestácia II. stupňa z chirurgie, 8 lekárov nadstavbová atestácia (3 traumatológia, 4 cievna chirurgia, 1 onkochirurgia).

Je členom 10 medzinárodných a 6 domácich odborných lekárskeho a chirurgických spoločností. Zároveň je členom výboru Slovenskej chirurgickej spoločnosti SLS, angiologickej spoločnosti SLS a člen výboru Slovenskej spoločnosti cievnej chirurgie SLS a jej podpredsedom.

Zaslúžil sa o rozvoj chirurgie a angiochirurgie v regióne Novohradu a tiež na Slovensku. **Ako prvý v Československu aplikoval lokálnu trombolýzu do kmeňa art. pulmonalis v liečbe masívnej pľúcnej embólie v r. 1971 a bol členom operačného tímu, ktorý vykonal v Československu prvú úspešnú embolektómiu art. pulmonalis r. 1968 v Martine pre masívnu pulmonálnu embóliu.** Absolvoval 7 zahraničných študijných pobytov na chirurgických klinikách v Budapešti, Paríži a Dijone.

Od 1.12.2000 je stále zamestnaný ako univerzitný profesor z odboru chirurgie na JLF UK v Martine na pracovisku: I. Chirurgická klinika JLF UK a MFN, ul. Kollárova 2, 036 59 Martin, kde mimo klinickej a pedagogickej činnosti má na starosti vedu a výskum. Zaujímavá oblasť chirurgie, ktorej venoval aj svoju publikačnú činnosť: cievna chirurgia, všeobecná chirurgia, chirurgia chronickej venózneho insuficiencie, tromboembolická choroba venózneho pôvodu, pulmonálne embolektómie, chirurgia pažeráka (oesophagektómie), chirurgia - hepatobiliárna transduodenálna papilosfinkterotómia, resekcie pečene - hemihepatektómie, duodenopankreatektómie , chirurgia kolonu a rekta. Miniinvazívna chirurgia, thorakoskopická chirurgia. Má patentovanú kuželovitú papilosfinkterotomickú sondu uľahčujúcu transduodenálnu papilosfinkterotómiu a papiloplastiku.

Je ženatý, má dve deti: MUDr. Tatiana Mazuchová-Pavlusová, vedúca Kožného oddelenia NsP Lučenec a Ing. Anna Mazuchová, t.č. Ženevská Univerzita, Švajčiarsko. Veľkým potešením sú pre neho dve vnúčatá s ktorými trávi časť voľného času, lebo i naďalej aktívne pracuje.

Po stránke osobnosti je náš jubilant veľmi priateľský, mimoriadne citlivý človek, ktorý miluje život, svoju rodinu, svoju prácu. Vie sa tešiť zo života v kruhu dobrých priateľov, z príjemnej zábavy, z rôznych spoločenských a športových lyžiarskych aktivít, kde dominuje láska k fotografovaniu a ku horám. Jeho vitalita, bezprostrednosť, skromnosť, pohostinnosť a nezdolná vytrvalosť dodáva jeho osobnosti zvláštnu charizmu.

Prof. MUDr. Július Mazuch, DrSc. je významnou osobnosťou slovenského chirurgického diania a k jeho životnému jubileu – k 70. narodeninám mu spoločne želáme pevné zdravie a veľa úspechov do ďalších rokov jeho plodnej chirurgickej práce.

**Doc. MUDr. Dušan Mištuna, PhD.**  
**m.prof., prednosta I. chirurgickej kliniky JLF UK MFN, Martin**  
**Prof. MUDr. Peter Kothaj, CSc.**  
**Prednosta Chirurgickej kliniky NsP FDR, Banská Bystrica**