

Z LITERATURY

Paradox obezity

Obezita je spojována s vyššími riziky mnoha onemocnění a předčasných úmrtí, zejména pak s riziky kardiovaskulárními. Ke zcela opačným závěrům však došli kliničtí pracovníci v Yale New Haven Hospital (Connecticut), jejichž sledování prokázalo, že obézní pacienti se srdečním selháním mají paradoxně lepší naději na přežití než pacienti s normálním a nižším BMI.

J. P. Curtis se spolupraovníky sledoval vztahy mezi vyústěním klinického stavu a BMI u ambulantních nemocných se stabilizovaným srdečním selháním a analyzoval výsledky celkem 7767 nemocných. Podle hodnot BMI (váha v kg dělená druhou mocninou výšky v cm) byli pacienti rozděleni do čtyř skupin: podvyživení (BMI < 18,5), nemocní se zdravou hmotností (BMI 18,5–24,9), pacienti s nadváhou (BMI 25,0–29,9) a obézní BMI ≥ 30,0. Riziko pojmí se ke každé skupině bylo vypočítáno Coxovým proporcionálním modelem rizika za dobu průměrného sledování 37 měsíců.

Hrubá míra mortality klesala téměř lineárně ve vztahu k BMI, a to ze 45,0 % u podvyživených ke 228,4 % u obézních (p pro trend < 0,001). Po multivariační úpravě měli obézní pacienti i pacienti s nadváhou nižší rizika úmrtí (relativní riziko = 0,88; 95 % interval spolehlivosti 0,80–0,96) oproti nemocným s normálním BMI (referenční skupina). Podvyživení pacienti se stabilizovaným srdečním selháním měli naopak vyšší riziko úmrtí než pacienti s normální hmotností (RR = 1,21; 95 % IS 0,95–1,53).

Autoři soudí, že mechanismy tohoto „paradoxu obezity“ je třeba nejprve objasnit, než bude možné z něj dělat jakékoli klinické závěry a doporučení. Jedním z možných vysvětlení totiž může být i skutečnost, že obézní pacienti pro výraznější subjektivní obtíže navštíví lékaře dříve a mají tak ve srovnání s ostatními časnější péči.

Zdroj: Curtis JP, Jared G, Selter MD, et. al.: Body Mass Index and outcome in patients with heart failure. *Arch Intern Med.* 2005; 165 (1): 55–61.

-rh-

Vliv eradikace *H. pylori* na vznik refluxní choroby jícnu

Randomizovaná dvojitě slepá studie

MARTÍNEK J.¹, ŠPIČÁK J.¹, BENEŠ M.¹, ZAVORAL M.², LUKÁŠ M.³, MANDYS V.⁴, KOCNA P.⁵, KYKAL J.⁶

¹Klinika hepatogastroenterologie, IKEM, Praha, přednosta doc. MUDr. J. Špičák, CSc.

²II. interní oddělení ÚVN

a Subkatedra gastroenterologie IPVZ, Praha, přednosta doc. MUDr. M. Zavoral, PhD.

³Gastrocentrum, IV. interní klinika VFN, Praha, přednosta doc. MUDr. A. Žák, DrSc.

⁴Ústav patologie III. LF UK a FN KV, Praha, přednosta prof. MUDr. V. Mandys, DrSc.

⁵Ústav klinické biochemie VFN a I. LF UK, Praha, přednosta prof. MUDr. T. Zima, DrSc.

⁶Interní oddělení Nemocnice Říčany, primář MUDr. J. Kykal

SOUHRN

Úvod a cíl: Některé údaje považují eradikaci infekce *Helicobacter pylori* za rizikový faktor vzniku refluxní choroby jícnu (RCHJ), jiné údaje tuto možnost nepotvrzují. Cílem randomizované, dvojitě slepé studie bylo zjistit, zda eradikace infekce takové riziko představuje.

Metodika: Z 126 vyšetřovaných pacientů bylo randomizováno 40 pacientů s funkční dyspepsií. Dvacet pacientů bylo randomizováno do skupiny eradikační a 20 pacientů do skupiny s placebem. Skupina eradikační byla léčena trojkombinací omeprazol, amoxicilin a klaritromycin po dobu 7 dní. Skupina s placebem byla léčena omeprazolem s placebem namísto antibiotik. Všichni pacienti byli sledováni po dobu 12 měsíců. Hlavním sledovaným bodem byl vznik RCHJ (refluxní ezofagitida a/nebo soustavná refluxní symptomatologie).

Výsledky: Studii dokončilo 38 pacientů (19 v obou skupinách). Vznik RCHJ byl pozorován pouze u 1 pacientky ve skupině s placebem. Léčba vedla ke zlepšení dyspeptických příznaků u 79 % pacientů ve skupině eradikační a u 58 % pacientů ve skupině léčené omeprazolem (p<0,05). Úspěšné eradikace bylo dosaženo u 89,5 % pacientů ve skupině s antibiotiky. Potvrdili jsme spolehlivost detekce antigenu *H. pylori* ve stolici k detekci úspěšné eradikace. U pacientů s negativním rychlým ureázovým testem jsme pozorovali 18 % falešnou negativitu.

Závěr: 1. S rezervou malého počtu zařazených pacientů jsme nepozorovali zvýšené riziko vzniku RCHJ po eradikaci infekce *H. pylori* u pacientů s funkční dyspepsií. 2. Účinnost eradikační trojkombinace byla téměř devadesátiprocentní. 3. Jak eradikace infekce, tak krátkodobá léčba omeprazolem vedla ke zmírnění nebo vymizení příznaků u více než poloviny pacientů. 4. Samotný rychlý ureázový test není vhodný k diagnostice infekce *H. pylori* vzhledem k vysokému riziku falešně negativních výsledků.

Klíčová slova: *Helicobacter pylori* – refluxní choroba jícnu – eradikace.

SUMMARY

Martínek J., Špičák J., Beneš M., Zavoral M., Lukáš M., Mandys V., Kocna P., Kykal J.: Effect of eradicating *H. pylori* on the appearance of esophageal reflux disease: Randomized double blind study

Background and aims: Eradication of *H. pylori* may provoke gastroesophageal reflux disease (GERD) but many studies don't support this hypothesis. The aim of our randomized, double blind study was to find out whether the eradication of the infection is a risk factor for the development of GERD.

Methods: One hundred and twenty-six patients with functional dyspepsia participated at screening and 40 patients were randomized. All were infected by *H. pylori*. Twenty patients received the eradication treatment (omeprazol, amoxicillin and clarithromycin for 7 days) and 20 patients received placebo instead of antibiotics. The follow-up was 12 months. The main endpoint was the development of GERD defined as reflux esophagitis and/or typical reflux symptoms.

Results: The follow-up was completed in 38 patients (19 in each group). *De novo* GERD was observed in 1 patient (in the placebo group). Dyspeptic symptoms significantly improved in 79% of patients in the eradication group and in 58% patients in the placebo group (p<0.05). Successful eradication was achieved in 89.5% of patients. We confirmed the reliability of stool antigen test for the detection of *H. pylori*. The RUT

was false negative in 18% of patients.

Conclusions: 1. Keeping in mind the small number of randomized patients, we did not observe a higher risk of development of GERD following eradication of *H. pylori* infection. 2. The efficacy of eradication regimen with omeprazole + 2 antibiotics was very high. 3. Both the eradication and short – term course of acid suppressive therapy are effective for the treatment of functional dyspepsia. 4. RUT alone is not appropriate to make a diagnosis of *H. pylori* infection.

Key words: *Helicobacter pylori* – gastroesophageal – reflux disease – eradication.

Prakt. Lék., 2005, 85, No. 3, p. 133–138.

Refluxní choroba jícnu je onemocněním v populaci velmi častým a jeho incidence i prevalence se zvyšuje. Údaje z USA a západní Evropy ukazují zrcadlově opačné trendy - pokles výskytu vředové choroby, infekce *Helicobacter pylori* a adenokarcinomu žaludku na straně jedné a vzestup incidence i prevalence refluxní choroby jícnu (RCHJ) včetně komplikací na straně druhé (1). Tyto opačné trendy vedly spolu s dalšími údaji k hypotéze, že pokles výskytu infekce *H. pylori* může být příčinou vzestupu RCHJ.

V písemnictví můžeme nalézt jednak údaje, které uvedenou hypotézu podporují, ale i údaje, které hovoří proti. Mezi ty první patří např. epidemiologické studie, které prokázaly nižší výskyt *H. pylori* u jedinců s RCHJ oproti jedincům bez RCHJ (2, 3). Některé studie prokázaly snižující se výskyt cytotoxických *cagA*+ kmenů *H. pylori* paralelně se vzrůstající tíží RCHJ. Tímto kmenem bylo infikováno pouze 13 % pacientů s Barrettovým jícnem a 0 % pacientů s adenokarcinomem, signifikantně méně ve srovnání s pacienty s nekomplikovanou ezofagitidou nebo bez RCHJ (4). Argumentem podporujícím výše uvedenou hypotézu je také *de novo* vznik refluxní ezofagitidy po eradikaci bakterie (5–7) u pacientů s vředovou chorobou.

Na druhé straně jiné epidemiologické studie neprokázaly rozdílný výskyt infekce u pacientů s RCHJ a kontrol (8). Kva-

litně provedená retrospektivní analýza velké randomizované studie, která vyšetřovala účinnost různých léčebných kombinací k eradikaci *H. pylori*, nezjistila zvýšený výskyt refluxní symptomatologie u pacientů po úspěšné eradikaci (9). Jiné studie neprokázaly zhoršení refluxní ezofagitidy nebo vyšší reflux kyseliny do jícnu po eradikaci bakterie u osob s již existující RCHJ (10, 11).

Odpověď na otázku, zda eradikace infekce *H. pylori* vede u některých pacientů ke vzniku RCHJ (včetně komplikací), je důležité znát zvláště dnes, kdy nejsou jednoznačné indikace k eradikaci. Jedna skupina lékařů prosazuje eradikaci jen v indikovaných případech (včetně většiny českých gastroenterologů), jiní prosazují eradikaci u všech pozitivních pacientů. Fixa et al., ale i jiní autoři v dalších studiích prokázali, že infekce *H. pylori* není příčinou dyspeptických příznaků u většiny pacientů a samostatnou eradikaci proto dyspeptické příznaky většinou příliš neovlivníme (12, 13). Naproti tomu je možné porozumět snaze o co nejširší indikaci eradikace vzhledem k potenciálnímu riziku vzniku karcinomu žaludku u infikovaných jedinců (14). Je jisté, že takový přístup k eradikaci může teoreticky snížit výskyt karcinomu žaludku, avšak zároveň, mimo ekonomické důsledky, může zvýšit rezistenci na antibiotika běžně užívaná k léčbě např. komunitních pneumonií.

Lze tedy konstatovat, že vzájemný

vztah eradikace *H. pylori* a vzniku RCHJ není v současnosti jednoznačně vyřešen. Existují údaje, které podporují hypotézu ochrany infikovaných jedinců před vznikem RCHJ a vyšší riziko jejího vzniku po eradikaci. Jiné údaje tuto hypotézu nepotvrzují. Jedině randomizovaná studie může jednoznačně uvedené vztahy blíže objasnit.

Cílem předložené práce bylo provedení randomizované, placebem kontrolované klinické studie sledující jako primární sledovanou veličinu vznik RCHJ po eradikaci *H. pylori* u pacientů s funkční dyspepsií. Cílem bylo testovat hypotézu, zda eradikace *H. pylori* zvyšuje (či nezvyšuje) riziko vzniku RCHJ.

Soubor pacientů a metodika

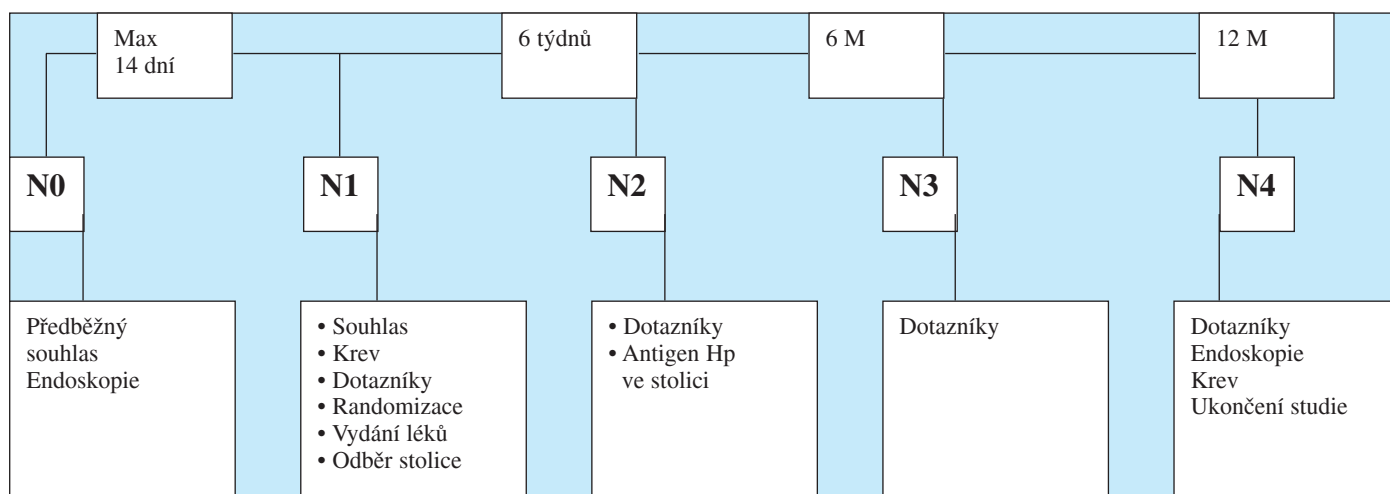
Pacienti

Účast ve studii byla nabídnuta všem pacientům v rozmezí 18–75 let s funkční dyspepsií horního typu (definovanou podle tzv. římských kritérií; 15), kteří byli odesláni k endoskopickému vyšetření a kteří byli infikováni *H. pylori*. Pacienti byli zařazováni od září 2002 do prosince 2003. Nikdo z nich neměl organické onemocnění jícnu, žaludku a dvanáctníku ani jiné závažné onemocnění. Všichni pacienti navíc podstoupili základní laboratorní vyšetření a ultrazvuk břicha k vyloučení eventuálního organického onemocnění.

Pozitivita infekce musela být potvrzena alespoň dvěma metodami (CLO test a histologie nebo histologie a dechový test, viz dále). Nikdo z potenciálních účastníků neměl refluxní ezofagitidu ani její komplikace a zároveň netrpěl soustavnou refluxní symptomatologií.

U všech vhodných pacientů, kteří podepsali předběžný souhlas s odběrem biopsií podle protokolu, jsme testovali přítomnost infekce *H. pylori* (CLO test a histologie, ev. dechový test). Všem pozí-

OBR. 1. Protokol studie



tivním jsme pak nabídli účast ve studii, neinfikovaní pacienti byli léčeni symptomaticky.

Všichni účastníci studie podepsali před zařazením informovaný souhlas. Do studie nebyli zařazeni pacienti s peptickým vředem v anamnéze, s pokusy o eradikační léčbu v minulosti, s operací žaludku nebo po fundopliciaci a s alergií na používané léky. Během 4 týdnů předcházející začátku studie nesměli být zařazeni pacienti léčení inhibitory protonové pumpy, antagonisty H_2 -receptorů a nesteroidními antirevmatiky. Pacientky nesměly být těhotné a ženy ve fertilním věku musely používat antikoncepci po celou dobu studie.

Protokol (obr. 1)

Šlo o randomizovanou, dvojitě slepou studii. Infikovaní pacienti, kteří podepsali informovaný souhlas, byli náhodně řazeni během první návštěvy (N1) buď do skupiny „eradikační“ (s antibiotiky, skupina A), nebo do skupiny s placebem (skupina B). Skupina A byla léčena (od následujícího dne po podepsání informovaného souhlasu) trojkombinací omeprazol 2x20 mg, amoxicilin 2x1 g a klaritromycin 2x0,5 g po dobu 7 dnů. Skupina B měla místo obou antibiotik identické placebo, pacienti v této skupině byli tudíž léčeni jen omeprazolem. Všechny léky i placebo vyrobila firma Zentiva, jako omeprazol byl použit preparát Helicid.

Během návštěvy N1 se odebrala krev (k vyšetření hladiny gastrinu, vzhledem k výsledkům jsme hodnoty dále neuváděli), odebral se vzorek stolice (ke stanovení antigenu *H. pylori* ve stolici), vyplnily se všechny dotazníky a byly vydány léky. Mezi endoskopickým vyšetřením a návštěvou N1 uběhlo maximálně 14 dní.

Po návštěvě N1 byli pacienti léčeni po dobu jednoho týdne a k další návštěvě byli pozváni za 6 týdnů (N2), kdy se vyplnily dotazníky a odebral se vzorek stolice, opět k vyšetření antigenu *H. pylori* ve stolici. Další návštěva proběhla za 6 měsíců po zařazení do studie (N3) a pacienti zde vyplnili dotazníky. Závěrečná návštěva se uskutečnila 12 měsíců po zařazení do studie (N4). U návštěvy N2 byla tolerance ± 14 dní, u ostatních návštěv ± 30 dní.

Při návštěvě N4 byli pacienti vyšetřeni endoskopicky, byla odebrána krev ke stanovení hladiny gastrinu a byly vyplněny dotazníky. V případě nutnosti se pacienti mohli dostavit k mimořádné návštěvě.

Hlavní sledovanou veličinou byl vznik RCHJ, která byla definována jako vznik ezofagitidy při endoskopickém vyšetření a/nebo rozvoj soustavné typické refluxní symptomatologie (pyróza a regurgitace po dobu více než 14 dní). Při dosažení hlavní sledované veličiny byl pacient nadále ze

studie vyřazen a adekvátně léčen. Při předčasném ukončení studie byla provedena vyšetření stejná jako při návštěvě N4. Během studie pacienti nesměli užívat inhibitory protonové pumpy, antagonisty H_2 -receptorů a antacida (ojedinělé použití posledních dvou skupin léků on-demand, nepřesahující 3 dny, bylo povoleno).

Protokol studie byl schválen etickým komisem spolupracujících institucí a studie byla prováděna v soulase s Helsinskou deklarací a s pravidly Správné klinické praxe.

Endoskopické vyšetření

Endoskopické vyšetření horní části trávicího ústrojí se provádělo dvakrát – na počátku studie a na konci studie (ať již předčasném, nebo řádném). Podle protokolu se odebralo celkem 9 bioptických vzorků: 2 z antra a 2 z těla žaludku a dále 3 z oblasti gastroezofageální (GE) junkce k histologickému vyšetření a 2 vzorky (jeden z těla a jeden z antra) k rychlému ureázovému testu (I-test, Hradec Králové, ČR). Provedení vyšetření probíhalo standardně podle zvyklostí pracoviště, buď bez premedikace, nebo s lehkou analgosedací.

Dotazníky

Při každé návštěvě každý pacient vyplnil dotazníky – jednak standardizovaný dotazník SF-36 ke zjišťování kvality života a jednak dotazník na refluxní a dyspeptické příznaky. U druhého dotazníku se hodnotily refluxní příznaky. Pro pyrózu i regurgitaci bylo skóre od 0 (bez příznaků) do 16 (maximální symptomatologie; pro každý příznak bylo skóre součinem jeho intenzity a frekvence). Celkové skóre pro reflux představoval součet skóre pro regurgitaci a pyrózu, tj. jeho hodnota mohla být od 0 do 32. Skóre pro dyspepsii se řídilo (podle doporučení „Římských kritérií“) vedoucím, tj. hlavním příznakem (např. bolest v epigastriu, nadýmání, pocit pomalého trávení atd.), jehož skóre představoval opět součin jeho intenzity a frekvence a mohl dosahovat hodnot od 0 (bez příznaků) do 16 (maximální symptomatologie).

Diagnostika *H. pylori*

Pacient byl považován za infikovaného, pokud byla přítomnost infekce potvrzena dvěma diagnostickými metodami. U většiny pacientů se jednalo o rychlý ureázový test (RUT) a o histologické vyšetření vzorků žaludeční sliznice. U některých pacientů, kde byl RUT pozitivní a histologické vyšetření negativní, byl doplněn dechový test. Pacienti s negativním RUT a následnou pozitivní histologií nebyli do studie zařazeni z časových důvodů.

V rámci studie jsme se rozhodli kontrolovat účinnost eradikační léčby mimo invazivní metody (histologie a RUT) i novým testem – detekcí antigenu *H. pylori* ve stolici. Stolica byla odebrána při návštěvě N1 a dále 6 týdnů po první návštěvě. Do konečné analýzy byla stolice zmrazena v -75 °C. K analýze jsme použili enzymatickou imunoassay s monoklonálním antigenem (Amplified IDEIA Hp StAR, DakoCytomation, Switzerland).

U všech pacientů jsme provedli typizaci kmenů *H. pylori* na základě přítomnosti nebo absence protilátek proti cagA antigenu (vzhledem k výsledkům jsme tyto hodnoty dále neuváděli).

Histologické vyšetření

Vzorky byly po odebrání bioptickými kleštěmi fixovány v 10% formolu a dále zpracovány standardním způsobem a barveny hematoxilin-eosinem a stříbřením podle Warthuna-Starryho. V biopsiích ze žaludeční sliznice se stanovovala jednak přítomnost infekce *H. pylori* a jednak přítomnost a aktivita zánětu podle Sydney systému. Mikroskopická ezofagitida byla hodnocena na základě standardů České gastroenterologické společnosti (16).

Statistické zpracování

Hlavním cílem studie bylo srovnat počet pacientů s nově vzniklou RCHJ (definovanou jako vznik ezofagitidy a/nebo soustavné fefluxní symptomatologie) u obou skupin. Mezi sekundární veličiny patřila úspěšnost eradikační léčby, úspěšnost léčby omeprazolem ve srovnání s eradikační léčbou na dyspeptické příznaky, eventuálního nalezení rizikových faktorů na vznik RCHJ po eradikaci bakterie atd. Vzhledem k malému počtu zařazených a analyzovaných pacientů uvádíme pouze výsledky intencion to treat analýzy. Pro porovnání kvalitativních veličin jsme použili Fisherův exaktní test. Kvantitativní proměnné (např. skóre symptomů) jsou zobrazeny jako průměr (směrodatná odchylka) a jsou analyzovány t-testem.

Výsledky

Pacienti

Celkem 128 pacientů se účastnilo screeningu. Z nich bylo 40 pacientů randomizováno, z toho 20 do skupiny eradikační (skupina A) a 20 do skupiny s placebem (skupina B). Obě skupiny byly v základních parametrech srovnatelné (tab. 1). Nezařazení pacienti buď nebyli infikováni *H. pylori* (77 pacientů), nebo odmítli účast ve studii (3 pacienti), nebo u nich byla přítomna vylučovací kritéria (8 pacientů). Dva z randomizovaných

TAB. 1. Základní charakteristiky randomizovaných pacientů

	Skupina A	Skupina B	Celkem
Počet	19	19	38
Věk (směr. odchylka)	49,8 (11)	48 (15)	49 (13)
Muži	8	10	18
Ženy	11	9	20
RUT pozitivní	19 (100 %)	19 (100 %)	38 (100 %)
Histologie (Hp) pozitivní*	18 (94,7 %)	15 (79 %)	33 (86,8 %)
Hiátová hernie	4 (21 %)	2 (10,5 %)	6 (15,8 %)

*Pacienti s negativní histologií byli zařazeni na základě pozitivního výsledku dechového testu
RUT = rychlý ureázový test

TAB. 2. Falešná negativita RUT. Výsledky pouze z centra IKEM

Screening (počet pts)	RUT i histologie pozitivní	RUT pozitivní, histologie negativní	RUT negativní, histologie pozitivní	RUT i histologie negativní
94	30*	4*	11	49

*Celkem bylo z centra IKEM randomizováno 31 pacientů

TAB. 3. Souhrn hlavních výsledků

	Skupina A (eradikace)		Skupina B (omeprazol + placebo)		P (A vs. B)
	Před léčbou	Po léčbě	Před léčbou	Po léčbě	
Nový vznik RCHJ	0 (0 %)		1 (5 %)		NS
Úspěšná eradikace	17 (89,5 %)		0 (0 %)		<0,001
Zlepšení dyspeptických příznaků po 12 M	15 (79 %)		11 (58 %)		<0,05
Skóre reflux	0,26 (0,5)	0,16 (0,4)	0,26 (0,5)	0,25 (0,5)	NS
Skóre dyspepsie	11,5 (8,5)	2,4 (3,6)*	8,3 (3,8)	2,4 (3,6)*	NS

*p<0,001 po léčbě vs. před léčbou

TAB. 4. Průměr skóre dyspepsie (SO) během doby sledování

	Skupina A	Skupina B
Před léčbou	11,5 (8,5)	8,3 (3,8)
6 týdnů po léčbě	3,6 (6,1)	3,7 (3,8)
6 měsíců po léčbě	3,5 (6,1)	2,4 (2,5)
12 měsíců po léčbě	2,4 (3,6)	2,4 (3,6)

pacientů se nezúčastnili ani jedné z dalších návštěv, a byli proto z dalšího hodnocení vyloučeni.

Diagnostika *H. pylori*

V centru IKEM bylo mezi 60 pacienty s negativním RUT na základě histologického vyšetření 11 (18 %) infikováno (tab. 2). Tito pacienti nemohli být z časových důvodů do studie zařazeni. V naší studii se vyskytlo 5 pacientů s RUT pozitivním a histologicky negativním vyšetřením, ti byli zařazeni po potvrzení přítomnosti infekce dechovým testem. Počet pacientů s falešně negativním RUT ukazuje tabulka 2.

Nalezli jsme relativně dobrou korelaci

invazivních metod k diagnostice *H. pylori* (RUT a histologie) s neinvazivní detekcí antigenu *H. pylori* ve stolici. Celkem 32 randomizovaných pacientů mělo pozitivní i tento test (včetně pacientů s negativním histologickým vyšetřením), 6 pacientů (4 ve skupině A a 2 ve skupině s placebem) měli tento test negativní. Z těchto výsledků plyne, že k diagnostice *H. pylori* by se měly používat vždy alespoň dvě metody, na základě jedné nelze spolehlivě diagnózu postavit. Zvláště samotný RUT skýtá nebezpečí falešně negativního výsledku.

Účinnost eradikační léčby

Ve skupině s placebem byli na základě negativního RUT eradikováni 3 pacienti,

na základě histologie též 3 pacienti a na základě detekce antigenu *H. pylori* ve stolici žádný pacient. Ve skupině s antibiotiky bylo eradikace dosaženo u 17 (89,5 %) pacientů na základě CLO testu, u 15 (78,8 %) pacientů na základě histologického vyšetření a u 17 (89,5 %) pacientů na základě detekce antigenu *H. pylori* ve stolici. Posledně jmenovaný test je pro ověření úspěšné eradikační léčby nejpřesnější, proto jeho výsledky jsou pro naše závěry nejdůležitější (tab. 3).

Rozvoj RCHJ během doby sledování

Jednalo se o hlavní sledovanou veličinu. RCHJ byla definována jako nově vznikuvší ezofagitida (s příznaky nebo bez nich) a/nebo přítomnost typických refluxních příznaků (tj. i bez ezofagitidy) po dobu alespoň 14 dní, mající skóre alespoň 6 a více bodů.

Během sledování vyvinula refluxní příznaky pouze jedna pacientka, která byla randomizována do skupiny s placebem, při mimořádné návštěvě bylo provedeno endoskopické vyšetření bez nálezu ezofagitidy. Jelikož pacientka dosáhla konečného sledovaného bodu, byla z dalšího sledování vyřazena a adekvátně léčena. Ostatní pacienti dokončili podle protokolu a u žádného z nich se nově neobjevila refluxní symptomatologie (tab. 3).

U žádného pacienta ani v jedné skupině se nově neobjevila refluxní ezofagitida na základě endoskopického vyšetření.

Na základě histologického vyšetření byly přítomny změny ve smyslu mikroskopické ezofagitidy u 72 % pacientů ve skupině A a u 75 % pacientů ve skupině B. Na konci studie byla mikroskopická ezofagitida přítomna u 69 % pacientů ve skupině A a u 54,4 % pacientů ve skupině B (nesignifikantní rozdíl).

Vliv léčby na dyspeptické příznaky

Ve skupině A (eradikace) došlo ke zlepšení dyspeptických příznaků u 79 % pacientů. Průměrné skóre dyspepsie bylo před léčbou 11,5 (8,5) a po léčbě 2,4 (3,6), p<0,001. Ve skupině B (léčené pouze omeprazolem) došlo ke zlepšení příznaků u 58 % pacientů (p<0,05 vs. skupina A). Průměrné skóre dyspepsie bylo před léčbou 8,3 (3,8) a po léčbě 2,4 (3,6), p<0,001.

Zajímavý je pohled na časový přehled dyspepsie, který udává tabulka 4. Z ní plyne, že zlepšení bylo přítomno ihned po skončení léčby a přetrvávalo po celou dobu sledování.

Při hodnocení kvality života (SF-36) jsme ani u jedné skupiny nenalezli změnu po léčbě.

Intestinální metaplazie a atrofie

Atrofie žaludeční sliznice byla přítom-

na pouze u menšiny nemocných, a to u tří (16 %) ve skupině A a u 3 (16 %) ve skupině B (z toho pouze 1 pacient měl atrofii těžšího stupně). Intestinální metaplazie v antru nebo těle žaludku byla přítomna u 3 (16 %) pacientů před léčbou a u jednoho (5 %) pacienta po léčbě ve skupině A a u 2 (10,5 %) pacientů před léčbou a u 2 (10,5 %) pacientů po léčbě ve skupině B. V oblasti GE junkce byla intestinální metaplazie zachycena pouze u 1 pacienta.

V našem souboru pacientů mělo 8 vyšší aktivitu zánětu v těle žaludku než v antru, 17 pacientů mělo vyšší aktivitu zánětu v antru a ostatní měli srovnatelnou aktivitu v antru i těle žaludku.

Diskuse

Provedli jsme randomizovanou, placebem kontrolovanou a dvojitě slepou studii, jejíž primárním cílem bylo zjistit, zda ve skupině pacientů s eradikací infekce *H. pylori* vzniká ve vyšším procentu refluxní choroba jícnu (RCHJ) ve srovnání s pacienty bez eradikaci. Do studie byli zařazeni pacienti s funkční dyspepsií, kde je eradikace bakterie stále diskutabilní a není jednoznačně indikována (17). Mezi sekundární sledované body patřily účinnost eradikační trojkombinace amoxicilin, omeprazol a klaritromycin, účinnost týdenní léčby omeprazolu na dyspeptické příznaky, spolehlivost detekce antigenu *H. pylori* ve stolici jako ukazatele úspěšné eradikace atd. V případě detekce RCHJ nás zajímala i eventuelní přítomnost prediktivních faktorů (jako např. přítomnost hiátové hernie nebo vysoké hladiny gastrinu).

Navzdory snaze o zařazení velkého počtu pacientů se podařilo randomizovat pouhých 40 pacientů. Hlavní příčina spočívala v malém počtu infikovaných dyspeptických pacientů ve spolupracujících centrech. Vzhledem k tomu, že počet zařazovaných pacientů nenarůstal a nebyla reálná šance zařadit více pacientů během krátké doby, bylo rozhodnuto v roce 2004 ukončit nábor nových pacientů. Statistická síla studie je malá. Nelze vyloučit, že daný fenomén, který jsme sledovali, existuje, ale mohl by být prokázán pouze při větším počtu pacientů.

Problém se zařazováním pacientů též ukázal na nutnost profesionální organizace podobných studií, v současnosti většinou sponzorovaných farmaceutickým průmyslem. Pouze takto organizovaná studie by mohla mít reálnou naději na úspěch, avšak náklady podobných studií sahají do řádu desítek až stovek milionů korun.

V naší studii jsme prokázali vznik RCHJ pouze u jedné pacientky, u žádného

z pacientů nevznikla ezofagitida, naše výsledky tudíž hovoří proti hypotéze, že eradikace bakterie může vést k rozvoji RCHJ (4–6, 18). Jak si vysvětlit náš výsledek ve srovnání se studiemi, které uvedené riziko prokázaly? Již výše zmíněný malý počet pacientů v naší studii, a tím i slabá síla studie je jednou z možností. Dalším vysvětlením je spektrum dyspeptických pacientů, zatímco v některých jiných studiích byli zařazeni pacienti s vředovou chorobou (5), kteří jsou hypersekretory kyseliny solné, v naší studii bylo relativně málo pacientů s převažující korporální gastritidou, u kterých dochází po eradikaci ke zvýšení sekrece kyseliny solné (a tím k možnému riziku vzniku RCHJ). U ostatních pacientů bez vředové choroby se sekrece kyseliny po eradikaci většinou nemění. Při jiném spektru pacientů (s převažující korporální gastritidou) bychom vznik RCHJ mohli pozorovat. Na stranu druhou naše studie podporuje výsledky jiných studií, kde riziko vzniku nebo zhoršení ezofagitidy nebylo pozorováno (10, 11). Může se jednat o metodické nedostatky nebo též malý počet pacientů ve studiích, které uvedený vztah potvrzují.

Osobní zkušenost prvního autora (J. M.) z výzkumného působení z Lausanne hovoří o tom, že RCHJ včetně ezofagitidy vznikla u několika málo dobrovolníků, do té doby zdravých a bez jakýchkoliv příznaků, kteří v rámci klinického výzkumu podstoupili úspěšnou eradikaci. Jednalo se však asi o tři případy mezi stovkou takových dobrovolníků. Tato skutečnost spolu s rozporuplnými údaji jiných studií nás vede k závěru, že riziko vzniku RCHJ jako nežádoucího účinku eradikace nelze považovat za příliš častý fenomén, pokud samozřejmě vůbec existuje. U individuálního pacienta však nelze toto riziko vyloučit. V žádném případě však tímto spíše teoretickým rizikem nelze zdůvodňovat nepodání eradikační léčby u pacientů s absolutní nebo relativní indikací eradikace.

Protože jsme vznik RCHJ pozorovali pouze u jedné pacientky, nešlo ani nikterak hodnotit možné preexistující rizikové faktory. Nejpravděpodobnější se nám jevila přítomnost hiátové hernie, kdy po eradikaci a eventuálním zvýšení sekrece HCI by u lidí s takovou hernií mohl vznikat patologický gastroezofageální (GE) reflux. Dalším faktorem mohl být pokles hladiny gastrinu po eradikaci. Gastrin totiž zvyšuje tonus dolního svěrače jícnu a snížení jeho sérové hladiny by teoreticky mohlo vést k poklesu bazálního tonu dolního svěrače jícnu a následně ke vzniku refluxu.

V naší studii jsme pozorovali překvapivě nízké procento intestinální metaplazie

v oblasti GE junkce, které je v jiných studiích vyšší a dosahuje hodnot až 15 %, samozřejmě u pacientů s makroskopicky normální GE junkcí (19).

Z našich výsledků lze konstatovat vysokou účinnost trojkombinační eradikační léčby (omeprazol + 2 antibiotika), která je užívána již několik let. V České republice se jedná o první placebem kontrolovanou studii, která uvedenou účinnost sledovala.

Naše výsledky také potvrzují, že jak eradikace, tak antisekreční léčba jsou účinné při léčbě funkční dyspepsie, v naší studii však byla tato účinnost daleko vyšší než v jiných studiích (12, 13, 15). I krátkodobá léčba omeprazolem vedla k vcelku dlouhodobému efektu.

Za velmi důležitý výsledek považujeme diskrepanci mezi výsledky rychlého ureázového testu a histologickým vyšetřením. U 18 % pacientů s negativním RUT byla později infekce prokázána histologicky. Je tudíž zřejmé, že samotný RUT k diagnostice infekce nestačí a mává relativně velké procento falešně negativních výsledků. Z toho plyne, že v naší zemi častá praxe diagnostiky infekce pouze na základě RUT je nesprávná a vždy by se měly používat (jak je ostatně doporučeno i evropským konsenzem) (20) metody alespoň dvě.

Závěrem lze shrnout, že s rezervou malého počtu zařazených pacientů jsme neprokázali vyšší riziko vzniku RCHJ po eradikaci infekce *H. pylori* ve srovnání s kontrolní skupinou. Trojkombinace omeprazol + 2 antibiotika je vysoce účinnou léčbou k eradikaci infekce v našich podmínkách. Eradikace stejně jako krátkodobá antisekreční léčba je účinnou metodou ke zlepšení dyspeptických příznaků.

Poděkování

Autoři děkují paní Gabriele Packové, slečně Radce Štádlkové a ostatním spolupracovníkům za spolupráci na řešení projektu.

Grantová podpora: Tato studie byla podpořena grantem agentury IGA číslo NK 6683-3/2001.

Literatura

1. El-Serag, H. B., Sonnenberg, A. Opposing time trends of peptic ulcer and reflux disease. *Gut*, 1998, 43, p. 327–333. – 2. O'Connor, H. J. *Helicobacter pylori* and gastro-oesophageal reflux – clinical implications and management. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 1999, 13, p. 117–127. – 3. Vigneri, S., Termini, R., Savarino, V., Pace, F. Review article: is *Helicobacter pylori* status relevant in the management of GORD? *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2000, 14, (Suppl. 3), p. 31–42. – 4. Vicari, J. J., Peek, R. M., Falk, G. W., et al. The seroprevalen-

ce of cagA-positive *Helicobacter pylori* strains in the spectrum of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*, 1998, 115, p. 50–57. – 5. **Labenz, J., Blum, A., Bayerdorffer, L., et al.** Curing *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. *Gastroenterology*, 1997, 112, p. 1442–1447. – 6. **Koike, T., Ohara, S., Sekine, H., et al.** Increase of acid gastric secretion after *H. pylori* eradication caused the development of reflux esophagitis (abstract). *Gastroenterology*, 1998, 114, p. A183. – 7. **Saccá, A., De Medici, A., Rodino, S., et al.** Reflux esophagitis: a complication of *Helicobacter pylori* eradication therapy? *Endoscopy*, 1997, 29, p. 224. – 8. **O'Connor, H. J., Cunnane, K.** *Helicobacter pylori* and gastroesophageal reflux disease. A prospective study. *Ir. J. Med. Sci.*, 1994, 113, p. 369–373. – 9. **Malfertheiner, P., Veldhuyzen van Zanten, S., Dent, J. et al.** Does cure of *Helicobacter pylori* infection induce heartburn? *Gastroenterology*, 1998, 114, p. A212. – 10. **Tefera, S., Hatlebakk, J. G., Berstad, A.** The effect of *Helicobacter pylori* eradication on gastro-esophageal reflux. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 1999, 13, p. 915–920. – 11. **Carbone, F., Neri, M., Laterza, F., et al.** Twenty-four hour esophageal pHmetry in patients with non-ulcer dyspepsia is unchanged after *H. pylori* eradication (abstract). *Gastroenterology*, 1998, 114, G0342. – 12. **Fixa, B., Komárková, O., Nožička, Z.** Effect of eradication of *Hp* infection on dyspeptic complaints in patients with peptic ulcer disease and with functional dyspepsia. Long-term follow-up study. *Čes. Slov. Gastroent. Hepatol.*, 2004, 58, p. 3–7. – 13. **Blum, A. L., Talley, N. J., O'Morain, C. A., et al.** Lack of effect of treating *H. pylori* infection in patients with non-ulcer dyspepsia. *N. Engl. J. Med.*, 1998, 339, p. 1875–1881. – 14. **Fuchs, C. S., Mayer, R. J.** Gastric Carcinoma. *N. Engl. J. Med.*, 1995, 333, p. 32–41. – 15. **Drossman, D. A., et al.** Rome II: The Functional Gastrointestinal Disorders. *Degnon Associates* 2000. – 16. **Kolektiv autorů.** Refluxní choroba jícnu – standardy České gastroenterologické společnosti. Praha, 2000. – 17. **Martínek, J., Špičák, J., Pantofličková, D.** *Helicobacter pylori* a peptický vřed: Co nového. *Čes. Slov. Gastroenterol.*, 2000, 54, p. 24–34. – 18. **Chow, W. F. L., Blaser, M. J., Blot, W. J., et al.** An inverse correlation between CagA+ strains of *Helicobacter pylori* infection and risk of oesophageal and gastric cardia adenocarcinoma. *Cancer Res.*, 1998, 58, p. 588–590. – 19. **Hansen, S., Melby, K. K., Aase, S., et al.** *Helicobacter pylori* infection and risk of cardia cancer and non-cardia gastric cancer. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1999, 34, p. 353–360. – 20. **Malfertheiner, P., Megraud, F., O'Morain, C., et al.** European *Helicobacter Pylori* Study Group (EHPSG). Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht 2 – 2000 Consensus Report. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2002, 16, p. 167–180.

6. 1. 2005

MUDr. Jan Martínek
Klinika hepatogastroenterologie
IKEM
Videňská 1958
140 21 Praha 4
jan.martinek@medicon.cz

Virová hepatitida B a C – základní informace

URBÁNEK P.

IV. interní klinika I. LF UK a VFN, Praha,
přednosta doc. MUDr. A. Žák, DrSc.

SOUHRN

Formou přehledného referátu podáváme rozbor základních informací o původcích, epidemiologii, diagnostice a terapii virových hepatitid B a C. Zvláštní pozornost je věnována možnostem aktivní i pasivní imunizace, včetně postupů postexpozicních.

Nejdůležitější cestou přenosu infekce virem hepatitidy B je v současné době heterosexuální pohlavní styk. Následuje intravenózní aplikace narkotik, homosexuální aktivity a rizikové techniky pohlavního styku. Významnou cestou je i vertikální přenos z matky na plod. Virus hepatitidy B patří mezi nejsložitější DNA viry, v průběhu jeho replikačního cyklu je původní virová DNA přepisována do RNA a teprve podle této matrice vzniká nová definitivní virová DNA. Velmi složitou je rovněž interakce mezi virem a imunitním systémem hostitelského organismu. Výsledkem této interakce je jednak různý klinický průběh akutní infekce, jednak řada různých tzv. fází infekce. Tyto fáze lze většinou odlišit pomocí sérologických vyšetřovacích metod. Ke správné interpretaci jejich výsledků je však nezbytné znát význam a funkci jednotlivých antigenů a příslušných protilátek. Význam těchto proteinů a jednotlivé sérologické nálezy jsou v článku podrobně vysvětleny. Indikací k zahájení specifické protivirové terapie je v současné době pouze chronická infekce virem hepatitidy B ve fázi aktivní replikace viru. Existují dvě základní možnosti terapie: interferon alfa a virostatikum lamivudin. V případě infekce virem hepatitidy B je dostupná jak pasivní, tak i aktivní imunizace. Obě varianty jsou v článku podrobně popsány, včetně indikací a vakcinačních postupů. Virus hepatitidy C byl identifikován až v roce 1989. Nejdůležitější cestou přenosu infekce do roku 1992 bylo přijetí krevního derivátu, po roce 1992, kdy se na transfuzních stanicích začaly používat detekční sady k průkazu anti-HCV protilátek, klesla incidence potransfuzní hepatitidy C téměř na nulu. Nejdůležitější cestou přenosu v současné době je intravenózní toxikomanie, ale nemalou měrou se na šíření infekce podílí i zdravotní péče. Základním sérologickým markerem HCV infekce jsou anti-HCV protilátky. Tyto jsou ukazatelem kontaktu člověka s virem, neznamenají automaticky prodělanou infekci. Spíše naopak. Protože infekce virem hepatitidy C přechází do chronického stadia až v 85 % případů, znamená pozitivita anti-HCV většinou aktivní infekci virem hepatitidy C. K průkazu aktivní infekce je nezbytně nutný pozitivní průkaz virové nukleové kyseliny v séru vyšetřované osoby. Standardní terapií chronické infekce virem hepatitidy C je v současné době kombinace pegylovaných interferonů alfa a ribavirinu. Touto terapeutickou variantou je dosahováno trvalé eliminace viru v přibližně 60 % případů. U infekce virem hepatitidy C dosud nemáme dostupnou specifickou preexpozicní ani postexpozicní profylaxi. Jedinou prevencí přenosu infekce je proto předcházení všem rizikovým faktorům přenosu, a to zejména při poskytování zdravotní péče. Klíčová slova: virus hepatitidy B – virus hepatitidy C – lamivudin – interferon – pegylovaný interferon – vakcinace.

SUMMARY

Urbánek P.: Virus hepatitis B and C – basic information

Presented is a review of basic information on the causative agents, epidemiology, and therapy of viral hepatitis B and type C. Special attention is devoted to active and passive immunization, including post-exposure intervention.

The major route of transmission in virus hepatitis B is presently heterosexual intercourse. That is followed by intravenous drug abuse, homosexual activities and risky techniques of sexual intercourse. A significant route is also vertical transmission from mother to newborn. The virus of type B hepatitis belongs to the most complicated of DNA viruses, in the course of its replication cycle the original DNA being transcribed into RNA and then according to that template new viral DNA is formed. Very complicated is also the interaction between the virus and the immune system of the host organism. That interaction results in a varying clinical course on the one hand, and a number of so-called stages of infection on the other. In most cases those stages can be differentiated with the aid of serological diagnostic methods. However, for a correct interpretation of their results it is necessary to know the significance and function of each antigen and corresponding antibody. The significance of those proteins and the separate serological findings are explained in detail. Presently, specific antiviral therapy is indicated only in chronic infections with hepatitis B virus in the stage of active virus replication. There are two basic therapeutic options: interferon alpha and the virostatic lamivudin. In the case of infection with type B hepatitis virus there is available passive as well as active immunization, both being described in detail, including indications and vaccination procedures.

The virus of hepatitis C has been identified in 1989. The major route of transmission up to the year 1992 were products derived from blood; after 1992 when blood transfusion units began to use detection sets for demonstrating anti-HCV antibodies, the incidence of post-transfusion type C hepatitis fell almost to zero. Presently, the major route of transmission is intravenous drug abuse, however, no small share is played by health care. The basic serological marker of HCV infection are anti-HCV antibodies. Those antibodies are an indicator of contact with the virus, not necessarily meaning the subject has experienced an infection. Rather, the contrary is the case. In as hepatitis C virus infection passes into the chronic stage in up to 85% of