

ZE ZAHRANIČNÍHO TISKU

Vytříbení multimodální léčby nádorů konečnicku

V roce 1990 vydal National Institute of Health v USA konsenzus uzavírající: „Kombinovaná pooperační chemoterapie a radioterapie zlepší lokální kontrolu a přežívání u pacientů s nádorem ve stadiu II a III.“ V té době byla všeobecně akceptovanou léčbou resekce střeva následovaná adjuvantní radioterapií (v dávce 45–55 Gy) a chemoterapií, pokud byla peroperačně prokázána transmurální invaze tumoru nebo pozitivita lymfatických uzlin. Tento konsenzus zavedl multimodální přístup jako standardní léčbu. Pozdější výsledky randomizovaných, kontrolovaných studií však tento přístup zpochybnily. Byly diskutovány otázky účinnosti radioterapie, pokud operace byla optimální, dávky ozáření (25 Gy proti 50,4 Gy), načasování radioterapie (předoperačně nebo pooperačně?) a účinnosti radioterapie v kombinaci s chemoterapií ve srovnání pouze s chemoterapií. Současný trend směřuje k vytříbení všech uvedených terapeutických přístupů, tedy ke zlepšení operačních metod a k optimalizaci radioterapie a chemoterapie.

Chirurgická technika významně ovlivňuje výsledek léčby, zejména pravděpodobnost lokální rekurence. Prognostická důležitost operatérovy techniky byla rozpoznána před několika lety a byly učiněny kroky k jejímu zlepšení a standardizaci. Například v Německu zavedení speciální techniky, totální mezorektální excize, redukovalo počet místních recidiv z 39 na 10 %. Totální mezorektální excize byla vyvinuta poté, co bylo prokázáno, že nádorová depozita se často nacházejí v lymfovaskulární tkáni obklopující rektum (tzv. mezorektum) a pokud jsou ponechány na místě, stávají se zdrojem lokální recidivy. Použití této techniky zpochybňuje potřebu adjuvantní radioterapie. Výsledky některých studií ale prokázaly prospěšnost radioterapie také u nemocných po mezorektální excizi. Zřejmě ne všechny případy lokální rekurence onemocnění lze připsat suboptimální chirurgické technice. Otázka adjuvantní radioterapie tak zůstává nadále otevřená.

Přes prokázanou účinnost krátkodobého pětidenního předoperačního ozáření 25 Gy (švédská studie) trendem v USA nadále zůstává pětidenní předoperační ozáření 50,4 Gy spolu s chemoterapií. Teoretickou výhodou dlouhodobého předoperačního ozáření 50,4 Gy je výraznější svraštění tumoru, než lze dosáhnout krátkodobým ozařováním. Tento postup ale může vést k větším pooperačním nebo dlouhodobým komplikacím.

Předoperační i pooperační léčba jsou efektivní a každá má své teoretické výhody. Zatím se ale nepodařilo určit, který z postupů je účinnější. Pooperační léčba se užívá u nemocných s patologicky potvrzeným vysoce rizikovým nádorem (transmurální invaze nebo postižení lymfatických uzlin). Předoperační léčba je podávána nemocným bez známek vzdálených metastáz. Zatím neexistují údaje o delším přežívání podáním jedné nebo druhé léčby. Až výsledky dalších klinických studií snad odpoví na otázky kdy a komu podat adjuvantní radioterapii. Do té doby musí lékaři vybrat rozumný léčebný postup podle dostupných klinických údajů a měli

by se vyhnout přílišné léčbě, která neprodlužuje přežívání nemocných. Předoperační adjuvantní radioterapie je oprávněná u pacientů s prokázaným rozsáhlým lokálním postižením nebo s postižením lymfatických uzlin. Pro nemocné v počátečním stadiu onemocnění se zdá nejvhodnější následující postup: nejdříve operace a adjuvantní radioterapii rezervovat pouze pro případy s potvrzenou transmurální invazí tumoru nebo při postižení regionálních lymfatických uzlin.

Nelson H, NEJM 2001; 345: 690–692

MUDr. Dalibor Musil, Ph.D.

Patogeneze vazodilatačního šoku

Nejčastější příčinou vazodilatačního šoku je sepsa. Hypotenze zde vzniká v důsledku selhání schopnosti hladkých svalů kontrahovat se. Vazodilatační šok je charakterizován nejenom hypotenzí v důsledku periferní vazodilatace, ale také nedostatečnou odpovědí na léčbu vazopresory. Jinými příčinami vazodilatačního šoku jsou intoxikace dusíkem a oxidem uhelnatým. Kromě toho může být vazodilatační šok konečným stadiem těžkého šoku z jiných příčin (hemoragický, hypovolemický nebo kardiogenní šok).

U všech forem vazodilatačního šoku jsou hladiny plazmatických katecholaminů výrazně zvýšené a je aktivovaný systém renin-angiotenzin. Vazodilatace a hypotenze tedy vznikají jako následek selhání kontrakce hladkých svalů v cévách. Vlastní příčina tohoto selhání zatím nebyla beze zbytku objasněna. U všech typů vazodilatačního šoku zřejmě existují společné mechanismy odpovědné za vazodilataci a rezistenci k vazopresorickým lékům. Doposud byl prokázán podíl třech mechanismů: aktivace ATP-senzitivních draslíkových kanálů v hladké svalovině cév (K-ATP kanály), aktivace induktivní formy syntetázy oxidu dusného a deficit hormonu vazopresinu.

Adekvátní vazokonstrikce vyžaduje, aby se hormonální nebo neuronální ligandy (např. angiotenzin II a noradrenalin) navázaly na receptory na povrchu buňky hladkého svalu v cévě a cestou druhého posla tyto buňky aktivovaly. Během této aktivace se prudce zvýší cytoplazmatická koncentrace vápníku, který se sem dostane jednak z intracelulárních zásob a jednak z extracelulárního prostoru přes napěťové (voltážní) vápníkové kanály. Při své vysoké cytoplazmatické koncentraci vytváří vápník komplex s kalmulinem, který aktivuje kinázu fosforylující regulační lehký řetězec myozinu. Fosforylace myozinu umožňuje aktivaci myozinové ATP-ázy aktinem, vytvoření myozinových můstků přes aktin a svalovou kontrakci. Vazodilatační látky (např. atriální natriuretický peptid a oxid dusnatý) aktivují kinázu defosforylující myozin a brání tak svalové kontrakci. Otevření K-ATP kanálů vede k přesunu draslíku do buněk, čímž se buněčná membrána hyperpolarizuje a brání vstupu vápníku do buněk. K-ATP kanály jsou fyziologicky aktivovány snížením buněčné koncentrace ATP a zvýšením koncentrace vodíkových iontů a laktátu v buňkách. Tímto mechanismem je buněčný metabolismus spojený s cévním tonusem a krevním tokem.

Za normálních klidových podmínek jsou K-ATP kanály uzavřené. Pokud se zvýší tkáňový metabolismus nebo dojde ke tkáňové hypoxii, vede aktivace těchto kanálů k vazodilataci. Aktivace K-ATP kanálů v arteriolách je hlavní mechanismus odpovědný za vazodilataci a hypotenzi při vazodilatačním šoku. Podání sulfonylurey, inhibitoru K-ATP kanálů, zvýší arteriální tlak a cévní rezistenci u vazodilatačního šoku v důsledku hypoxie. Lze shrnout, že stavy zhoršující přísun kyslíku do tkání, které vedou k laktátové acidóze, pravděpodobně aktivují K-ATP kanály v hladkých svaslech cév a vyvolávají vazodilatační šok.

Zvýšená tvorba oxidu dusnatého přispívá k hypotenzii a rezistenci na vazodilatační léky. Krátce po objevení oxidu dusnatého byly prokázány jeho zvýšené plazmatické koncentrace u pacientů v septickém šoku. Zvýšená produkce oxidu dusnatého probíhá v mnoha typech buněk, například v buňkách hladké svaloviny a v endoteliálních buňkách. Zvýšená produkce oxidu dusnatého je jednou z hlavních příčin hypotenze a vazodilatace objevující se při septickém šoku a v pozdní fázi hemoragického šoku. I když může oxid dusnatý v průběhu šoku působit různými mechanismy, je rezistence na vazopresorické látky alespoň částečně vyvolána aktivací draslíkových kanálů a hyperpolarizací membrány buněk hladkého svalu.

Uchování vody v těle je hlavním úkolem vazopresinu, hormonu, jehož produkce je osmoticky kontrolována, a který reguluje permeabilitu sběrných ledvinových kanálků pro vodu. Normálně má vazopresin jenom minimální podíl na regulaci arteriálního krevního tlaku, ale v odpovědi na hypotenzi (hemoragie, sepsa atd.) je uvolňován neurohypofýzou a jeho plazmatická koncentrace prudce stoupá. V iniciačních fázích hemoragického nebo septického šoku se vazopresin podílí na udržování arteriálního krevního tlaku. S progresí šokového stavu se počáteční vysoké plazmatické koncentrace vazopresinu postupně snižují a v konečných fázích šoku jsou nepřiměřeně nízké. Přesný mechanismus odpovědný za tyto nízké koncentrace zůstává nejasný, ale již víme, že po dlouhodobé osmotické stimulaci dochází k vyčerpání zásob vazopresinu v neurohypofýze.

Kombinace neadekvátně nízkých plazmatických koncentrací vazopresinu a výrazné vazopresorické odpovědi na podání exogenního vazopresinu v dávkách, které vedou k fyziologické plazmatické hladině tohoto hormonu, ukazují na to, že deficit vazopresinu se výrazně podílí na hypotenzii a vazodilataci během vazodilatačního šoku. Hladiny noradrenalinu a angiotenzinu II jsou během vazodilatačního šoku zvýšeny a cévy na tyto ligandy nereagují, zřejmě v důsledku aktivace K-ATP kanálů v hladkých svaslech. Naproti tomu plazmatické koncentrace vazopresinu jsou příliš nízké na to, aby jakkoliv stimulovaly efektivní konstrikci arteriol, pravděpodobně při vyčerpání zásob tohoto hormonu v neurohypofýze.

Landry DW, Oliver JA, NEJM 2001; 345: 588-595.

MUDr. Dalibor Musil, Ph.D.

ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome), mechanická ventilace a poloha na břiše

ARDS je devastující, často fatální, zánětlivý stav, postihující ve světě více než milion lidí ročně. Společným

jmenovatelem u všech pacientů s ARDS je hypoxemie. Ke zlepšení oxygenace arteriální krve a ke snížení námahy dýchacích svalů vyžadují všichni postižení mechanickou ventilací. Paradoxně se velký důraz kladený na přísun kyslíku a normalizaci krevních plynů podílí na vysoké mortalitě, protože pacienti jsou mechanicky ventilováni velkými dechovými objemy. Před 20 lety se při mechanické ventilaci pacienta s ARDS používaly dechové objemy 15–20 ml/kg tělesné hmotnosti k dosažení normálních hodnot parciálních tlaků kyslíku a oxidu uhličitého.

Experimentální data však prokázala, že ventilační strategie příliš rozpínající některé části plic může vést k jejich ventilačnímu poškození a nemocní s ARDS jsou k tomuto poškození velice náchylní. Klinické působení ventilačního poškození plic může zasahovat i mimo plic. Většina nemocných s ARDS umírá na multiorgánové selhání. Mechanismus vedoucí k tomuto selhání je zřejmě multifaktoriální, ale existují důkazy, že poškození plic vlivem mechanické ventilace je příčinou uvolnění různých mediátorů, mezi nimi také prozánětlivých cytokinů. Tyto mediátory spolu s endotoxinem nebo bakteriemi mohou prostupovat do cirkulace a vyvolávat poruchy funkce různých orgánů a v konečném důsledku multiorgánové selhání. Jinými slovy, příčinou smrti nemocných s ARDS může být nikoliv hypoxemie, ale poškození plic umělou ventilací. Snížením dechového objemu z 12 ml na 6 ml/kg tělesné hmotnosti poklesla mortalita mezi pacienty s ARDS o 22 %.

Jak ale může lékař zlepšit oxygenaci nemocného s ARDS a přitom omezit ventilací navozené plicní poškození? Populární metodou je uložit nemocného na břicho. Tato poloha zlepšuje okysličení arteriální krve asi u 70 % pacientů s ARDS a současně omezuje možnost mechanického poškození plic. Italská studie srovnávající pacienty s ARDS ležící na zádech s těmi, kteří leželi na břiše, nezjistila signifikantní rozdíl v mortalitě, ale ve skupině nemocných ležících na břiše prokázala signifikantně vyšší parciální tlaky kyslíku v arteriální krvi.

Proč ale nebyl mezi oběma skupinami zjištěn také rozdíl v mortalitě? Jedním z vysvětlení je, že poloha na břiše ve skutečnosti neomezuje možnost ventilačního poškození plic, ale existuje i řada dalších vysvětlení. Ve studii sledovaných 300 pacientů je poněkud malý soubor. Kromě toho byli nemocní umísťováni do polohy na břiše pouze po dobu sedmi hodin denně, většinu času (70 %) tedy leželi v pozici, která během umělé ventilace umožňovala mechanické poškození plic. Navíc autoři studie omezili používání polohy na břiše na pouhých 10 dní, což je příliš krátká doba, aby se projevil významnější dlouhodobý efekt. Nicméně autoři poukazují na určitý trend ke snižování mortality u pacientů v poloze na břiše, objevující se asi po 10 dnech.

U většiny těžce nemocných pacientů, pokud neexistují závažnější kontraindikace, je prospěšná ventilace malými dechovými objemy, pokud možno v poloze na břiše. Velké komplikace, jak ukázala jmenovaná studie, jsou vzácné a existuje sice omezený, ale přece jenom určitý důkaz o snižování mortality. Pro standardní zavedení této polohy do

každodenní praxe na jednotkách intenzivní péče o kriticky nemocné jsou však potřebné další studie, které by ověřily, že poloha na břiše bude mít pozitivní efekt také při dlouhodobém použití u nejtěžších případů ARDS.

Slutsky AS, NEJM 2001; 345: 610–612

MUDr. Dalibor Musil, Ph.D.

Mortalita nemocných přijatých k hospitalizaci přes víkend ve srovnání s pacienty přijatými během týdne

O víkendu slouží v nemocnici ve srovnání s všedními dny mnohem méně zdravotnického personálu. Fungování nemocnice je proto méně efektivní. Novorozenecká mortalita je u dětí narozených o víkendu mírně vyšší ve srovnání s dětmi narozenými během týdne. Také nedostatečná léčba akutního infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody a předávkování léky jsou o víkendu častější.

Studie analyzovala údaje o akutních příjmech v Ontáriu (Kanada) mezi lety 1988 a 1997 (celkem 3 789 917 příjmů). Byla srovnávána nemocniční mortalita mezi pacienty přijatými o víkendu s mortalitou nemocných přijatých během týdne na tři vybraná onemocnění: rupturu aneuryzmatu abdominální aorty (5 454 příjmů), akutní epiglottitidy (1 139) a plicní embolii (11 686) a na tři kontrolní onemocnění: akutní infarkt myokardu (160 220), krvácení do mozku (10 987) a frakturu krčku stehenní kosti (59 670). Mortalita byla sledována také u 100 dalších onemocnění, která byla nejčastější příčinou smrti (1 820 885 příjmů).

Víkendové příjmy byly spojeny s významně vyšší mortalitou ve srovnání s příjmy během týdne u ruptury ane-

uryzmatu břišní aorty (42 % proti 36 %), akutní epiglottitidy (1,7 % proti 0,3 %) a plicní embolie (13 % proti 11 %). Rozdíly v mortalitě u těchto tří onemocnění přetrvávaly i po korekci na věk, pohlaví a přidružená onemocnění. U třech kontrolních chorob nebyly zjištěny rozdíly u víkendových a týdenních příjmů. Víkendové příjmy byly spojeny se signifikantně vyšší mortalitou také u 23 ze 100 dalších sledovaných diagnóz, které figurovaly jako nejčastější příčina úmrtí.

Ze studie vyplývá, že pacienti s některými závažnými diagnózami mají větší pravděpodobnost, že nepřežijí, pokud jsou přijati k hospitalizaci o víkendu. Jsou pacienti přijati v sobotu a neděli více nemocní než pacienti přijati přes týden? Výsledky stratifikované analýzy nic takové nepotvrdily. Kromě toho byly ze studie vyloučeny plánované příjmy a autonehody či poranění střelnou zbraní, kde jde většinou o vážná poranění, která se objevují častěji o víkendu. Nelze však vyloučit, že pacienti přijímaní přes víkend jsou více nemocní než ti přijímaní během týdne.

Vyšší víkendová mortalita však může mít několik dalších možných vysvětlení. O víkendu v nemocnici pracuje méně lidí. Ti, kteří zde slouží, jsou většinou mladší a méně zkušení a erudovaní, kromě toho víkendová služba často ošetřuje nemocné, se kterými běžně nepřichází do kontaktu. Také dohled je o volných dnech menší a odpovědní pracovníci dohlíží na větší počet lidí a na podřízené, které dobře neznají.

Bell CM, Redelmeier DA, NEJM 2001; 345: 663–668.

MUDr. Dalibor Musil, Ph.D.