

Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové

**Využití kapslové endoskopie
v experimentální a klinické diagnostice
enteropatie z nesteroidních antiflogistik**

MUDr. Ilja Tachecí

Disertační práce
v doktorském studijním programu vnitřní nemoci

Hradec Králové

2010

Doktorand: **MUDr. Ilja Tachecí**
Pracoviště: 2. interní klinika Lékařské fakulty UK a Fakultní nemocnice
Hradec Králové
Katedra interních oborů, Subkatedra gastroenterologie,
Lékařská fakulta UK v Hradci Králové

Typ doktorského studia: kombinované
Studijní program: vnitřní nemoci
Téma disertační práce: **Využití kapslové endoskopie v experimentální a klinické diagnostice enteropatie z nesteroidních antiflogistik**

Školitel: **doc. MUDr. Marcela Kopáčová, Ph.D.**
2. interní klinika Lékařské fakulty UK a Fakultní nemocnice
Hradec Králové
Katedra interních oborů, Subkatedra gastroenterologie,
Lékařská fakulta UK v Hradci Králové

Školitel specialista: **doc. MUDr. Stanislav Rejchrt, Ph.D.**
2. interní klinika Lékařské fakulty UK a Fakultní nemocnice
Hradec Králové
Katedra interních oborů, Subkatedra gastroenterologie,
Lékařská fakulta UK v Hradci Králové

Zahájení práce: září 2004
Ukončení práce: květen 2010

Obsah :

Poděkování	5
1. Literární přehled současné problematiky	6
1.1. Úvod	6
1.2. Kapslová endoskopie	6
1.2.1. Historické poznámky	6
1.2.2. Technické vybavení	7
1.2.3. Klinické využití kapslové endoskopie	9
1.2.4. Experimentální využití kapslové endoskopie	15
1.3. Nesteroidní antiflogistika	16
1.3.1. Historické poznámky	16
1.3.2. Nesteroidní antiflogistika a komplikace léčby	17
1.3.3. Epidemiologie enteropatie z nesteroidních antiflogistik	20
1.3.4. Patogeneze enteropatie z nesteroidních antiflogistik	20
1.3.5. Klinický obraz a laboratorní nálezy	22
1.3.6. Diagnostika	24
1.3.7. Prevence a léčba	28
1.3.8. Experimentální modely enteropatie z nesteroidních antiflogistik	29
2. Cíle práce	31
2.1. Část experimentální	31
2.2. Část klinická	31
3. Kapslová endoskopie u zdravého pokusného zvířete	32
3.1. Experimentální zvíře	32
3.2. Metodika kapslové endoskopie u prasat	32
3.3. Výsledky	38
3.4. Diskuze	42
4. Kapslová endoskopie u zvířecího modelu enteropatie z nesteroidních antiflogistik	44
4.1. Experimentální zvíře	44

4.2. Metodika kapslové endoskopie u experimentálního modelu enteropatie z nesteroidních antiflogistik	44
4.3. Výsledky	45
4.4. Diskuze	51
5. Využití kapslové endoskopie v klinické diagnostice enteropatie z nesteroidních antiflogistik	53
5.1. Metodika	53
5.1.1. Vyšetřené osoby	53
5.1.2. Společná vstupní vyšetření	55
5.1.3. Léčba a pokračování studie	56
5.1.4. Metodika vyšetření kapslovou endoskopií	57
5.1.5. Odečítání a hodnocení nálezů kapslové endoskopie	58
5.1.6. Statistické zpracování	59
5.1.7. Ochrana osobních údajů	59
5.1.8. Schválení etickou komisí	59
5.2. Výsledky klinické studie	63
5.2.1. Endoskopické nálezy	63
5.2.2. Enteropatie a revmatoidní artritida	86
5.2.3. Nesteroidní antiflogistika a další současná léčba	88
5.2.4. Laboratorní nálezy	92
5.2.5. Věk a klinické projevy	130
5.3. Diskuze	135
5.3.1. Prevalence a tíže enteropatie z nesteroidních antiflogistik	135
5.3.2. Endoskopické nálezy u zdravých dobrovolníků	137
5.3.3. Poznámky k metodice a vyšetření kapslovou endoskopií	138
5.3.4. Prevence a léčba enteropatie z nesteroidních antiflogistik	140
5.3.5. Anémie nebo okultní krvácení a enteropatie z nesteroidních antiflogistik	142
5.3.6. Ostatní možné laboratorní prediktory přítomnosti či tíže enteropatie z nesteroidních antiflogistik	143
5.3.7. Věk a klinické rizikové faktory enteropatie z nesteroidních antiflogistik	145

5.3.8. Vztah typu nesteroidních antiflogistik k poškození tenkého střeva	146
6. Závěry	148
6.1. Část experimentální	148
6.2. Část klinická	148
7. Summary	150
8. Přílohy	152
9. Literatura	161

Poděkování

Na tomto místě bych rád poděkoval všem svým spolupracovníkům, především prof. Janu Burešovi, doc. Stanislavu Rejchrtovi a doc. Marcele Kopáčové, pod jejichž laskavým odborným vedením celý projekt vznikl a díky jejichž podpoře se kapslová endoskopie a výzkum onemocnění tenkého střeva staly prioritou Subkatedry gastroenterologie a 2. interní kliniky Fakultní nemocnice a Lékařské fakulty UK v Hradci Králové. Další poděkování patří doc. Petru Bradnovi a kolegům Subkatedry revmatologie Lékařské fakulty UK v Hradci Králové za jejich vzornou spolupráci a podporu projektu, a panu prof. Jaroslavu Květinovi (Ústav experimentální biofarmacie České akademie věd), za cennou pomoc v experimentální části projektu. Neméně významná byla podpora ze strany přednosty 2. interní kliniky Fakultní nemocnice a Lékařské fakulty UK pana prof. Jaroslava Malého, za kterou také velmi děkuji. Za významnou pomoc se statistickým zpracováním dat patří díky také paní doktorce Evě Čermákové z Oddělení výpočetní techniky Lékařské fakulty UK v Hradci Králové.

Ilja Tachecí

Projekt vznikl v rámci řešení výzkumného záměru MZO 00179906 a byl částečně z tohoto výzkumného záměru podpořen.

1. Literární přehled současné problematiky

1.1. Úvod

Rozvoj gastroenterologie a digestivní endoskopie přichází v posledním desetiletí ruku v ruce s rozvojem nových revolučních technologií. V průběhu druhé poloviny 20. století došlo postupně k několika zásadním objevům (polovodiče a tranzistor – 1948, integrované obvody – 1957, čip – 1958 a mikroprocesor – 1971), které umožnily miniaturizaci a pokrok od sálových výpočetních systémů ke kapesním počítačům. První video čip byl vyroben již v roce 1969 (George Smith a Willard Boyle; Bell Labs), v roce 1981 byl firmou Sony sestroyen první digitální fotoaparát a koncem 90. let 20. století umožnil technický pokrok tvorbu endoskopického snímacího zařízení velikosti plastové pilulky s možností bezdrátového přenosu dat. Tato metoda tzv. kapslové endoskopie poprvé umožnila provádět neinvazivní endoskopické vyšetření celého tenkého střeva bez nutnosti použití klasických endoskopů (tedy přístrojů zaváděných do gastrointestinálního traktu, pevně spojených kabelem s procesorem a monitorem). Zavedení této metody přineslo podstatný nárůst informací o onemocnění tenkého střeva. V oblasti lékového postižení tenkého střeva se zájem soustřeďuje především na enteropatii z nesteroidních antiflogistik. Stručně lze říci, že důvodem je především riziko závažného poškození struktury i funkce tenkého střeva a celosvětový vzestup množství uživatelů těchto léků. V experimentu by použití kapslové endoskopie umožnilo stanovit kritické dávky léčiv, určit prevenci a léčbu enteropatie. V klinické praxi by potom vyšetření pomohlo případně tyto léze včasné diagnostikovat a úspěšně léčit.

1.2. Kapslová endoskopie

1.2.1. Historické poznámky

Idea bezdrátového přenosu obrazových dat získaných v průběhu endoskopie se objevila v 80. letech 20. století a je nerozlučně spjata se jménem profesora Paula Swaina. Profesor Swain systematicky pracoval na této myšlence od roku 1985 ve spolupráci s bioinženýrem Timem Millsem. Projekt bezdrátové endoskopie poprvé prezentovali v roce 1994 na světovém gastroenterologickém kongresu v Los Angeles a v časopise Gut (71).

Prototyp bezdrátového endoskopu (v té době ještě příliš rozměrný na to, aby ho bylo možno polknout) byl poprvé sestaven a vyzkoušen po jeho chirurgické implantaci do žaludku prasete v roce 1996. Zařízení snímalo pouze 20 minut.

Nezávisle na skupině prof. Swaina na stejném tématu pracoval od roku 1991 také elektro-optický inženýr Gavriel J. Iddan. Jeho tým sestavil zařízení přenášející obraz poprvé přes organické tkáně, kapacita baterií umožnila funkci po dobu pouze 10 minut. Rozhodujícím impulsem k dalšímu rozvoji byl objev CMOS čipu (Complementary Metal Oxide Semiconductor) v roce 1993, který spotřeboval zlomek energie v porovnání s dříve užívaným „klasickým“ videočipem (CCD čip). Revoluční myšlenkou bylo také rozdělení systému do tří jednotek (kapsle, datarekordér, vyhodnocovací stanice). Gavriel Iddan patentoval systém diagnostické kapsle se zdrojem světla a miniaturní kamerou v USA v roce 1994. V roce 1998 byla založena společnost Given Imaging (GastroIntestinal VideoENDoscopy) a následně ve stejném roce dochází ke sloučení obou výzkumných týmů Gavriela Iddana a Paula Swaina. V říjnu 1999 profesor Swain sám spolknul jako první člověk prototyp kapsle (obsahující CMOS čip), který snímал 2 hodiny, a získal tak první endoskopické záběry lidského tenkého střeva pořízené kapslovou endoskopií (8).

První experimentální a klinické práce o kapslové endoskopii byly publikovány v roce 2000 (7; 95). Po schválení endoskopické kapsle pro klinické použití v USA (2001) následoval prudký nárůst počtu vyšetření a s tím související zvýšení množství publikovaných prací a klinických studií. Roku 2005 byla do klinické praxe zavedena první endoskopická kapsle využívající CCD čip (EndoCapsuleTM, Olympus). V České republice byla kapslová endoskopie poprvé použita v listopadu 2002 (Drastich a Špičák, IKEM Praha) a v lednu 2003 byla metoda zavedena ve Fakultní nemocnici Hradec Králové. V roce 2005 byly publikovány první zkušenosti z České republiky formou multicentrické studie (185) a v roce 2008 česká monografie „Kapslová endoskopie“ (186).

1.2.2. Technické vybavení

Systémem kapslové endoskopie rozumíme endoskopickou kapsli, antény, datarekordér, prohlížeč a počítačovou pracovní stanici. Ve státech Evropské unie je v současnosti požíváno několik systémů různých výrobců (Olympus, Given Imaging, aj.) lišící se pouze v technických detailech. Nově se do praxe stále více prosazují specializované endoskopické kapsle určené k vyšetření jícnu a tlustého střeva.

1.2.2.1.Endoskopická kapsle

Endoskopická kapsle používaná v současnosti je tvořena obalem ve tvaru a velikosti větší pilulky (11 x 26 mm) o hmotnosti 3,8 g. Obal uzavírá optickou soustavu (optická kupole a čočka), zdroje světla (6x LED, Light Emitting Diode), baterie a vysílač s anténou. Pouzdro kapsle je tvořeno bioplastem, odolným vůči změnám teplot a pH v oblasti gastrointestinálního traktu člověka. Baterie jsou stříbrooxidové, tedy netoxické.

Hlavní rozdíl mezi oběma systémy kapslové endoskopie nejčastěji používanými v České republice (PillCam SBTM firmy Given Imaging a EndoCapsuleTM firmy Olympus) je v typu použitého video čipu. Firma Given Imaging používá energeticky úspornější CMOS čip ovšem s nižším rozlišením v porovnání s CCD čipem používaným v zařízení firmy Olympus. Rozměry snímací oblasti jsou 2,5 x 2,5 mm, což představuje pole o velikosti 256 x 256 (respektive 288 x 288) obrazových bodů. Rozlišovací schopnost je 0,3–0,1 mm (PillCamTM) a 0,08 mm (EndoCapsuleTM) a dohlednost 20–30 mm. Osvětlování zobrazeného úseku sliznice je zajištěno šesti diodami. Pro přenos snímků vysílá anténa kapsle radiový signál. Kapsle snímá po celou dobu životnosti baterií, což je okolo 8–11 hodin, endoskopické obrazy s frekvencí dva snímky za sekundu.

1.2.2.2.Datarekordér, systém antén a prohlížeč

K záznamu a uchování obrazových dat (po přenosu signálu z endoskopické kapsle přes tkáň břišní stěny a jejich zachycení systémem antén nalepených na kůži břicha) slouží paměťové medium – datarekordér. Datarekordér firmy Given Imaging tvoří pevný disk o kapacitě 80 GB a firmy Olympus paměť typu Compact Flash o kapacitě 2 GB. Pacient nosí během vyšetření datarekordér na speciálním opasku. Datarekordér umožňuje ambulantní provedení výkonu s následným vyhodnocením záznamu. Připojení prohlížeče přímo k datarekordéru umožňuje sledování obrazu vysílaného kapslí v reálném čase.

1.2.2.3.Počítačová pracovní stanice

Vlastní zpracování obrazových dat, tvorbu endoskopického záznamu vyšetření a jeho vyhodnocení lékařem umožňuje pracovní stanice - osobní počítač s dokovací stanicí k připojení datarekordéru a specializovaným software (RAPID ReaderTM – Given Imaging,

EndoCapsule SoftwareTM – Olympus). Software dokáže vypočítat a zobrazit trajektorii pohybu (polohu) kapsle, vyhledat sekvenci s větším podílem červené barvy (krvácení), vytvářet soubory pro archivaci nálezů, exportovat jednotlivé obrázky i krátké videosekvence.

1.2.3. Klinické využití kapslové endoskopie

V klinické praxi je v současnosti kapslová endoskopie široce využívána k diagnostice onemocnění tenkého střeva. Současné indikace kapslové endoskopie jsou na základě nových poznatků rozšiřovány a revidovány a opakovaně byly publikovány v doporučení Evropské společnosti gastrointestinální endoskopie (112; 152; 153) i České gastroenterologické společnosti (183).

1.2.3.1. Příprava k vyšetření kapslovou endoskopií

Standardní příprava v souladu s aktuálními doporučeními zahrnuje 8-12 hodinové lačnění a podání 80 mg simethiconu 20 minut před polknutím kapsle. Aplikace 2 litrů roztoku s polyetylglykolem (eventuelně roztoků fosfátových solí) a podání 10 mg metoclopramidu k urychlení peristaltiky a očištění tenkého střeva se podává individuálně. Po polknutí kapsle může nemocný pít čiré tekutiny za 2 hodiny a najíst se lehkého jídla za 4 hodiny. Před vyšetřením je zapotřebí vysadit léky, které mohou zhoršit přehlednost sliznice (preparáty železa, antacida, preparáty kyseliny 5-aminosalicylové s mikropeletami) a dále léky zpomalující motilitu gastrointestinálního traktu (spazmolytika).

Studie s fosfáty i polyetylglykolem většinou konstatovaly určité zlepšení přehlednosti v oblasti tenkého střeva díky redukci střevního obsahu v porovnání s pacienty připravovanými pouze lačněním (44; 138; 155; 198). Problémem je obtížná srovnatelnost zjištěných dat vzhledem k absenci jednotného skórovacího systému stupně očisty či přehlednosti sliznice, různorodosti přípravy (polyetylglykol i fosfátové sole, různá dávkování i odlišné harmonogramy podání přípravy) a současné podání prokinetik. Z dalších preparátů se před vyšetřením používá simethicon redukující počet vzduchových bublinek snížením jejich povrchového napětí.

Vzhledem k omezené době funkce baterií kapsle dochází někdy k jejich předčasnému vybití a tenké střevo není vyšetřeno v celém rozsahu, v České republice činilo procento neúplných vyšetření tenkého střeva ve studii publikované v roce 2005 celkem 31 % (185).

Z tohoto důvodu se ke zvýšení motility trávicího traktu a urychlení pasáže žaludkem a tenkým střevem testují různá prokinetika. Podání metoklopramidu snižuje čas pasáže žaludkem a neovlivňuje pasáž tenkým střevem (nezvyšuje riziko přehlédnutí léze). V jedné ze studií bylo po jeho podání (10 mg metoklopramidu p.o.) procento kompletních vyšetření tenkého střeva 97 %, bez prokinetik 76 % (166). Dále bylo zkoušeno podání erytromycinu (jako agonisty motilinových receptorů) s efektem na zvýšení frekvence i amplitudy kontrakcí žaludečního antra (5; 62). Také samotná příprava polyethylenglykolem způsobuje osmotickým efektem určité urychlení peristaltiky (44; 198).

1.2.3.2. Indikace k vyšetření kapslovou endoskopií

Mezi základní, všeobecně akceptované indikace vyšetření patří:

a/ krvácení do trávicího traktu z neurčeného zdroje

Krvácení do trávicího traktu z neurčeného zdroje patří mezi nejčastější indikace vyšetření kapslovou endoskopií. Definujeme jej jako krvácení do trávicí trubice, kdy nebylo možno identifikovat zdroj použitím běžných diagnostických metod (většinou gastroscopie a koloskopie). Udávaná četnost je 5-12 % všech krvácení do gastrointestinálního traktu (110; 121; 124). U všech těchto pacientů se zjevným či okultním krvácením a/nebo se sideropenickou anémií je nutné vyloučit či povrdit zdroj v oblasti tenkého střeva.

V současnosti je kapslová endoskopie u pacientů s krvácením do trávicího traktu z neurčeného zdroje metodou první volby (37; 153; 183). Naprostá většina klinických studií potvrzuje vysoký diagnostický přínos kapslové endoskopie v této indikaci. Metaanalýza 31 studií (celkem 293 pacientů podstoupilo kapslovou endoskopii pro sideropenickou anemii, průměrná hodnota hemoglobinu byla 98 g/l) ověřila vysokou diagnostickou výtěžnost metody (72 %). Neméně zajímavé bylo zjištění 8% nálezů přehlédnutých při předchozích vyšetřeních trávicího traktu dalšími metodami (61). V naší dříve publikované multicentrické, retrospektivní studii shrnující zkušenosti s kapslovou endoskopií v České republice byla zjištěna diagnostická výtěžnost metody u pacientů s krvácením do trávicího traktu z neurčeného zdroje 58 % (185). U dalších 17 % byly identifikovány patologické nálezy v tenkém střevě bez jednoznačného určení zdroje krvácení, které nicméně významně ovlivnily další diagnosticko-terapeutický postup.

Zásadní otázkou je riziko přehlédnutí lézí v průběhu kapslové endoskopie, tedy riziko falešně negativního vyšetření. Větší studie uvádějí jejich četnost od 3 do 20 % (7; 132; 145). Závažné jsou především publikované případy přehlédnutých tumorů jako zdroje krvácení (125; 132). Je třeba také zmínit případy přehlédnutých lézí při push-enteroskopii (18 %) a také dvojbalonové enteroskopii (28 % - procento jistě částečně zvýšeno falešně pozitivními nálezy kapslové endoskopie nepotvrzenými následně další metodou) (132; 145). Přehlédnutí léze v průběhu kapslové endoskopie může mít v zásadě dvě příčiny. Objektivní – kdy frekvence snímků (2 za sekundu) není v kombinaci s urychlenou peristaltikou dostatečná a nedochází k zachycení patologického nálezu, a subjektivní – kdy při nutnosti prohlédnout okolo 50 000 snímků (zpravidla v průběhu 1-2 hodin) při zachycení léze na jediném snímku ji může lékař skutečně přehlédnout. Na otázku spolehlivosti negativního nálezu kapslové endoskopie odpovídají studie, které vesměs potvrzují minimální riziko relapsu krvácení v průběhu následného sledování u pacientů s negativním nálezem (6; 113) a vysoké publikované negativní prediktivní hodnoty především v těch studiích, kdy je negativní nález skutečně ověřen metodou, kterou lze označit jako zlatý standard (80).

b/ nádory tenkého střeva

Kapslová endoskopie spolu s dvojbalonovou enteroskopií pomohla usnadnit a zrychlit diagnostiku nádorového postižení tenkého střeva. Endoskopické nálezy suspektní z benigního či maligního tumoru tenkého střeva jsou vyvýšené (ploché, polypoidní či submukozní léze, infiltrující masa) či vyhloubené léze, nepravidelny povrch, eroze a ulcerace bez nebo se známkami krvácení, ložiska patologické vaskularizace, lymfangiektázie v okolí, regionální poruchy pasáže kapsle (186).

Nádory tenkého střeva jsou zjišťovány u 2 - 8 % pacientů podstupujících toto vyšetření. Dosud nejrozsáhlejší publikovaná multicentrická, retrospektivní studie prokazuje ve skupině 5129 pacientů vyšetřovaných kapslovou endoskopií v různých indikacích nádory tenkého střeva u 2,4 % (156). Překvapivě nižší procento výskytu nádorů tenkého střeva v této studii v porovnání s předchozími předpoklady (51) je pravděpodobně způsobeno selekcí pacientů (vyloučení suspektních nádorů bez jejich histologické konfirmace a pacientů s nádory diagnostikovanými již před vyšetřením kapslovou endoskopií) a vyšším počtem respondentů. Kapslová endoskopie je i u těchto pacientů indikována relativně časně. Histologické vyšetření prokázalo mezi nádory odhalenými pomocí kapslové endoskopie

výskyt gastrointestinálního stromálního tumoru ve 30 %, adenokarcinomu tenkého střeva ve 20 % a karcinoidu v 15 % primárních nádorů, ze sekundárních nádorů byly nejčastější metastázy melanomu (66 %).

Závažným problémem kapslové endoskopie u pacientů s podezřením na nádorové onemocnění tenkého střeva je riziko přehlédnutí tumoru. Některé studie prezentují sníženou přehlednost duodena a především perivaterské oblasti (41). Rozsáhlá metaanalýza 530 pacientů (24 studií) vyšetřených kapslovou endoskopií konstatuje 19 % přehlédnutých lézí (122). V případě negativního nálezu kapslové endoskopie zvažujeme tedy v této indikaci při přetrvávání podezření na nádor tenkého střeva doplnění dalšího vyšetření (nejlépe dvojbalonové enteroskopie).

c/ Crohnova choroba tenkého střeva

Diagnostická výtěžnost kapslové endoskopie se u pacientů s podezřením na Crohnovu chorobu tenkého střeva pohybuje od 41 % do 85 % (89; 185; 193; 196). Ve srovnání s RTG vyšetřovacími metodami tenkého střeva je endoskopická kapsle schopná zachytit také iniciální slizniční léze (edém sliznice, eroze, aftózní léze), které nejsou zpravidla RTG metodami zobrazeny. Těžší postižení tenkého střeva je charakterizované výskytem ulcerací (často plazivých, splývajících či fisurujících), zánětlivých polypů, slizničních můstek, jizev či stenóz (186). U pacientů s Crohnovou chorobou není kapslová endoskopie indikována jako vyšetření první volby, nicméně vhodně doplňuje zvláště vyšetření novými zobrazovacími metodami (MR/CT enteroklýza/enterografie), které přinášejí další informace o tloušťce střevní stěny, stenózách a extraintestinálních komplikacích (abscesech a píštělích) (193; 199) a ileoskopické vyšetření s bioptickým odběrem provedené v průběhu koloskopie (178). Nemožnost odběru biopsií není v této indikaci zásadně limitujícím faktorem vzhledem k jejich jinak malé výtěžnosti u pacientů s Crohnovou chorobou (diagnostické granulomy nejsou přítomny v 60–70 % klišťkových biopsií) (97; 154).

d/ Celiakie a její komplikace

Vzhledem k relativně vysoké specificitě enteroskopického obrazu pro diagnózu celiakie (redukce počtu a snížení příčných slizničních řas, políčkování, vroubkování či rýhování sliznice, snížení nebo vymizení klků 186)) lze použít kapslovou endoskopii také

k diagnostice tohoto onemocnění (58; 131). Pro stanovení definitivní diagnózy je nicméně histologické potvrzení různě vyjádřeného stupně atrofie sliznice, hyperplazie krypt a lymfocytární infiltrace sliznice tenkého střeva nezbytné (mimo průkazu sérových protilátek proti tkáňové transglutamináze), proto je využití endoskopické kapsle v této indikaci spíše okrajové.

Významný přínos naproti tomu představuje kapslová endoskopie v diagnostice komplikací celiakie (refrakterní sprue, ulcerózní jejunoileitida, s enteropatií asociovaný T buněčný lymfom tzv. EATL či adenokarcinom tenkého střeva).

e/ Enteropatie z nesteroidních antiflogistik

Enteropatie z nesteroidních antiflogistik představuje poměrně novou a stále více využívanou indikaci kapslové endoskopie v klinické medicíně, podrobněji viz Kapitulu 1.3. Endoskopické projevy a kapslová endoskopie u enteropatie z nesteroidních antiflogistik viz Kapitulu 1.3.6.

1.2.3.3. Kontraindikace kapslové endoskopie

Absolutní kontraindikací vyšetření kapslovou endoskopií jsou ileus či perforace trávicí trubice. Kontraindikací je také těhotenství z obavy z vlivu elektromagnetického vlnění vysílače kapsle na zdraví plodu. Jako relativní kontraindikace jsou uváděny stenózy trávicího traktu, objemné divertikly (včetně Zenkerova i Meckelova) či píštěle, anamnéza těžkých dysfágií. Poslední jmenované lze úspěšně řešit endoskopickým zavedením kapsle pomocí sítětky, košíku či speciálního zavaděče přímo do duodena s nebo bez použití převlečné trubice (153; 183; 186).

1.2.3.4. Komplikace kapslové endoskopie

Komplikace kapslové endoskopie můžeme rozdělit na klinické a technické. Mezi technické komplikace patří poruchy systému či endoskopické kapsle, poruchy či rušení přenosu a výpadky záznamu, výpadky jednotlivých obrazových bodů.

Mezi nejzávažnější klinické komplikace patří retence kapsle. Ta je v současnosti definována jako zadržení kapsle v trávicím traktu delší než 14 dní (153) a je potřeba ji

odlišovat od lokálních poruch pasáže, kdy kapsle setrvává v segmentu tenkého střeva déle než 60 minut. Četnost retence kapsle se liší podle indikace k vyšetření a pohybuje se od 0 % (pro zdravé dobrovolníky) po 25 % (u pacientů s tumory tenkého střeva) (144). Dosud nejrozsáhlejší, multicentrická studie provedená v České republice prezentuje retenci endoskopické kapsle ve 4 % (185). Riziko retence endoskopické kapsle zvyšují kromě nádorů střeva, Crohnova choroba, postiradiační enteritida, anamnéza předchozí břišní operace, anamnéza užívání nesteroidních antiflogistik a ischemická enteritida (186). Pomalejší pasáž trávicím traktem lze často pozorovat u pacientů s diabetes mellitus.

Preventivní provedení RTG vyšetření (enteroklýza) před kapslovou endoskopií riziko retence nevyloučí (90). Ani použití rozpustného modelu endoskopické kapsle (kapsle stejného tvaru i velikosti složená z radiofrekvenčního jádra, laktózy a barya) k otestování průchodnosti trávicího traktu (Patency CapsuleTM nebo Agile Patency SystemTM - Given Imaging) nebylo vzhledem k popsáným případům akutní střevní obstrukce po jejím použití prozatím do klinické praxe více rozšířeno (3; 53; 89; 181). Vlastní retence endoskopické kapsle je v naprosté většině případů asymptomatická, nevyžadující akutní řešení. Raritně byla popisována obstrukce trávicího traktu (126), perforace tenkého střeva v souvislosti s retencí kapsle (147) a její rozpad (187).

Diagnostika retence je jednoduchá (pokud nedojde k odchodu kapsle per vias naturales po 14 dnech) RTG nativním snímkem břicha nebo skiaskopií. Léčba závisí na příčině retence, u zánětlivé stenózy je možno vyzkoušet efekt intenzivnější protizánětlivé terapie (přesné údaje o efektivitě léčby steroidy, zahájení biologické léčby či aplikaci projímadel nebo prokinetik dosud chybí). V případě retence nad fibrózní stenózou je možné endoskopickou kapsli extrahovat endoskopicky a stenózu dilatovat (pomocí dvojbalonové enteroskopie) (150). V případě, že je na základě nálezu kapslové endoskopie indikováno chirurgické řešení nálezu způsobujícího retenci, vyjme se kapsle v průběhu operace.

1.2.3.5. Vyhodnocení kapslové endoskopie, shoda mezi lékaři

Kapslovou endoskopií hodnotí pomocí specializovaného software a počítačové pracovní stanice lékař–gastroenterolog, nejlépe se zkušenostmi s endoskopickým vyšetřením tenkého střeva. Takto vzdělaní lékaři následně dosahují vysoké shody v hodnocení a interpretaci patologických nálezů zjištěných kapslovou endoskopií (49; 148).

1.2.4. Experimentální využití kapslové endoskopie

Ačkoliv se zdá kapslová endoskopie být ideálním endoskopickým zařízením pro použití u pokusných zvířat pro neinvazivitu, potřebu zajištění polknutí zařízení bez nutnosti další asistence v průběhu celého vyšetření či zachycování endoskopické kapsle po odchodu per vias naturales, je její použití v takových projektech naprosto raritní. Problémem je pravděpodobně především stále ještě vysoká cena zařízení a nemožnost opakovaného použití částí nebo celé endoskopické kapsle.

Klasickou se stala Appleyardova studie (7) prokazující přínos kapslové endoskopie v porovnání s push enteroskopií. Devíti psům bylo chirurgicky implantováno do tenkého střeva od 9 do 13 barevných, rentgenově kontrastních knoflíků různého tvaru a velikosti (od 3 do 6 mm v průměru). Polovina knoflíků byla umístěna v dosahu push-enteroskopu (do 1 metru od pyloru). Následně bylo provedeno vyšetření tenkého střeva kapslovou a push-enteroskopií v náhodném pořadí. Kapslová endoskopie identifikovala v průměru více knoflíků než push enteroskopie (6 vs 3 knoflíky, ne však v dosahu push-enteroskopu), senzitivita kapslové endoskopie byla 64 % (push-enteroskopie 37 %), specificita 92 % (push-enteroskopie 97 %).

Další recentní studie s kapslovou endoskopií využívají anatomické podobnosti gastrointestinálního traktu prasete a člověka. Do tenkého střeva pokusného zvířete byly implantovány modely lézí definované velikosti a autoři porovnávali přesnost odhadu jejich velikosti bez a s použitím kalibračního zařízení před vlastním vyšetřením (obraz černobílé mřížky s definovanými rozměry sejmutý endoskopickou kapslí). Větší shoda v odhadech rozměrů lézí byla dosažena při použití kalibračního obrazu. (49; 74). Obdobně další studie srovnávala odhad velikosti arteficiálně vytvořených lézí tenkého střeva prasete mezi lékaři se zkušenostmi s kapslovou endoskopií, endoskopisty, začínajícími endoskopisty a endoskopickými sestrami. Schopnost detekovat polypy a správně posoudit jejich velikost byla nejvyšší u endoskopistů odečítajících kapslové endoskopie, u větších polypů byla nicméně prokázána tendence jejich velikost podhodnocovat (49; 148).

1.3. Nesteroidní antiflogistika

1.3.1. Historické poznámky

Již Hippokrates používal 400 let před Kristem odvar z kůry topolu a vrby bílé (*Salix alba*) obsahující kyselinu salicylovou ke snížení horečky a tlumení bolestí pacientů s artritidou. Salicylát sodný byl objeven v roce 1763, ale vzhledem k výrazné gastrointestinální toxicitě nebyl výrazněji používán. Teprve v polovině 19 století našli vědci cestu jak snížit toxicitu kyseliny salicylové acetylací, první úspěchy zaznamenali chemici Charles F. Gerhardt a Karl Kraut. Syntéza prvního nesteroidního antiflogistika (NSA) - čisté kyseliny acetylsalicylové - se podařila německému chemikovi Bayer Industrie Felixu Hoffmanovi roku 1897. Vzhledem k téměř současné syntéze diacetylmorfinu (heroinu), který dostal v obchodní strategii firmy Bayer přednost, byly první tablety kyseliny acetylsalicylové vyrobeny až v roce 1899. Na návrh Hermanna Dresera, hlavního farmakologa Bayer Industries bylo léčivo nazváno aspirin a bylo využíváno především v léčbě revmatologických onemocnění, menstruační bolesti a ke snižování horečky (203). Termín nesteroidní antiflogistikum byl poprvé použit v souvislosti se zavedením fenylobutazonu do klinické praxe v roce 1949 brzy po glukokortikosteroidech (79). Dalším NSA byl v roce 1963 indometacin. V roce 1971 byl popsán mechanismus účinku (inhibice aktivity cyklooxygenázy vedoucí k potlačení produkce prostaglandinů) aspirinu a dalších NSA sirem Johnem Vanem, který za tento objev obdržel později Nobelovu cenu. Objev cyklooxygenázy 2 v roce 1991 a jejího významu v patogeneze zánětu umožnil vývoj COX-2 preferenčních a selektivních NSA s cílem minimalizace gastrointestinální toxicity. Signifikantně nižší riziko komplikací v oblasti žaludku a duodena po podávání rofekoxibu ve srovnání s naproxenem bylo publikováno v roce 2000 Bombardierem (30). Na základě studií naznačujících vyšší riziko kardiovaskulárních komplikací byly ale rofekoxib (2004) a následně valdecoxib (2005) staženy z trhu a další zavádění COX-2 selektivních NSA do praxe bylo výrazně zbržděno. V současnosti je na trhu přes 20 NSA, podle chemického složení je lze rozdělit do 6 hlavních skupin. Výzkum se v oblasti NSA dále zaměřuje na vývoj nových léčiv s cílem minimalizovat jejich toxicitu. Perspektivní se zdají být studie s duálními inhibitory COX a 5-lipoxygenázy (enzym zodpovědný za syntézu prozánětlivých leukotrienů) a chemicky modifikovanými NSA uvolňujícími NO nebo H₂S (založené na protektivním efektu v žaludeční sliznici) (43).

Jako první publikovali zprávu o poškození sliznice trávicího traktu (žaludku) použitím NSA (aspirinem) zjištěném endoskopicky v roce 1938 Douthwaite a Lintott (56). První popis poškození tenkého střeva v souvislosti s léčbou NSA (indometacin) u pokusných krys pochází z konce 60. let 20. století. Vzhledem k obtížím provázejícím vyšetření tenkého střeva a k méně klinicky zjevným projevům toxicity NSA v tenkém střevě se zprávy o enteropatii z NSA u lidí začínají objevovat v 70. a častěji až v 80. letech 20. století (21-26; 117; 182). Jsou publikovány kasuistiky perforací tenkého střeva u pacientů užívajících NSA (137) a jsou zjišťovány nepřímé projevy enteropatie (poruchy permeability, krevní ztráty, ztráty proteinů, zánětlivé postižení v oblasti tenkého střeva) (21-26; 117). Další informace jsou získávány z pitevních studií (4) a z vyšetření resekátů tenkého střeva (118), první endoskopické popisy získané sondovou enteroskopií pocházejí z počátku 90. let 20. století (134). Teprve s nástupem kapslové endoskopie počátkem 21. století dochází k nárůstu informací o epidemiologii a projevech enteropatie z NSA.

1.3.2. Nesteroidní antiflogistika a komplikace léčby

Nesteroidní antiflogistika (nesteroidní antirevmatika) jsou léčiva chemicky poměrně různorodá, jejichž společným znakem je inhibice cyklooxygenázového enzymatického systému (COX) a pro svůj antiflogistický, analgetický a antipyretický účinek jsou užívána především v léčbě revmatoidní artritidy, osteoartrózy a dalších onemocnění pohybového ústrojí. Do skupiny NSA se v širším slova smyslu zahrnuje také kyselina acetylsalicylová, v současnosti široce užívaná především jako antiagregans v prevenci infarktu myokardu a cévní mozkové příhody.

NSA patří k nejčastěji předepisovaným lékům. Celosvětově je denně užívá cca 30 miliónů lidí. Jejich užívání roste s věkem, průměrně 40 – 60 % pacientů je starších 60-ti let (15). V České republice užívá tyto léky déle než 2 měsíce v roce cca polovina pacientů registrovaných u praktického lékaře s degenerativními nebo zánětlivými chorobami pohybového aparátu, většina je starších 65-ti let (165). Antiagregační terapii ve formě kyseliny acetylsalicylové užívá cca 100 nemocných v péči jednoho praktického lékaře (165).

NSA jsou po absorpci transportována pevně navázaná na albumin. Podle poločasu se dají rozdělit na krátkodobě (méně než 6 hodin) a dlouhodobě působící (více než 6 hodin). Mechanismus účinku NSA je komplexní. Primárním efektem je inhibice COX, která vede

k inhibici transformace kyseliny arachidonové na prostaglandiny, prostacyklin a tromboxany, existují však i další mechanismy bez vlivu na prostaglandiny (179). COX existuje v několika izoformách: COX-1 (konstituční) a COX-2 (inducibilní). COX-1 se nachází ve většině tkání, zajišťuje regulaci fyziologických buněčných procesů syntézou prostaglandinů. Její funkce je důležitá pro zachování integrity organismu, zejména žaludeční cytoprotekci, cévní homeostázu a funkci ledvin, bývá označována jako „housekeeping enzyme“. Exprese COX-2 se prudce zvyšuje v průběhu zánětu. Tato izoforma enzymu je zodpovědná za syntézu prostaglandinu E1. V posledních letech se její role na základě nových dat významně přehodnocuje a prokazuje se také fyziologický a protektivní vliv COX-2 v různých tkáních (63; 101). Konstitutivně je COX-2 exprimována v mozku, ledvinách, kostech, endotelu a pravděpodobně v ženském reprodukčním systému (43). Recentně byla popsána COX-3 izoforma nacházející se především v centrálním nervovém systému a srdci, její význam je ale stále ještě nejasný (38). Stupeň a poměr inhibice jednotlivých COX se u různých NSA liší a ovlivňuje jak aktivitu a toxicitu jednotlivých preparátů. Podle selektivity dělíme NSA na neselektivní (např. indometacin, diklofenak, piroxikam, ibuprofen, naproxen), COX-2 preferenční (např. nimesulid, meloxikam, nabumeton, aklofenak) a COX-2 selektivní (tzv. koxiby - celekoxib, rofekoxib, valdekokib, parekokib, etorikoxib). Poslední z jmenovaných byly vyvinuty s cílem maximalizovat pozitivní, protizánětlivý efekt NSA a minimalizovat jejich toxicitu. U NSA (mimo kyseliny acetylsalicylové) byly popsány také další mechanismy účinku nezprostředkované vlivem na syntézu prostaglandinů. Jsou to především fyzikálně-chemické vlastnosti umožňující zabudování NSA do biologických membrán a ovlivňování jejich funkcí, interference s funkcemi neutrofilů (adhezivita k endotelu, migrace), ovlivňování tvorby a uvolňování lysozomálních enzymů, cytokinů a reaktivních forem kyslíku, vliv na proliferaci epitelálních buněk, apoptózu, některé slizniční imunitní funkce a také mikrocirkulaci.

Nejčastěji jsou nežádoucí účinky léčby NSA popisovány v trávicím traktu, bronchopulmonárním systému (aspirinem-indukované astma bronchiale, plicní eozinofilní syndromy), kardiovaskulárním systému (hypertenze), hematologické oblasti (neutropenie, poruchy destičkových funkcí) a centrálním nervovém systému. Publikovány byly také potencionálně teratogenní účinky NSA, poruchy zraku a akutní renální selhání v souvislosti s terapií NSA u rizikových pacientů (13; 35; 171). Mezi nejzávažnější vedlejší účinky patří postižení trávicího traktu. Dostatek informací existuje ve světovém i československém písemnictví o poškození oblasti žaludku a duodena (34; 57; 59; 143; 158). Roku 2004

uveřejnila Česká gastroenterologická společnost ČLS JEP doporučený postup k prevenci a léčbě gastropatie z NSA (57). Zavedení COX-2 selektivních NSA (koxibů) do klinické praxe znamenalo snížení rizika gastroduodenálních nežádoucích účinků při zachování protizánětlivého efektu léčby. Mnohé studie prokázaly nižší gastroduodenální toxicitu koxibů v porovnání s „klasickými“ neselektivními NSA. Studie CLASS (Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study) s téměř 8.000 nemocnými s osteoartrózou nebo revmatoidní artritidou léčených déle než 6 měsíců potvrdila výrazně nižší výskyt závažných gastroduodenálních nežádoucích účinků (krvácení, perforace – symptomatické ulcerace) při terapii celecoxibem (3.987 osob; 0,8 – 2,1 %) ve srovnání s ibuprofenem nebo diklofenakem (3.981 pacientů; 1,5 – 3,5 %) podávaných ve vysokých dávkách (170). V souvislosti s koxiby se objevily nové, závažné otázky na rizika komplikací vyplývajících z blokády COX-2 ve tkáních v nichž se jinak standardně vyskytuje (mozku, ledvinách, kostech, endotelu a pravděpodobně v ženském rozmnožovacím systému). S tím souvisí také otázka kardiovaskulární bezpečnosti koxibů. V roce 2004 byla společnost Merck nucena stáhnout selektivní COX-2 inhibitor rofekoxib na základě 18-ti měsíční chemopreventivní studie, ve které pacienti léčení rofekoxibem měli zhruba dvakrát vyšší výskyt trombotických komplikací (infarkt myokardu, cévní mozková příhoda) ve srovnání s pacienty léčenými placebem (31). Ze stejných důvodů byl v roce 2005 stažen také valdekokxib .

Vzhledem k množství pacientů užívajících NSA představují nežádoucí účinky léčby významný medicínský, ale také ekonomický problém. Ročně zemře v USA a Kanadě na komplikace 16.500 osob (odhad na základě studie ARAMIS) (174).

Identifikace faktorů zvyšujících riziko vzniku komplikací léčby NSA v trávicím traktu, eventuelně jejich časných projevů, je zásadní pro prevenci vzniku závažných gastrointestinálních komplikací. Dyspepsie jako klinický ukazatel vzniku komplikací není ideální, chybí až u 81 % pacientů (175) . Věk je významným rizikovým faktorem poškození sliznice v gastroduodenální oblasti účinkem NSA, riziko stoupá s věkem lineárně (27; 76; 173; 203). Další identifikované rizikové faktory jsou vyšší dávky NSA (včetně užití jejich kombinace), současné užívání kortikoidů nebo antikoagulační terapie, anamnéza vředové choroby gastroduodena, anamnéza krvácení do trávicího traktu a jiná závažná komorbidita (67; 78; 91; 119).

Vztah infekce *Helicobacter pylori* a komplikací léčby NSA v gastroduodenální oblasti není ještě zcela dořešen. Některé experimentální i klinické studie prokazují těžší poškození sliznice gastroduodena vlivem NSA při současné infekci *Helicobacterem pylori* (94; 159),

existují však také studie tento vztah zpochybňující (11; 28; 107).

1.3.3. Epidemiologie enteropatie z nesteroidních antiflogistik

Jako enteropatie z NSA (NSAID enteropathy) se označuje akutní nebo chronické poškození funkce nebo struktury tenkého střeva účinkem NSA (včetně kyseliny acetylsalicylové).

Poškození tenkého střeva různého stupně se u pacientů dlouhodobě užívajících NSA vyskytuje až v 72 % (21-26; 117). Epidemiologická data jsou získávána z různých zdrojů, zjištěná prevalence se liší podle metody použité k diagnostice a typu lézí definujících enteropatii. Dnes již historická, prospektivní pitevnická studie (713 případů) zjistila ulcerace tenkého střeva v 8,4 % u pacientů užívajících NSA po dobu 6 měsíců před smrtí v porovnání s 0,6 % u kontrol (4). Tři z 21 pacientů se zjištěnými vředy tenkého střeva zemřeli na jejich perforaci. Enteropatie byla u pacientů léčených NSA dále zjišťována pomocí nepřímých metod průkazu poškození tenkého střeva (stanovení okultních krevních ztrát, zánětlivého postižení či zvýšené permeability sliznice) u 19 % - 72 % pacientů (21-26; 117), pomocí sondových nebo následně push enteroskopů u 41 – 66 % pacientů (134-136) a konečně pomocí kapslové endoskopie a dvojbalonové enteroskopie u 16 – 78 % (podle selektivity NSA) (69; 75; 85; 128; 130). Prevalence symptomatické enteropatie z NSA je 8–20 %, při prospektivním vyhledávání je však zjistitelná až u 70 % osob chronicky užívajících tyto léky (17; 133).

1.3.4. Patogeneze enteropatie z nesteroidních antiflogistik

Patogeneze enteropatie z NSA je více multifaktoriální a komplexní, než se předpokládalo dříve. Sliznice tenkého střeva je vystavována účinku NSA celkem třikrát. Poprvé se uplatňuje lokální efekt léčiva na sliznici před a v průběhu jeho absorpce, poté systémový efekt po vstřebání a nakonec znovu lokální efekt léčiva v případě jeho enterohepatálního oběhu (48).

Primárním mechanismem spouštějícím poškození sliznice je zvýšení permeability tenkého střeva v důsledku vysoké lokální koncentrace NSA po perorálním podání. NSA mají přímý toxický efekt na enterocyty, jejich fyzikální a chemické vlastnosti (většina z NSA jsou liposolubilní slabé kyseliny) umožňují zabudování do biologických membrán a poškození

jejich funkcí. Nejprve dochází k poškození buněčné membrány a po zvýšení intracelulární koncentrace léčiva při jeho absorpci dochází též k poškození mitochondrií a rozpojení oxidační fosforylace. Nedostatek intracelulárního ATP vede k poruše integrity buňky a k poruchám intercelulárních spojů – tight junctions. Dochází k úniku intracelulárního kalcia a tvorbě volných kyslíkových radikálů. Tyto procesy vyústí ve snížení bariérové funkce střevního epitelu a vedou k průniku bakterií (především enterobakterií), makromolekul z natrávené potravy, solí žlučových kyselin, pankreatických enzymů i dalších intraluminálních toxinů do hlubších vrstev sliznice vedoucí k stimulaci produkce cytokinů, infiltraci neutrofilů a k rozvoji zánětu. Podle intenzity zánětlivých změn dochází k ložiskovému zarudnutí sliznice až vzniku erozí a vředů. Jejich hojení může dále v důsledku extenzivní fibroprodukce vést ke vzniku stenóz. V experimentu s bezmikrobními zvířaty či po podvazu žlučodů nebo při aplikaci cholestyraminu nedochází ke vzniku vředů tenkého střeva účinkem NSA, také NSA bez enterohepatálního oběhu (sulindak, kyselina acetylsalicylová) způsobují poškození sliznice tenkého střeva méně často. Zdá se tedy, že dalšími klíčovými faktory patogeneze enteropatie z NSA jsou střevní bakterie, soli žlučových kyselin a enterohepatální oběh NSA (48; 93; 176; 207).

Druhým mechanismem uplatňujícím se při poškození tenkého střeva účinkem NSA, reprezentující systémový efekt NSA je inhibice COX. V poslední době jsou právě v souvislosti s poškozením tenkého střeva přehodnocovány role COX-1 a COX-2 v oblasti trávicího traktu. Veškeré gastrointestinální komplikace léčby NSA byly vztahovány právě k COX-1 inhibici (vedoucí k výraznému snížení produkce ochranných prostaglandinů) a na základě této představy byly vyvíjeny selektivní COX-2 inhibitory s cílem tyto komplikace co nejvíce omezit. V posledních letech se však ukazuje, že vysvětlení nižšího rizika gastroduodenální toxicity COX-2 inhibitorů prostým faktem jejich COX-2 selektivity neobstojí, a že výraznou roli hraje také rozdílná chemická struktura a z ní vyplývající nižší topická agresivita k epitelu (koxiby nejsou na rozdíl od běžných NSA kyseliny). Experimentální studie na myších prokazují, že selektivní COX-1 inhibice (vedoucí ke snížení mikrocirkulace v oblasti střevní sliznice sníženou produkcí prostacyklinu a zvýšení bakteriální invaze sliznice tenkého střeva) nevede překvapivě ke vzniku poškození gastrointestinálního traktu (93; 169). Současná zvýšená aktivita COX-2 (na podkladě upregulace) zajistí dostatečnou produkci protektivního prostaglandinu E2. Naproti tomu selektivní COX-2 inhibice vede pravděpodobně dosud neznámým imunologickým mechanismem (dochází ke zvýšení kumulace leukocytů ve střevní mikrocirkulaci) k těžkému

poškození střeva (žaludek bývá nepostižen), které se ovšem odlišuje od klasické enteropatie z NSA lokalizací v ileocékální oblasti a histopatologickými charakteristikami (20). Poškození tenkého střeva NSA je dáno vždy kombinací více mechanismů. Parenterálně podávaná kyselina acetylsalicylová (100 mg/kg) nezpůsobuje poškození tenkého střeva pokusných potkanů. Parenterální aplikace vyřazuje lokální efekt, při zachované masivní COX-1 a minimální COX-2 inhibici (180). Pokud se ale kombinuje parenterálně podaná kyselina acetylsalicylová s dinitrofenolem, který působí podobně jako NSA rozpojení oxidační fosforylace v mitochondriích, vznikají v tenkém střevě experimentálních potkanů léze typické pro enteropatii z NSA (180). Naopak jak prokazují experimenty s deriváty NSA bez COX inhibiční aktivity (R-flurbiprofen), samotný lokální toxický efekt NSA není také dostačující k rozvoji tenkostřevních lézí (93). Pro poškození tenkého střeva se zdá být klíčová kombinovaná inhibice COX-1 a COX-2 (191), nebo selektivní inhibice COX-2 s dostatečným lokálním toxickým efektem NSA vedoucí k typickým jejunálním lézím vznikajícím již za 48 hodin po podání.

Z dalších faktorů, hrajících roli v patogeneze enteropatie z NSA, se v poslední době často zmiňuje také význam oxidů dusíku. V důsledku porušení bariérové funkce střeva a translokace bakterií do sliznice dochází k uvolnění endotoxinu stimulujícího expresi inducibilní NO syntázy (iNOS) (202). NO se následně slučuje s kyslíkovými radikály za vzniku peroxynitritu, který je zodpovědný za vznik těžkých střevních lézí. V popředí výzkumného zájmu je také sirovodík, který má řadu příznivých účinků na gastrointestinální integritu (vázodilatace, anti-oxidační účinek). Inhibice lokální tvorby sirovodíku může být spojena se slizničním poškozením NSA (60). Diskutován je vliv diety, především vlákniny. Zatímco nerozpustná vláknina může hrát svoji roli při vzniku slizničních lézí při terapii NSA, rozpustná vláknina působí pravděpodobně protektivně (161).

1.3.5. Klinický obraz a laboratorní nálezy

Enteropatie z NSA probíhá většinou subklinicky a pokud se dále nekomplikuje není tedy vždy rozpoznána. Možné klinické projevy jsou nespecifické a poměrně pestré: okultní či zjevné krvácení, sideropenická anémie, hypoalbuminémie, známky malasimilace, subileozní stavy či ileus, průjmy, perforace. Typický pacient užívá NSA pro revmatoidní artritidu nebo osteoartrózu, časové okno mezi zahájením terapie NSA a klinickými projevy poškození GIT je různě dlouhé (dny až roky). Podobně jako u gastropatie ani u enteropatie

z NSA nebyl prokázán vztah mezi tíží poškození tenkého střeva a intenzitou symptomů (167).

Nejčastějším projevem enteropatie z NSA je okultní krvácení do trávicího traktu způsobující sideropenickou anémií. Intenzita krvácení koreluje se střevní zánětlivou aktivitou a pohybuje se mezi 2 – 10 ml/den (fyziologické krevní ztráty jsou < 1 ml/den). Anémií pozorujeme u 1 - 5 % pacientů léčených NSA, její etiologie je ovšem smíšená (84). Mimo chronické krevní ztráty se na vzniku anémie a jejím typu dále podílí snížená absorpce Fe a vitamínu B12 a u pacientů s revmatoidní artritídou také anémie chronických onemocnění (176). Akutní krvácení do tenkého střeva v souvislosti s terapií NSA se objevuje méně často, nicméně tvoří 5 – 10 % všech zjevných krvácení do gastrointestinálního traktu z neurčeného zdroje. Zdrojem krvácení jsou nejčastěji eroze a ulcerace (65).

Dalším projevem enteropatie z NSA může být exsudativní enteropatie. Častěji se objevují nevelké ztráty bílkovin zánětlivě změněnou sliznicí tenkého střeva. Tyto mohou přetrvávat (stejně jako okultní krevní ztráty) až 16 měsíců po vysazení NSA (48). U pacientů s těžkou formou revmatoidní artritídy pozorujeme hypoalbuminemii s retencí tekutin a otoky dolních končetin až v 10 %. Příčinou může být poškození tenkého střeva NSA, samotná revmatoidní artritída, eventuelně amyloidóza u dlouhotrvajícího onemocnění (16).

Chronické podávání NSA může působit též dysfunkci jejun a ilea. Porucha funkce jejun se může projevit pouze průjmy, eventuelně může vést k malasimilárnímu syndromu. Laboratorní známky malasimilace byly prokazovány až u 40 – 73 % pacientů s revmatoidní artritídou dlouhodobě léčenými NSA. Některá NSA mohou specificky způsobovat atrofii sliznice připomínající celiakii (16; 65). Co se týče dysfunkce ilea, může docházet k poruše vstřebávání vitamínu B12 v distálním ileu a k malabsorpci žlučových kyselin (16; 65).

V souvislosti s ulceracemi jejun a ilea se mohou dále objevit necharakteristické, dyspeptické obtíže a bolesti břicha. Hojení vředů může vést ke vzniku striktur s následnými poruchami pasáže (133). Vazivové prstence, jako typická léze při enteropatii z NSA, se klinicky mohou také projevovat subileozními stavby (1; 117; 205). Život ohrožující komplikací enteropatie z NSA může být nekrotizující enterokolitida a perforace tenkého střeva (nejčastěji popisovaná v souvislosti s léčbou perzistujícího ductus arteriosus indometacinem u nedonošených dětí) (137). Symptomy perforace mohou být zpočátku maskovány analgetickými a protizánětlivými účinky NSA.

1.3.6. Diagnostika

Klinická diagnostika enteropatie z NSA je v současnosti především endoskopická. Toto souvisí s rozvojem vyšetřovacích metod schopných zobrazit tenké střevo v posledních letech (především kapslové a dvojbalonové enteroskopie). Historicky první potvrzení poškození tenkého střeva v souvislosti s léčbou NSA byla ovšem učiněna metodami neinvazivními, prokazujícími toto postižení nepřímo (21-26; 117).

1.3.6.1. Neinvazivní diagnostika

V neinvazivní diagnostice enteropatie z NSA se uplatňuje především průkaz zánětlivého postižení a zvýšené permeability tenkého střeva. Někdy je tato diagnostika spojena s testy prokazujícími okultní krevní ztráty. Všechny tyto testy jsou málo specifické a také u pacientů dlouhodobě užívajících NSA je potřeba vždy v diferenciální diagnostice vylučovat jiné příčiny patologického nálezu (organická choroba tenkého střeva, jiné polékové postižení – cytostatika, alkohol). Zvýšená permeabilita sliznice se nejčastěji in vivo prokazuje p.o. podáním cukrů (laktulóza, celobióza, mannitol), polymerů etylenglykolu nebo nedegradabilních radionuklidů ($^{51}\text{Cr-EDTA}$) s následným průkazem jejich močové exkrece (48). Zánětlivé postižení tenkého střeva můžeme prokázat zvýšenou fekální exkrecí ^{111}In event. scintigrafickým průkazem jeho kumulace v tenkém střevě po intravenózním podání leukocytů značených ^{111}In . Pomocným vyšetřením může být dále stanovení kalprotektinu ve stolici (nedegradovaný cytosolový protein neutrofilů). U pacientů užívajících diklofenak je zvýšen až u 75 % osob (129).

Zvýšené ztráty proteinů střevem – exsudativní enteropatie- mohou být potvrzeny metodami nukleární medicíny (bílkoviny značené chrómem ^{51}Cr) nebo stanovením alfa1 antitrypsinu ve stolici (48). Chronické krevní ztráty je možno potvrdit scintigraficky (po i.v. podání $^{99\text{m}}\text{Tc}$ značených erytrocytů nebo $^{51}\text{Cr-EDTA}$ značených erytrocytů).

RTG metody zobrazení tenkého střeva je možné použít v diagnostice stenóz, nicméně ani poměrně těsné vazivové prstence nemusejí být rozpoznány (206).

1.3.6.2. Endoskopická diagnostika

Endoskopické vyšetření tenkého střeva v současnosti v diagnostice enteropatie z NSA

dominuje. Abnormální nálezy nejsou v naprosté většině případů dostatečně specifické a je potřeba vždy vylučovat i další možné příčiny enteropatie. Podle tíže postižení nacházíme edém sliznice, zarudlé, nižší nebo řidší příčné řasy, okrsky sliznice bez klků (denuded areas), četné lyfngiektázie, ložiskový nebo plošný erytém sliznice, ložisková zarudnutí (rudé skvrny), petechie, eroze, slizniční ragády, vředy, stenózy, krvácení. Typickou avšak vzácnou lézí jsou vazivové prstence (diafragmy). Jedná se o vícečetné (od 2 do 70), 1-4 mm silné prstence tvořené sliznicí a vazivovou membránou podmíněnou submukozní fibrózou (186). Prstence jsou lokalizované nejčastěji v oblasti jejuna, ilea a céka a vytvářejí typická koncentrická septa zužující lumen střevní. Pro lokalizaci a rozsah postižení jsou důležité fyzikálně chemické a farmakologické vlastnosti použitého NSA. Při použití léků s enterohepatálním oběhem a pomalu se uvolňujících preparátů (slow release/enteric-coated NSA) je vředy více postiženo terminální ileum a cékum.

Kapslová endoskopie se stala vedoucí metodou na poli neinvazivní diagnostiky postižení tenkého střeva. Také u pacientu s podezřením na enteropatii z NSA může být její neinvazivita a vysoká diagnostická výtěžnost i pro drobné léze (erytém, eroze) přínosná.

V roce 2005 byla publikována studie Grahama a spolupracovníků zaměřující se na enteropatii z NSA (75). Do studie bylo zařazeno 21 pacientů s revmatoidní artritidou či osteoartrózou užívající denně NSA po dobu alespoň 3 měsíců, kteří podstoupili vyšetření kapslovou endoskopií. Jako kontrolní skupina sloužilo 20 pacientů s artrózami neléčenými NSA. Nálezy hodnotili dva endoskopisté zaslepení vůči klinickým datům. Nálezy byly skórovány jako normální, rudá skvrna, malé eroze, větší eroze a vředy. Abnormální léze byly zjištěny v tenkém střevě u 71 % (15/21) pacientů léčených NSA (pět z nich mělo poškození tenkého střeva těžší: > 4 eroze, vředy) a u 10 % (2/20) pacientů v kontrolní skupině (drobná eroze a rudá skvrna, těžší poškození se zde nevyskytovalo). V rozsáhlejší Goldsteinově studii (69) bylo randomizováno do tří větví celkem 356 zdravých, dospělých respondentů s normálním nálezem na vstupní kapslové endoskopii. Celkem 14 % vstupních kapslových endoskopií odhalilo patologii v oblasti tenkého střeva a tito pacienti nebyli do studie zařazeni. V první větvi byl 120 osobám podáván celecoxib (400 mg/den), ve druhé 118 osobám naproxen (500 mg/den) + omeprazol (20 mg/den) a ve třetí 118 osobám placebo po dobu dvou týdnů. Ve skupině léčené naproxenem byl výskyt lézí kompatibilních s enteropatií z NSA 55 % (61/118), ve skupině s celecoxibem 16 % (18/120) a v placebové skupině 7 % (8/118). Léze tenkého střeva byly klasifikovány do 9 stupňů (petechie, porušená sliznice bez krvácení, porušená sliznice s krvácením, stenóza, stenóza s krvácením, stenóza s porušenou

sliznicí, stenóza s porušenou sliznicí a krvácením, krev, ostatní léze). V placebové skupině bylo 6 pacientů s jedním ložiskem porušené sliznice a 2 pacienti se třemi. Autoři upozorňují na překvapivě vysoký počet zjištěných patologických nálezů u zdravých osob při vstupní kapslové endoskopii (14 %) a ve skupině kontrol, které dostávaly dva týdny placebo (7 %). Studie stejného autora s obdobným designem publikovaná v roce 2007 porovnávala podávání celecoxibu (200 mg/den) s ibuprofenem (800 mg/den) a omeprazolem (20 mg/den) po dobu dvou týdnů u zdravých dobrovolníků. Léze tenkého střeva byly zjištěny u 26 % (skupina ibuprofenu), 6 % (skupina celecoxibu) a u 7 % (v placebové skupině) (69). Ve studii Maidena a spolupracovníků (128) bylo vyšetřováno 120 pacientů léčených dlouhodobě neselektivním NSA, 40 pacientů léčených COX-2 selektivním NSA a 60 zdravých dobrovolníků. U 68 % (82/120) pacientů léčených neselektivními NSA, 50 % (20/40) pacientů léčených COX-2 selektivními NSA a 18 % (11/60) zdravých dobrovolníků diagnostikovala kapslová endoskopie léze v tenkém střevě. Ty byly klasifikovány do 7 skupin (petechie/rudá skvrna, zarudlé řasy, ztráta klků, porušená sliznice – eroze nebo vřed, stenóza, krev, ostatní nálezy). Nejčastějším nálezem byly petechie/rudá skvrna (u všech kontrol, u 34 % pacientů léčených neselektivními a 28 % COX-2 selektivními NSA) a oblasti sliznice bez klků (u 39 % pacientů léčených neselektivními a 34 % COX-2 selektivními NSA). V další studii (85) byli dobrovolníci (celkem 152 osob) randomizováni a dostávali lumirakoxib – 47 osob (100 mg/den) nebo naproxen - 45 osob (500 mg 2 x denně) a omeprazol (20 mg) nebo placebo - 47 osob, po dobu 16 dní. Následovalo vyšetření kapslovou endoskopií. Slizniční léze kompatibilní s diagnózou enteropatie z NSA byly pozorovány u 78 % osob užívajících neselektivní NSA a u 28 % osob užívajících lumirakoxib. Obdobné slizniční léze v placebové skupině byly zjištěny u 41 % dobrovolníků. Pouze pilotní data byla prozatím zveřejněna ze studie britských autorů (167). 22 pacientů s revmatoidní artritidou nebo osteoartrózou užívajících dlouhodobě nesteroidní antiflogistika bylo vyšetřeno kapslovou endoskopií. Jako kontrolní sloužila skupina nemocných (18 osob) vyšetřených endoskopickou kapslí pro funkční dyspepsii či průjmy. Ve skupině pacientů užívajících nesteroidní antiflogistika bylo 9 symptomatických (6 pálení žáhy, 3 bolesti břicha), léze tenkého střeva kompatibilní s enteropatií z NSA byly pozorovány u 50 % (11/22), nejčastějším nálezem byly eroze (9/11) a rudé skvrny (4/11). Pouze 4 pacienti s endoskopickým nálezem byli symptomatictí. V kontrolní skupině byly zjištěny patologické nálezy v tenkém střevě u 17 %. V recentní studii (127) podstoupilo 40 zdravých dobrovolníků dvě vyšetření kapslovou endoskopií po 14 denním podávání diklofenaku

v dávce 75 mg 2 x denně. Dále bylo vyšetřováno 120 pacientů dlouhodobě léčených NSA (déle než tři měsíce) a 40 pacientů léčených COX-2 selektivními preparáty. U pacientů léčených NSA krátkodobě prokázala kapslová endoskopie nové léze u 27 (68 %), nejčastěji šlo o vředy a eroze. Ve skupině pacientů užívajících NSA chronicky, byly pozorovány projevy enteropatie u 68 % a ve skupině COX-2 selektivních inhibitorů u 50 %.

Souhrnně lze tedy potvrdit vysokou prevalenci enteropatie u pacientů chronicky léčených neselektivními NSA (26 – 78 %) a mírně nižší prevalenci enteropatie u pacientů léčených COX-2 selektivními NSA (6 – 50 %) ve studiích s kapslovou endoskopií. Překvapivý a opakovaně potvrzovaný fakt je relativně vysoké procento abnormálních nálezů v tenkém střevě zdravých dobrovolníků či u kontrolních skupin pacientů léčených placebem (7 – 41 %). Na malých souborech pacientů nebyla prokázána korelace mezi endoskopickým nálezem v tenkém střevě a klinickou symptomatologií.

Další publikované práce s kapslovou endoskopií jsou vesměs kasuistiky pacientů, často popisující přítomnost vazivových prstenců indukovaných nesteroidními antiflogistiky (205), vyšetření se častěji komplikuje retencí (39; 40; 163).

Význam dvojbalonové enteroskopie spočívá především v diferenciální diagnostice lézí tenkého střeva (odběrem bioptických vzorků) a v možnosti terapeutického zásahu v případě komplikací enteropatie z NSA (dilatace stenózy, extrakce retinované kapsle, endoskopická zástava krvácení) (87; 105; 150). Histologické vyšetření sliznice tenkého střeva prokazuje u pacientů s enteropatií z NSA pouze nespecifické nálezy, histologická konfirmace není tedy u těchto pacientů rutinně vyžadována (33). Recentní, retrospektivní studie japonských autorů prezentuje přítomnost lézí tenkého střeva u pacientů užívajících NSA alespoň měsíc před vyšetřením u 51 % z nich (31/61) (130). Nejčastější indikací k dvojbalonové enteroskopii bylo u těchto pacientů krvácení do trávicího traktu z neurčeného zdroje (79 %). Kontrolní skupina zahrnovala 600 pacientů NSA neužívajících, postižení tenkého střeva bylo zjištěno u 5 % (29/600).

Z ostatních endoskopických metod je push enteroskopie užívána nyní pouze minimálně a intraoperační enteroskopie vzhledem ke své invazivitě v striktně selektovaných případech (2; 109).

1.3.7. Prevence a léčba

V současnosti není přes poměrně intenzivní výzkum stále ještě k dispozici efektivní, bezpečné a dobře tolerované léčivo, široce použitelné k prevenci či terapii enteropatie z NSA.

Zdá se, že existuje určitá podobnost mezi enteropatií z NSA a Crohnovu chorobou (patogenetická, endoskopická, histologická) a že obě onemocnění mohou být citlivá na obdobnou terapii (sulfasalazin, glukokortikosteroidy, imunosupresiva a antibiotika) (162).

Nejvíce důkazů máme v současnosti pro účinnost terapie antibiotiky. Průnik střevních bakterií (především Gram-negativních) do hlubších vrstev sliznice tenkého střeva v důsledku zvýšené permeability je jedním z klíčových momentů patogeneze enteropatie z NSA. Bakterie vedou k výrazné zánětlivé odpovědi zprostředkované cytokiny. V ileu pokusných zvířat léčených NSA bylo prokázáno přerůstání kmenů Gram-negativních bakterií. Současné podání purifikovaného lipopolysacharidu *E.coli* a NSA usnadnilo vznik vředů tenkém střevě (77). Eradikace Gram-negativních kmenů střevních bakterií působí hojivě na tenkostěvné léze způsobené indometacinem. Také neutralizace cytokinů (TNF alfa) působí preventivně. (201) Je prokázáno, že podání různých antibiotik (tetracyklin, kanamycin, metronidazol) zlepšuje enteropatii z NSA (19; 45; 46; 116). Opakovaně byl prezentován především příznivý vliv podávání metronidazolu na hojení lézí tenkého střeva krys a redukci zvýšené střevní permeability způsobených NSA (120). Další studie se zaměřují na mechanismus účinku tohoto antibiotika. V práci Yamady byl zjištěn prokazatelný vliv metronidazolu na redukci zvýšené střevní permeability experimentálních krys po podání indometacinu teprve po 48 hodinách (204). Z tohoto časového odstupu se vyvozovalo, že metronidazol působí především antibakteriálně (redukci poolu střevních bakterií). Další publikace nicméně tato zjištění zpochybňují. Metronidazol podávaný současně s indometacinem ve studiích Daviese (45) (46) bránil změnám střevní permeability lidí po dobu 12 hodin (tedy po dobu, kdy se efekt na střevní bakterie ještě plně projevit nemůže) a snižoval zvýšenou střevní permeabilitu krys způsobenou NSA. Efekt metronidazolu byl závislý na dávce. Jako klíčový byl prezentován antioxidační mechanismus účinku metronidazolu. Přímý, neantibiotický efekt metronidazolu na enteropatii z NSA byl dále potvrzen na studiích s bezmikrobními zvířaty, (42) a při in vitro pokusech s funkcí mitochondrií po podání NSA. Bylo prokázáno, že metronidazol signifikantně redukuje poškození mitochondrií indukované indometacinem a brání rozpojení oxidační fosforylace (120). Dostupnost rifaximinu, nízce vstřebatelného

antibiotika dává naději do budoucna. Také použití pro/prebiotik by mohlo cestou obnovení přirozené bakteriální flóry a imunomodulace působit u pacientů s enteropatií z NSA příznivě. Jejich efekt byl opakovaně prokázán u pacientů s idiopatickými střevními záněty. Zatímco podání *Lactobacilu* nevedlo u lidí k redukci zvýšené střevní permeability (73) a neprokázalo pozitivní vliv na hojení střevních vředů u modelů indometacinem indukované enteropatie (99), některé látky s prebiotickými vlastnostmi (laktosukróza, laktoferrin) se zdají být efektivní (55; 92).

Z dalších potencionálních léků použitelných pro terapii enteropatie z NSA prokázal sulfasalazin antibakteriální aktivitu (160) a schopnost bránit vzestupu střevní permeability, redukovat střevní zánět a krevní ztráty indukované různými NSA (88). V některých studiích byl opakovaně potvrzen protizánětlivý (blokáda aktivace a funkce neutrofilů inhibicí chemotaxe, snížení exprese adhezivních molekul na povrchu neutrofilů) a antioxidační efekt blokátorů protonové pumpy. Studie prezentovaly profylaktický efekt lansoprazolu na infiltraci sliznice tenkého střeva neutrofilů u pokusných krys léčených NSA (111), práce s kapslovou endoskopií u lidí však jeho efektivitu v prevenci enteropatie z NSA (naproxen, ibuprofen) nepotvrdily (69; 70). Obdobně ačkoliv misoprostol zlepšuje anemii u pacientů s enteropatií z NSA, jeho vliv na změny střevní permeability indukované indometacinem nebo naproxenem je kontroverzní (18; 66; 98). Recentně byla kapslovou endoskopií prezentována účinnost jiného cytoprotektiva - rebamipidu v prevenci enteropatie z NSA (139).

V experimentu byly dále využity možnosti imunomodulace (antagonisté Toll-like receptorů schopné blokovat lipopolysacharidem indukované uvolnění cytokinů, inhibitory receptorů pro IL-1 a jiné) (195).

1.3.8. Experimentální modely enteropatie z nesteroidních antiflogistik

Experimentální práce se vzhledem k významu enteropatie z NSA objevily již po prvních zjištěních možnosti poškození tenkého střeva účinkem těchto léků. Tyto studie pomohly rozkrýt patogenezu a pomáhají v identifikaci účinné prevence a léčby tohoto závažného polékového poškození.

Z experimentálních zvířat se využívají především potkani, u kterých byla použita jak neselektivní (indometacin: 2 - 25 mg/kg, flurbiprofen: 20 - 30 mg/kg, ketoprofen 20 – 100 mg/kg, nimesulid 10 mg/kg, diklofenak 10 – 40 mg/kg, ibuprofen: 100 - 200 mg/kg,

piroxikam, naproxen 40 mg/kg, kyselina acetylsalicylová 20 – 200 mg/kg a jiné) tak i COX-2 selektivní NSA (celecoxib 10 mg/kg, rofekoxib) podávaná p.o., intragastricky, intravenózně či intrarektálně (12; 14; 36; 47; 52; 64; 104; 106; 141; 190). Přes opakovaně prokazovanou funkční i anatomickou podobnost gastrointestinálního traktu prasete a člověka (49; 100), mnoho studií využívajících toto experimentální zvíře ve studiu poškození trávicího traktu NSA dosud publikováno nebylo (108; 149; 184). Také studie s ostatními většími zvířaty jsou v této oblasti spíše výjimkou (10). Presentovány byly také in vitro studie poškození tenkého střeva prasete účinkem NSA (72).

2. Cíle práce

2.1. Část experimentální

- Vypracovat metodiku vyšetření kapslovou endoskopií u experimentálního prasete a ověřit tuto metodiku u zdravých zvířat.
- Metodiku vyšetření použít v experimentu se zvířecím modelem enteropatie z nesteroidních antiflogistik.
- Určit četnost, typy a tíži postižení tenkého střeva.
- Stanovit základní charakteristiky kapslové endoskopie v diagnostice poškození tenkého střeva nesteroidními antiflogistiky .

2.2. Část klinická

- Využití kapslové endoskopie v klinické diagnostice enteropatie z nesteroidních antiflogistik.
- Stanovit prevalenci a endoskopické projevy poškození tenkého střeva u pacientů dlouhodobě léčených nesteroidními antiflogistiky.
- Určit bezpečnost vyšetření kapslovou endoskopií u těchto pacientů .
- Pomocí statistického zpracování dotazníků a podrobného klinického a laboratorního vyšetření určit prediktor přítomnosti či tíže enteropatie u těchto osob.
- Kontrolním vyšetřením pacientů se závažným nálezem ověřit po léčbě klinickou použitelnost experimentálně stanovených léčebných postupů.
- Zařazením zdravých dobrovolníků identifikovat takové nálezy v oblasti tenkého střeva, které je možné považovat ještě za normální, a jejichž zjištění tedy nemá žádný klinický význam a terapeutický dopad.
- Navrhnout algoritmus identifikace a vyšetření pacientů ohrožených poškozením tenkého střeva NSA.

3. Kapslová endoskopie u zdravého pokusného zvířete

Kapslová endoskopie představuje jednu z hlavních vyšetřovacích metod tenkého střeva současnosti. Hlavní výhodou je její minimální invazivita při vysoké senzitivitě i pro poměrně drobné léze. Využití kapslové endoskopie v experimentu může představovat zdroj cenných dat využitelných v klinické medicíně. Vyšetření pokusného prasete kapslovou endoskopií bylo dosud prezentováno pouze sporadicky (10; 74; 148).

3.1. Experimentální zvíře

Jako pokusné zvíře k vyšetření kapslovou endoskopií bylo zvoleno zdravé, dospělé prase domácí (*Sus scrofa f. domestica*), věk 4 – 5 měsíců, hybridní plemeno České bílé a Landrace. Prase domácí bylo vybráno z velkých laboratorních zvířat pro anatomickou a funkční podobnost gastrointestinálního traktu s člověkem. Do studie bylo zařazeno celkem 7 prasat. Průměrná hmotnost pokusných jedinců byla $34,6 \pm 2,9$ kg. Zvířata byla krmena 2 x denně (standardizovaná potrava A1) a měla volný přístup k vodě. Prasata byla po celou dobu studie umístěna v klimatizovaných kotech (teplota vzduchu 22 °C, relativní vlhkost 50 ± 10 %). Celá studie probíhala ve spolupráci a pod supervizí Ústavu experimentální biofarmacie České akademie věd v Hradci Králové. Projekt byl schválen etickou komisí Institutu experimentální biofarmacie, Akademie věd České republiky (číslo protokolu: 149/2006). Veškeré nakládání s pokusnými zvířaty bylo v souladu s Evropskou dohodou o ochraně obratlovců používaných pro pokusné a jiné vědecké účely (č.123) z roku 1986.

3.2. Metodika kapslové endoskopie u prasat

Pokusná zvířata podstoupila vyšetření kapslovou endoskopií. K vyšetření jsme použili systém EndoCapsule™ (Olympus Optical Co, Tokyo, Japan). Hlavní součásti systému jsou: 1. endoskopická kapsle (**Obr. 3.1.a**), 2. systém antén (**Obr. 3.1.b**), 3. datarekordér (**Obr. 3.1.c**), 4. prohlížeč (**Obr. 3.1.d**) a 5. počítačová stanice s vyhodnocovacím software (**Obr. 3.1.e**). Datarekordér i systém antén jsme umístili do obalů na jedno použití, které byly po ukončení každého vyšetření likvidovány.

Vyšetření jsme prováděli nalačno (prasata dostala poslední potravu 24 hodin a vodu 8 hodin před vyšetřením), k přípravě tenkého střeva jsme nepoužili žádné očistné roztoky.

K minimalizaci stresu pokusných zvířat, vyšší bezpečnosti v průběhu vyšetření a k ochraně použitých elektronických zařízení byla prasata před vlastním vyšetřením uvedena do celkové anestezie pomocí intramuskulárně podaného ketaminu (20 mg/kg; Narkamon, Spofa, a.s., Praha, Česká republika), azaperonu (2 mg/kg; Stresnil, Janssen-Pharmaceutica, Beerse, Belgie) a atropinu (0,05 mg/kg; Atropin, Biotika, a.s., Slovenská Lúpča, Slovenská republika) a byla v ní udržována po celou dobu průběhu vyšetření infuzí 1 % thiopentalu (do celkové dávky 25 mg/kg; Thiopental, Valeant Czech Pharma, s.r.o., Praha, Česká republika) podávaného do laterální aurikulární žíly. Pokusná zvířata byla následně umístěna na záda, fixována k lůžku a na oholenou a očištěnou břišní stěnu jsme nalepili antény v pouzdrech na jedno použití (**Obr. 3.2.**) podle schématu. Po propojení datarekordéru a systému antén (**Obr. 3.3.**) jsme aktivovali endoskopickou kapsli. Zároveň byl připojen prohlížeč, umožňující kontrolu nálezů kapslové endoskopie v reálném čase (**Obr. 3.4.**).

Vlastní vyšetření bylo zahájeno zavedením aktivované endoskopické kapsle do bulbu duodena pomocí flexibilního videoendoskopu (gastroskop GIF-Q 130, Olympus Optical Co, Tokyo, Japan) - **Obr.3.5.** a po zachycení kapsle do košíku (G25, Sun, Vikýřovice, Česká republika) **Obr.3.5.b** nebo speciálního zavaděče AdvanCE (US Endoscopy, Mentor, USA) **Obr.3.5.c**. Průběh zavedení kapsle jsme nahrávali na DVD. Aktuální pozici endoskopické kapsle jsme opakovaně kontrolovali pomocí prohlížeče. Po ukončení gastrokopie a ověření polohy endoskopické kapsle v duodenu byl zvířeti intravenózně aplikován syntostigmin (0,5 mg; Syntostigmin, Hoechst-Biotika, Martin, Slovenská republika).

Zvířata byla v průběhu celého vyšetření pod dozorem ošetřovatele, hydratace byla zajišťována infuzí fyziologického roztoku podávaného rychlostí 1000 ml/8 hodin. Během celkové anestezie byla prasata přikryta k zabránění hypotermie. Vyšetření bylo ukončeno vybitím baterií endoskopické kapsle. Poté jsme systém odpojili a ukončili jsme celkovou anestezii. Po obnovení vědomí měla prasata volný přístup k vodě.

Obrazová data jsme z datarekordéru přenesli do pracovní stanice. Nález byl hodnocen pomocí software: Endo Capsule Software” (Olympus Optical Co, Tokyo, Japan) jediným lékařem - gastroenterologem specializovaným na vyšetření kapslovou endoskopií. Standardní rychlost prohlížení endoskopických nálezů byla 15 snímků/sekundu. Základní výstupy hodnocení kapslové endoskopie u zdravých prasat byly:

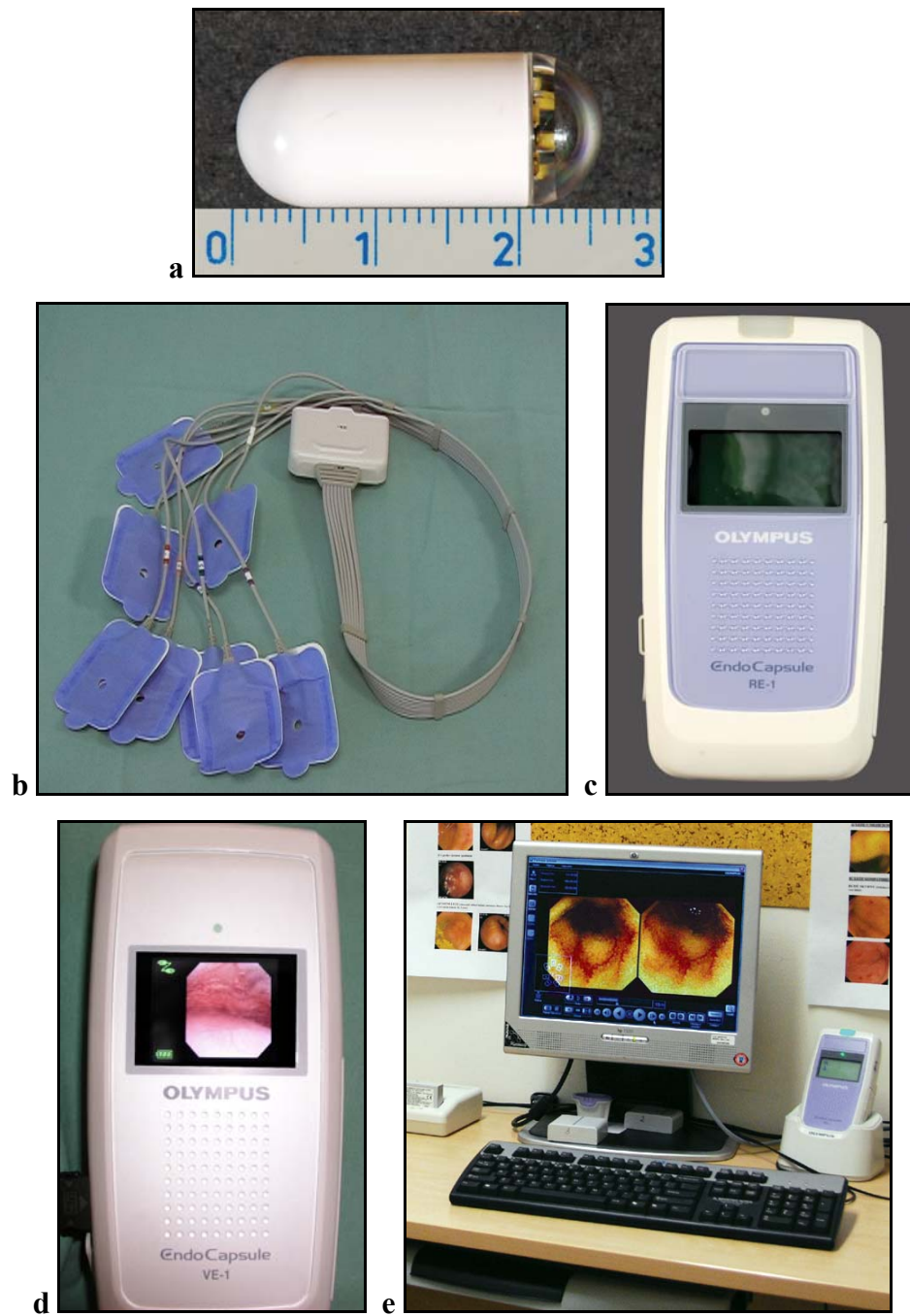
- 1. časové charakteristiky vyšetření** (první obraz po uvolnění endoskopicky zaváděné kapsle v duodenu, čas dosažení céka).
- 2. přehlednost tenkého střeva v jednotlivých segmentech** (duodenum, jejunum, ileum)

, hodnocená třístupňovou škálou (0: sliznice přehledná, 1: částečně přehledná, 2: nepřehledná).

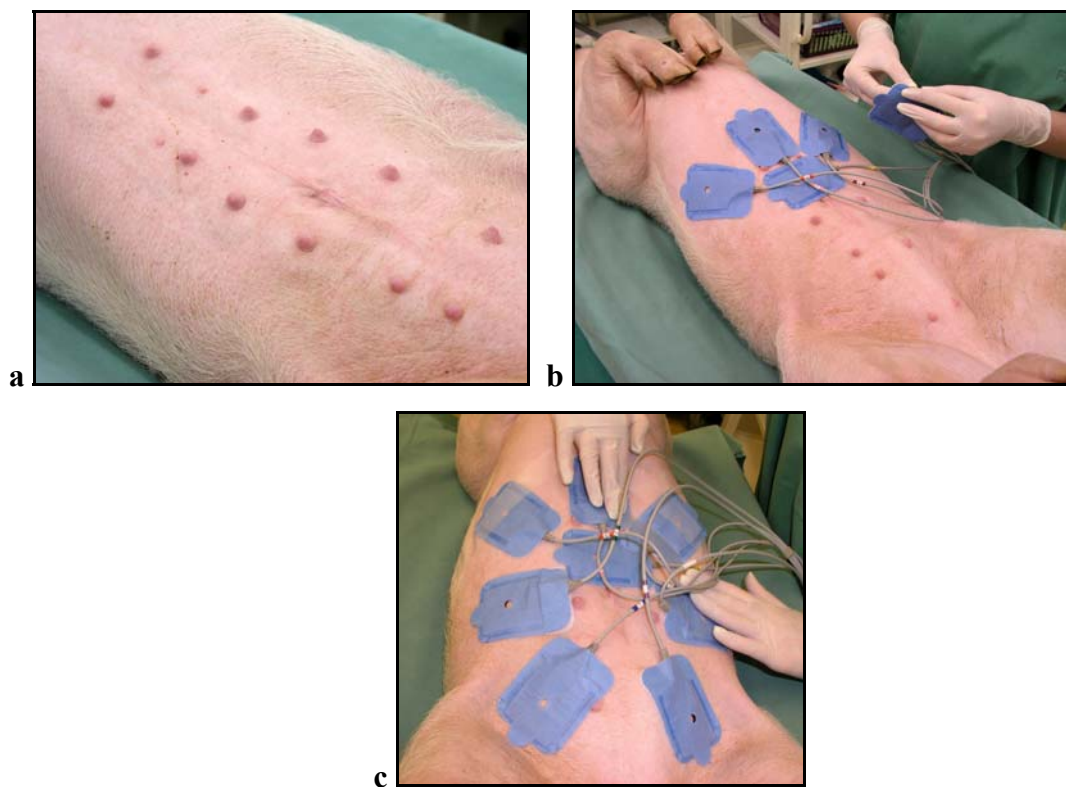
3. endoskopické nálezy v jednotlivých segmentech tenkého střeva.

4. vytvoření obrazové databáze normálních enteroskopických nálezů prasete domácího a její porovnání s enteroskopickými nálezy zdravých lidí.

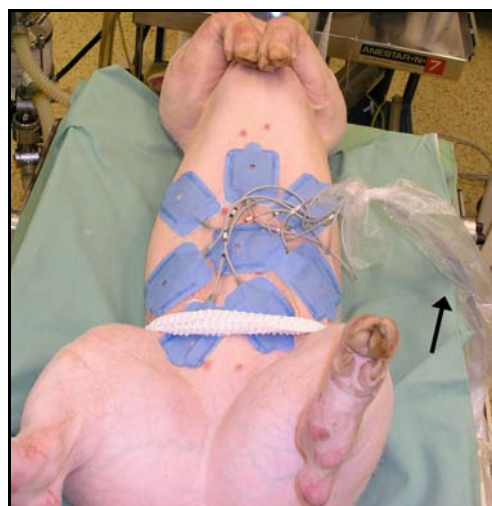
Určení polohy endoskopické kapsle v tenkém střevě je poměrně hrubé a nepřesné z několika důvodů. V současnosti není součástí systému kapslové endoskopie žádné specializované zařízení umožňující lokalizaci nálezu, ta je zobrazována pouze pomocí antény, která je endoskopické kapsli nejbližší. Tento způsob umožňuje pouze orientační lokalizaci do jednotlivých kvadrantů břišní stěny, ve kterých se endoskopická kapsle v daný moment nachází. (186). Dalšími problémy jsou chybění přesně anatomicky (endoskopicky) definovaných hranic mezi jejunem a ileem a ne vždy rovnoměrný pohyb endoskopické kapsle tenkým střevem. Na druhou stranu je alespoň hrubá představa o poloze nálezu nutná pro vzájemnou porovnatelnost dat v experimentu a pro určení další léčby v klinické medicíně. V našem experimentu jsme používali metodu hrubého odhadu polohy (použitím času vyšetření od zavedení kapsle do duodena) při předpokládané průměrné rychlosti pasáže kapsle tenkým střevem prasete 4 cm/s a délce tenkého střeva 12 m (zjištěné při pitvě zvířat v pilotním projektu). Regionální poruchy pasáže kapsle se do odhadování pozice nezapočítávaly a odečítaly se z časové osy. Proximálního jejunum bylo průměrně dosaženo za 10 min, ilea za 150 minut a terminálního ilea za 480 minut od zavedení do duodena.



Obr. 3.1. Systém kapslové endoskopie. **a** Endoskopická kapsle - EndoCapsule (Olympus Optical Co, Tokyo, Japan). **b** Systém antén. **c** Datarekordér. **d** Prohlížeč. **e** Počítačová stanice s vyhodnocovacím software.



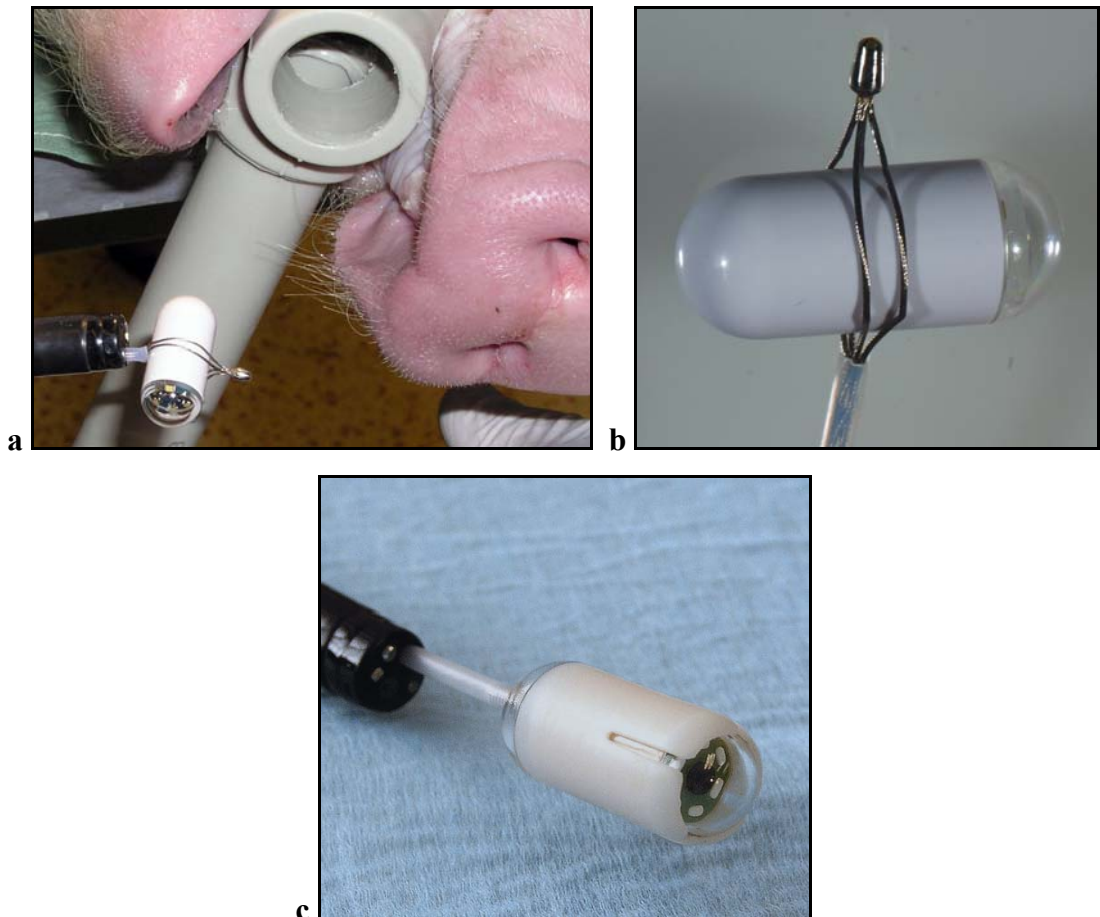
Obr. 3.2. a, b, c Na oholenou a očištěnou břišní stěnu byly nalepeny antény v pouzdrech na jedno použití podle schématu.



Obr. 3.3. Uspořádání experimentu. Pokusné zvíře v celkové anestézii, v poloze na zádech. Šipka označuje propojení antén s datarekordérem, který je umístěn v jednorázovém, ochranném obalu.



Obr. 3.4. Datarekordér s připojeným prohlížečem, který umožňuje kontrolu nálezů kapslové endoskopie v reálném čase.



Obr. 3.5.a,b,c Aktivovaná endoskopická kapsle byla zaváděna do duodena pomocí flexibilního videoendoskopu (a) a to po uchopení do košíku (b), nebo speciálního zavaděče (c).

3.3. Výsledky

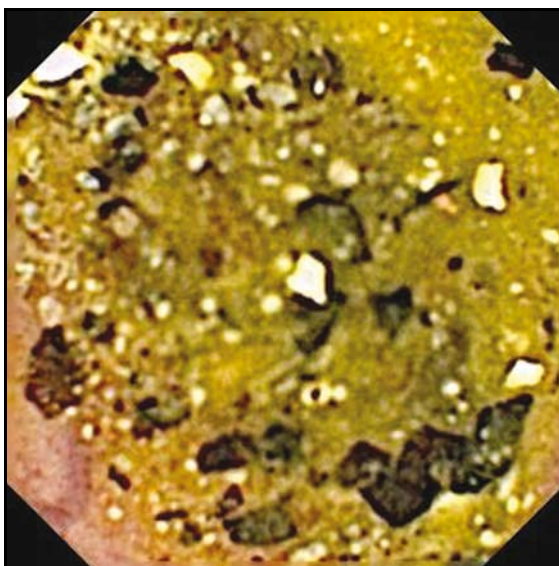
Výsledky jsou shrnuty v **Tabulce 3.1**. Vyšetření kapslovou endoskopií bylo úspěšné u všech sedmi pokusných zvířat. Endoskopicky asistované zavedení kapsle do duodena bylo úspěšné u všech zvířat, délka výkonu se pohybovala od 1,5 do 45 minut (průměr: 8 minut, medián: 5 minut). Průměrná vzdálenost gastroesofageální junkce od řezáků byla 60 cm. U dvou zvířat jsme použili speciální zavaděč endoskopické kapsle (AdvanCE - US Endoscopy, Mentor, USA), u pěti košík (G25, Sun, Víkřovice, Česká republika). V průběhu vyšetření žaludku standardním gastroskopem nebyly u pokusných prasat zjištěny patologické nálezy. Duodenum nebylo gastroskopem vyšetřováno. Kontrola polohy endoskopické kapsle po jejím zavedení potvrdila u všech zvířat lokalizaci v duodenu, v průběhu vyšetření nedošlo k návratu kapsle do žaludku a endoskopické zavedení nemuselo být opakováno ani u jednoho zvířete. Nepozorovali jsme žádné komplikace spojené s vyšetřením kapslovou endoskopií ani s celkovou anestézií. Délka vyšetření (doba funkce baterií endoskopické kapsle) se pohybovala od 487 do 540 minut (průměr: 509 ± 20 , medián: 508). Céka bylo dosaženo u dvou (číslo 2, 3), terminálního ilea u jednoho (číslo 4) a ilea u zbylých čtyřech pokusných zvířat. Přehlednost sliznice tenkého střeva byla u dvou pokusných prasat dostatečná ve všech segmentech tenkého střeva (číslo 1 a 7), u dvou pokusných prasat byla hůře přehledná oblast ilea (číslo 5 a 6), u dvou jejuna i ilea (číslo 2 a 3) a u jednoho bylo jejunum a ileum zcela nepřehledné vzhledem k masivní přítomnosti střevního obsahu (číslo 4 – **Obr.3.6**).

Technická kvalita obrazů tenkého střeva získaných kapslovou endoskopií byla ve všech případech vynikající, nepozorovali jsme žádné poruchy či technické komplikace vyšetření. Endoskopický nález v tenkém střevě pokusných prasat byl u všech šesti jedinců s dostatečnou přehledností tenkého střeva normální (u zbylého zvířete byla přehlédnutá část tenkého střeva – duodenum také normální). V porovnání s nálezy u zdravých lidí je však u prasete domácího možné pozorovat užší střevní lumen, nižší nebo chybějící příčné řasy a širší, nižší klky – **Obr.3.7**. **Obr 3.8**. zobrazuje torus pyloricus, normální anatomickou strukturu, která činí pylorický kanál relativně stenotický pro endoskopická akcesoria.

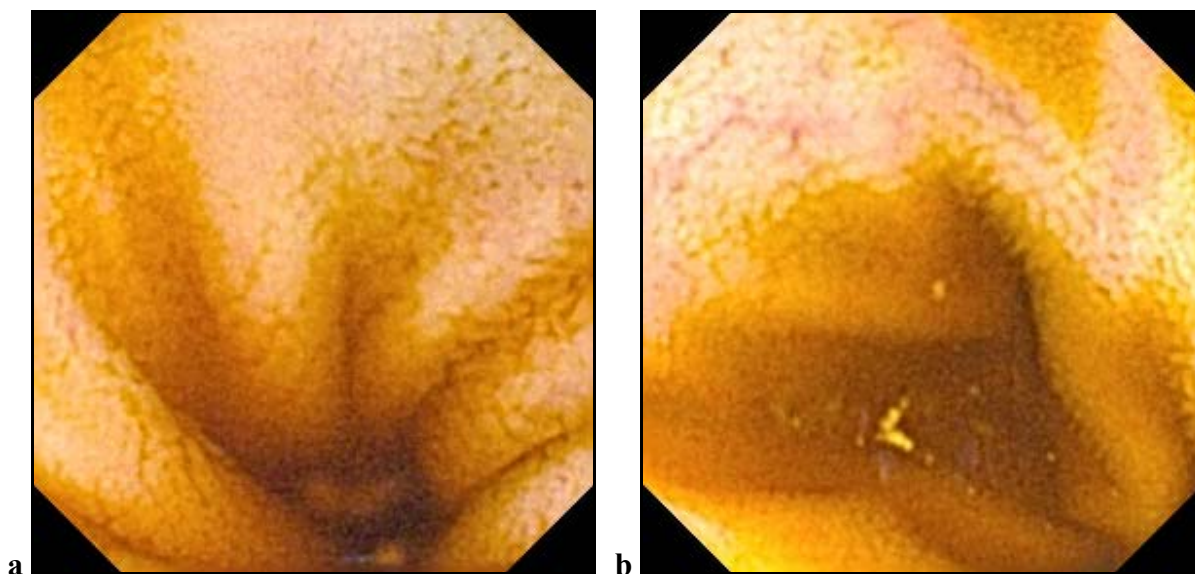
Tabulka 3.1. Vyšetření zdravých prasat kapslovou endoskopií

pokusné zvíře	hmotnost (kg)	čas duodenum ¹	vyšetření ukončeno	čas cékum ¹	celkový čas ¹	přehlednost duodenum ²	přehlednost jejunum ²	přehlednost ileum ²
1	35,0	0:05:17	ileum	ne	8:35:16	0	0	0
2	36,0	0:01:00	cékum	4:16:30	8:10:52	0	1	1
3	34,0	0:01:50	cékum	3:24:17	9:00:25	0	1	1
4	40,0	0:05:41	terminální ileum	ne	8:11:34	0	2	2
5	31,5	0:04:01	ileum	ne	8:07:09	0	0	1
6	34,5	0:10:13	ileum	Ne	8:47:30	0	0	1
7	31,5	0:26:23	ileum	Ne	8:28:17	0	0	0

Vysvětlivky: ¹ časové údaje jsou ve formátu hodiny:minuty:sekundy; ² skórování přehlednosti sliznice: 0 - přehledná, 1 - částečně přehledná, 2 - nepřehledná



Obr 3.6. Snížená přehlednost sliznice terminálního ilea vlivem bohatého střevního obsahu, prase domácí – kapslová endoskopie.



Obr.3.7. a,b Normální endoskopický nález v proximálním jejunu, prase domácí – kapslová endoskopie. V porovnání s nálezy v lidském tenkém střevě je střevní lumen užší, řasy nižší a klky širší a snížené.



Obr. 3.8. Torus pyloricus. Endoskopický pohled do oblasti antra prasete domácího. Šipka označuje tzv. torus pyloricus prakticky uzavírající pylorus. V duodenu je zaveden košík s aktivovanou endoskopickou kapslí.

3.4. Diskuze

Prase domácí představuje vzhledem k anatomické i funkční podobnosti v porovnání s člověkem optimální experimentální model pro onemocnění tenkého střeva (100). Ve výše popsaném experimentu jsme ověřili použitelnost vypracované metodiky vyšetření prasete domácího kapslovou endoskopií. Kapslová endoskopie umožňuje neinvazivní zobrazení sliznice tenkého střeva pokusného prasete v dostatečné kvalitě, bez rizika komplikací. Vyšetření tohoto pokusného zvířete však představuje určitá specifika, na která je potřeba pamatovat.

Jedním ze základních limitů vyšetření je omezená doba funkce baterií. Za cca 8-9 hodin v průměru je potřeba, aby byla endoskopická kapsle posunuta peristaltikou do oblasti céka a bylo tedy zobrazeno celé tenké střevo. Podle našich zkušeností je panenteroskopie kapslovou endoskopií provedena v klinické praxi u cca 69 % pacientů (185; 186). Vzhledem k tomu a k délce tenkého střeva dospělého prasete domácího (cca 12 m, tedy dvojnásobek délky střeva dospělého člověka) jsme se rozhodli minimalizovat časové okno od aktivace kapsle do dosažení duodena a endoskopickou kapsli zavést gastroskopem. K uchopení kapsle jsme ve většině případů použili běžný košík, v porovnání s akcesoriem cíleně určeným k zavádění kapsle jsme pozorovali kratší dobu zavádění tímto způsobem. Problémem při použití speciálního zavaděče endoskopické kapsle je příčný rozměr dosahující 13 mm. Uvolnění endoskopické kapsle v duodenu bylo v obou případech snadné. Vlastní zavádění flexibilního gastrokopu je u prasete obtížnější při srovnání s obdobnými výkony u lidí. Vzhledem k přítomnosti epifaryngeálního divertiklu je potřeba počítat s rizikem uvolnění kapsle v této oblasti a eventuelně její aspirace. Hlavním faktorem prodlužujícím endoskopické zavedení kapsle byla vzdálenost kardie (průměrně 60 cm od řezáků) a anatomie žaludku pokusných zvířat. Žaludek prasete domácího je hákovitý, způsobuje tak nežádoucí prověšování gastrokopu. V oblasti pyloru se nachází polypoidní řasa podmíněná svalovinou (torus pyloricus – **Obr. 3.8.**) znesnadňující endoskopickou sondáž duodena či pasáž kapsle pylorem. Domníváme se však, že endoskopické zavedení kapsle (průměrně 8 minut) představovalo zkrácení doby pasáže kapsle žaludkem (pro porovnání průměrná pasáž kapsle žaludkem u lidí je 60 ± 15 minut). I přesto bylo celé tenké střevo vyšetřeno pouze u dvou zvířat. Příčinou byla pravděpodobně kombinace několika faktorů. Délka tenkého střeva prasete je ve srovnání s lidmi v průměru dvakrát delší a regionální poruchy pasáže kapsle především v oblasti ilea byly hlavní z nich. Podání syntostigminu nepředstavovalo v tomto

případě zásadní výhodu vzhledem k jeho krátkému poločasu (1-2 hodiny) v porovnání s délkou celého vyšetření.

Další problém představovala příprava tenkého střeva. V souladu s postupem zavedeným v klinické medicíně jsme vyšetření prováděli pouze nalačno. Vzhledem k délce tenkého střeva prasete a stavu přípravy (pouze u 2 zvířat byla sliznice přehledná až do ilea) bude pravděpodobně v budoucnosti optimální prodloužení lačnění či použití p.o.roztoků polyetylenglykolu.

Kvalita endoskopických obrazů byla vynikající, nepozorovali jsme žádné technické komplikace vyšetření v souvislosti s použitím experimentálního prasete. Průměrná doba funkce baterií endoskopické kapsle byla v mezích udávaných výrobcem (509 minut). Endoskopické nálezy byly normální a pouze mírně odlišné od normálních nálezů u lidí (užší lumen tenkého střeva, řidší nebo chybějící příčné řasy, širší ale nižší klky).

4. Kapslová endoskopie u zvířecího modelu enteropatie z nesteroidních antiflogistik

Enteropatie z nesteroidních antiflogistik představuje závažnou komplikaci léčby těmito široce používanými léky. Počet klinických zkušeností s touto jednotkou vzhledem k rozšíření kapslové endoskopie stoupá, existují však etické limity uspořádání klinických studií neumožňující získání některých důležitých informací (typy lézí tenkého střeva v závislosti na dávce NSA, dávky NSA eventuelně jejich kombinace vedoucí k závažným komplikacím včetně perforace tenkého střeva atd.). V těchto studiích by měla kapslová endoskopie svoje místo. Přes podobnost trávicího traktu člověka a prasete, nebylo toto zvíře prozatím v experimentálních studiích enteropatie z NSA příliš využíváno, endoskopická studie s kapslovou endoskopií u experimentálního modelu enteropatie z NSA byla dosud publikována ojediněle (184).

4.1. Experimentální zvíře

Pokusným zvířetem bylo dospělé, zdravé prasce domácí – *Sus scrofa f. domestica* (průměrná hmotnost $36,3 \pm 2,4$ kg, věk 4 – 5 měsíců), hybridní plemeno české bílé a Landrace. Do studie bylo zařazeno celkem 8 pokusných zvířat. Prasata byla chována a experiment probíhal za stejných podmínek jako ve studii se zdravými zvířaty (kapitola 3.2.).

4.2. Metodika kapslové endoskopie u experimentálního modelu enteropatie z nesteroidních antiflogistik

Experimentálním prasatům byl 10 dní podáván jednou denně s potravou indometacin (Indometacin suppositories, Berlin-Chemie, Germany) v dávce 400 mg, která byla potvrzena v experimentálních studiích jako dostatečná k vyvolání poškození gastrointestinálního traktu včetně tenkého střeva (14; 149). Jedenáctý den následovalo vyšetření kapslovou endoskopií, použitá metodika byla shodná s postupem vypracovaným k vyšetření zdravých pokusných prasat (viz Kapitulu 3.2.). Endoskopická data získaná kapslovou endoskopií byla hodnocena jediným lékařem -gastroenterologem se zkušeností s vyšetřením endoskopickou kapslí u lidí.

Výstupem vyšetření byly u každého pokusného zvířete:

1.časové charakteristiky vyšetření (první obraz po uvolnění endoskopicky zaváděné kapsle v duodenu, čas dosažení céka).

2.přehlednost tenkého střeva v jednotlivých segmentech tenkého střeva (duodenum, jejunum, ileum) byla hodnocena třístupňovou škálou (0: sliznice přehledná, 1: sliznice částečně přehledná, 2: sliznice nepřehledná).

3.endoskopické nálezy v jednotlivých segmentech tenkého střeva. Nálezy byly hodnoceny pomocí skóre slizničního poškození jako:

0:normální nález v tenkém střevě

1:lehká enteropatie (vícečetná bodová zarudnutí sliznice – tzv. rudé skvrny, plošné zarudnutí sliznice, eroze či afty do 10)

2:středně těžká enteropatie (vícečetné eroze či afty v počtu 10 – 20)

3: těžká enteropatie (mnohočetné eroze či afty v počtu větším než 20, vřed či vředy, stenóza, čerstvá či natrávená krev).

Dvacet čtyři hodin po vyšetření kapslovou endoskopií byla pokusná zvířata utracena farmakologickou eutanázií (i.v. podání embutramidu, mebezonium iodidu a tetracain hydrochloridu - T61, Intervet International BV, Boxmeer, the Netherlands; 2 ml na kg). Následovala pitva s hodnocením nálezů v oblasti gastrointestinálního traktu.

4.3. Výsledky

U žádného z pokusných zvířat jsme v průběhu podávání NSA nepozorovali klinicky zjevnou komplikaci léčby. Kapslová endoskopie proběhla úspěšně a bez komplikací u všech osmi pokusných zvířat. Průměrná délka endoskopicky asistovaného zavedení kapsle se pohybovala od 1 do 22 minut (průměr 7 minut; medián 3 minuty). U všech pokusných zvířat byla použita k zavedení endoskopické kapsle převlečená trubice a košík (G25, Sun, Víkřovice, Česká republika). Anatomické odlišnosti uspořádání žaludku prasete byly ve shodě s dříve zjištěnými daty (hákovitý žaludek, torus pyloricus – viz výše, **Obr. 3.8.**). S výjimkou dvou obtížnějších zavádění způsobených významným prověšením gastrokopu v žaludku, byly všechny endoskopické kapsle zavedeny do duodena bez jakýchkoliv problémů. Kontrola polohy endoskopické kapsle bezprostředně po zavedení prokázala ve všech případech její lokalizaci v duodenu, v průběhu žádného vyšetření nedošlo k návratu

kapsle do žaludku. Délka vyšetření kapslovou endoskopií (doba funkce baterií endoskopické kapsle) se pohybovala od 481 do 549 minut (průměr 501 ± 21 ; medián 494). Panenteroskopie byla provedena pouze u jednoho pokusného zvířete (číslo 6.), u pěti došlo k vybití baterií v oblasti terminálního ilea (číslo 1, 3, 4, 5 a 7) a u dvou zvířat v oblasti ilea (číslo 2 a 8). Přehlednost sliznice tenkého střeva byla snížena v distálních partiích ilea přítomností střevního obsahu u 6/8 zvířat. Při pitvě (za 24 hodin po ukončení vyšetření) byla endoskopická kapsle přítomna u všech zvířat v oblasti céka. Délka tenkého střeva stanovená bezprostředně post mortem byla od 11,2 do 16,8 metrů (průměr $13,3 \pm 2,3$; medián 12,6).

Technická kvalita obrazů tenkého střeva získaných kapslovou endoskopií byla ve všech případech vynikající. Zcela normální enteroskopický nález až do oblasti terminálního ilea (céka nebylo v průběhu vyšetření dosaženo) byl zjištěn pouze u jednoho prasete (číslo 7). Nálezy kompatibilní s diagnózou enteropatie z nesteroidních antiflogistik byly zjištěny u 7/8 pokusných zvířat a byly potvrzeny v 50 % (6/12) v průběhu pitvy (**Tabulka 4.1.**). Těžká enteropatie (akutní krvácení v oblasti duodena – **Obr. 4.1.**) byla pozorována pouze u jednoho prasete (číslo 8). U šesti zvířat byly zjištěny eroze v jejunu a ileu (číslo 1, 3, 5 a 6 – **Obr. 4.2.**) nebo rudé skvrny v duodenu, jejunu a ileu (číslo 1, 2, 3 a 4 – **Obr. 4.2.**) odpovídající lehké enteropatii. Mnohočetné rudé skvrny nebyly u těchto zvířat potvrzeny pitvou (**Tabulka 4.1.**). Z nálezů mimo tenké střevo zobrazila endoskopická kapsle 1x vřed v oblasti pylorického kanálu a 2x eroze v oblasti žaludku (**Obr 4.3.**).

Vypovídací hodnota kapslové endoskopie je shrnuta v **Tabulce 4.2.**

Tabulka 4.1. Výsledky vyšetření experimentální enteropatie z nesteroidních antiflogistik (kapslová endoskopie a pitva)

Pokusné zvíře	Vyšetřovací metoda	Duodenum	Jejunum	Ileum	Terminální Ileum
1.	KAPSLOVÁ ENDOSKOPIE	eroze	eroze, rudé skvrny	normální nález	normální nález
	PITVA	normální nález	eroze	normální nález	normální nález
2.	KAPSLOVÁ ENDOSKOPIE	rudé skvrny	rudé skvrny	rudé skvrny	X
	PITVA	normální nález	normální nález	normální nález	normální nález
3.	KAPSLOVÁ ENDOSKOPIE	rudé skvrny	eroze	normální nález	normální nález
	PITVA	normální nález	eroze	eroze	normální nález
4.	KAPSLOVÁ ENDOSKOPIE	normální nález	rudé skvrny	normální nález	normální nález
	PITVA	normální nález	normální nález	normální nález	normální nález
5.	KAPSLOVÁ ENDOSKOPIE	eroze	eroze	normální nález	normální nález
	PITVA	eroze	eroze	normální nález	normální nález
6.	KAPSLOVÁ ENDOSKOPIE	normální nález	normální nález	eroze	normální nález
	PITVA	normální nález	normální nález	eroze	normální nález
7.	KAPSLOVÁ ENDOSKOPIE	normální nález	normální nález	normální nález	normální nález
	PITVA	normální nález	normální nález	normální nález	normální nález
8.	KAPSLOVÁ ENDOSKOPIE	krev	normální nález	normální nález	X
	PITVA	krev	krev	normální nález	krev

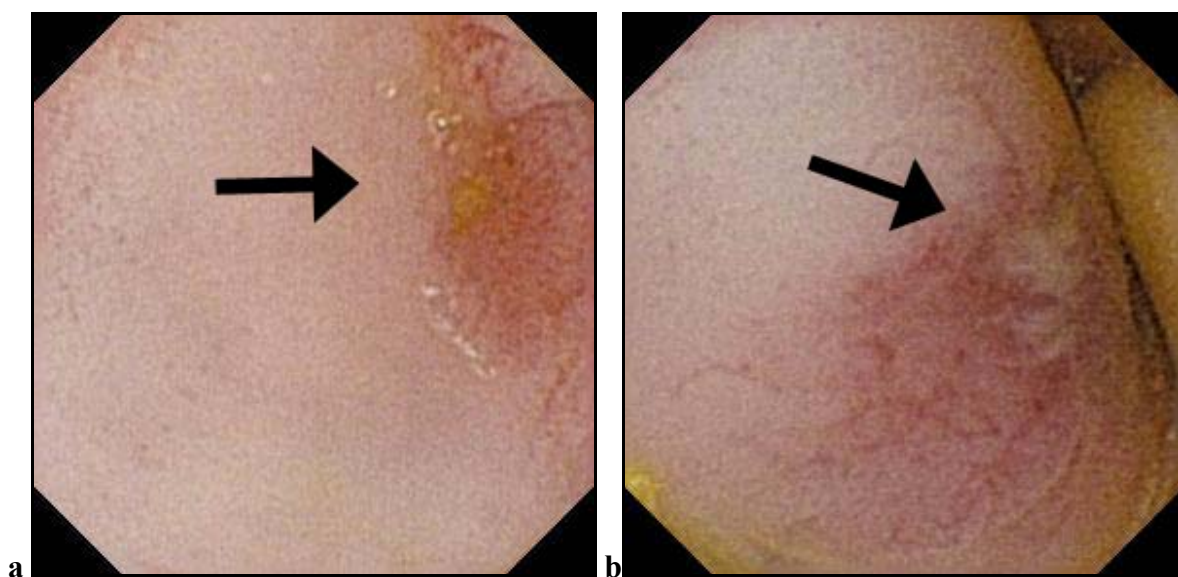
Poznámka: x – terminální ileum nebylo při kapslové endoskopii zobrazeno

Tabulka 4.2. Vypovídací hodnota kapslové endoskopie pro léze s porušenou sliznicí u experimentální enteropatie z nesteroidních antiflogistik

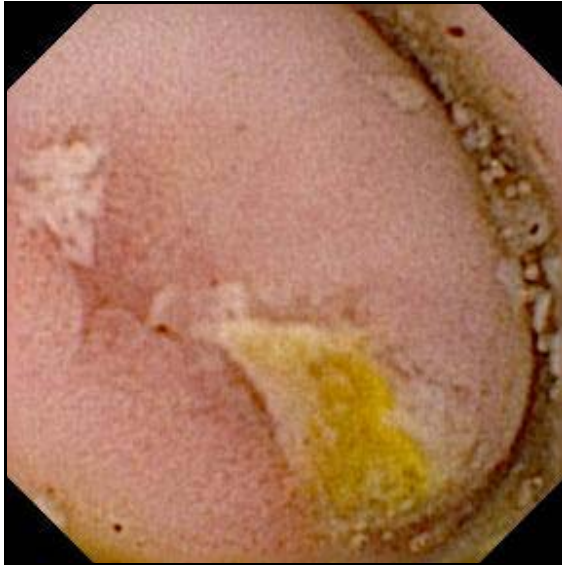
		PITVA (zlatý standard)		
		léze s porušenou sliznicí	normální nálezy	
KAPSLOVÁ ENDOSKOPIE	léze s porušenou sliznicí	5	1	pozitivní prediktivní hodnota: 83,3 %
	normální nálezy	1	23	negativní prediktivní hodnota: 95,8 %
		senzitivita: 83,3 %	specifická: 95,8 %	



Obr. 4.1. Těžká enteropatie z nesteroidních antiflogistik, prase domácí – kapslová endoskopie. Tekoucí krvácení v oblasti duodena, zdroj není vzhledem k velkému množství čerstvé krve patrný.



Obr. 4.2. Lehká enteropatie z nesteroidních antiflogistik. Rudé skvrny (a) a drobné eroze (b) jejunu, prase domácí – kapslová endoskopie.



Obr. 4.3. Ulcerace pylorického kanálu, prase domácí – kapslová endoskopie.

4.4. Diskuze

Poškození tenkého střeva účinkem NSA (indometacin per os v dávce 400 mg po dobu deseti dnů) jsme prokázali kapslovou endoskopií u většiny pokusných prasat zařazených do naší studie 7/8 (87,5 %). Prevalence enteropatie z nesteroidních antiflogistik publikována u lidí se pohybuje od 55 % do 78 % (69; 75; 85;128). Domníváme se, že tento široký rozptyl publikovaných prevalencí u lidí je způsoben nehomogenitou klinických souborů (různé typy nesteroidních antiflogistik, různá délka podávání, různé dávky, komorbidity, vliv současně podávaných dalších léčiv apod.). Vzhledem k tomu považujeme experimentální nálezy za objektivnější (jasně definovaná pokusná zvířata, bez komorbidit, současné terapie, léčená shodnou dávkou NSA podávaných stejnou dobu).

K poškození tenkého střeva pokusných zvířat jsme zvolili neselektivní NSA – indometacin, který patří k nejdéle užívaným NSA (od roku 1965). V experimentu jsme úmyslně použili dvakrát vyšší dávku léčiva (400 mg p.o., tj. 10 – 11 mg/kg), než je nejvyšší doporučená dávka (200 mg) užívaná v humánní medicíně vzhledem k publikované srovnatelné plasmatické koncentraci indometacinu prasat i lidí při použití tohoto dávkovacího schématu (149).

Většinu zjištěných nálezů (6/8 zvířat) tvořily rudé skvrny a eroze. Jejich klinický význam je pravděpodobně malý (eroze) nebo žádný (rudé skvrny), tyto léze jsou pozorovány v klinických studiích až u 41 % zdravých dobrovolníků nebo kontrol (85). Obdobné léze nebyly nicméně v naší předchozí experimentální studii se zdravými zvířaty (viz Kapitulu 3) pozorovány. Otázkou tedy je, zda se v tomto případě jedná o chybu malých čísel, či vyšší vulnerabilitu sliznice tenkého střeva u zdravých lidí. Další z příčin může být poněkud horší přehlednost tenkého střeva a vyšší procento neúplných vyšetření v porovnání s kapslovou endoskopií u lidí.

Rudé skvrny pozorované v duodenu, jejunu a ileu u čtyř zvířat (číslo 1, 2, 3 a 4) nebyly potvrzeny při následující pitvě především vzhledem k charakteru těchto změn (jedná se především o funkční změny barvy sliznice tenkého střeva způsobené fokálním překrvením). Klinicky významnější nálezy (krvácení do tenkého střeva) byly pozorovány méně často (pouze u jednoho zvířete). Stenózy ani prstence popisované jako typický projev komplikace léčby NSA v tenkém střevě jsme nepozorovali, délka podávání NSA (10 dní) byla pravděpodobně příliš krátká pro vznik těchto chronických komplikací. Většina nálezů byla lokalizována v oblasti duodena (5) a jejunu (6). Léze charakterizované porušením

slizničního povrchu (s možností identifikace v průběhu pitvy tzn. eroze a ulcerace) byly korelovány s pitevními nálezy, které jsme v naší studii považovali za zlatý standard. Toto srovnání nám umožnilo stanovit základní charakteristiky kapslové endoskopie v diagnostice enteropatie z nesteroidních antiflogistik (senzitivitu, specificku, negativní a pozitivní prediktivní hodnoty), které jsou srovnatelné s parametry zjištěnými v klinických studiích u pacientů vyšetřovaných pro krvácení do trávicího traktu z neurčeného zdroje (80). Tato zjištění prokazují využitelnost kapslové endoskopie v diagnostice experimentální enteropatie z nesteroidních antiflogistik.

Současně jsme si také vědomi limitací naší studie. Přes endoskopické zavádění kapsle do tenkého střeva, nebylo ve většině případů dosaženo céka (panenteroskopie byla provedena pouze u jednoho experimentálního zvířete – 12,5 %). Mezi nejdůležitější příčiny patří delší tenké střevo prasat a regionální poruchy pasáže v průběhu celkové anestezie. V klinických studiích u lidí (cca 2x kratší tenké střevo než u prasete) je panenteroskopie kapslovou endoskopií publikována u 66 % - 75 % (44; 185). Dalším limitem naší studie byla snížená přehlednost sliznice tenkého střeva, především v distálních partiích způsobená střevním obsahem. Přesto pouze jediná léze zjištěná při pitvě nebyla identifikována kapslovou endoskopií.

Souhrnně lze konstatovat, že kapslová endoskopie je vysoce přesná, miniinvazivní vyšetřovací metoda umožňující diagnostiku experimentální enteropatie z nesteroidních antiflogistik u pokusných prasat.

5. Využití kapslové endoskopie v klinické diagnostice enteropatie z nesteroidních antiflogistik

Kapslová endoskopie byla zavedena do klinické praxe v České republice v listopadu 2002, kdy bylo první vyšetření provedeno v Institutu klinické a experimentální medicíny v Praze (Drastich a Špičák). V lednu 2003 jsme provedli první vyšetření ve Fakultní nemocnici v Hradci Králové u pacienta vyšetřovaného pro recidivující krvácení do trávicího traktu z neurčeného zdroje (Tachecí a Rejchrt). V roce 2005 jsme organizovali a publikovali retrospektivní, multicentrickou studii shrnující první zkušenosti s touto metodou (183). V roce 2008 jsme ve spolupráci s dalšími předními gastroenterologickými pracovišti v České a Slovenské republice shromáždili naše zkušenosti a publikovali monografii Kapslová endoskopie (186). Do současnosti (květen 2010) jsme touto metodou vyšetřili na 2. interní klinice FN a LF UK v Hradci Králové celkem 350 pacientů.

Cílem klinické části disertace bylo ověřit použitelnost kapslové endoskopie v diagnostice enteropatie z nesteroidních antiflogistik.

5.1. Metodika

5.1.1. Vyšetřené osoby

Klinická studie : **Enteropatie z nesteroidních antiflogistik a využití kapslové endoskopie v její diagnostice** byla organizována jako prospektivní studie ve spolupráci s Oddělením revmatologie 2. interní kliniky FN a LF UK v Hradci Králové v letech 2006 až 2008.

Do projektu bylo zařazeno 64 pacientů, u kterých bylo provedeno celkem 79 vyšetření kapslovou endoskopií Studie se skládala ze tří hlavních větví:

- 1. Enteropatie z nesteroidních antiflogistik a využití kapslové endoskopie v její diagnostice u pacientů s revmatoidní artritidou.**
- 2. Enteropatie z nesteroidních antiflogistik a využití kapslové endoskopie v její diagnostice u pacientů s osteoartrózou.**
- 3. Kapslová endoskopie u zdravých dobrovolníků.**

5.1.1.1. Enteropatie z nesteroidních antiflogistik a využití kapslové endoskopie v její diagnostice u pacientů s revmatoidní artritidou

Zařazovací kritéria byla:

1. plně informovaná, svéprávná osoba starší 18 let po podpisu souhlasu se zařazením do klinické studie a informovaného souhlasu s vyšetřením kapslovou endoskopií.
2. diagnóza revmatoidní artritidy.
3. dlouhodobá léčba NSA (déle než 1 měsíc).
4. anémie (Hb < 135 g/l u mužů a < 120 g/l u žen) nebo pozitivita stolice na okultní krvácení (ověřena pomocí testu na okultní krvácení – Hemocult test[®], Beckman Coulter, Inc., USA). Tato selekce byla provedena úmyslně s cílem vytvořit skupinu pacientů s vyšším rizikem krvácení do trávicího traktu a přítomnosti enteropatie.

Do první větve klinické studie bylo zařazeno celkem 37 pacientů sledovaných pro revmatoidní artritidu, léčených dlouhodobě nesteroidními antiflogistiky. V souboru bylo 30 žen (81 %, průměrný věk 55 let, medián 56 let) a 7 mužů (19 %, průměrný věk 55 let, medián 56 let). Pozitivitu stolice na okultní krvácení (stanovenou testem na okultní krvácení – Hemocult[®], Beckman Coulter, Inc., USA) mělo 12 pacientů, 25 pacientů mělo anemii (průměrná hodnota hemoglobinu byla $113 \pm 15,3$ g/l, medián 114 g/l pro celou skupinu).

V osobní anamnéze udávali nemocní vředovou chorobu gastroduodena (4x), další onemocnění gastrointestinálního traktu (1x), nitrobřišní operaci (18x) a další současné onemocnění (ischemická choroba srdeční, arteriální hypertenze, osteoporóza, hypotyreóza, chronická obstrukční choroba plicní a astma bronchiale).

5.1.1.2. Enteropatie z nesteroidních antiflogistik a využití kapslové endoskopie v její diagnostice u pacientů s osteoartrózou

Zařazovací kritéria byla:

1. plně informovaná, svéprávná osoba starší 18 let po podpisu souhlasu se zařazením do klinické studie a informovaného souhlasu s vyšetřením kapslovou endoskopií.
2. diagnóza osteoartrózy.
3. dlouhodobá léčba NSA (déle než 1 měsíc).

Do druhé, kontrolní větve studie bylo zařazeno celkem 14 pacientů dlouhodobě

užívajících NSA pro osteoartrózu. Soubor tvořilo 10 žen (71 %) o průměrném věku 68 let (medián 68 let) a 4 muži (29 %) o průměrném věku 66 let (medián 67 let). Nemocní byli léčeni pro osteoartrózu průměrně 21 let (medián: 23 let). V osobní anamnéze udávali nemocní vředovou chorobu gastroduodena (2x), další onemocnění gastrointestinálního traktu (5x), nitrobršíšní operaci (7x), a další současné onemocnění (ischemická choroba srdeční, arteriální hypertenze, chronická obstrukční choroba plicní a astma bronchiale).

5.1.1.3. Kapslová endoskopie u zdravých dobrovolníků

Zařazovací kritéria byla:

1. plně informovaná, svéprávná osoba starší 18 let po podpisu souhlasu se zařazením do klinické studie a informovaného souhlasu s vyšetřením kapslovou endoskopií.
2. bez jakéhokoliv chronického onemocnění vyžadujícího léčbu.

Třetí, kontrolní větev studie tvořil soubor zdravých dobrovolníků, bez chronické medikace a bez závažnější interní či gastroenterologické komorbidity. Žádný z dobrovolníků neužíval v posledních dvou měsících nesteroidní antiflogistika. Do skupiny zdravých dobrovolníků bylo zařazeno celkem 13 osob, 8 žen (62 %) o průměrném věku 52 let (medián 53 let) a 5 mužů (38 %) o průměrném věku 52 let (medián 53 let).

Vylučovací kritéria byla:

Refluxní choroba jícnu, polykací obtíže, aktivní vředová choroba gastroduodena, onemocnění tenkého střeva, idiopatický střevní zánět, stenóza tenkého střeva a těhotenství. Pro skupinu zdravých dobrovolníků byla vylučovací kritéria jakékoliv užívání NSA v posledním roce a těhotenství.

5.1.2. Společná vstupní vyšetření

Všichni pacienti i zdraví dobrovolníci zařazení do studie absolvovali před vyšetřením kapslovou endoskopií klinické vyšetření lékařem. Všem byly provedeny odběry krve (nejdéle týden před kapslovou endoskopií), která byla odeslána k panelu vyšetření (krevní obraz včetně retikulocytů, přímý i nepřímý Coombsův test, sérová koncentrace železa, vazebná kapacita, ferritin, albumin, prealbumin, CRP a sedimentace). Pacienti podstoupili dále vyšetření stolice na okultní krvácení (Hemoccult test[®], Beckman Coulter, Inc., USA) a na

přítomnost antigenu *Helicobacter pylori* (Premier platinum HpSA[®], Meridian Bioscience, Inc, USA). Pacienti i vyšetřující lékař vyplnili dotazník zaměřený na podstatná anamnestická data (viz Kapitulu 8).

5.1.3. Léčba a pokračování studie

Pacienti zařazení do větve 1 (Enteropatie z NSA a využití kapslové endoskopie v její diagnostice u pacientů s revmatoidní artritidou) s nálezy v oblasti tenkého střeva při vstupním vyšetření kapslovou endoskopií, kteří akceptovali pokračování ve studii, byli dále léčeni podle intenzity postižení tenkého střeva:

1. Lehká a středně těžká enteropatie (viz dále) – sulfasalazin (Sulfasalazin[®] tbl., Krka, d.d., Novo Mesto, Slovenia) 2x 1 g denně per os po dobu 8 týdnů.

2. Těžká enteropatie – sulfasalazin (Sulfasalazin[®] tbl., Krka, d.d., Novo Mesto, Slovenia) 2x 1g denně per os a metronidazol (Entizol[®]tbl, Zaklady Farmaceutyczne Polpharma S.A., Starogard Gdański, Polsko) 3x 250 mg denně per os po dobu 8 týdnů.

Všem nemocným bylo dále doporučeno vysazení NSA. Za 8 týdnů byla provedena kontrolní kapslová endoskopie, metodika vyšetření a hodnocení byla shodná se vstupním vyšetřením a klinické vyšetření včetně kontrolního odběru krve (shodný panel vyšetření jako při vstupní kontrole). Pacienti i vyšetřující lékaři vyplnili kontrolní dotazník.

Pacienti s enteropatií z NSA

Celkem bylo do pokračování studie zařazeno 20 pacientů z 25 s nálezem různě těžkého poškození tenkého střeva. 5 pacientů (25 %) však po několika dnech léčbu pro dyspeptické obtíže vysadilo a muselo být ze studie vyřazeno. Po ukončení léčby byla následně provedena kontrolní kapslová endoskopie a kontrolní vyšetření včetně odběru laboratoře a vyplnění dotazníku.

V souboru bylo 11 žen (73 %, průměrný věk 58 let, medián 59 let) a 4 muži (27 %, průměrný věk 57 let, medián 56 let). Před zahájením léčby mělo 9 nemocných (60 %) lehkou, 4 nemocní (27 %) střední a 2 nemocní (13 %) těžkou enteropatií z NSA prokázanou kapslovou endoskopií.

5.1.4. Metodika vyšetření kapslovou endoskopií

Metodika vyšetření kapslovou endoskopií použitá v naší studii je shodná s metodikou používanou na našem pracovišti v běžné klinické praxi a je v souladu se standardy České gastroenterologické společnosti a European Society of Gastrointestinal Endoscopy (112; 183; 186).

K vyšetření kapslovou endoskopií jsme použili systém firmy Olympus (EndoCapsuleTM) – **Obr.5.1.** Pacienti byli poučeni o nutnosti vynechat léky, které mohou snižovat přehlednost v oblasti tenkého střeva (preparáty železa a kapsle obsahující mikropelety) týden před vyšetřením a nekonzumovat týden před a v průběhu vyšetření alkohol. Před vyšetřením byli nemocní nalačno (12 hodin bez příjmu potravy a 8 hodin tekutin). Vyšetření probíhalo zčásti ambulantně (v průběhu vyšetření byli pacienti observace na stacionáři interní kliniky) a u části vyšetřovaných za hospitalizace (nebyla z důvodu vyšetření). Ráno před vyšetřením byla na oholenou a odmaštěnou kůži přední břišní stěny nalepena soustava antén podle schématu - **Obr.5.2.** Cca 20 minut před polknutím kapsle bylo pacientovi podáno 80 mg (30 kapek) simethiconu (Sab Simplex gtt., Parke Davis GmbH Berlin, Freiburg, SRN) per os. Do počítačové pracovní stanice byla zadána data identifikující pacienta a byl inicializován datarekordér. Po připojení soustavy antén k datarekordéru byla aktivována endoskopická kapsle a datarekordér byl umístěn do speciálního pásu připevněného k tělu vyšetřované osoby - **Obr.5.3.** Správná funkce kapsle byla ověřena pomocí prohlížeče. Vyšetřovaná osoba následně polkla endoskopickou kapsli a zapila ji malým množstvím čiré vody - **Obr.5.4.** V průběhu vyšetření se pacient mohl volně pohybovat a vykonávat běžné denní aktivity, jídlo a pití mu bylo umožněno za 4 hodiny po začátku vyšetření. Po 2 hodinách vyšetření se provedla kontrola polohy kapsle pomocí prohlížeče. V případě, že byla kapsle v té době ještě lokalizována v žaludku, byla doplněna gastroskopie se zachycením kapsle do košíku a jejím zavedením do bulbu duodena. Po ukončení přenosu dat z kapsle (vybití baterií) cca za 8-10 hodin bylo celé snímací zařízení odpojeno. Pacient sledoval odchod endoskopické kapsle per vias naturales do dvou týdnů po vyšetření. V případě pochybnosti o vyloučení kapsle a v případě, že během vyšetření nebylo dosaženo dna céka (možnost retence kapsle) byla ověřena nepřítomnost kapsle v trávicím traktu po 14 dnech provedením nativního RTG snímku břicha ve stoje.

5.1.5. Odečítání a hodnocení nálezů kapslové endoskopie

Po odpojení systému byla data ze záznamového zařízení přenesena do počítačové stanice s nainstalovaným softwarem - **Obr.5.5.** Nálezy byly hodnoceny lékařem - endoskopistou se zkušeností s vyšetřením kapslovou endoskopií, veškerá data pacienta (osobní, klinická, laboratorní i dotazníková) nebyla v průběhu hodnocení přístupna.

V průběhu odečítání byly nejprve identifikovány důležité anatomické struktury (první záznam sliznice žaludku, duodena a céka) a následně byly po jejich označení vypočítány **časové charakteristiky vyšetření** (čas tranzitu kapsle žaludkem, tenkým střevem a celková doba vyšetření). Prohlížení bylo prováděno různou rychlostí (od 5 do 20 snímků za sekundu) na základě uvážení vyšetřujícího podle přehlednosti a rychlosti pasáže kapsle tenkým střevem. Při hodnocení bylo možné používat indikátor červené barvy (počítačový software označí oblasti záznamu s vyšším podílem červené barvy suspektní z přítomnosti krve) a lokalizační obrazovku (počítačový software označuje v daný moment anténu, které je kapsle nejbližší). Jakýkoliv **patologický nález byl zaznamenán formou snímku**. V případě nejasných nálezů, bylo možno inkriminovanou oblast prohlížet znovu. Po ukončení hodnocení byly patologické nálezy popsány a byl exportován a vytištěn nález z vyšetření včetně fotodokumentace.

Nálezy byly hodnoceny na základě databáze normálních nálezů a nálezů kompatibilních s enteropatií z NSA, které byly vypracovány na začátku studie.

K hodnocení tíže postižení tenkého střeva byla vytvořena klasifikace pomocí **skóre slizničního poškození**:

1.Lehká enteropatie: vícečetná bodová zarudnutí sliznice (tzv. rudé skvrny), eroze nebo aftózní léze (do 10) – **Obr. 5.6.**

2.Středně těžká enteropatie: vícečetné eroze či afty (v počtu 10-20) – **Obr.5.7.**

3.Těžká enteropatie: mnohočetné eroze nebo afty (nad 20), vředy, stenóza tenkého střeva a přítomnost krve (čerstvé nebo natrávené) v tenkém střevě – **Obr.5.8.**

Lokalizace patologického nálezu byla odhadnuta na základě časových a endoskopických charakteristik (s vědomím možné nepřesnosti) na duodenum, jejunum a ileum (eventuelně terminální ileum charakterizované přítomností nodulární lymfoidní hyperplazie). Ojedinelý patologický nález v bulbu duodena, nebyl považován za enteropatii.

Součástí nálezu bylo také **zhodnocení přehlednosti/nepřehlednosti sliznice** v jednotlivých segmentech tenkého střeva. (0 špatná alespoň v jednom segmentu,

1 dostatečná ve všech segmentech).

Pacienti s nálezem enteropatie byli poučeni o možnostech a limitacích léčby a bylo jim nabídnuto pokračování ve studii s kontrolním vyšetřením kapslovou endoskopií po léčbě (viz Kapitolu 5.1.3. - Léčba a pokračování studie). U pacientů s těžkou enteropatií, pozitivitou stolice na okultní krvácení nebo těžkou sideropenickou anemií (Hb < 100 g/l) bylo indikováno další dovyšetření trávicího traktu (gastroskopie, koloskopie).

5.1.6. Statistické zpracování:

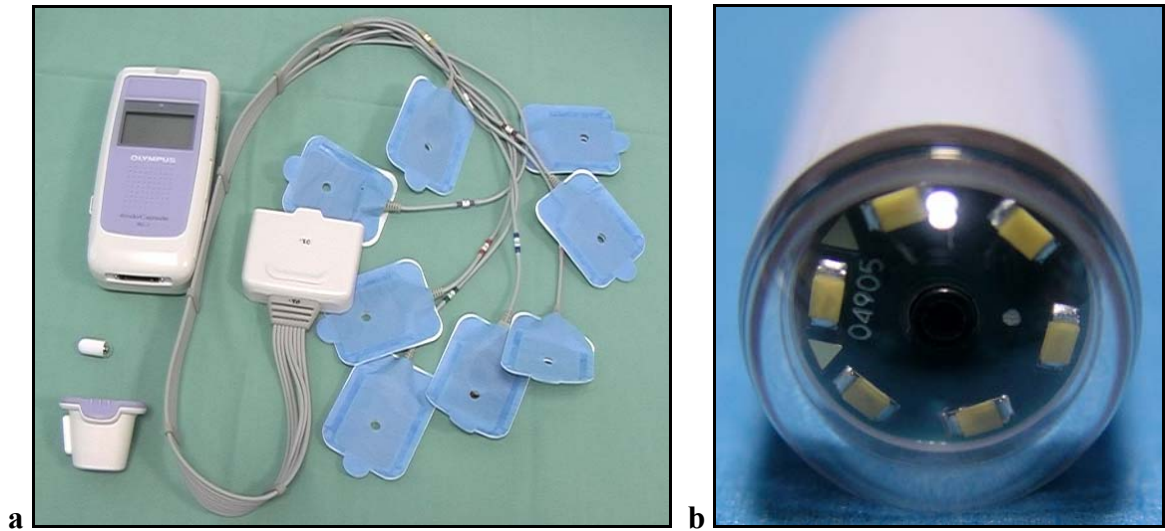
Data byla statisticky zpracována programem NCSS 2007. Výsledky kvalitativní byly prezentovány četnostmi a procentuálními četnostmi, výsledky kvantitativní byly prezentovány jako průměry \pm směrodatné odchylky a mediány. Ke grafickému znázornění byly použity sloupkové grafy. K vyhodnocení vztahů kvalitativních veličin byly použity kontingenční tabulky a v nich Fisherův přesný test, Armitage test pro trend v proporcích, χ^2 test trendu v proporcích. Pro kvantitativní údaje jsme použili pro porovnání dvou skupin dvouvýběrový t-test, při zamítnuté normalitě neparametrický Mann-Whitney test, pokud byla ještě navíc zamítnuta shoda rozptylů, byl použit neparametrický Kolmogorov-Smirnov test. Pokud bylo potřeba porovnat více skupin, použili jsme analýzu rozptylu s následným mnohonásobným porovnáním Fisherovým LSD testem, v případě porušení normality Kruskal-Wallisovu neparametrickou analýzu rozptylu s následným mnohonásobným porovnáním Dunnovým testem s Bonferroni modifikací na hladinu významnosti. Testování bylo provedeno na hladině významnosti $\alpha = 0,05$.

5.1.7. Ochrana osobních údajů

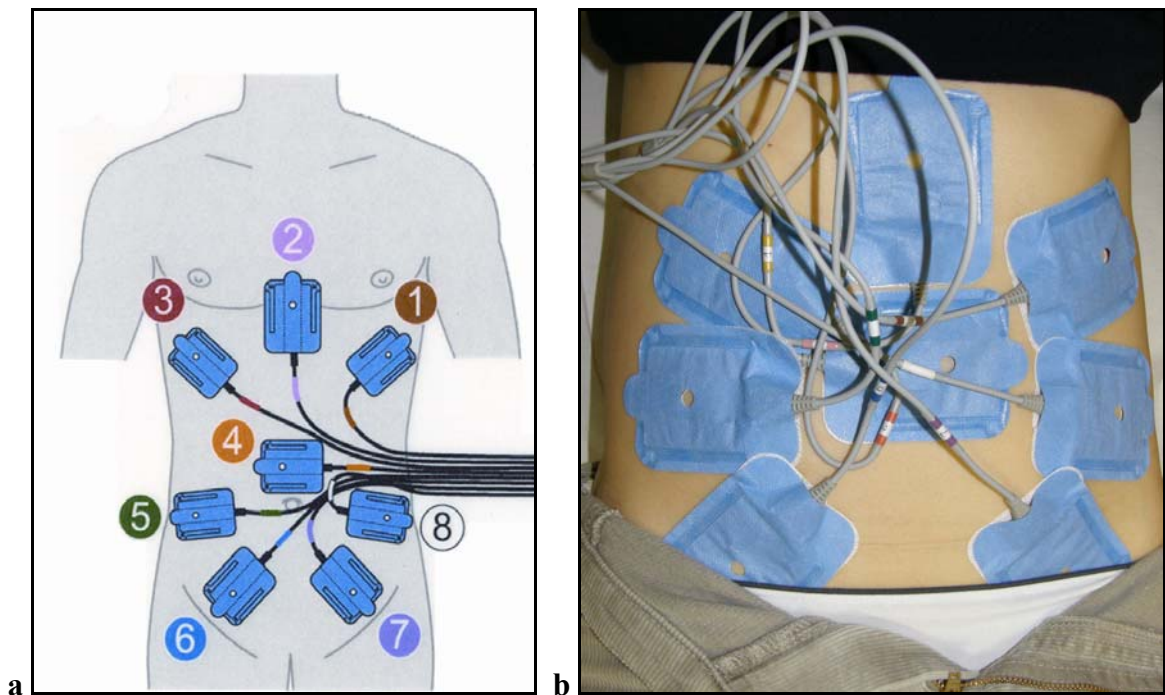
Veškerá data pacientů byla zpracovávána anonymně a v souladu se zákonnými opatřeními o ochraně osobních údajů (Věstník Ministerstva zdravotnictví ČR, částka 6/1994 a zákon 230/1996 Sb.).

5.1.8. Schválení etickou komisí

Klinická studie byla předložena a posuzována Etickou komisí LFUK a FN v Hradci Králové, která ji dne 14.9.2006 schválila (čj.200609 S08P).



Obr. 5.1. Systém kapslové endoskopie. a: datarekordér, soustava antén, endoskopická kapsle a aktivátor. b: detail optické a osvětlovací soustavy endoskopické kapsle.



Obr. 5.2. Schéma rozmístění soustavy antén na přední břišní stěnu pacienta.



Obr. 5.3. Datarekordér (a) byl v průběhu vyšetření umístěn v pouzdře (b) zavěšeném na opasku.



Obr. 5.4. Po aktivaci endoskopické kapsle byla spolknuta a zapita malým množstvím vody.



Obr. 5.5. Specializovaný software umožňující hodnocení kapslové endoskopie. V horní polovině obrázku jsou dva endoskopické obrazy, vlevo lokalizační obrazovka, ve středu ovládací prvky a v dolní třetině náhledy nálezů.

5.2. Výsledky klinické studie

5.2.1. Endoskopické nálezy

5.2.1.1. Endoskopické nálezy u pacientů s revmatoidní artritidou

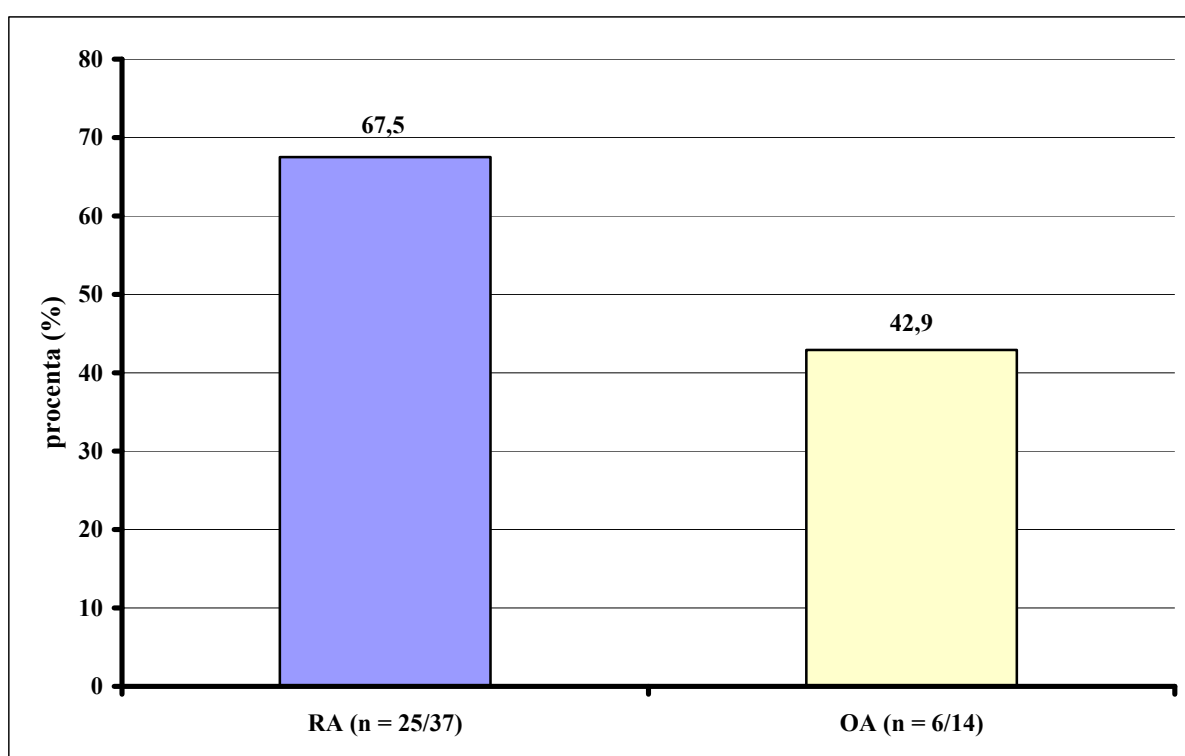
Vyšetření kapslovou endoskopií proběhlo u všech pacientů bez komplikací, nebyla pozorována retence kapsle, ani technická porucha zařízení. U dvou nemocných byla endoskopická kapsle, vzhledem k perzistenci v oblasti žaludku ještě dvě hodiny po polknutí (ověřené prohlížečem), zavedena endoskopicky do bulbu duodena. Panenteroskopie byla provedena (céka bylo dosaženo) u 36 vyšetřovaných osob (97 %), u 1 pacienta byl záznam ukončen v oblasti distálního ilea. Kapsle nicméně i v tomto případě odešla per vias naturales do 14 dnů po vyšetření. Průměrný čas tranzitu kapsle žaludkem byl 41 ± 41 minut (medián 30 minut), tenkým střevem 287 ± 107 minut (medián 274 minut) a celkový čas vyšetření byl průměrně 565 ± 67 minut (medián 553 minut). Průměrná doba odečtu nálezů lékařem byla 60 ± 9 minut (medián 60 minut). Snížená přehlednost sliznice podmíněná střevním obsahem byla místy pozorována u 17 vyšetření (46 %), ve většině případů (16x) se jednalo o oblast distálního ilea.

Dále jsme zjišťovali, zda existuje vztah mezi přítomností event. tíží enteropatie (vyjádřené pomocí skóre slizničního poškození) a časem transitu kapsle žaludkem a tenkým střevem. V obou případech nebyl nalezen statisticky významný rozdíl pro skupiny pacientů s a bez enteropatie ($p = 0,198$ a $p = 0,794$) a při porovnání jednotlivých stupňů (tíže) enteropatie ($p = 0,546$ a $p = 0,164$) – podrobněji viz **Tabulku 5.1 a 5.2**.

Endoskopické nálezy kompatibilní s diagnózou enteropatie z NSA byly zjištěny u 25 nemocných (68 %) – **Graf 5.1.**, u zbývajících 12 byl nález v tenkém střevě normální (2 pacienti), nebo zjištěné nálezy nesouvisely s léčbou NSA (6x ojedinělá rudá skvrna, 8x lymfangiektázie, 1x flebektázie, 2x xantom, 2x suspektní submukozní tumor) – viz **Obr. 5.9., 5.10., 5.11., Tabulka 5.3**. Nálezy byly klasifikovány jako lehká enteropatie u 18 vyšetřených osob (49 %), nejčastější zjištěnou lézí byly eroze a vícečetná ložiska zarudnutí sliznice (rudé skvrny). Středně těžká enteropatie byla zjištěna u 4 nemocných (11 %) s nálezem vícečetných erozí a těžká enteropatie u 3 pacientů (8 %) charakterizovaná vředy tenkého střeva. Četnost lokalizace lézí v jejunu i ileu byla prakticky shodná – viz **Tabulku 5.4**. ve skupině pacientů léčených pro revmatoidní artritidu nebyly pozorovány další

endoskopicky rozpoznatelné komplikace léčby NSA jako zjevné krvácení do tenkého střeva, stenózy tenkého střeva či diafragmy. U 17 pacientů byl popsán patologický nález mimo oblast tenkého střeva v žaludku (**Obr.5.12.**) nebo jícnu. Nejčastěji se jednalo o endoskopický obraz erytematozní či erozivní gastritidy.

Graf 5.1. Enteropatie z nesteroidních antiflogistik u pacientů s revmatoidní artritidou (RA) a osteoartrózou (OA)



Tabulka 5.1. Tíže a přítomnost enteropatie a čas tranzitu kapsle žaludkem u pacientů s revmatoidní artritidou

SKÓRE SLIZNIČNÍHO POŠKOZENÍ ¹	N	PRŮMĚR ²	SD ²	MEDIÁN ²	1. KVARTIL ²	3. KVARTIL ²	NORMALITA ³
Bez enteropatie	12	28	28	12	3	58	nn
Enteropatie bez ohledu na tíži	23	47	46	36	11	76	nn
1	16	50	51	35	13	71	nn
2	4	35	35	28	6	71	no
3	3	51	41	72	4	77	nn

Tabulka 5.2. Tíže a přítomnost enteropatie a čas tranzitu tenkým střevem u pacientů s revmatoidní artritidou

SKÓRE SLIZNIČNÍHO POŠKOZENÍ ¹	N	PRŮMĚR ²	SD ²	MEDIÁN ²	1. KVARTIL ²	3. KVARTIL ²	NORMALITA ³
Bez enteropatie	12	288	79	278	213	341	no
Enteropatie bez ohledu na tíži	23	287	118	275	204	315	nn
1	16	251	93	235	202	305	no
2	4	347	161	278	252	513	nn
3	3	393	126	348	294	536	no

Vysvětlivky: ¹skóre slizničního poškození: 1-mírná, 2-střední, 3-těžká enteropatie, ²časové charakteristiky jsou uvedeny v minutách, ³normalita (no=normální rozdělení, nn=nenormální rozdělení)

Tabulka 5.3. Enteropatie z nesteroidních antiflogistik u pacientů s revmatoidní artritídou, endoskopické nálezy

	POHLAVÍ	VĚK	TT ¹	GET ²	SBTT ³	DUODENUM	JEJUNUM	ILEUM	JINÁ LOKALIZACE	SSP ⁴	PŘÍPRAVA ⁵
1.	M	50	8:36	0:11	5:07	lymfangiektázie	lineární eroze (3), rudá skvrna	0	vyvýšené eroze antra žaludku	1	1
2.	Ž	66	9:14	0:01	4:03	rudé skvrny	rudé skvrny	rudé skvrny	hiátová hernie, erytematózní gastritida	1	0
3.	Ž	35	9:06	0:20	4:05	mnohočetné rudé skvrny, plošné zarudnutí	eroze, afty (7)	eroze, afty (10)	0	2	1
4.	Ž	53	8:29	0:12	7:29	1x rudá skvrna	0	normální nález	0	0	0
5.	Ž	78	8:54	1:17	4:54	bulbitida, hemoragické eroze	eroze, afty, ulcerace	eroze, afty, ulcerace	0	3	1
6.	Ž	28	9:22	0:44	4:21	0	0	1x rudé skvrny	tranzit jícnem 6min	0	0
7.	Ž	72	9:13	0:01	4:35	0	eroze, rudé skvrny, afta	0	mírná erytematózní gastritida	2	0
8.	Ž	61	8:47	1:25	4:25	0	plošné zarudnutí, rudé skvrny	0	mírná erytematózní gastritida	1	1
9.	Ž	49	8:51	0:01	5:02	jizva, lymfangiektázie	lymfangiektázie, flebektázie	rudá skvrna (1)	susp.hiátová hernie	0	1
10.	M	62	8:28	1:57	3:21	lymfangiektázie	Lymfangiektázie	eroze (3)	eroze pyl.kanálu, gastritida	1	1
11.	Ž	32	9:26	0:03	3:18	lymfangiektázie	0	rudá skvrna (1)	0	0	0
12.	Ž	69	9:34	1:23	4:41	0	eroze (několik)	eroze (1)	eroze, ulcerace žaludek	2	1
13.	Ž	82	8:23	nelze	nelze	lymfangiektázie	rudé skvrny, eroze	0	0	1	0

	POHLAVÍ	VĚK	TT ¹	GET ²	SBTT ³	DUODENUM	JEJUNUM	ILEUM	JINÁ LOKALIZACE	SSP ⁴	PŘÍPRAVA ⁵
14.	M	56	9:11	nelze	nelze	0	lymfangiektázie, eroze, rudé skvrny	0	0	1	0
15.	Ž	34	8:33	0:10	5:30	lymfangiektázie, bulbitída	lymfangiektázie, rudá skvrna (1)	eroze term.ilea (1), rudá skvrna (1)	vyvýšená eroze žaludku	1	0
16.	Ž	42	8:06	0:13	4:33	0	0	0	ložiskový erytém žaludek	0	0
17.	Ž	71	9:28	0:07	4:51	lymfangiektázie	eroze	eroze (8)	erytém žaludek	1	0
18.	M	57	9:22	0:07	4:43	lymfangiektázie	xantomy	0	0	0	0
19.	Ž	79	9:00	0:50	3:23	0	xantomy	rudá skvrna (1)	0	0	0
20.	Ž	38	8:30	0:40	2:34	0	eroze	eroze (4)	0	1	0
21.	Ž	26	8:12	1:01	6:31	0	lymfangiektázie, v.s. submukozní. tumor	0	soor jicnu v.s., petechie žaludku	0	1
22.	Ž	69	8:33	0:28	3:25	lymfangiektázie	eroze	eroze (5)	0	1	0
23.	M	55	8:53	0:46	1:18	lymfangiektázie	0	plošné zarudnutí	0	1	1
24.	Ž	22	7:51	1:16	3:47	rudé skvrny	eroze	eroze (5)	edém sliznice žaludku	1	1
25.	Ž	73	7:17	1:09	5:50	lymfangiektázie	rudá skvrna	0	erytém sliznice žaludku	0	1
26.	Ž	76	11:32	0:30	8:15	lymfangiektázie	0	eroze	0	1	0

	POHLAVÍ	VĚK	TT ¹	GET ²	SBTT ³	DUODENUM	JEJUNUM	ILEUM	JINÁ LOKALIZACE	SSP ⁴	PŘÍPRAVA ⁵
27.	Ž	55	10:02	0:27	3:25	lymfangiektázie	eroze	eroze (5)	0	1	1
28.	Ž	56	11:22	0:04	8:55	lymfangiektázie	lineární ulcerace	lineární ulcerace	0	3	1
29.	Ž	43	11:01	0:02	5:13	lymfangiektázie	lymfangiektázie	0	žaludek – gastroenteroanastomóza	0	1
30.	Ž	56	9:57	0:43	3:24	0	eroze (2)	0	0	1	0
31.	M	60	10:07	1:05	3:09	submukozní tumor, bulbitída	lymfangiktázie, lipom	0	erytematozní gastritida	0	0
32.	Ž	64	9:59	0:05	4:06	lymfangiektázie	lymfangiektázie	0	0	0	0
33.	Ž	54	11:53	1:12	5:49	lymfangiektázie	eroze	ulcerace	jizva žaludek	3	1
34.	M	56	10:41	0:36	9:49	lymfangiektázie	eroze	eroze, afty	vyvýšené eroze antra žaludku	2	1
35.	Ž	61	10:11	0:19	4:58	lymfangiektázie	0	afta, eroze, erytém	0	1	1
36.	Ž	23	11:18	3:19	3:15	0	0	erytém	edém sliznice žaludku	1	0
37.	Ž	57	11:16	0:54	5:15	lymfangiektázie	eroze	eroze, afty, zarudnutí	0	1	0

Vysvětlivky: ¹ TT: celkový čas vyšetření (čas uveden ve tvaru hodiny:minuty), ² GET: pasáž kapsle žaludkem, ³ SBTT: pasáž kapsle tenkým střevem, ⁴ SSP: skóre slizničního poškození, 1-mírná, 2-střední, 3-těžká enteropatie, ⁵ příprava tenkého střeva a jeho přehlednost (0 špatná alespoň v jednom segmentu, 1 dostatečná ve všech segmentech)

Tabulka 5.4 Lokalizace lézí tenkého střeva podle tíže enteropatie

LOKALIZACE NÁLEZŮ	SKÓRE SLIZNIČNÍHO POŠKOZENÍ ²											
	1, 2 a 3				2 a 3				3			
	A ¹ (n=42)	B ¹ (n=12)	C ¹ (n=11)	D ¹ (n=5)	A ¹ (n=14)	B ¹ (n=6)	C ¹ (n=1)	D ¹ (n=0)	A ¹ (n=6)	B ¹ (n=4)	C ¹ (n=1)	D ¹ (n=0)
duodenum	4	3	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
jejunum	19	5	5	2	7	3	1	0	3	2	1	0
ileum	19	4	5	2	6	3	0	0	3	2	0	0

Vysvětlivky: ¹ Pacienti s : A:revmatoidní artritidou

B:enteropatií z NSA po léčbě

C:osteoartrózou

D:zdraví dobrovolníci

² skóre slizničního poškození: 1:mírná, 2:střední, 3:těžká enteropatie

5.2.1.2. Endoskopické nálezy u pacientů s enteropatií z nesteroidních antiflogistik po léčbě

Ani ve skupině pacientů vyšetřovaných kapslovou endoskopií po léčbě enteropatie z NSA jsme žádné klinické komplikace vyšetření nepozorovali. Porucha přístroje v jednom případě způsobila zahájení snímání endoskopické kapsle až v oblasti žaludku, vyšetření tenkého střeva však ovlivněno nebylo. Endoskopické zavedení kapsle do duodena si vyžádala perzistence kapsle v žaludku 2 hodiny po polknutí u 2 pacientů, oba dva nemocní měli při prvním vyšetření pasáž endoskopické kapsle žaludkem v normě. Céca bylo dosaženo a celé tenké střevo bylo vyšetřeno u všech osob (15; 100 %). Průměrný čas tranzitu kapsle žaludkem byl 18 ± 16 minut (medián 15 minut), tenkým střevem 291 ± 75 minut (medián 269 minut) a celkový čas vyšetření byl průměrně 617 ± 54 minut (medián 613 minut). Lékař – endoskopista hodnotil nálezy průměrně 57 ± 16 minut (medián 50 minut). Bohatý střevní obsah místy snižující přehlednost sliznice byl přítomen u 11 pacientů (73 %), u 9 pacientů v distálních partiích ilea a u 2 pacientů v jejunu.

Kontrolní kapslová endoskopie provedená za 8 týdnů po léčbě prokázala normalizaci enteroskopického nálezu u 8 pacientů (53 %), 6 z nich mělo před léčbou nález pouze lehké, 1 středně těžké a 1 těžké enteropatie. U 4 pacientů (27 %) byla zjištěna lehká enteropatie, 2 měli před léčbou shodný enteroskopický nález, 1 středně těžkou a 1 těžkou enteropatii. Středně těžká enteropatie bez výraznějších změn po léčbě byla popsána u 1 nemocného (7 %). U dvou pacientů (13 %) byla zjištěna progresse nálezu z lehké a středně těžké enteropatie na těžkou (přítomnost drobných vředů tenkého střeva). Souhrnně lze konstatovat zlepšení nálezu u 10/15 (67 %) nemocných po léčbě, u většiny byla po dobu 8 týdnů výrazně redukována dávka (3/15) nebo byla NSA zcela vysazena (6/15). Pouze u jednoho nemocného došlo k zlepšení (normalizaci) nálezu beze změny dávky NSA. Léze tenkého střeva byly rovnoměrně rozvrstveny v proximálních i distálních partiích – viz **Tabulku 5.4.**

Z ostatních patologických nálezů byly častěji popisovány lymfangiektázie tenkého střeva, ojediněle bulbitída a vřed bulbu duodena. Mimo tenké střevo zachytilo vyšetření kapslovou endoskopií 1x axiální hiátovou hernii, 4x endoskopický obraz erytematozní gastritidy, 2x eroze v antru žaludku a 1x vřed antra žaludku (podrobněji **Tabulka 5.5.**)

Tabulka 5.5. Endoskopické nálezy u pacientů s enteropatií z nesteroidních antiflogistik po léčbě

*	POHLAVÍ	VĚK	TT ¹	GET ²	SBTT ³	DUODENUM	JEJUNUM	ILEUM	JINÁ LOKALIZACE	NSA ⁴ dávka a typ po zahájení léčby	SSP ⁵ před léčbou	SSP ⁵ po léčbě	PŘÍPRAVA ⁶
1.	M	50	11:28	0:09	4:03	0	rudá skvrna, lymfangiektázie	0	erytém žaludku	0	1	0	1
2.	Ž	66	10:39	0:08	5:15	0	rudá skvrna	0	porucha evakuace žaludku	↓, B	1	0	1
3.	Ž	35	11:15	0:19	4:29	bulbitída	ojedinelá eroze	0	0	↓, B	2	1	1
5.	Ž	78	8:20	0:22	5:35	0	rudá skvrna	rudá skvrna	erytematózní gastritída	0	3	1	1
7.	Ž	72	9:13	0:02	4:17	lymfangiektázie	eroze (celkem12)	eroze	0	↔, C	2	2	1
10.	M	62	9:53	0:16	5:50	eroze 2 x	lymfangiektázie	0	porucha evakuace žaludku	↓, B	1	1	1
12.	Ž	69	9:59	0:28	4:54	erytém, lymfangiektázie	drobné ulcerace , eroze	drobné ulcerace, eroze	erytém žaludku	↑, B	2	3	0
15.	Ž	34	10:13	0:18	4:15	bulbitída	eroze, drobné ulcerace	eroze, drobné ulcerace	ulcerace	↑, B	1	3	0
20.	Ž	38	10:27	nelze	3:24	lymfangiektázie	0	0	eroze antra	0	1	0	0

* POHLAVÍ	VĚK	TT ¹	GET ²	SBTT ³	DUODENUM	JEJUNUM	ILEUM	JINÁ LOKALIZACE	NSA ⁴ dávka a typ po zahájení léčby	SSP ⁵ před léčbou	SSP ⁵ po léčbě	PŘÍPRAVA ⁶	
23.	M	55	10:05	0:14	3:37	lymfangiektázie	0	0	eroze antrum	↓, B	1	0	1
26.	Ž	76	11:11	nelze	nelze	lymfangiektázie, eroze	0	0	porucha evakuace žaludku	↓, B	1	1	1
28.	Ž	56	11:11	1:01	8:17	lymfangiektázie	0	rudá skvrna	erytematózní gastritida	0	3	0	1
30.	Ž	56	10:10	nelze	nelze	0	0	0	hiátová hernie	↔, B	1	0	1
34.	M	56	9:07	0:04	4:42	0	0	0	0	0	2	0	0
35.	Ž	61	11:04	0:13	4:29	rudá skvrna	rudá skvrna	0	0	0	1	0	1

Vysvětlivky: * číslo pacienta, odpovídá číslu pacienta vyšetřeného kapslovou endoskopií viz Tabulku číslo 5.1.-5.3., ¹ TT: celkový čas vyšetření (čas uveden ve tvaru hodiny:minuty), ² GET: pasáž kapsle žaludkem, ³ SBTT: pasáž kapsle tenkým střevem, ⁴ dávka NSA: ↑ zvýšena, ↔ nezměněna, ↓ snížena, 0 vysazena. typ NSA: A - neselektivní, B - COX-2 preferenční, C- COX-2 selektivní ⁵ SSP: skóre slizničního poškození, 1-mírná, 2-střední, 3-těžká enteropatie, ⁶ příprava tenkého střeva a jeho přehlednost (0 špatná alespoň v jednom segmentu, 1 dostatečná ve všech segmentech)

5.2.1.3. Endoskopické nálezy u pacientů s osteoartrózou

Nepozorovali jsme žádné klinické komplikace vyšetření kapslovou endoskopií, u jednoho pacienta došlo k technické poruše endoskopické kapsle s opožděným začátkem snímání v oblasti žaludku. Tato porucha však neměla vliv na vyšetření tenkého střeva. U všech nemocných dosáhla kapsle do 2 hodin tenkého střeva, což bylo ověřeno připojením prohlížeče, a u žádného nemusela být kapsle zaváděna endoskopicky. U všech nemocných dosáhla kapsle céka v průběhu vyšetření a byla tak provedena panenteroskopie. Průměrné časové charakteristiky vyšetření byly: čas pasáže kapsle žaludkem (45 ± 51 minut; medián 24 minut), čas pasáže kapsle tenkým střevem (288 ± 93 minut; medián 273 minut) a celková délka vyšetření (582 ± 44 minut; medián 574 minut). Kapsle byla hodnocena průměrně 55 ± 5 minut (medián 55 minut). U 5 vyšetření (36 %) byla pozorována místy snížená přehlednost sliznice tenkého střeva v oblasti distálních partií ilea.

Dále jsme zjišťovali, zda existuje vztah mezi přítomností event. tíží enteropatie (vyjádřené pomocí skóre slizničního poškození) a časem transitu kapsle žaludkem a tenkým střevem. V obou případech nebyl nalezen statisticky významný rozdíl pro skupiny pacientů s a bez enteropatie ($p = 0,979$ a $p = 0,768$) a při porovnání jednotlivých stupňů (tíže) enteropatie ($p = 0,349$ a $p = 0,742$), podrobněji viz **Tabulku 5.6. a 5.7.**

Endoskopický nález enteropatie byl pozorován u 6 nemocných (43 %) – **Graf 5.1.**, u zbývajících 8 byl nález v oblasti tenkého střeva normální (57 %). U jednoho pacienta byly nalezeny vředy tenkého střeva (těžká enteropatie, 7 %), u pěti eroze a ložiskové zarudnutí sliznice (rudé skvrny) v oblasti tenkého střeva (mírná enteropatie, 36 %). Ve skupině pacientů s osteoartrózou nebyly pozorovány mnohočetné eroze či afty (středně těžká enteropatie) či další těžké komplikace léčby NSA (krvácení, stenózy, prstence). Lokalizace nálezů je uvedena v **Tabulce 5.4.** Z ostatních nálezů v oblasti tenkého střeva nesplňujících kriteria enteropatie z NSA jsme popisovali lymfangiektázie, xantom, bulbitidu a petechie v oblasti bulbu duodena (podrobněji viz **Tabulku 5.8.**). Mimo oblast tenkého střeva byly kapslovou endoskopií zachyceny erytematozní (4x) a hemoragická erozivní gastritida (2x).

Tabulka 5.6. Tíže a přítomnost enteropatie a čas tranzitu kapsle žaludkem u pacientů s osteoartrózou

SKÓRE SLIZNIČNÍHO POŠKOZENÍ ¹	N	PRŮMĚR ²	SD ²	MEDIÁN ²	1. KVARTIL ²	3. KVARTIL ²	NORMALITA ³
Bez enteropatie	8	44	36	30	15	88	no
Enteropatie bez ohledu na tíži	5	45	74	19	3	101	nn
1	4	52	84	15	2	139	nn
2	-	-	-	-	-	-	-
3	1	19	-	19	-	-	-

Tabulka 5.7. Tíže a přítomnost enteropatie a čas tranzitu tenkým střevem u pacientů s osteoartrózou

SKÓRE SLIZNIČNÍHO POŠKOZENÍ ¹	N	PRŮMĚR ²	SD ²	MEDIÁN ²	1. KVARTIL ²	3. KVARTIL ²	NORMALITA ³
Bez enteropatie	8	281	101	271	215	367	no
Enteropatie bez ohledu na tíži	6	297	91	274	249	340	nn
1	5	301	101	266	235	384	no
2	-	-	-	-	-	-	-
3	1	279	-	279	-	-	-

Vysvětlivky: ¹skóre slizničního poškození: 1-mírná, 2-střední, 3-těžká enteropatie, ²časové charakteristiky jsou uvedeny v minutách, ³normalita (no=normální rozdělení, nn=nenormální rozdělení)

Tabulka 5.8. Enteropatie z NSA u pacientů s osteoartrózou, endoskopické nálezy

	POHLAVÍ	VĚK	TT ¹	GET ²	SBTT ³	DUODENUM	JEJUNUM	ILEUM	JINÁ LOKALIZACE	SSP ⁴	PŘÍPRAVA ⁵
1.	M	67	11:06	1:02	3:53	0	0	0	0	0	0
2.	M	54	10:10	0:24	5:04	petechie apexu bulbu	0	0	0	0	0
3.	Ž	58	10:05	1:36	2:08	bulbitida	0	0	0	0	1
4.	Ž	67	10:14	0:12	7:27	0	0	0	0	0	0
5.	M	76	9:37	2:57	3:25	0	eroze	rudá skvrna	0	1	1
6.	Ž	57	10:47	nelze	4:24	lymfangiektázie	susp.eroze	rudá skvrna	0	1	1
7.	Ž	73	9:53	0:05	4:56	ne	xantom	afty	erytematozní gastritida	1	0
8.	Ž	73	8:24	0:24	4:27	lymfangiektázie	eroze	eroze	hemoragické eroze žaludek	1	1
9.	Ž	56	9:15	0:28	3:29	0	0	0	hemoragické eroze žaludek	0	0
10.	Ž	64	9:19	1:36	4:18	0	0	0	erytematozní gastritida	0	0

	POHLAVÍ	VĚK	TT ¹	GET ²	SBTT ³	DUODENUM	JEJUNUM	ILEUM	JINÁ LOKALIZACE	SSP ⁴	PŘÍPRAVA ⁵
11.	Ž	69	8:56	0:31	6:28	0	0	0	erytematozní gastritida	0	0
12.	M	78	8:58	0:01	7:52	rudá skvrna	rudá skvrna	rudá skvrna	erytematozní gastritida	1	1
13.	Ž	74	9:26	0:19	4:39	0	ulcerace	jizvy	0	3	0
14.	Ž	66	9:31	0:06	4:44	0	0	0	0	0	0

Vysvětlivky: ¹ TT: celkový čas vyšetření, ² GET: pasáž kapsle žaludkem, ³ SBTT: pasáž kapsle tenkým střevem, ⁴ SSP: skóre slizničního poškození, 1-mírná, 2-střední, 3-těžká enteropatie, ⁵ příprava tenkého střeva a jeho přehlednost (0 špatná alespoň v jednom segmentu, 1 dostatečná ve všech segmentech)

5.2.1.4. Endoskopické nálezy u zdravých dobrovolníků

U všech účastníků studie proběhla kapslová endoskopie zcela bez komplikací, tenkého střeva bylo dosaženo do 2 hodin po polknutí endoskopické kapsle. Celé tenké střevo bylo vyšetřeno u všech 13 osob (100 %). Průměrná pasáž kapsle žaludkem byla 47 ± 44 minut (medián 24 minut) a tenkým střevem 222 ± 49 minut (medián 235 minut). Průměrná celková doba vyšetření byla 608 ± 50 minut (medián 617). Celková průměrná doba vyhodnocení záznamu kapslové endoskopie byla 50 ± 6 minut (medián 50 minut). Snížená přehlednost sliznice distálního ilea v důsledku přítomnosti bohatšího střevního obsahu byla pozorována pouze u 1 vyšetření (8 %).

Normální nález v oblasti celého tenkého střeva byl pozorován u 11 vyšetřených osob (85 %), u dvou (15 %) byl nález kompatibilní s mírnou enteropatií (2 eroze v oblasti jejunum a ileum u prvního a vícečetná drobná ložiska zarudnutí sliznice – rudé skvrny u druhého vyšetření). Izolované rudé skvrny byly pozorovány častěji, celkem u 8 osob (61,5 %). U jednoho pacienta byl popsán drobný, přisedlý polyp jejunum a u jednoho pacienta drobný varix jejunum bez známek akutního či proběhlého krvácení (podrobněji viz - **Tabulku 5.9.**). Lokalizace nálezů je uvedena v **Tabulce 5.4.** Z dalších nálezů mimo tenké střevo byla zjištěna erytematózní gastritida u 4, ojedinělé eroze žaludku u 1 a hemoragické eroze u 1 zdravého dobrovolníka.

Tabulka 5.9. Kapslová endoskopie u zdravých dobrovolníků, endoskopické nálezy

	POHLAVÍ	VĚK	TT ¹	GET ²	SBTT ³	DUODENUM	JEJUNUM	ILEUM	JINÁ LOKALIZACE	SSP ⁴	PŘÍPRAVA ⁵
1.	Ž	50	10:44	2:11	4:06	0	eroze	eroze	erytém žaludek	1	0
2.	M	53	9:46	0:18	3:55	0	xantom	rudá skvrna	0	0	0
3.	Ž	48	8:22	0:02	3:04	0	0	0	0	0	0
4.	M	37	9:28	1:27	1:52	0	0	0	erytém žaludek	0	0
5.	M	73	10:17	0:07	4:39	0	drobný přisedlý polyp, rudá skvrna	rudá skvrna	eroze žaludek	0	0
6.	Ž	54	11:06	0:02	4:47	rudá skvrna	xantom	0	0	0	0
7.	Ž	60	9:30	0:24	2:41	0	rudá skvrna	0	erytém žaludek	0	1
8.	Ž	52	11:20	0:09	4:20	rudá skvrna	varix	0	erytém žaludek	0	0
9.	Ž	49	10:39	1:27	3:57	0	0	0	hemoragické eroze žaludek	0	0
10.	M	56	10:23	0:09	3:42	rudá skvrna	rudá skvrna	rudá skvrna	0	1	0
11.	Ž	55	10:56	1:10	3:34	bulbitída	rudá skvrna	0	0	0	0
12.	Ž	42	9:44	1:10	3:11	0	0	rudá skvrna	0	0	0
13.	M	42	9:27	1:30	4:14	0	rudá skvrna	0	0	0	0

Vysvětlivky: ¹ TT: celkový čas vyšetření, ² GET: pasáž kapsle žaludkem, ³ SBTT: pasáž tenkým střevem, ⁴ SSP: skóre slizničního poškození, 1-mírná, 2-střední, 3-těžká enteropatie, ⁵ příprava tenkého střeva a přehlednost (0 špatná alespoň v jednom segmentu, 1 dostatečná)

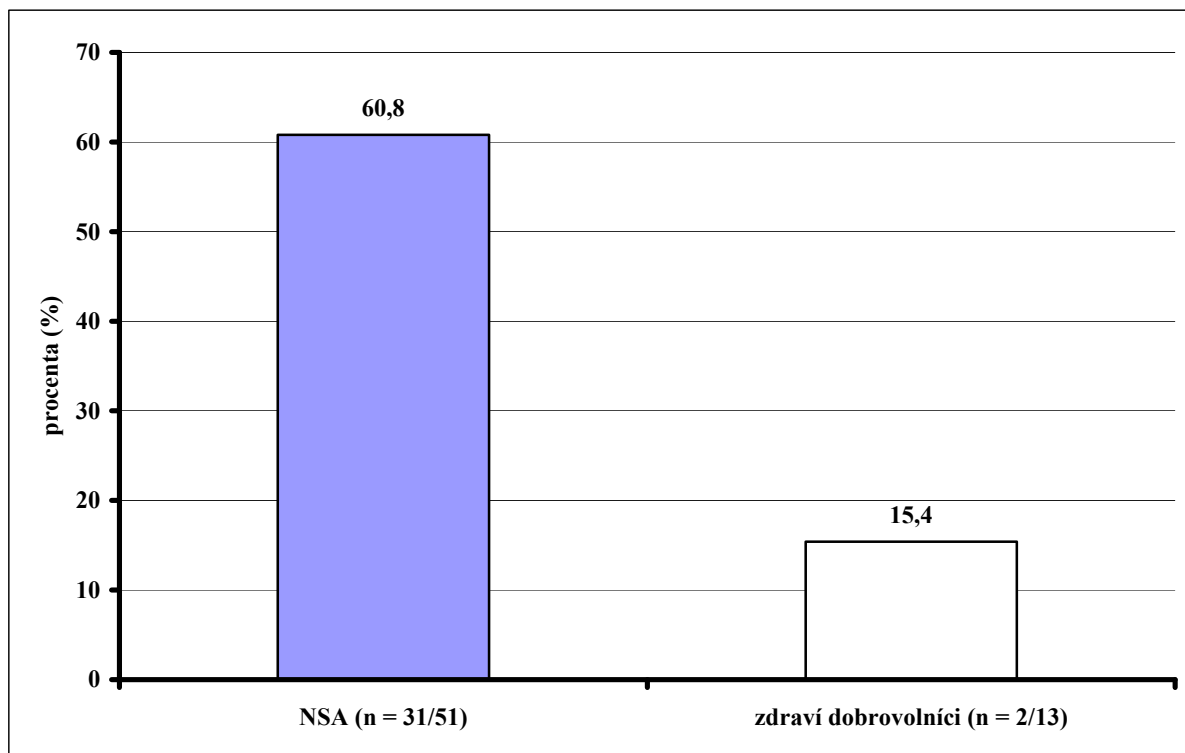
5.2.1.5. Endoskopické nálezy a časy tranzitu kapsle gastrointestinálním traktem u pacientů dlouhodobě užívajících nesteroidní antiflogistika

Pro statistické zhodnocení jsme dále vytvořili skupinu pacientů dlouhodobě užívajících NSA sloučením dat pacientů s revmatoidní artritidou a osteoartrózou.

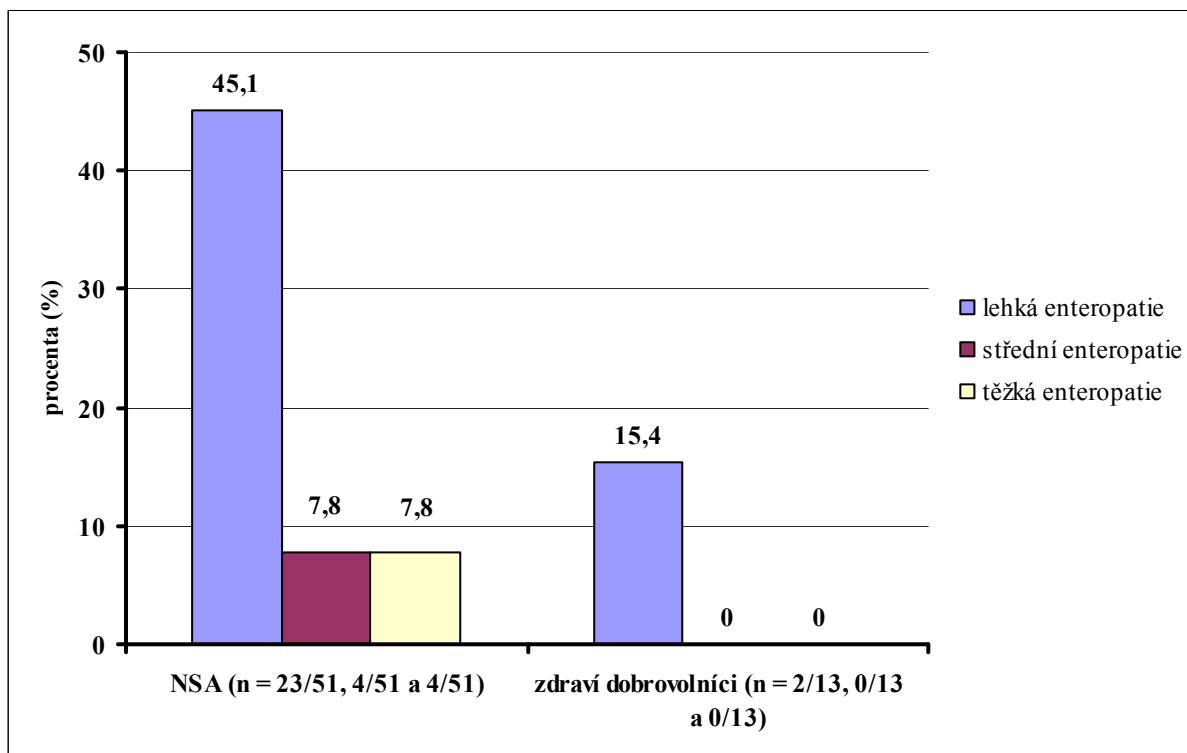
Prevalence enteropatie a její tíže u dlouhodobých uživatelů NSA v porovnání s kontrolní skupinou zdravých dobrovolníků viz **Graf 5.2. a 5.3.**

Dále jsme zjišťovali jsme, zda existuje vztah mezi přítomností event. tíží enteropatie (vyjádřené pomocí skóre slizničního poškození) a časem transitu kapsle žaludkem a tenkým střevem. V obou případech nebyl nalezen statisticky významný rozdíl pro skupiny pacientů s a bez enteropatie ($p = 0,744$ a $p = 0,895$) a při porovnání jednotlivých stupňů (tíže) enteropatie ($p = 0,931$ a $p = 0,258$), viz **Tabulku 5.10. a 5.11.**

Graf 5.2. Prevalence enteropatie u dlouhodobých uživatelů nesteroidních antiflogistik ve srovnání se zdravými dobrovolníky neužívajícími nesteroidní antiflogistika



Graf 5.3. Tíže enteropatie u dlouhodobých uživatelů nesteroidních antiflogistik ve srovnání se zdravými dobrovolníky neužívajícími nesteroidní antiflogistika



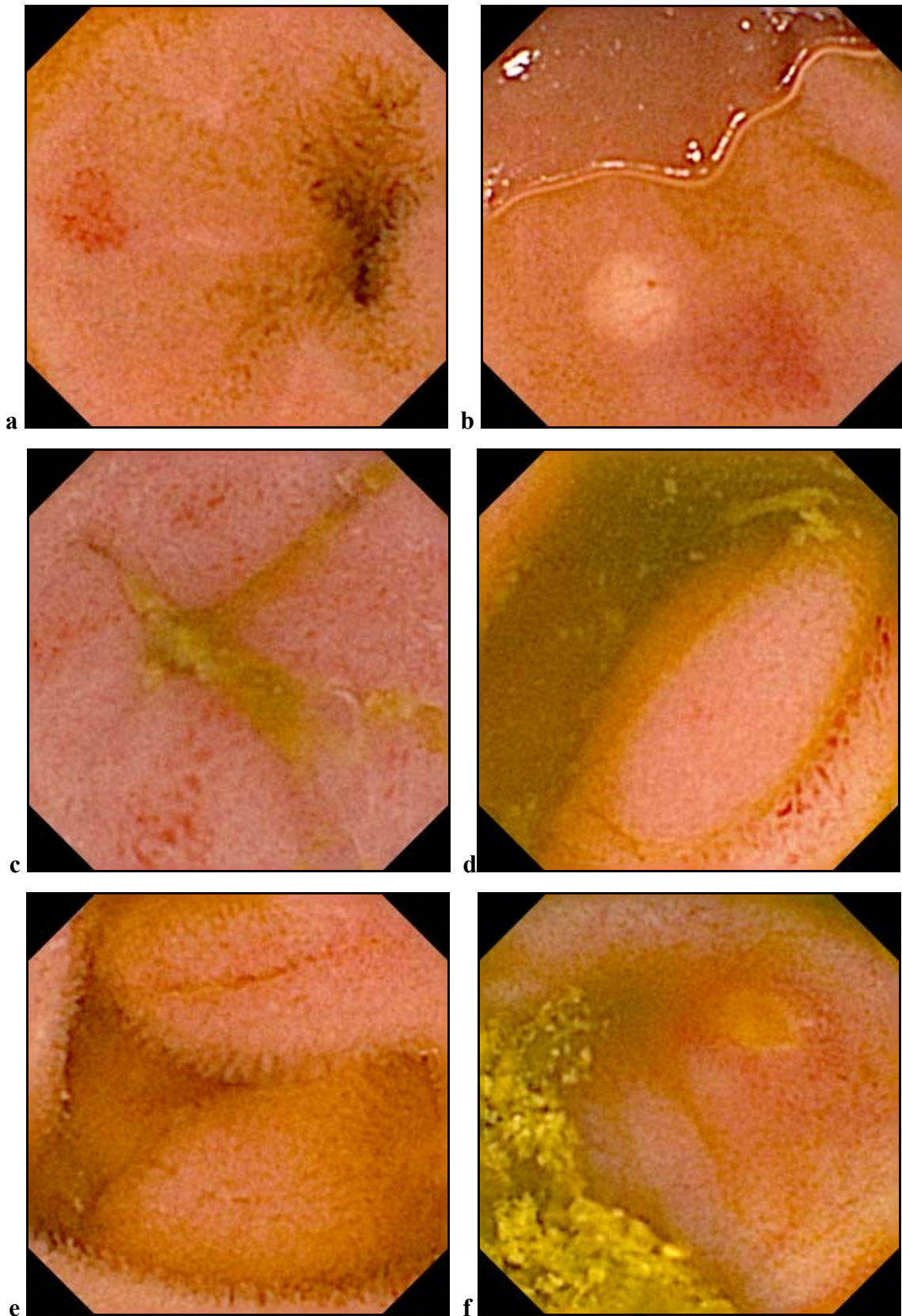
Tabulka 5.10. Tíže a přítomnost enteropatie a čas tranzitu kapsle žaludkem u pacientů s revmatoidní artritidou nebo osteoartrózou

SKÓRE SLIZNIČNÍHO POŠKOZENÍ ¹	N	PRŮMĚR ²	SD ²	MEDIÁN ²	1. KVARTIL ²	3. KVARTIL ²	NORMALITA ³
Bez enteropatie	20	34	31	26	6	62	nn
Enteropatie bez ohledu na tíži	28	47	50	29	10	75	nn
1	20	50	56	29	10	71	nn
2	4	35	35	28	6	71	nn
3	4	43	37	46	8	76	no

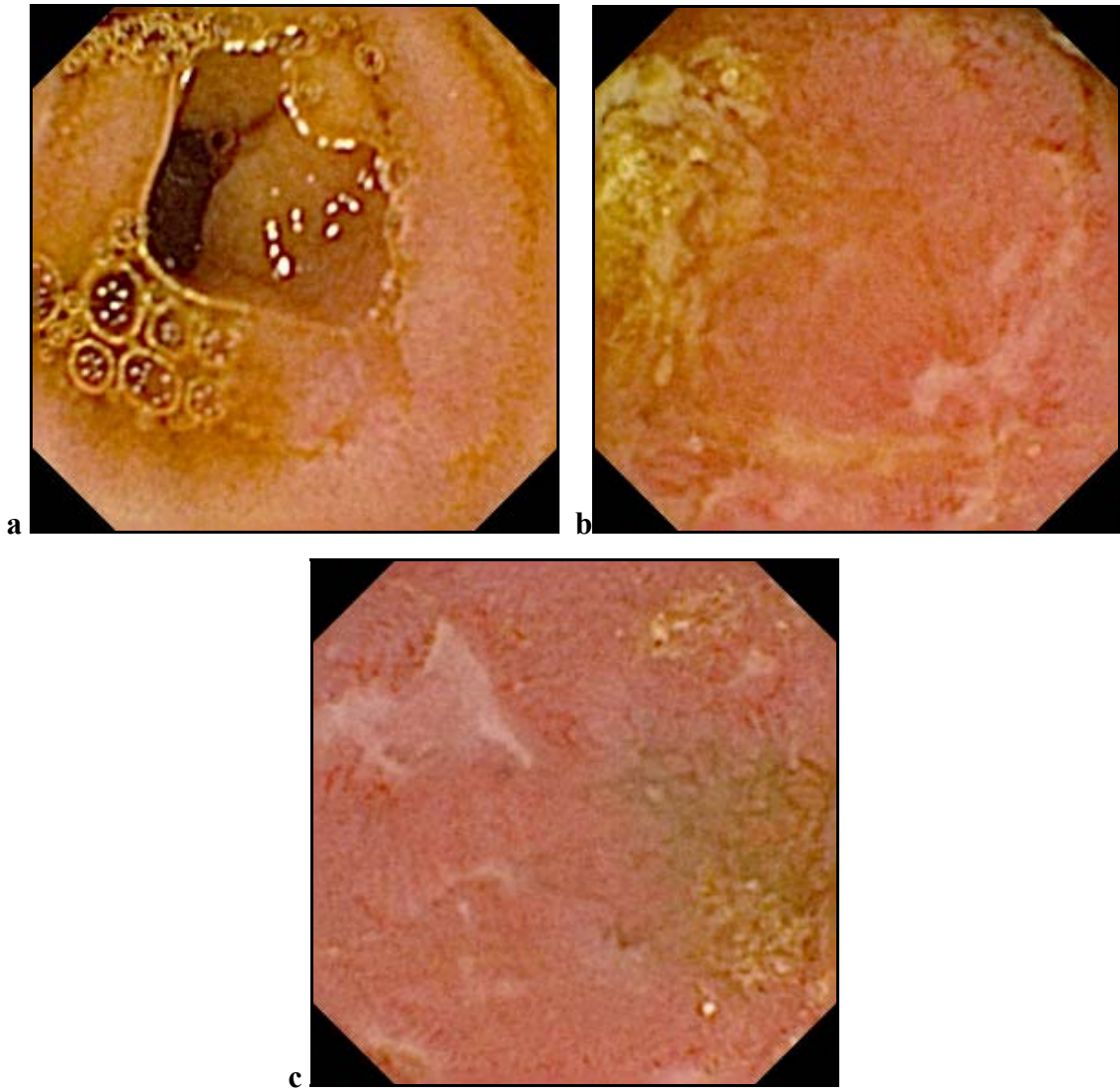
Tabulka 5.11. Tíže a přítomnost enteropatie a čas tranzitu tenkým střevem u pacientů s revmatoidní artritidou nebo osteoartrózou

SKÓRE SLIZNIČNÍHO POŠKOZENÍ ¹	N	PRŮMĚR ²	SD ²	MEDIÁN ²	1. KVARTIL ²	3. KVARTIL ²	NORMALITA ³
Bez enteropatie	20	285	86	278	215	341	no
Enteropatie bez ohledu na tíži	29	288	112	275	204	311	nn
1	21	262	95	264	204	302	nn
2	4	347	161	278	252	513	nn
3	4	364	118	321	282	488	no

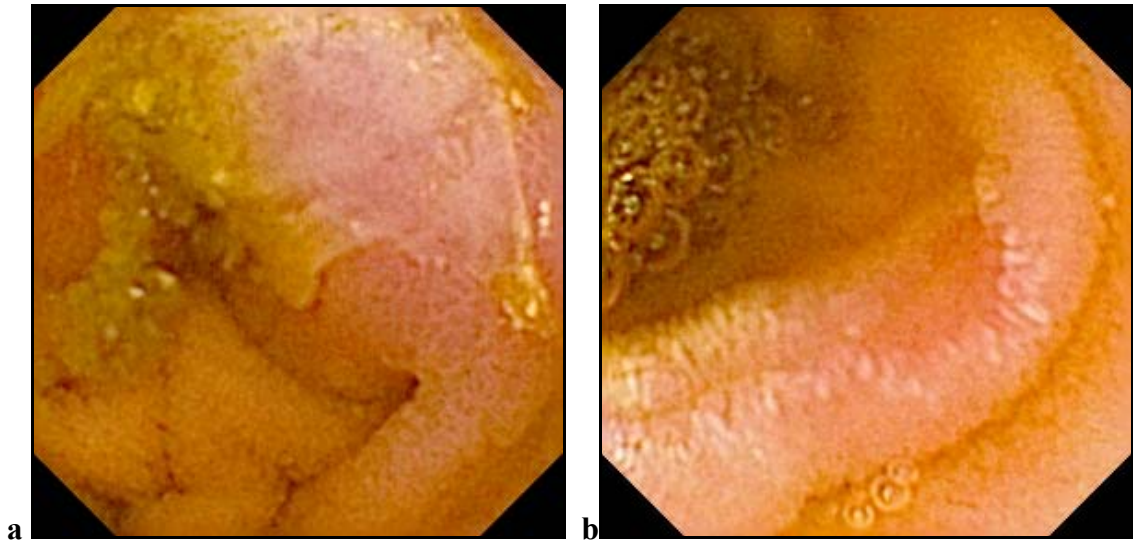
Vysvětlivky: ¹skóre slizničního poškození: 1-mírná, 2-střední, 3-těžká enteropatie, ²časové charakteristiky jsou uvedeny v minutách, ³normalita (no=normální rozdělení, nn=nenormální rozdělení)



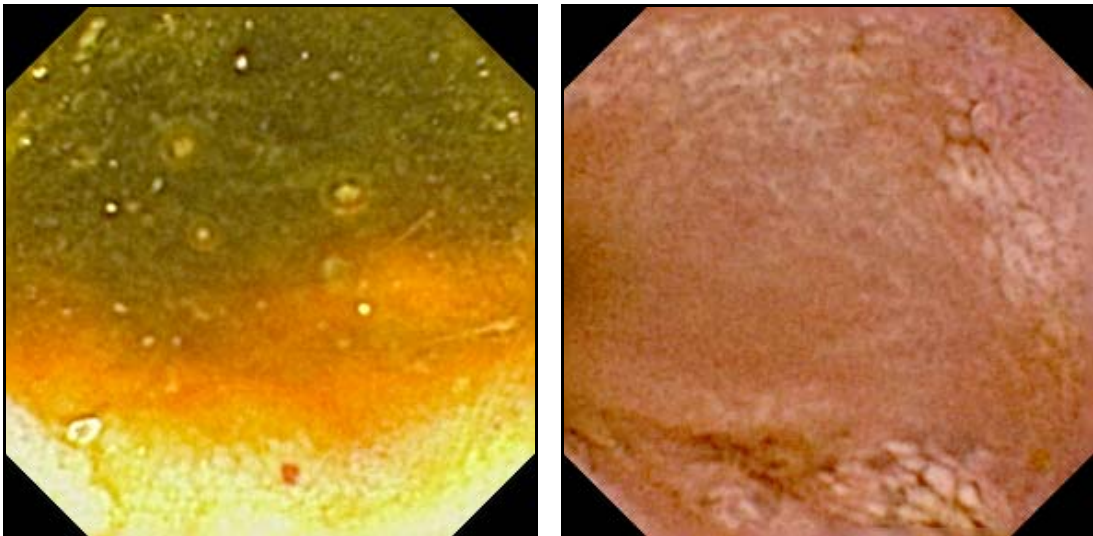
Obr. 5.6. Mírná enteropatie z nesteroidních antiflogistik. Rudé skvrny (a-c), ojediněle lineární eroze (d,e) a afty (f) jejunu a ilea. Kapslová endoskopie.



5.7. Středně těžká enteropatie z nesteroidních antiflogistik. Vícečetné drobné (a, b) a větší eroze (c) jejunu a ilea. Kapslová endoskopie.



5.8. Těžká enteropatie z nesteroidních antiflogistik. Ulcerace proximálního jejunum (a) a ilea (b). Kapslová endoskopie.

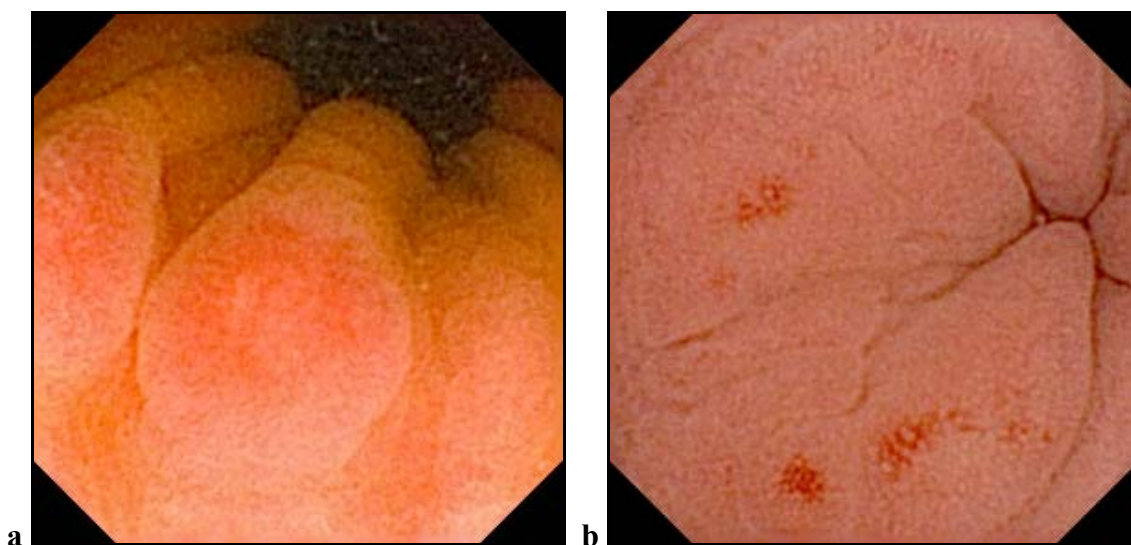


5.9. Ojedinělá rudá skvrna, normální nález. Kapslová endoskopie.

5.10. Lymfangiektázie jejunum. Kapslová endoskopie.



5.11. Flebektázie jejuna. Kapslová endoskopie.



5.12. Vyvýšené eroze antra žaludku, fokální erytém antra žaludku.

5.2.2. Enteropatie a revmatoidní artritída

Nemocní byli léčeni pro revmatoidní artritidu průměrně 13 let (medián 8 let) začátek onemocnění byl průměrně ve 42 letech věku (medián 44 let). U 24 pacientů (65 %) bylo základní onemocnění seropozitivní (pozitivita revmatoidních faktorů) a bylo klasifikováno jako revmatoidní artritída I. (2 pacienti), II. (13 pacientů), III. (16 pacientů) a IV. stupně (6 pacientů) dle Steinbrockera. Nebyla nalezena souvislost mezi tíží a přítomností enteropatie a stupněm revmatoidní artritídy ($p=0,382$), podrobněji v **Tabulce 5.12**. Průměrná aktivita revmatoidní artritídy v době vyšetření (vyjádřená pomocí disease activity score – DAS 28) byla $3,9 \pm 1,5$ (medián 3,6), podrobněji v **Tabulce 5.13**. Nebyl zjištěn rozdíl v hodnotě DAS 28 ve skupinách nemocných řazených podle tíže a přítomnosti enteropatie ($p = 0,515$ a $p = 0,710$).

Tabulka 5.12. Tíže a přítomnost enteropatie a stupeň revmatoidní artritídy (RA) dle Steinbrockera

SKÓRE SLIZNIČNÍHO POŠKOZENÍ ¹	RA I.STUPNĚ	RA II.STUPNĚ	RA III.STUPNĚ	RA IV.STUPNĚ
Bez enteropatie	0 (0 %)	3 (23,1 %)	5 (31,3 %)	4 (66,7 %)
Enteropatie bez ohledu na tíži	2 (100 %)	10 (76,9 %)	11 (68,8 %)	2 (33,3 %)
1	1 (50 %)	7 (53,8 %)	9 (56,3 %)	1 (16,7 %)
2	1 (50 %)	1 (7,7 %)	1 (6,3 %)	1 (16,7 %)
3	0 (0 %)	2 (15,4 %)	1 (6,3 %)	0 (0 %)

Vysvětlivky: ¹skóre slizničního poškození: 1-mírná, 2-střední, 3-těžká enteropatie

Tabulka 5.13. Tíže a přítomnost enteropatie a hodnota DAS 28 (disease activity score 28) u pacientů s revmatoidní artritidou

SKÓRE SLIZNIČNÍHO POŠKOZENÍ ¹	N	PRŮMĚR	SD	MEDIÁN	1. KVARTIL	3. KVARTIL	NORMALITA ²
Bez enteropatie	12	3,72	2	3,33	2,41	5,58	no
Enteropatie (bez ohledu na tíži)	25	3,96	1,2	3,7	4,76	4,75	no
1	18	3,79	1,26	3,54	2,71	4,74	no
2	4	3,8	0,83	3,83	2,99	4,59	no
3	3	5,14	0,69	5,1	4,47	5,85	no

Vysvětlivky: ¹skóre slizničního poškození: 1-mírná, 2-střední, 3-těžká enteropatie, ²normalita (no=normální rozdělení, nn=nenormální rozdělení)

5.2.3. Nesteroidní antiflogistika a další současná léčba

5.2.3.1. Nesteroidní antiflogistika a další současná léčba u pacientů s revmatoidní artritidou

Neselektivní NSA užívalo 9 pacientů (25 %; 3x ibuprofen, 3x diklofenak, 1x ketoprofen, 1x kyselinu thiaprofenovou a 1x oxaprozin), COX-2 preferenční NSA 23 pacientů (62 %; 11x nimesulid, 12x meloxicam) a COX-2 selektivní NSA 5 pacientů (13 %; celecoxib). Anopyrinem byli léčeni 4 pacienti (11 %). Většina pacientů (33 osob; 89 %) současně užívala glukokortikosteroidy (metylprednizolon) a blokátory protonové pumpy (25 osob; 68 %). Devět respondentů (24 %) uvedlo léčbu bisfosfonáty a tři (8 %) perorálními antikoagulancii (warfarin). Tři pacienti (8 %) užívali perorální substituci preparáty železa.

Dyspepsii v souvislosti s dřívější NSA v anamnéze uvádělo 14 pacientů (38 %), 6 nemocných muselo léčbu v minulosti z tohoto důvodu ukončit.

5.2.3.2. Nesteroidní antiflogistika a další současná léčba u pacientů s enteropatií z nesteroidních antiflogistik po léčbě

V podskupině 15 pacientů následně léčených pro enteropatii z NSA byla u 6 osob (40 %) NSA vysazena a u 5 nemocných byla dávka výrazně redukována. Přes poučení 2 nemocní nakonec týdenní dávku léčiva nezměnili a 2 pacienti dokonce zvýšili – viz **Tabulku 5.5**. Osm osob (53 %) užívalo dále COX-2 preferenční (nimesulid) a 1 pacient (7 %) COX-2 selektivní preparát (celecoxib). Anopyrinem byli dále léčeni 2 nemocní (13 %). Glukokortikosteroidy (medrol) současně s blokátorem protonové pumpy (omeprazol) užívalo dále 14 pacientů (93 %), bisfosfonáty 4 pacienti (27 %) a perorální antikoagulační léčbu (warfarin) 2 pacienti (13 %). Léčbu preparáty železa vyžadoval jeden pacient.

Pro nález lehké a střední enteropatie bylo 13 pacientů léčeno sulfasalazinem v dávce 2 x 1 g denně per os po dobu 8 týdnů a pro těžkou enteropatii dostávali 2 nemocní kombinaci sulfasalazinu 2x 1 g denně a metronidazolu 3x 250 mg denně per os po dobu 8 týdnů.

5.2.3.3. Nesteroidní antiflogistika a další současná léčba u pacientů s osteoartrózou

COX neselektivní preparáty užívali 2 nemocní (14 %; ibuprofen), COX-2 preferenční preparáty užívalo 11 osob (79 %; 6x meloxicam, 5x nimesulid) a COX-2 selektivní preparát 1 pacient (7 %; celecoxib). Anopyrin užívali současně 2 nemocní (14 %). Z dalších sledovaných preparátů byli 3 pacienti (21 %) léčeni bisfosfonáty, 2 (14 %) perorálními antikoagulancii (warfarin), 3 (21 %) blokátory protonové pumpy a 2 (14 %) preparáty železa.

Dyspepsii v souvislosti s podáváním NSA v minulosti uvedl jeden pacient, léčba musela být pro dyspepsii přechodně vysazena.

5.2.3.4. Nesteroidní antiflogistika a další současná léčba u pacientů dlouhodobě užívajících nesteroidní antiflogistika

Pro statistické zhodnocení jsme dále vytvořili skupinu pacientů dlouhodobě užívajících NSA sloučením dat pacientů s revmatoidní artritidou a osteoartrózou.

Zjišťovali jsme, zda existuje vztah mezi typem NSA (neselektivní, COX-2 preferenční a COX-2 selektivní) a přítomností nebo tíží (vyjádřené pomocí skóre slizničního poškození) enteropatie viz **Tabulku 5.14. a 5.15.** Statisticky významný rozdíl mezi výše popsanými skupinami nebyl zjištěn ($p = 0,419$ a $p = 0,069$). Dále nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl mezi pacienty bez enteropatie a s enteropatií užívajícími pouze NSA a NSA v kombinaci s dalšími léky s potenciálem poškození tenkého střeva (anopyrin, warfarin, bisfosfonáty) $p = 0,247$. Nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl mezi pacienty s různým stupněm enteropatie (skóre slizničního poškození = 0, 1, 2 nebo 3) užívajícími pouze NSA a NSA v kombinaci s dalšími léky s potenciálem poškození tenkého střeva (anopyrin, warfarin, bisfosfonáty) $p = 0,624$, viz **Tabulku 5.16. a 5.17.** Nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl mezi pacienty léčenými blokátory protonové pumpy a nemocnými bez této léčby v přítomnosti a tíži enteropatie $p = 1,000$ a $0,718$.

Tabulka 5.14. Přítomnost enteropatie a typ nesteroidních antiflogistik u pacientů s revmatoidní artritidou nebo osteoartrózou

ENTEROPATIE	NESELEKTIVNÍ NSA	COX-2 PREFERENČNÍ NSA	COX-2 SELEKTIVNÍ NSA	
Nepřítomna	4 (36,4 %)	12 (35,3 %)	4 (66,7 %)	p=0,419
Přítomna	7 (63,6 %)	22 (64,7 %)	2 (33,3 %)	

Tabulka 5.15. Tíže enteropatie a typ nesteroidních antiflogistik u pacientů s revmatoidní artritidou nebo osteoartrózou

SKÓRE SLIZNIČNÍHO POŠKOZENÍ ¹	NESELEKTIVNÍ NSA	COX-2 PREFERENČNÍ NSA	COX-2 SELEKTIVNÍ NSA	
0	4 (36,4 %)	12 (35,3 %)	4 (66,7 %)	p=0,069
1	3 (27,3 %)	19 (55,9 %)	1 (16,7 %)	
2	1 (9,1 %)	2 (5,9 %)	1 (16,7 %)	
3	3 (27,3 %)	1 (2,9 %)	0 (0 %)	

Tabulka 5.16. Přítomnost enteropatie a další, potenciálně enterotoxická medikace u pacientů s revmatoidní artritidou nebo osteoartrózou

ENTEROPATIE	POUZE NSA	NSA S DALŠÍ POTENCIÁLNĚ ENTEROTOXICKOU MEDIKACÍ	
Nepřítomna	15 (45,5 %)	5 (27,8 %)	p=0,247
Přítomna	18 (54,5 %)	13 (72,2 %)	

Vysvětlivky: ¹skóre slizničního poškození: 0-bez enteropatie, 1-mírná, 2-střední, 3-těžká enteropatie

Tabulka 5.17. Tíže enteropatie a další, potenciálně enterotoxická medikace u pacientů s revmatoidní artritidou nebo osteoartrózou

SKÓRE SLIZNIČNÍHO POŠKOZENÍ ¹	POUZE NSA	NSA S DALŠÍ POTENCIÁLNĚ ENTEROTOXICKOU MEDIKACÍ	
0	15 (45,5 %)	5 (27,8 %)	p=0,624
1	13 (39,4 %)	10 (55,6 %)	
2	2 (6,1 %)	2 (11,1 %)	
3	3 (9,1 %)	1 (5,6 %)	

Vysvětlivky: ¹skóre slizničního poškození: 0-bez enteropatie, 1-mírná, 2-střední, 3-těžká enteropatie

5.2.4. Laboratorní nálezy

5.2.4.1. Laboratorní nálezy u pacientů s revmatoidní artritidou

a/ Anémie a stolice na okultní krvácení

Z 25 pacientů s anémií (průměrná hodnota hemoglobinu: $107 \pm 12,0$ g/l, medián 112 g/l) bylo 13 (52 %) s mikrocytární (střední objem erytrocytu < 84 fl), 11 (44 %) s normocytární (střední objem erytrocytu 84-98 fl) a 1 nemocný s makrocytární formou (střední objem erytrocytu > 98 fl) anémie. Ve skupině 12 pacientů s pozitivitou stolice na okultní krvácení byla anémie u 4 z nich (3x normocytární a 1x mikrocytární anémie). Sideropenie (Fe $< 6,6$ $\mu\text{mol/l}$ u žen a $10,6$ $\mu\text{mol/l}$ u mužů) byla pozorována u 11 pacientů. Další podrobnosti jsou uvedeny v **Tab. 5.18**.

Anémii v minulosti anamnesticky uvádělo 17 nemocných (46 %; 3 s pozitivitou stolice na okultní krvácení a 14 se současnou anémií).

Zjišťovali jsme, zda existuje statisticky významný vztah mezi přítomností enteropatie (jakékoliv tíže) a anemií. Nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl v hladině hemoglobinu ($p = 0,225$), středním objemu erytrocytu ($p = 0,266$), hematokritu ($p = 0,090$), hodnotě erytrocytů ($p = 0,219$), sérového železa ($p = 0,212$) a vazebné kapacity séra pro železo ($p = 0,212$) mezi pacienty s normálním enteroskopickým nálezem a nemocnými s enteropatií. Statisticky významný rozdíl nebyl nalezen také ve výskytu enteropatie u pacientů s pozitivitou stolice na okultní krvácení a ostatními ($p = 0,263$), podrobněji viz **Tabulku 5.19**.

Dále jsme stanovovali, zda existuje statisticky významný rozdíl mezi jednotlivými stupni enteropatie (vyjádřenými pomocí skóre slizničního poškození) a laboratorními markery anémie. Testovala se hypotéza shody daných laboratorních parametrů mezi skupinami dle tíže enteropatie vůči alternativě neshody. Statisticky významný rozdíl nebyl zjištěn pro hemoglobin ($p = 0,149$), střední objem erytrocytu ($p = 0,229$), hematokrit ($p = 0,111$), hodnotu erytrocytů ($p = 0,524$), sérového železa ($p = 0,471$) a vazebnou kapacitu séra pro železo ($p = 0,587$), podrobněji viz **Tabulku 5.19**.

Tabulka 5.18. Enteropatie z nesteroidních antiflogistik u pacientů s revmatoidní artritidou, laboratorní nálezy

	POHLAVÍ	VĚK	TOKS ¹	Hb ²	MCV ³	Htk ⁴	Ery ⁵	Retik. ⁶	Fe ⁷	Ferr ⁸	VK ⁹	Coombs ¹⁰	Leu ¹¹	Tro ¹²	Alb ¹³	Palb ¹⁴	FW ¹⁵ ₁	FW ₂	CRP ₁₆
1.	M	50	0	112	80,4	0,340	3,81	0,012	11,3	31,6	68,4	0	8,4	179	39,4	0,32	26	56	8
2.	Ž	66	1	124	98,7	0,371	3,76	0,006	9,6	48,0	66,7	0	10,2	285	44,9	0,50	6	9	1
3.	Ž	35	0	106	77,6	0,346	4,46	0,006	3,3	1,9	81,5	0	7,9	465	46,3	0,18	13	29	5
4.	Ž	53	0	117	72,9	0,306	5,24	0,010	3,4	4,1	70,5	0	12,5	271	44,1	0,24	6	13	8
5.	Ž	78	0	77	81,2	0,263	3,24	0,015	4,3	5,5	64,4	0	9,6	596	36,8	0,17	76	109	61
6.	Ž	28	0	115	78,2	0,365	4,67	0,008	22,2	8,0	74,3	0	11,2	346	42,2	0,21	14	29	27
7.	Ž	72	1	102	82,4	0,332	4,03	0,012	6,2	5,7	59,3	0	9,2	288	41,6	0,22	13	29	1
8.	Ž	61	1	142	96,3	0,421	4,37	0,012	22,5	65,1	67,6	0	10,6	239	42,9	0,38	8	18	1
9.	Ž	49	0	110	85,1	0,344	4,04	0,008	6,5	4,7	81,2	0	6,9	380	42,9	0,26	17	36	2
10.	M	62	1	121	94,7	0,378	3,99	0,011	17,4	221,1	54,0	0	12,3	258	45,7	0,39	7	7	1
11.	Ž	32	0	112	82,4	0,350	4,25	0,007	7,2	14,2	73,3	0	13,5	367	43,4	0,19	14	29	7
12.	Ž	69	1	128	97,5	0,388	3,98	0,011	15,5	28,3	61,6	0	6,1	286	41,4	0,23	36	74	0
13.	Ž	82	0	104	90,4	0,310	3,43	0,220	15,2	21,5	59,1	0	3,6	278	45,6	0,22	46	76	4
14.	M	56	0	113	94,8	0,342	3,61	0,014	13,5	7,1	67,3	0	7,9	231	38,3	0,22	7	11	0

	POHLAVÍ	VĚK	TOKS ¹	Hb ²	MCV ³	Htk ⁴	Ery ⁵	Retik. ⁶	Fe ⁷	Ferr ⁸	VK ⁹	Coombs ¹⁰	Leu ¹¹	Tro ¹²	Alb ¹³	Palb ¹⁴	FW ¹⁵ ₁	FW2	CRP ₁₆
15.	Ž	34	0	115	81,2	0,372	4,58	0,009	14,2	3,7	75,5	0	7,7	422	47,6	0,26	10	23	1
16.	Ž	42	0	105	78,2	0,333	4,26	0,009	4,3	8,4	64,7	0	8,8	446	42,6	0,19	64	82	45
17.	Ž	71	0	115	90,4	0,359	3,97	0,008	17,2	191,1	4,79	0	7,9	382	39,5	0,30	51	58	6
18.	M	57	1	131	92,4	0,392	4,24	0,011	6,8	123,0	62,1	0	10,9	377	45,3	0,22	24	49	26
19.	Ž	79	0	99	94,2	0,306	3,25	0,015	14,3	85,8	51,1	0	4,3	162	40,7	0,27	10	23	2
20.	Ž	38	0	105	86,9	0,329	2,78	0,022	3,9	247,4	41,0	0	5,9	219	32,6	0,31	59	88	2
21.	Ž	26	0	92	72,7	0,296	4,07	0,006	2,7	97,5	38,6	0	8,2	284	36,1	0,16	68	100	47
22.	Ž	69	0	115	92,8	0,334	3,64	0,013	8,6	96,8	57,7	0	8,6	212	44,3	0,28	19	39	2
23.	M	55	0	124	87,1	0,385	4,42	0,018	13,7	398,7	51,8	0	13,3	259	44,5	0,53	54	86	8
24.	Ž	22	1	129	89	0,403	4,53	0,009	7,6	10,2	62,2	0	9,8	332	50,2	0,25	14	29	0
25.	Ž	73	0	114	88,1	0,302	4,29	0,012	5,0	60,8	50,2	0	11,1	388	36,7	0,56	26	52	66
26.	Ž	76	0	115	93,7	0,355	3,79	0,016	22,9	195,9	63,0	0	8,6	315	42,4	0,20	37	75	39
27.	Ž	55	1	104	85,0	0,323	3,80	0,017	9,4	277,9	47,3	0	12,2	275	41,2	0,27	66	91	0
28.	Ž	56	0	117	85,1	0,377	4,43	0,011	10,5	93,7	52,3	0	6,8	398	41,4	0,25	28	48	43
29.	Ž	43	0	74	62,5	0,279	4,55	0,012	1,9	5,9	64,7	1	11,4	544	35,8	0,16	24	48	17

	POHLAVÍ	VĚK	TOKS ¹	Hb ²	MCV ³	Htk ⁴	Ery ⁵	Retik. ⁶	Fe ⁷	Ferr ⁸	VK ⁹	Coombs ¹⁰	Leu ¹¹	Tro ¹²	Alb ¹³	Palb ¹⁴	FW ¹⁵ ₁	FW ₂	CRP ₁₆
30.	Ž	56	1	131	87,4	0,397	4,54	0,016	13,2	112,2	53,8	0	6,0	268	42,9	0,31	25	55	9
31.	M	60	0	111	108,1	0,331	3,38	0,010	30,3	323,1	53,6	0	8,2	231	44,9	0,30	6	17	1
32.	Ž	64	1	132	90,1	0,393	4,36	0,004	15,2	164,7	72,7	0	4,7	278	47,9	0,23	6	12	1
33.	Ž	54	0	109	81,8	0,324	3,96	0,017	21,2	84,6	55,1	0	7,5	390	40,4	0,25	52	80	66
34.	M	56	0	114	79,4	0,339	4,27	0,011	10,9	198,0	45,6	0	6,9	297	40,3	0,25	45	52	68
35.	Ž	61	1	148	99,8	0,421	4,22	0,014	8,0	92,2	52,6	0	15,2	272	41,2	0,30	21	43	48
36.	Ž	23	0	94	76,4	0,298	3,90	0,009	1,5	61,2	42,6	0	13,8	359	40,0	0,18	100	112	29
37.	Ž	57	1	138	91,6	0,424	4,63	0,013	14,2	49,9	55,3	0	13,8	202	43,0	0,23	21	51	17

Vysvětlivky: ¹ TOKS: test okultního krvácení ve stolici (0 negativní, 1 pozitivní), ² Hb (g/l): Hemoglobin, ³ MCV (fl): Střední objem červené krvinky, ⁴ Htk: Hematokrit, ⁵ Ery (x 10¹²/l) : Erytrocyty, ⁶ Retik: Retikulocyty, ⁷ Fe (μmol/l): Sérové železo, ⁸ Ferr (μg/l): Ferritin, ⁹ VK (μmol/l): Vazebná kapacita transferrinu, ¹⁰ Coombs: Coombsův test přímý nebo nepřímý (0 negativní, 1 pozitivní), ¹¹ Leu (x 10⁹/l): Leukocyty, ¹² Tro (x 10⁹/l): Trombocyty, ¹³ Alb (g/l): Albumin, ¹⁴ Palb (g/l): Prealbumin, ¹⁵ FW: Sedimentace červených krvinek (mm) za 1 a 2 hodiny, CRP (mg/l): C-reaktivní protein

Tabulka 5.19. Tíže a přítomnost enteropatie a laboratorní markery anémie u pacientů s revmatoidní artritidou

	SKÓRE SLIZNIČNÍHO POŠKOZENÍ ¹	N	PRŮ- MĚR	SD	MEDIÁN	1. KVARTIL	3. KVARTIL	NORMALITA
Hb	Bez enteropatie	12	109,0	15,9	111,5	100,5	116,5	no
	Enteropatie bez ohledu na tíži	25	116,0	15,4	115,0	105,5	126,0	no
	1	18	119,0	14,2	115,0	110,3	129,5	no
	2	4	113,0	11,5	110,0	103,0	124,5	no
	3	3	101,0	21,2	109,0	77,0	117,0	no
MCV	Bez enteropatie	12	85,0	12,0	83,8	74,2	91,8	no
	Enteropatie bez ohledu na tíži	25	88,1	6,9	87,4	81,5	94,2	no
	1	18	89,8	6,4	90,4	86,4	94,7	no
	2	4	84,2	9,1	80,9	78,1	93,7	no
	3	3	82,7	2,1	81,8	81,2	85,1	no
Htk	Bez enteropatie	12	0,333	0,037	0,332	0,303	0,362	no
	Enteropatie bez ohledu na tíži	25	0,357	0,040	0,355	0,331	0,387	no
	1	18	0,365	0,039	0,365	0,333	0,399	no
	2	4	0,351	0,025	0,343	0,334	0,378	no
	3	3	0,321	0,057	0,324	0,263	0,377	no
Ery	Bez enteropatie	12	4,22	0,53	4,26	4,05	4,50	no
	Enteropatie bez ohledu na tíži	25	4,01	0,46	3,98	3,78	4,43	no
	1	18	3,99	0,48	3,94	3,73	4,45	no
	2	4	4,19	0,22	4,15	3,99	4,41	no
	3	3	3,88	0,60	3,96	3,24	4,43	no
Fe	Bez enteropatie	12	10,0	8,2	6,7	3,6	15,0	nn
	Enteropatie bez ohledu na tíži	25	11,8	5,8	11,3	7,8	15,4	no
	1	18	12,4	5,7	13,4	8,5	15,7	no
	2	4	9,0	5,4	8,6	4,0	14,4	no
	3	3	12,0	8,6	10,5	4,3	21,2	no
VK	Bez enteropatie	12	63,1	12,5	64,7	51,7	73,2	no
	Enteropatie bez ohledu na tíži	25	56,4	14,5	57,7	52,1	65,6	nn
	1	18	55,0	15,6	56,5	50,7	66,9	nn
	2	4	62,0	14,8	60,5	49,0	76,5	no
	3	3	57,3	6,3	55,1	52,3	64,4	no

Vysvětlivky: ¹ skóre slizničního poškození: 1-mírná, 2-střední, 3-těžká enteropatie, Hb (g/l): Hemoglobin, MCV (fl): Střední objem červené krvinky, Htk: Hematokrit, Ery ($\times 10^{12}/l$): Erythrocyty, Fe ($\mu\text{mol}/l$): Sérové železo, VK ($\mu\text{mol}/l$): Vazebná kapacita transferrinu, normalita (no=normální rozdělení, nn=nenormální rozdělení)

b/ Hypoalbuminémie, snížení prealbuminu

Snížení sérové koncentrace albuminu (< 35 g/l) jsme pozorovali pouze u jednoho pacienta (průměr $42,1 \pm 3,7$ g/l; medián 42,4 g/l), ale snížení prealbuminu ($< 0,2$ g/l) u 7 nemocných (průměr $0,27 \pm 0,1$ g/l; medián 0,25 g/l). Další podrobnosti v **Tabulce 5.18**.

Zjišťovali jsme, zda existuje statisticky významný vztah mezi přítomností enteropatie (jakékoliv tíže) a hladinou albuminu či prealbuminu. Statisticky významný rozdíl mezi pacienty s normálním enteroskopickým nálezem a nemocnými s enteropatií v hladině albuminu ($p = 0,824$) a nebo prealbuminu ($p = 0,127$) nebyl prokázán – viz **Tabulku 5.20**.

Dále jsme zjišťovali, zda existuje statisticky významný rozdíl mezi jednotlivými stupni enteropatie (vyjádřenými pomocí skóre slizničního poškození) a hodnotami albuminu a prealbuminu. Testovala se hypotéza shody daných laboratorních parametrů mezi skupinami dle tíže enteropatie vůči alternativě neshody. Statisticky významný rozdíl nebyl zjištěn ani pro sérovou koncentraci albuminu ($p = 0,627$) ani prealbuminu ($p = 0,062$) - viz **Tabulku 5.20**.

Tabulka 5.20. Tíže a přítomnost enteropatie a laboratorní markery nutrice u pacientů s revmatoidní artritidou

	SKÓRE SLIZNIČNÍHO POŠKOZENÍ ¹	N	PRŮMĚR	SD	MEDIÁN	1. KVARTIL	3. KVARTIL	NORMALITA
Alb	Bez enteropatie	12	41,9	3,9	42,8	37,7	44,7	no
	Enteropatie bez ohledu na tíži	25	42,2	3,6	41,6	40,2	44,7	no
	1	18	42,6	3,9	42,9	39,9	45,1	no
	2	4	42,4	2,7	41,5	40,6	45,1	no
	3	3	39,5	2,4	40,4	36,8	41,4	no
Palb	Bez enteropatie	12	0,25	0,11	0,23	0,19	0,27	nn
	Enteropatie bez ohledu na tíži	25	0,28	0,090	0,25	0,22	0,31	nn
	1	18	0,30	0,096	0,29	0,23	0,34	nn
	2	4	0,22	0,029	0,23	0,19	0,25	no
	3	3	0,22	0,046	0,25	0,17	0,25	nn

Vysvětlivky: ¹ skóre slizničního poškození: 1-mírná, 2-střední, 3-těžká enteropatie, Alb (g/l):

Albumin, Palb (g/l): Prealbumin, normalita (no=normální , nn=nenormální rozdělení)

c/ **Laboratorní známky zánětu (pozitivní reaktanty akutní fáze)**

Průměrná hodnota CRP v séru pacientů s revmatoidní artritidou byla $18,1 \pm 22,4$ mg/l (medián 7,0), zvýšené CRP (minimum 6 mg/l, maximum 68 mg/l) bylo u 20 pacientů (54 %). Z dalších markerů zánětu byla sledována leukocytóza ($> 9,4 \times 10^9/l$) u 16 jedinců (43 %), průměrná hodnota bílých krvinek byla $9,2 \pm 2,9 \times 10^9/l$ (medián: $8,6 \times 10^9/l$). Trombocytóza ($> 400 \times 10^9/l$) byla přítomna u 5 (14 %), průměrná hladina trombocytů byla $318,4 \pm 96,2 \times 10^9/l$ (medián 286). Zrychlená sedimentace byla pozorována u 19 nemocných (> 10 u mužů nebo > 21 u žen) za 1 hodinu respektive u 20 nemocných (> 27 u mužů nebo > 48 u žen) za dvě hodiny (54 %). Další podrobnosti jsou uvedeny v **Tabulce 5.18**.

Statistickým srovnáním pacientů s normálním enteroskopickým nálezem a nemocných s enteropatií (jakékoliv tíže) jsme zjišťovali event. vztah mezi přítomností enteropatie a markery zánětu. Nebyl prokázán statisticky významný rozdíl mezi pacienty s normálním enteroskopickým nálezem a nemocnými s enteropatií v hodnotách CRP ($p = 0,320$), leukocytů ($p = 0,912$), trombocytů ($p = 0,355$) a v sedimentaci erytrocytů po 1 ($p = 0,183$) a 2 hodinách ($p = 0,217$), podrobněji v **Tabulce 5.21**.

Dále jsme zjišťovali, zda existuje statisticky významný rozdíl mezi jednotlivými stupni enteropatie (vyjádřenými pomocí skóre slizničního poškození) a laboratorními markery zánětu. Statisticky významný rozdíl nebyl zjištěn pro hladinu leukocytů ($p = 0,468$), FW za 1 ($p = 0,220$) a 2 hodiny ($p = 0,261$). Statisticky významný rozdíl byl pozorován pro CRP ($p = 0,046$, z následného mnohonásobného porovnání plyne rozdíl mezi skupinou s lehkou a těžkou enteropatií $<0,05$) a pro hladinu trombocytů ($p = 0,008$, následné mnohonásobné porovnání prokazuje statisticky významný rozdíl mezi skupinou pacientů bez enteropatie a skupinou pacientů s mírnou a těžkou enteropatií -skóre slizničního poškození = 1 nebo 3, $p < 0,05$), podrobněji v **Tabulce 5.21**.

d/ **Status Helicobacter pylori**

Vyšetření stolice na antigen Helicobacter pylori bylo ve skupině pacientů s revmatoidní artritidou pozitivní v 5 případech (13,5 %).

Tabulka 5.21. Tíže a přítomnost enteropatie a laboratorní markery zánětu u pacientů s revmatoidní artritidou

	SKÓRE SLIZNIČNÍHO POŠKOZENÍ ¹	N	PRŮMĚR	SD	MEDIÁN	1. KVARTIL	3. KVARTIL	NORMALITA
CRP	Bez enteropatie	12	21,0	21,8	12,5	2,0	40,5	nn
	Enteropatie bez ohledu na tíži	25	17,0	23,0	5,0	1,0	34,0	nn
	1	18	10,0	14,4	3,0	1,0	11,0	nn
	2	4	19,0	33,1	3,0	0,3	52,3	nn
	3	3	57,0	12,1	61,0	43,0	66,0	no
Leu	Bez enteropatie	12	9,3	3,0	9,9	7,2	11,4	no
	Enteropatie bez ohledu na tíži	25	9,2	2,9	8,6	7,2	11,4	no
	1	18	9,8	3,2	9,2	77,9	12,6	no
	2	4	7,5	1,3	7,4	6,3	8,9	no
	3	3	8,1	1,5	7,5	6,8	9,6	no
Tro	Bez enteropatie	12	340,0	101,9	356,5	272,8	386	no
	Enteropatie bez ohledu na tíži	25	308,0	93,8	285,0	248,5	370,5	nn
	1	18	277,0	64,4	270,0	228,0	319,3	no
	2	4	334,0	87,5	292,5	286,5	423,0	nn
	3	3	461,0	116,7	398	390	596,0	nn
FW1	Bez enteropatie	12	23,0	21,2	15,5	7,0	25,5	nn
	Enteropatie bez ohledu na tíži	25	34,0	24,6	26,0	13,0	51,5	nn
	1	18	32,0	25,9	23,0	9,5	51,8	nn
	2	4	27,0	16,3	24,5	13,0	42,8	no
	3	3	52,0	24,0	52,0	28,0	76,0	no
FW2	Bez enteropatie	12	41,0	27,4	32,5	18,5	51,3	no
	Enteropatie bez ohledu na tíži	25	54,0	30,6	52,0	29,0	78,0	no
	1	18	52,0	31,7	53,0	21,8	78,5	no
	2	4	46,0	21,6	40,5	29,0	68,5	no
	3	3	79,0	30,5	80,0	48,0	109,0	no

Vysvětlivky: ¹ skóre slizničního poškození: 1-mírná, 2-střední, 3-těžká enteropatie, CRP(mg/l): C-reaktivní protein, Leu (x 10⁹/l): Leukocyty, Tro (x 10⁹/l): Trombocyty, FW: Sedimentace červených krvinek za 1 a 2 hodiny, normalita (no=normální rozdělení, nn=nenormální rozdělení)

5.2.4.2. Laboratorní nálezy u pacientů s enteropatií z nesteroidních antiflogistik po léčbě

a/ Anémie

Anémie byla po léčbě přítomna u 4 nemocných (průměrná hladina hemoglobinu byla $127 \pm 13,4$ g/l; medián 126 g/l). Anémie byla ve všech případech normocytární (průměrný střední objem erytrocytu $90,9 \pm 6,0$ fl; medián 90,9). Podrobněji v **Tabulce 5.22**.

Po léčbě došlo ke statisticky významnému zvýšení hodnot hemoglobinu ($p = 0,014$; před léčbou průměrně $115,9 \pm 15,8$ g/l; medián 115 g/l, po léčbě průměrně $127,0 \pm 13,4$ g/l; medián: 126,0 g/l) viz **Graf 5.4**. Zvýšení středního objemu erytrocytu bylo na hranici statistické významnosti ($p = 0,0586$; před léčbou průměrně $87,5 \pm 7,5$ fl; medián 86,9 fl, po léčbě průměrně $90,9 \pm 6,0$ fl; medián 90,9 fl). Na druhou stranu nebyl pozorován statisticky významný rozdíl v množství erytrocytů ($p = 0,178$), hematokritu ($p = 0,071$) a hladiny sérového železa ($p = 1,00$), viz **Tabulku 5.23**.

b/ Hypoalbuminémie, snížení prealbuminu

Snížené sérové koncentrace albuminu jsme nepozorovali u žádného z pacientů po léčbě (průměr $43,7 \pm 2,6$ g/l; medián 43,3 g/l), snížená hodnota prealbuminu byla přítomna u 1 nemocného (průměr $0,28 \pm 0,1$ g/l; medián 0,27 g/l). Podrobněji v **Tabulce 5.22**.

Při srovnání skupiny pacientů před a po léčbě jsme nepozorovali statisticky významné rozdíly v hladině sérového albuminu ($p = 0,078$) či prealbuminu ($p = 0,492$), podrobněji v **Tabulce 5.24**.

c/ Laboratorní známky zánětu (pozitivní reaktanty akutní fáze)

Průměrné hodnoty CRP byly v souboru pacientů po léčbě $14,4 \pm 19,0$ mg/l (medián 11,0 mg/l), leukocytů $9,23 \pm 2,8 \times 10^9/l$ (medián $9,0 \times 10^9/l$). Zvýšené CRP bylo přítomno u 11 (73 %; minimum 8 – maximum 81 mg/l) a leukocytóza u 6 nemocných (40 %; průměrná hladina leukocytů: $9,2 \pm 2,8 \times 10^9/l$, medián $9,0 \times 10^9/l$). Trombocytóza byla zjištěna u 1 pacienta (7 %; průměrná hladina trombocytů: $289,1 \pm 71,6 \times 10^9/l$, medián $298 \times 10^9/l$) a zrychlená sedimentace u 8 (53 %) po 1 hodině a u 7 nemocných (47 %) po 2 hodinách. Podrobněji v **Tabulce 5.22**.

Porovnání skupiny pacientů s enteropatií před a po léčbě nepřineslo statisticky významné rozdíly v laboratorních markerech zánětu či reaktantech akutní fáze (leukocyty: $p = 0,721$; CRP: $p = 0,527$; sedimentace erytrocytů: $p = 0,070$ a $p = 0,080$) – viz **Tabulku 5.25**.

Tabulka 5.22. Laboratorní nálezy u pacientů s enteropatií z nesteroidních antiflogistik po léčbě

	POHLAVÍ	VĚK	Hb ²	MCV ³	Htk ⁴	Ery ⁵	Retik. ⁶	Fe ⁷	Ferr ⁸	VK ⁹	Coombs ¹⁰	Leu ¹¹	Tro ¹²	Alb ¹³	Palb ¹⁴	FW ¹⁵	FW2	CRP ¹⁶
1.	M	50	146	90,7	0,450	4,96	0,014	6,3	18,1	80,6	0	13,7	319	41,6	0,34	14	36	5
2.	Ž	66	127	101,0	0,381	3,79	0,008	10,2	52,0	66,8	0	11,4	265	45,0	0,50	15	31	12
3.	Ž	35	130	94,3	0,380	4,03	0,006	3,4	88,8	56,8	0	10,9	371	49,7	0,15	19	40	81
5.	Ž	78	113	80,7	0,364	4,51	0,017	6,5	21,9	55,4	0	13,7	298	43,3	0,24	26	53	16
7.	Ž	72	127	90,9	0,391	4,30	0,012	20,3	15,7	52,8	1	9,4	234	41,7	0,21	9	21	4
10.	M	62	114	94,5	0,343	3,63	0,008	14,3	268,6	45,9	1	9,5	214	45,8	0,28	15	36	9
12.	Ž	69	126	92,5	0,383	4,14	0,007	9,2	20,0	64,6	0	8,5	313	39,8	0,27	23	46	1
15.	Ž	34	126	87,0	0,383	4,40	0,008	6,2	6,6	72,9	0	8,5	356	44,5	0,26	5	10	4
20.	Ž	38	123	94,3	0,364	3,86	0,023	8,5	44,4	48,1	0	7,3	147	41,6	0,21	6	16	8
23.	M	55	118	81,0	0,362	4,47	0,013	9,9	98,9	58,4	0	6,7	394	41,8	0,27	67	84	14
26.	Ž	76	107	97,6	0,330	3,38	0,010	18,5	235,9	60,0	0	5,0	280	43,8	0,20	35	67	15
28.	Ž	56	120	83,5	0,365	4,37	0,011	8,8	103,0	56,6	0	5,4	368	41,7	0,20	13	27	15
30.	Ž	56	128	88,4	0,374	4,23	0,011	14,1	99,6	52,0	0	6,7	318	42,4	0,27	31	64	13
34.	M	56	141	89,5	0,418	4,67	0,013	16,0	189,9	48,5	0	9,0	183	46,0	0,27	13	29	11

	POHLAVÍ	VĚK	Hb ²	MCV ³	Htk ⁴	Ery ⁵	Retik. ⁶	Fe ⁷	Ferr ⁸	VK ⁹	Coombs ¹⁰	Leu ¹¹	Tro ¹²	Alb ¹³	Palb ¹⁴	FW ¹⁵ 1	FW2	CRP ¹⁶
35.	Ž	61	159	98,3	0,461	4,69	0,013	30,1	42,0	70,0	0	12,8	277	46,3	0,49	10	28	8

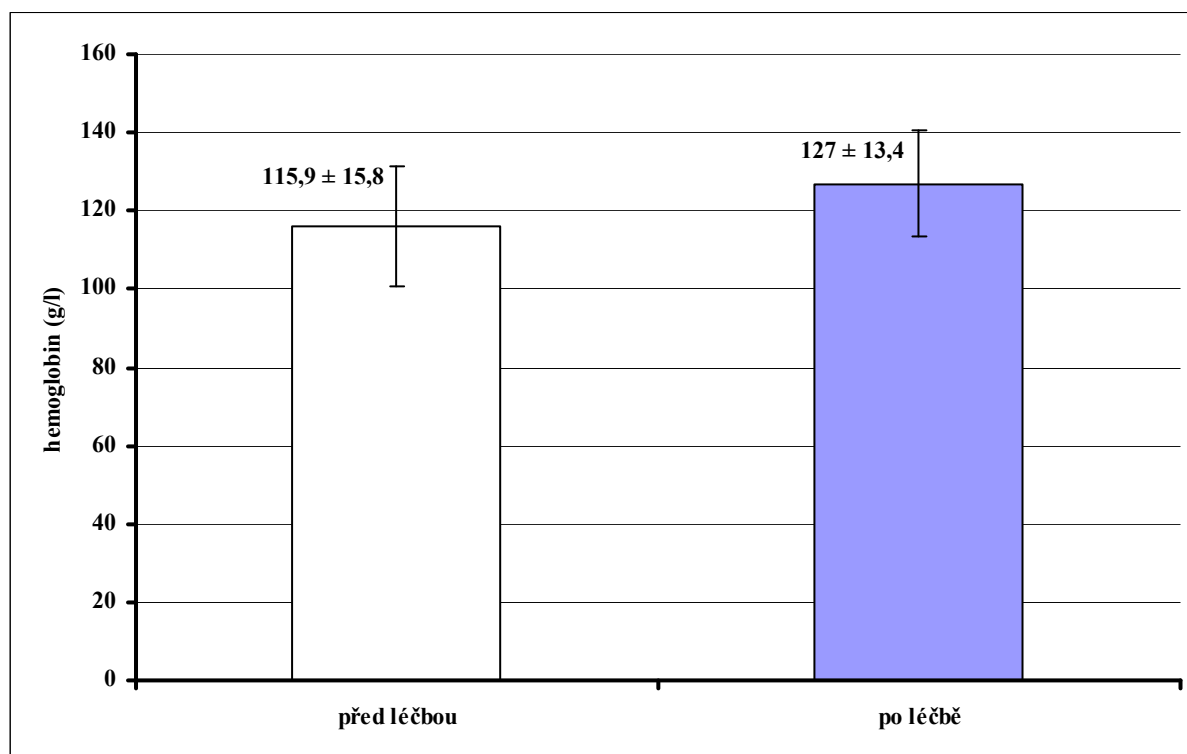
Vysvětlivky: * číslo pacienta, odpovídá číslu pacienta vyšetřeného kapslovou endoskopií viz Tabulku číslo 5.1.-5.3., ² Hb (g/l): Hemoglobin, ³ MCV (fl): Střední objem červené krvinky, ⁴ Htk: Hematokrit, ⁵ Ery (x 10¹²/l) : Erytrocyty, ⁶ Retik: Retikulocyty, ⁷ Fe (μmol/l): Sérové železo, ⁸ Ferr (μg/l): Ferritin, ⁹ VK (μmol/l): Vazebná kapacita transferrinu, ¹⁰ Coombs: Coombsův test přímý nebo nepřímý (0 negativní, 1 pozitivní), ¹¹ Leu (x 10⁹/l): Leukocyty, ¹² Tro (x 10⁹/l): Trombocyty, ¹³ Alb (g/l): Albumin, ¹⁴ Palb (g/l): Prealbumin, ¹⁵ FW: Sedimentace červených krvinek (mm) za 1 a 2 hodiny, ¹⁶ CRP(mg/l): C-reaktivní protein

Tabulka 5.23. Markery anémie po léčbě u pacientů s enteropatií a revmatoidní artritidou

		N	PRŮMĚR	SD	MEDIÁN	1. KVARTIL	3. KVARTIL	NORMALITA
Hb	Před léčbou	15	115,9	15,8	115	106	124	no
	Po léčbě	15	127,0	13,4	126	118	130	no
MCV	Před léčbou	15	87,5	7,5	86,9	81,2	94,7	no
	Po léčbě	15	90,9	6,0	90,9	87,0	94,5	no
Ery	Před léčbou	15	4,02	0,50	4,03	3,79	4,43	nn
	Po léčbě	15	4,23	0,43	4,30	3,86	4,51	no
Htk	Před léčbou	15	0,360	0,0374	0,371	0,339	0,385	no
	Po léčbě	15	0,383	0,0357	0,380	0,364	0,391	nn
Fe	Před léčbou	15	11,0	5,4	10,9	6,2	14,2	no
	Po léčbě	15	12,2	6,9	9,9	6,5	16,0	nn

Vysvětlivky: Hb (g/l): Hemoglobin, MCV (fl): Střední objem červené krvinky, Htk: Hematokrit, Ery ($\times 10^{12}/l$): Erytrocyty, Fe ($\mu\text{mol}/l$): Sérové železo, normalita (no=normální rozdělení, nn=nenormální rozdělení)

Graf 5.4. Vzestup hemoglobinu po léčbě u 15 pacientů s enteropatií z nesteroidních antiflogistik a revmatoidní artritidou



Tabulka 5.24. Markery nutrice po léčbě u pacientů s enteropatií a revmatoidní artritidou

		N	PRŮMĚR	SD	MEDIÁN	1. KVARTIL	3. KVARTIL	NORMALITA
Alb	Před léčbou	15	41,9	3,8	41,6	40,3	44,9	no
	Po léčbě	15	43,7	2,6	43,3	41,7	45,8	no
Palb	Před léčbou	15	0,30	0,11	0,26	0,22	0,32	nn
	Po léčbě	15	0,28	0,10	0,27	0,21	0,28	nn

Vysvětlivky: Alb (g/l): Albumin, Palb (g/l): Prealbumin, normalita (n=normální rozdělení, nn=nenormální rozdělení)

Tab. 5.25. Změny markerů zánětu po léčbě u pacientů s revmatoidní artritidou

		N	PRŮMĚR	SD	MEDIÁN	1. KVARTIL	3. KVARTIL	NORMALITA
Leu	Před léčbou	15	8,93	2,8	8,4	6,8	10,2	no
	Po léčbě	15	9,23	2,8	9,0	6,7	11,4	no
CRP	Před léčbou	15	19,7	24,6	8,0	1,0	43,0	nn
	Po léčbě	15	14,4	19,0	11,0	5,0	15,0	nn
FW1	Před léčbou	15	30,4	20,8	26,0	13,0	45,0	no
	Po léčbě	15	20,1	15,6	15,0	10,0	26,0	nn
FW2	Před léčbou	15	52,2	30,0	52,0	29,0	75,0	no
	Po léčbě	15	39,2	20,4	36,0	27,0	53,0	no

Vysvětlivky: Leu ($\times 10^9/l$): Leukocyty, CRP(mg/l): C-reaktivní protein, Tro ($\times 10^9/l$): Trombocyty, FW: Sedimentace červených krvinek (mm) za 1 a 2 hodiny, normalita (no=normální rozdělení, nn=nenormální rozdělení)

5.2.4.3. Laboratorní nálezy u pacientů s osteoartrózou

a/ Anémie a stolice na okultní krvácení

Ve skupině pacientů s osteoartrózou byla anémie přítomna pouze u 3 (21 %), u všech mikrocytární. Průměrná hodnota hemoglobinu byla $132 \pm 20,5$ g/l (medián 136,5 g/l). Sideropenie byla přítomna u 3 pacientů (21 %). Anémie v minulosti byla přítomna u 3 pacientů (21 %). Pozitivita stolice na okultní krvácení byla přítomna u 2 nemocných. Další podrobnosti jsou uvedeny v **Tabulce 5.26**.

Zjišťovali jsme, zda existuje statisticky významný vztah mezi přítomností enteropatie (jakékoliv tíže) a anemií. Ze všech sledovaných markerů byl zjištěn statisticky významný rozdíl mezi pacienty s normálním nálezem a enteropatií pouze pro počet erytrocytů ($p = 0,004$). Statisticky významný rozdíl nebyl prokázán pro hodnotu hemoglobinu ($p = 0,146$), střední objem erytrocytů ($p = 0,273$), hematokritu ($p = 0,080$), sérového železa ($p = 0,731$) a vazebnou kapacitu séra pro železo ($p = 0,637$), podrobněji **Tabulka 5.27**.

Dále jsme zjišťovali, zda existuje statisticky významný rozdíl mezi jednotlivými stupni enteropatie (vyjádřenými pomocí skóre slizničního poškození) a markery definujícími anémii (typ anémie). Testovala se hypotéza shody daných laboratorních parametrů mezi skupinami dle tíže enteropatie vůči alternativě neshody. Statisticky významný rozdíl nebyl zjištěn pro hemoglobin ($p = 0,365$), střední objem erytrocytů ($p = 0,092$), hematokrit ($p = 0,188$), hladinou sérového železa ($p = 0,821$), vazebnou kapacitu séra pro železo ($p = 0,916$). Statisticky významný rozdíl byl pozorován pouze mezi počtem erytrocytů ($p = 0,009$), podrobněji **Tabulka 5.27**.

Tabulka 5.26. Enteropatie z nesteroidních antiflogistik u pacientů s osteoartrózou, laboratorní nálezy

	POHLAVÍ	VĚK	TOKS ₁	Hb ²	MCV ³	Htk ₄	Ery ₅	Retik ⁶	Fe ₇	Ferr ₈	VK ⁹	Coombs ₁₀	Leu ¹¹	Tro ₁₂	Alb ¹³	Palb ¹⁴	FW1 ₁₅	FW2	CRP ₁₆
1.	M	67	0	159	82,9	0,456	5,50	0,015	15,0	146,0	55,6	0	7,4	187	49,6	0,42	2	6	2
2.	M	54	0	150	86,7	0,437	5,04	0,009	23,6	91,6	47,9	0	8,5	182	47,2	0,40	2	5	1
3.	Ž	58	0	157	89,8	0,442	4,92	0,017	20,2	55,9	54,1	0	8,8	240	45,1	0,40	6	10	2
4.	Ž	67	0	138	83,2	0,421	5,06	0,009	7,0	62,7	54,1	0	6,7	173	45,1	0,31	6	14	5
5.	M	76	0	136	90,2	0,397	4,40	0,006	13,4	226,7	49,7	0	8,5	180	45,2	0,28	20	38	1
6.	Ž	57	1	130	89,4	0,378	4,23	0,007	17,5	88,6	52,0	0	5,9	213	47,4	0,32	3	8	1
7.	Ž	73	0	127	88,0	0,388	4,41	0,012	19,9	70,5	59,9	0	7,1	162	45,5	0,31	11	23	4
8.	Ž	73	0	119	96,3	0,357	3,99	0,007	12,5	184,3	57,2	0	5,4	309	45,7	0,29	36	66	2
9.	Ž	56	1	137	89,2	0,405	4,54	0,006	18,6	47,3	55,6	0	6,1	282	48,4	0,27	6	13	1
10.	Ž	64	0	138	87,8	0,404	4,60	0,009	19,3	131,8	54,4	0	4,6	289	46,5	0,30	5	13	2
11.	Ž	69	0	133	90,3	0,399	4,42	0,008	18,8	23,1	59,9	0	5,3	240	41,1	0,32	13	28	3
12.	M	78	0	144	94,1	0,416	4,42	0,013	20,2	257,4	55,2	0	6,2	260	46,8	0,42	11	27	4
13.	Ž	74	0	82	74,1	0,266	3,59	0,020	5,1	191,0	51,8	0	9,9	541	36,0	0,30	84	120	50

	POHLAVÍ	VĚK	TOKS ₁	Hb ²	MCV ³	Htk ₄	Ery ₅	Retik ⁶	Fe ₇	Ferr ₈	VK ⁹	Coombs ₁₀	Leu ¹¹	Tro ₁₂	Alb ¹³	Palb ¹⁴	FW1 ₁₅	FW2	CRP ₁₆
14.	Ž	66	0	103	72,7	0,338	4,65	0,012	5,1	9,6	90,1	0	7,8	184	46,4	0,36	23	42	0

Vysvětlivky: ¹ TOKS: test okultního krvácení ve stolici (0 negativní, 1 pozitivní), ² Hb (g/l): Hemoglobin, ³ MCV (fl): Střední objem červené krvinky, ⁴ Htk: Hematokrit, ⁵ Ery (x 10¹²/l) : Erytrocyty, ⁶ Retik: Retikulocyty, ⁷ Fe (μmol/l): Sérové železo, ⁸ Ferr (μg/l): Ferritin, ⁹ VK (μmol/l): Vazebná kapacita transferrinu, ¹⁰ Coombs: Coombsův test přímý nebo nepřímý (0 negativní, 1 pozitivní), ¹¹ Leu (x 10⁹/l): Leukocyty, ¹² Tro (x 10⁹/l): Trombocyty, ¹³ Alb (g/l): Albumin, ¹⁴ Palb (g/l): Prealbumin, ¹⁵ FW: Sedimentace červených krvinek (mm) za 1 a 2 hodiny, ¹⁶ CRP(mg/l): C-reaktivní protein

Tabulka 5.27. Tíže a přítomnost enteropatie a laboratorní markery anémie u pacientů s osteoartrózou

	SKÓRE SLIZNIČNÍHO POŠKOZENÍ ¹	N	PRŮMĚR	SD	MEDIÁN	1. KVARTIL	3. KVARTIL	NORMALITA
Hb	Bez enteropatie	8	139,4	17,7	138,0	134,0	155,3	no
	Enteropatie bez ohledu na tíži	6	123,0	21,8	128,5	109,8	138,0	no
	1	5	131,2	9,4	130,0	123,0	140,0	no
	2	-	-	-	-	-	-	.
	3	1	82,3	-	82,0	-	-	-
MCV	Bez enteropatie	8	85,3	5,8	87,3	83	89,7	nn
	Enteropatie bez ohledu na tíži	6	87,6	6,9	89,5	84,5	91,2	nn
	1	5	90,2	2,3	89,5	88,7	92,2	no
	2	-	-	-	-	-	-	-
	3	1	74,1	-	74,1	-	-	-
Htk	Bez enteropatie	8	0,413	0,036	0,413	0,400	0,441	no
	Enteropatie bez ohledu na tíži	6	0,367	0,053	0,383	0,334	0,402	no
	1	5	0,387	0,022	0,388	0,368	0,407	no
	2	-	-	-	-	-	-	-
	3	1	0,266	-	0,266	-	-	-
Ery	Bez enteropatie	8	4,84	0,36	4,79	4,56	5,06	no
	Enteropatie bez ohledu na tíži	6	4,17	0,33	4,32	3,89	4,42	no
	1	5	4,29	0,19	4,40	4,11	4,42	nn
	2	-	-	-	-	-	-	-
	3	1	3,59	-	3,59	-	-	-
Fe	Bez enteropatie	8	16,0	6,6	18,7	9,0	20,0	no
	Enteropatie bez ohledu na tíži	6	14,8	5,7	15,5	10,7	20,0	no
	1	5	16,7	3,6	17,5	13,0	20,1	no
	2	-	-	-	-	-	-	-
	3	1	5,1	-	5,1	-	-	-
VK	Bez enteropatie	8	59,0	13,0	55,0	54,1	58,8	nn
	Enteropatie bez ohledu na tíži	6	54,3	3,8	53,6	51,38	57,9	no
	1	5	54,8	4,1	55,2	50,9	58,6	no
	2	-	-	-	-	-	-	-
	3	1	51,8	-	51,8	-	-	-

Vysvětlivky: ¹ skóre slizničního poškození: 1-mírná, 2-střední, 3-těžká enteropatie, Hb (g/l): Hemoglobin, MCV (fl): Střední objem červené krvinky, Htk: Hematokrit, Ery ($\times 10^{12}/l$): Erythrocyty, Fe ($\mu\text{mol}/l$): Sérové železo, VK ($\mu\text{mol}/l$): Vazebná kapacita transferrinu, normalita (no=normální rozdělení, nn=nenormální rozdělení)

b/ Hypoalbuminemie, snížení prealbuminu

U žádného z pacientů s osteoartrózou jsme nepozorovali hypoalbuminemii (průměrně $45,4 \pm 3,3$ g/l; medián 46,1 g/l) či snížení sérového prealbuminu (průměrně $0,3 \pm 0,05$ g/l; medián 0,3 g/l). Další podrobnosti jsou uvedeny v **Tabulce 5.26**.

Zjišťovali jsme, zda existuje statisticky významný vztah mezi přítomností enteropatie (jakékoliv tíže) a hladinou albuminu či prealbuminu. Statisticky významný rozdíl mezi pacienty s normálním enteroskopickým nálezem a nemocnými s enteropatií v hodnotách albuminu ($p = 0,355$) a nebo prealbuminu ($p = 0,360$) nebyl prokázán – viz **Tabulku 5.28**.

Dále jsme zjišťovali, zda existuje statisticky významný rozdíl mezi jednotlivými stupni enteropatie (vyjádřenými pomocí skóre slizničního poškození) a sérovými koncentracemi albuminu a prealbuminu. Testovala se hypotéza shody daných laboratorních parametrů mezi skupinami dle tíže enteropatie vůči alternativě neshody. Statisticky významný rozdíl nebyl zjištěn ani pro sérový albumin ($p = 0,965$), ani prealbumin ($p = 0,473$), viz **Tabulku 5.28**.

Tabulka 5.28. Tíže a přítomnost enteropatie a laboratorní markery nutrice u pacientů s osteoartrózou

	SKÓRE SLIZNIČNÍHO POŠKOZENÍ ¹	N	PRŮMĚR	SD	MEDIÁN	1. KVARTIL	3. KVARTIL	NORMALITA
Alb	Bez enteropatie	8	46,2	2,6	46,5	45,1	48,1	no
	Enteropatie bez ohledu na tíži	66	44,4	4,2	45,6	42,9	47	nn
	1	5	46,1	0,9	45,7	45,4	47,1	no
	2	-	-	-	-	-	-	-
	3	1	36,0	-	36,0	-	-	-
Palb	Bez enteropatie	8	46,2	2,6	46,5	45,1	48,1	no
	Enteropatie bez ohledu na tíži	66	44,4	4,2	45,6	42,9	47	nn
	1	5	46,1	0,9	45,7	45,4	47,1	no
	2	-	-	-	-	-	-	-
	3	1	36,0	-	36,0	-	-	-

Vysvětlivky: ¹ skóre slizničního poškození: 1-mírná, 2-střední, 3-těžká enteropatie, Alb (g/l): Albumin, Palb (g/l): Prealbumin, normalita (no=normální rozdělení, nn=nenormální rozdělení)

c/ **Laboratorní známky zánětu (pozitivní reaktanty akutní fáze)**

Zvýšené hodnoty CRP byly zjištěny pouze u jednoho nemocného, průměrná hodnota CRP v séru pacientů s osteoartrózou byla $5,6 \pm 12,9$ mg/l (medián 2,0 mg/l). Mírná leukocytóza a trombocytóza byla pozorována u jednoho nemocného, průměrná hodnota bílých krvinek byla $7,0 \pm 1,5 \times 10^9/l$ (medián $6,9 \times 10^9/l$) a trombocytů $245,9 \pm 97,5 \times 10^9/l$ (medián 226,5). Zrychlená sedimentace za 1 hodinu byla pozorována u 5 a za 2 hodiny u 3 nemocných. Další podrobnosti jsou uvedeny v **Tabulce 5.25**.

Statistickým srovnáním pacientů s normálním enteroskopickým nálezem a nemocných s enteropatií (jakékoliv tíže) jsme zjišťovali event. vztah mezi přítomností enteropatie a markery zánětu. Nebyl prokázán statisticky významný rozdíl mezi pacienty s normálním enteroskopickým nálezem a nemocnými s enteropatií v hodnotách CRP ($p = 0,343$), leukocytů ($p = 0,784$), trombocytů ($p = 0,388$) a sedimentaci erytrocytů po 1 ($p = 0,139$) a 2 hodinách ($p = 0,139$), podrobněji v **Tabulce 5.29**.

Dále jsme zjišťovali, zda existuje statisticky významný rozdíl mezi jednotlivými stupni enteropatie (vyjádřenými pomocí skóre slizničního poškození) a laboratorními markery zánětu. Testovala se hypotéza shody daných laboratorních parametrů mezi skupinami dle tíže enteropatie vůči alternativě neshody. Statisticky významný rozdíl nebyl zjištěn ani pro CRP ($p = 0,652$), leukocyty ($p = 0,13$), trombocyty ($p = 0,930$), sedimentaci erytrocytů za 1 ($p = 0,210$) a 2 hodiny ($p = 0,213$), podrobněji v **Tabulce 5.29**.

d/ **Status Helicobacter pylori**

Vyšetření stolice na antigen Helicobacter pylori bylo ve skupině pacientů s osteoartrózou u všech negativní.

Tabulka 5.29. Tíže a přítomnost enteropatie a laboratorní markery zánětu u pacientů s osteoartrózou

	SKÓRE SLIZNIČNÍHO POŠKOZENÍ ¹	N	PRŮMĚR	SD	MEDIÁN	1. KVARTIL	3. KVARTIL	NORMALITA
CRP	Bez enteropatie	8	2,0	1,5	2,0	1,0	2,8	no
	Enteropatie bez ohledu na tíži	6	10,0	19,5	3,0	1,0	50,0	nn
	1	5	2,0	1,5	2,0	1,0	4,0	no
	2	0	-	-	-	-	-	-
	3	1	50,0	-	50,0	-	-	-
Leu	Bez enteropatie	8	6,9	1,5	7,0	5,5	8,3	no
	Enteropatie bez ohledu na tíži	6	7,2	1,7	6,7	5,7	8,8	no
	1	5	6,6	1,2	6,2	5,6	7,8	no
	2	0	-	-	-	-	-	-
	3	1	9,9	-	9,87	-	-	-
Tro	Bez enteropatie	8	222,1	46,9	213,5	182,5	271,5	no
	Enteropatie bez ohledu na tíži	6	277,5	139,8	236,5	175,5	367,0	no
	1	5	224,8	60,0	213,0	171,0	284,5	no
	2	0	-	-	-	-	-	-
	3	1	541,0	-	541,0	-	-	-
FW1	Bez enteropatie	8	7,9	7,0	6,0	2,8	11,3	no
	Enteropatie bez ohledu na tíži	6	27,5	29,9	15,5	9,0	48,0	nn
	1	5	16,2	12,6	11,0	7,0	28,0	no
	2	0	-	-	-	-	-	-
	3	1	84,0	-	84,0	-	-	-
FW2	Bez enteropatie	8	16,4	12,5	13,0	7,0	24,5	nn
	Enteropatie bez ohledu na tíži	6	47,0	40,7	32,5	19,3	79,5	no
	1	5	32,4	21,6	27,0	15,5	52,0	no
	2	0	-	-	-	-	-	-
	3	1	120,0	-	120,0	-	-	-

Vysvětlivky: ¹ skóre slizničního poškození: 1-mírná, 2-střední, 3-těžká enteropatie, CRP(mg/l): C-reaktivní protein, Leu ($\times 10^9/l$): Leukocyty, Tro ($\times 10^9/l$): Trombocyty, FW: Sedimentace červených krvinek za 1 a 2 hodiny, normalita (no=normální rozdělení, nn=nenormální rozdělení)

5.2.4.4. Laboratorní nálezy u zdravých dobrovolníků

a/ Anémie a stolice na okultní krvácení

U žádného ze zdravých dobrovolníků nebyla přítomna anémie, průměrná hladina hemoglobinu byla $142 \pm 13,1$ g/l (medián 141 g/l). Hladiny sérového železa byly u všech účastníků studie normální, průměrně $18,1 \pm 5,8$ (medián 16,9). V minulosti uváděli přechodnou anémii dva zdraví dobrovolníci (ženy). Pozitivita stolice na okultní krvácení byla zachycena u jednoho vyšetřovaného muže, následná koloskopie odhalila vícečetné stopkaté polypy jako zdroj okultních krevních ztrát. Další podrobnosti v **Tabulce 5.30**.

b/ Hypoalbuminemie, snížení prealbuminu

U žádného ze zdravých dobrovolníků nebyla přítomna hypoalbuminémie (průměrně: $46,2 \pm 2,4$ g/l; medián 46,2 g/l) či snížená sérová koncentrace prealbuminu (průměrně $0,34 \pm 0,04$ g/l; medián 0,35 g/l). Další podrobnosti viz **Tabulku 5.30**.

c/ Laboratorní známky zánětu (pozitivní reaktanty akutní fáze)

Mírně zvýšená hladina CRP byla zjištěna u 1 zdravého dobrovolníka, průměrná hodnota CRP v sestavě zdravých dobrovolníků byla $3,0 \pm 5,8$ mg/l (medián 2,0 mg/l). Zrychlená sedimentace byla přítomna u 2 vyšetřených osob za 1 i 2 hodiny. Leukocytózu (průměrná hladina: $6,0 \pm 1,4 \times 10^9/l$; medián $6,4 \times 10^9/l$) ani trombocytózu (průměrná hladina: $242,5 \pm 51,3 \times 10^9/l$; medián $225,0 \times 10^9/l$) jsme v souboru zdravých dobrovolníků nepozorovali. Další podrobnosti v **Tabulce 5.30**.

d/ Status Helicobacter pylori

Vyšetření stolice na antigen Helicobacter pylori bylo ve skupině zdravých dobrovolníků pozitivní pouze u jedné osoby.

Tabulka 5.30. Kapslová endoskopie u zdravých dobrovolníků, laboratorní nálezy

	POHLAVÍ	VĚK	TOKS ¹	Hb ²	MCV ³	Htk ⁴	Ery ⁵	Retik. ⁶	Fe ⁷	Ferr ⁸	VK ⁹	Coombs ¹⁰	Leu ¹¹	Tro ¹²	Alb ¹³	Palb ¹⁴	FW ¹⁵ ₁	FW ₂	CRP ₁₆
1.	Ž	50	0	122	88,3	0,347	3,93	0,104	25,7	37,7	55,2	0	6,80	227	47,5	0,35	7	18	0
2.	M	53	0	158	86,2	0,468	5,43	0,008	18,5	154,8	53,7	0	4,13	217	48,3	0,31	1	2	1
3.	Ž	48	0	122	88,7	0,385	4,34	0,009	14,1	12,0	57,5	0	6,77	386	41,4	0,28	47	80	22
4.	M	37	0	155	90,7	0,45	4,96	0,008	16,3	78,7	50,4	0	3,97	225	48,4	0,31	3	8	2
5.	M	73	0	141	89,3	0,401	4,49	0,007	16,9	46,4	52,4	0	6,41	253	42,4	0,39	32	36	2
6.	Ž	54	0	138	86,6	0,400	4,62	0,008	20,5	95,4	49,5	0	6,80	212	48,0	0,35	7	10	2
7.	Ž	60	0	138	88,9	0,400	4,5	0,009	18,9	30,6	60,2	0	4,70	225	45,2	0,31	7	15	3
8.	Ž	52	0	128	93,2	0,405	4,34	0,012	14,3	31,7	50,6	0	4,77	201	45,6	0,35	6	14	2
9.	Ž	49	0	136	81,4	0,399	4,9	0,009	14	28,0	64,3	0	5,17	263	44,4	0,28	4	10	0
10.	M	56	1	158	86,2	0,467	5,42	0,006	12,4	31,6	70,1	0	7,42	195	49,3	0,41	4	16	1
11.	Ž	55	0	146	87,4	0,418	4,78	0,007	32,2	81,8	49	0	5,68	199	46,0	0,36	4	10	0
12.	Ž	42	0	143	85,6	0,446	5,21	0,009	20,4	19,7	64,2	0	8,82	282	46,2	0,37	1	2	1
13.	M	42	0	159	85,5	0,449	5,25	0,01	11,3	73,57	64,8	0	6,61	268	47,7	0,35	3	7	3

Vysvětlivky: ¹ TOKS: test okultního krvácení ve stolici (0 negativní, 1 pozitivní), ² Hb (g/l): Hemoglobin, ³ MCV (fl): Střední objem červené krvinky, ⁴ Htk: Hematokrit, ⁵ Ery (x 10¹²/l) : Erythrocyty, ⁶ Retik: Retikulocyty, ⁷ Fe (μmol/l): Sérové železo, ⁸ Ferr (μg/l): Ferritin, ⁹ VK (μmol/l) Vazebná kapacita transferrinu, ¹⁰ Coombs: Coombsův test přímý nebo nepřímý (0 negativní, 1 pozitivní), ¹¹ Leu (x 10⁹/l): Leukocyty, ¹² Tro (x 10⁹/l): Trombocyty, ¹³ Alb (g/l): Albumin, ¹⁴ Palb (g/l): Prealbumin, ¹⁵ FW: Sedimentace červených krvinek (mm) za 1 a 2 hodiny, ¹⁶ CRP(mg/l): C-reaktivní protein

5.2.4.5. Laboratorní nálezy u pacientů dlouhodobě užívajících NSA

Pro statistické zhodnocení jsme dále vytvořili skupinu pacientů dlouhodobě užívajících NSA sloučením dat pacientů s revmatoidní artritidou a osteoartrózou.

a/ Anémie

Zjišťovali jsme, zda existuje statisticky významný vztah mezi přítomností enteropatie (jakékoliv tíže) a anemií. Ze všech sledovaných markerů byl zjištěn statisticky významný rozdíl mezi pacienty s normálním nálezem a enteropatií pouze pro počet erytrocytů ($p = 0,003$) – **Graf 5.7.** Statisticky významný rozdíl nebyl prokázán pro hodnoty hemoglobinu ($p = 0,473$) – **Graf 5.5.**, středního objemu erytrocytů ($p = 0,129$), hematokritu ($p = 0,668$), sérového železa ($p = 0,989$), pro vazebnou kapacitu séra pro železo ($p = 0,255$), podrobněji v **Tabulce 5.31.**

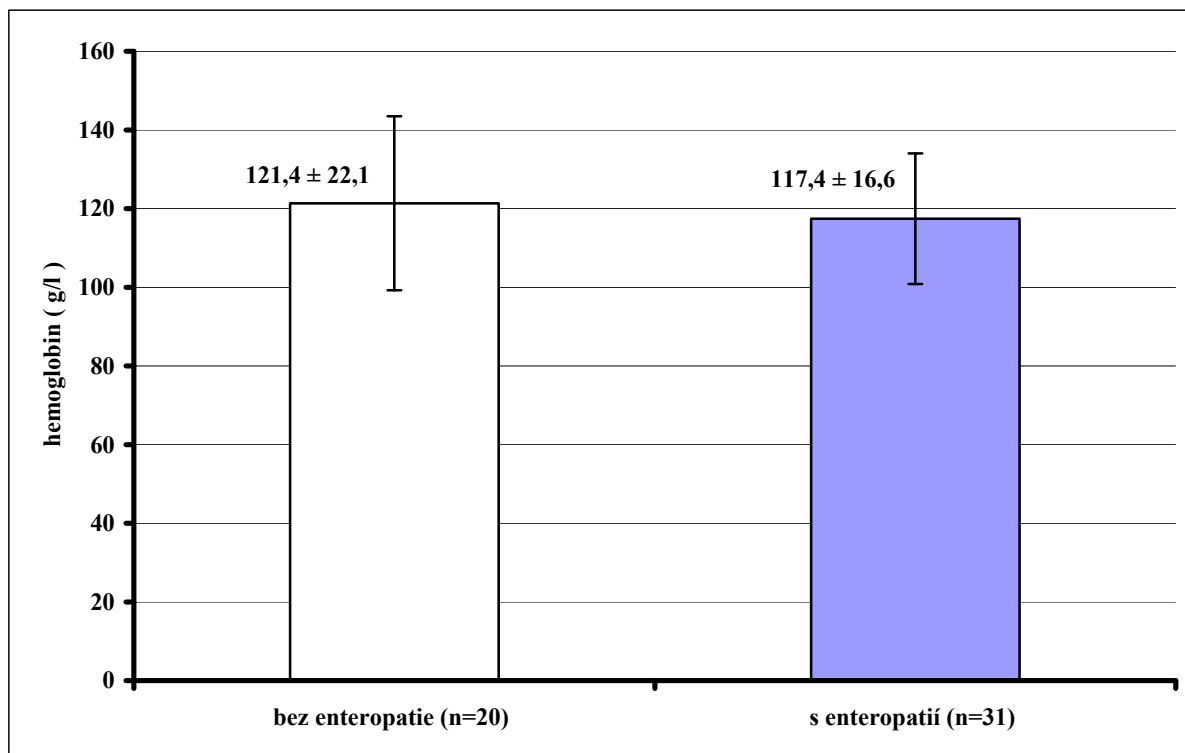
Dále jsme zjišťovali, zda existuje statisticky významný rozdíl mezi jednotlivými stupni enteropatie (vyjádřenými pomocí skóre slizničního poškození) a laboratorními markery anémie (typu anémie). Testovala se hypotéza shody daných laboratorních parametrů mezi skupinami dle tíže enteropatie vůči alternativě neshody. Statisticky významný rozdíl nebyl zjištěn pro hodnoty hemoglobinu ($p = 0,061$) – **Graf 5.6.**, hematokritu ($p = 0,167$), sérového železa ($p = 0,577$), vazebnou kapacitu séra pro železo ($p = 0,567$). Statisticky významný rozdíl byl pozorován u středního objemu erytrocytů ($p = 0,021$), z následného mnohonásobného porovnání plyne, že se liší skupina pacientů s těžkou enteropatií (skóre slizničního poškození = 3) od pacientů s lehkou enteropatií (skóre slizničního poškození = 1) ($p < 0,05$). Dále jsme rozdíl pozorovali u počtu erytrocytů ($p = 0,021$) – **Graf 5.8.**, následné mnohonásobné porovnání prokazuje statisticky významný rozdíl mezi skupinou pacientů bez enteropatie a skupinou pacientů s mírnou enteropatií (skóre slizničního poškození = 1) a těžkou enteropatií ($p < 0,05$). Podrobněji v **Tabulce 5.31.**

Tabulka 5.31. Tíže a přítomnost enteropatie a laboratorní markery anémie u pacientů s revmatoidní artritidou nebo osteoartrózou

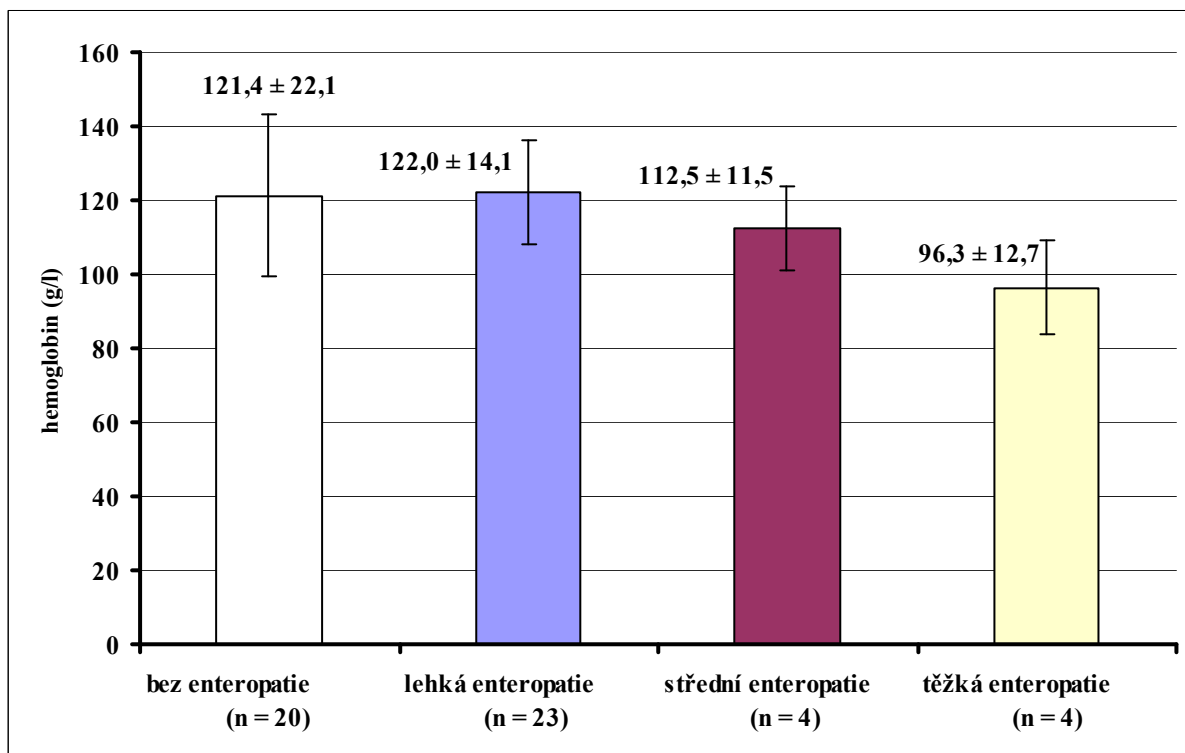
	SKÓRE SLIZNIČNÍHO POŠKOZENÍ ¹	N	PRŮMĚR	SD	MEDIÁN	1. KVARTIL	3. KVARTIL	NORMALITA
Hb	Bez enteropatie	20	121,4	22,1	116,0	106,3	137,8	no
	Enteropatie bez ohledu na tíži	31	117,4	16,6	115,0	106,0	129,0	no
	1	23	122,0	14,1	121,0	113,0	131,0	no
	2	4	112,5	11,5	110,0	103,0	124,5	no
	3	4	96,3	19,7	95,5	78,3	115,0	no
MCV	Bez enteropatie	20	84,4	9,8	85,9	78,2	90,0	no
	Enteropatie bez ohledu na tíži	31	88,0	6,8	89,0	81,8	93,7	no
	1	23	89,9	5,7	90,2	87,1	94,1	no
	2	4	84,2	9,1	80,9	78,1	93,7	no
	3	4	80,6	4,6	81,5	75,9	84,3	no
Htk	Bez enteropatie	20	0,365	0,054	0,358	0,312	0,405	no
	Enteropatie bez ohledu na tíži	31	0,359	0,042	0,359	0,332	0,388	no
	1	23	0,369	0,037	0,372	0,34	0,397	no
	2	4	0,351	0,025	0,343	0,334	0,378	no
	3	4	0,308	0,054	0,295	0,264	0,364	no
Ery	Bez enteropatie	20	4,47	0,55	4,48	4,24	4,86	no
	Enteropatie bez ohledu na tíži	31	4,04	0,44	3,99	3,79	4,42	nn
	1	23	4,05	0,45	3,99	3,79	4,42	nn
	2	4	4,19	0,223	4,15	3,99	4,41	no
	3	4	3,81	0,51	3,78	3,33	4,31	no
Fe	Bez enteropatie	20	12,4	8,4	10,8	5,0	19,2	nn
	Enteropatie bez ohledu na tíži	31	12,4	5,8	13,2	8,0	17,2	no
	1	23	13,4	5,5	13,5	9,4	17,4	no
	2	4	9,0	5,4	8,6	4,0	14,4	no
	3	4	10,3	7,8	7,8	4,5	18,6	no
VK	Bez enteropatie	20	61,4	12,5	57,8	53,7	72,2	no
	Enteropatie bez ohledu na tíži	31	56,0	13,1	55,3	51,8	63,0	nn
	1	23	55,0	13,8	55,3	51,8	63,0	nn
	2	4	62,0	14,8	60,5	49,0	76,5	no
	3	4	55,9	5,9	53,7	51,9	62,1	no

Vysvětlivky: ¹ skóre slizničního poškození: 1-mírná, 2-střední, 3-těžká enteropatie, Hb (g/l): Hemoglobin, MCV (fl): Střední objem červené krvinky, Htk: Hematokrit, Ery ($\times 10^{12}/l$): Erythrocyty, Fe ($\mu\text{mol}/l$): Sérové železo, VK ($\mu\text{mol}/l$): Vazebná kapacita transferrinu, normalita (no=normální rozdělení, nn=nenormální rozdělení)

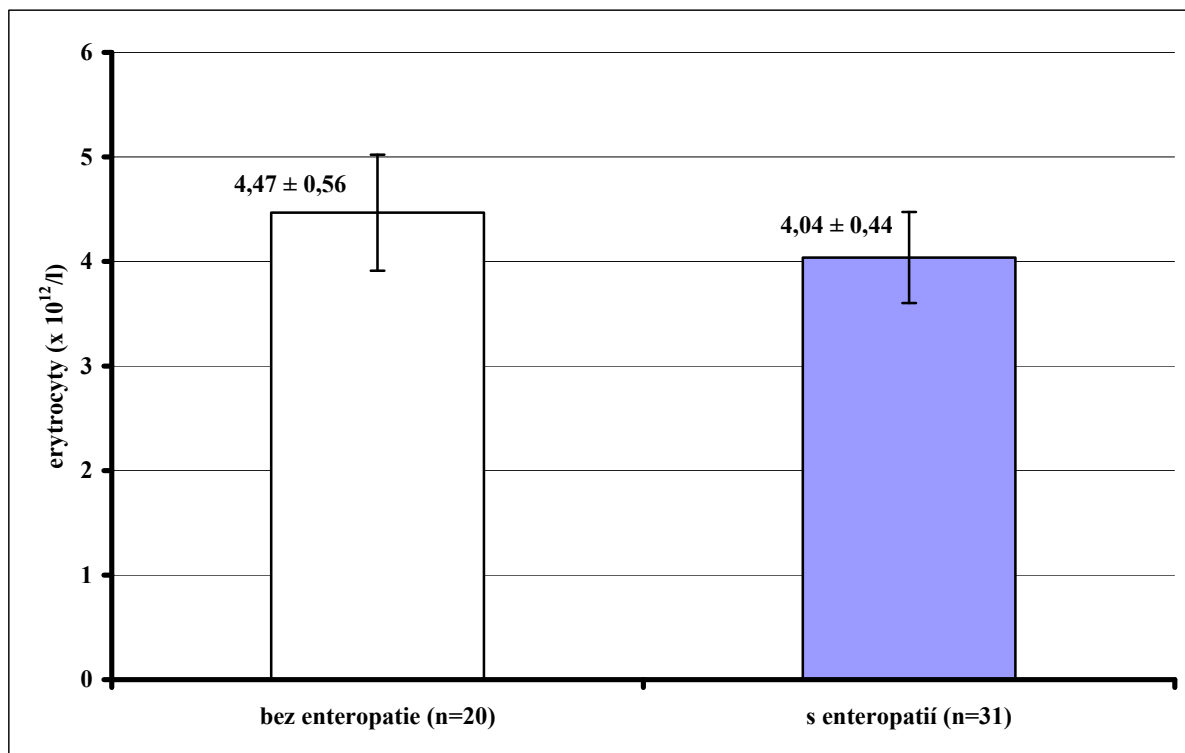
Graf 5.5. Hodnota hemoglobinu u pacientů bez enteropatie a s enteropatií z nesteroidních antiflogistik



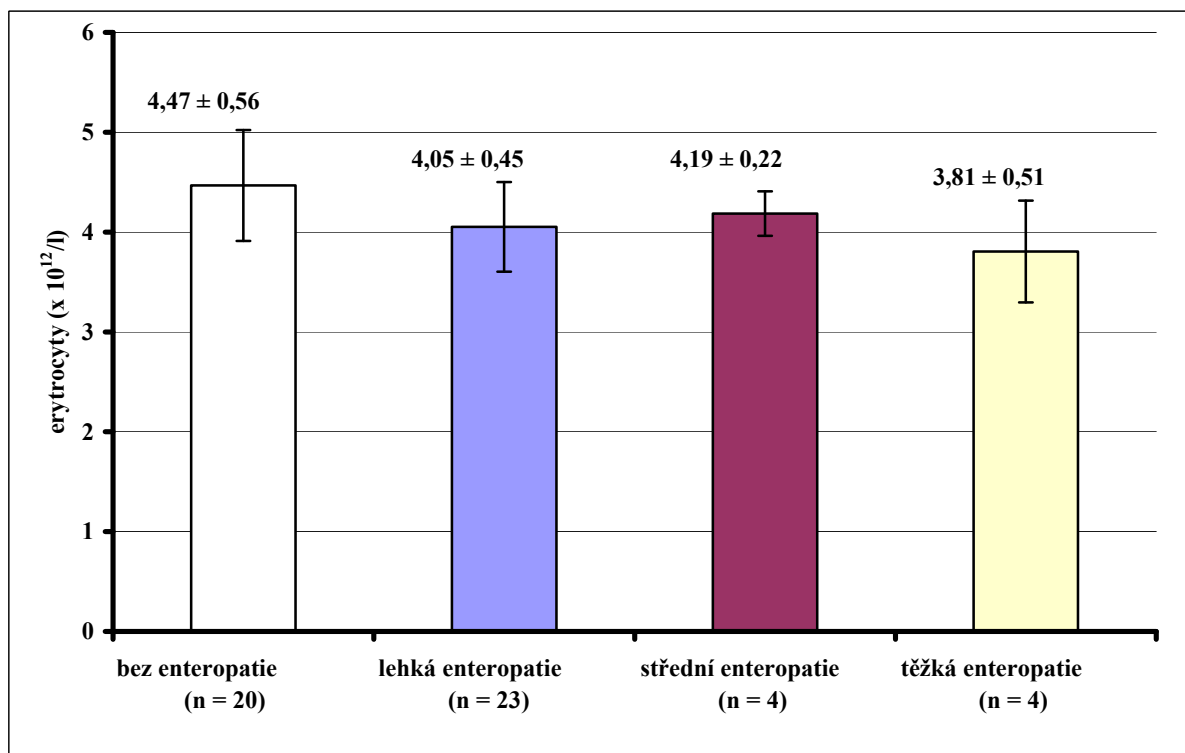
Graf 5.6. Hodnoty hemoglobinu ve skupinách podle tíže enteropatie z nesteroidních antiflogistik



Graf 5.7. Hodnoty erytrocytů u pacientů bez enteropatie a s enteropatií z nesteroidních antiflogistik



Graf 5.8. Hodnoty erytrocytů ve skupinách podle tíže enteropatie z nesteroidních antiflogistik



b/ Hypoalbuminémie, snížení prealbuminu

Zjišťovali jsme, zda existuje statisticky významný vztah mezi přítomností enteropatie (jakékoliv tíže) a hladinou albuminu či prealbuminu. Statisticky významný rozdíl mezi pacienty s normálním enteroskopickým nálezem a nemocnými s enteropatií v hladině albuminu ($p = 0,378$ – **Graf 5.9.**) a nebo prealbuminu ($p = 0,900$ – **Graf 5.10.**) nebyl prokázán. Více viz **Tabulku 5.32.**

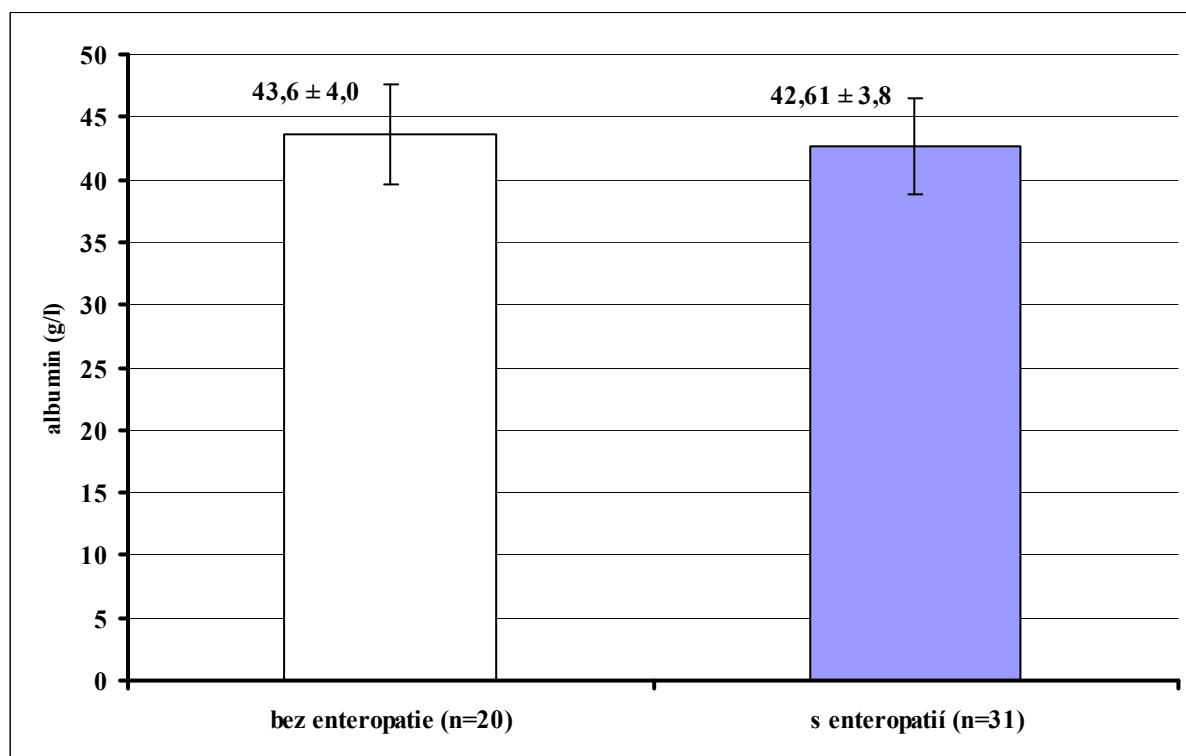
Dále jsme zjišťovali, zda existuje statisticky významný rozdíl mezi jednotlivými stupni enteropatie (vyjádřenými pomocí skóre slizničního poškození) a koncentracemi albuminu a prealbuminu. Testovala se hypotéza shody daných laboratorních parametrů mezi skupinami dle tíže enteropatie vůči alternativě neshody. Statisticky významný rozdíl nebyl zjištěn ani pro sérový albumin ($p = 0,117$ – **Graf 5.11.**), ani prealbumin ($p = 0,117$ – **Graf 5.12.**). Podrobněji **Tabulka 5.32.**

Tabulka 5.32. Tíže a přítomnost enteropatie a laboratorní markery nutrice u pacientů s revmatoidní artritidou nebo osteoartrózou

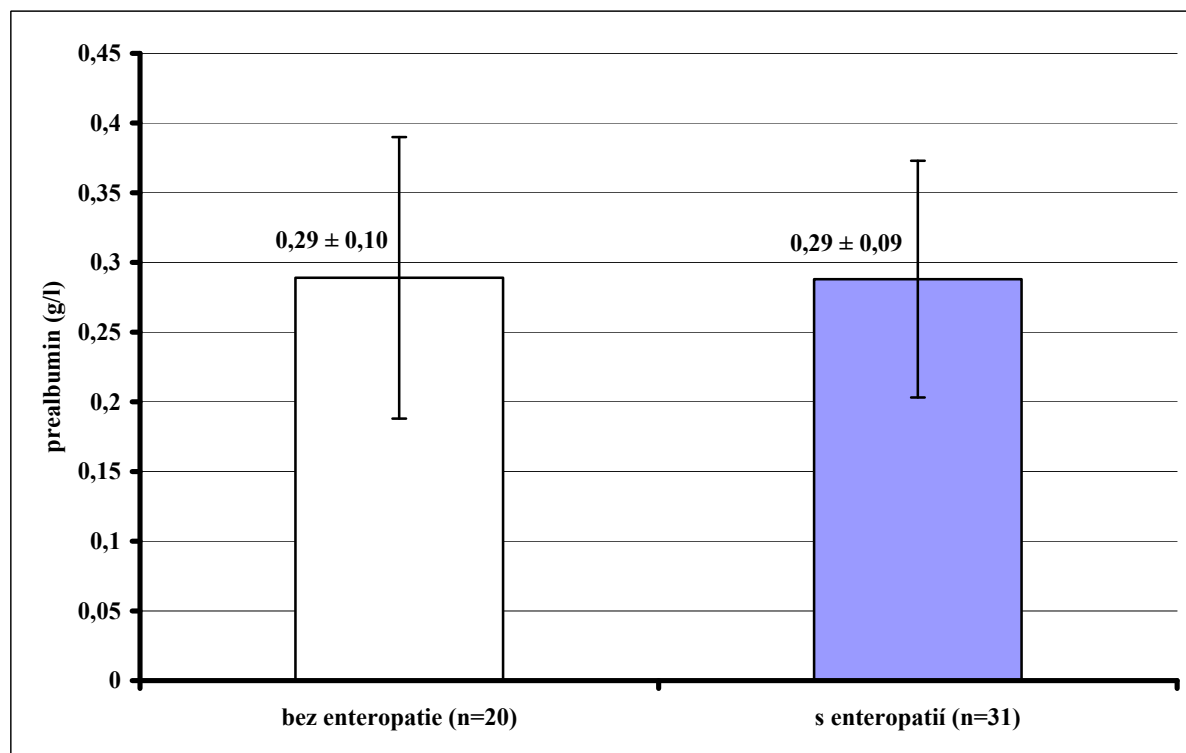
	SKÓRE SLIZNIČNÍHO POŠKOZENÍ ¹	N	PRŮMĚR	SD	MEDIÁN	1. KVARTIL	3. KVARTIL	NORMALITA
Alb	Bez enteropatie	20	43,6	4	44,5	41,4	46,5	no
	Enteropatie bez ohledu na tíži	31	42,6	3,8	42,9	40,3	45,6	no
	1	23	43,3	3,8	44,3	41,2	45,7	no
	2	4	42,4	2,7	41,5	40,6	45,1	no
	3	4	38,7	6,7	38,6	36,2	41,2	no
Palb	Bez enteropatie	20	0,29	0,10	0,27	0,21	0,35	nn
	Enteropatie bez ohledu na tíži	31	0,29	0,09	0,28	0,23	0,31	nn
	1	23	0,31	0,09	0,30	0,25	0,32	nn
	2	4	0,22	0,03	0,23	0,19	0,25	no
	3	4	0,24	0,05	0,25	0,19	0,29	no

Vysvětlivky: ¹ skóre slizničního poškození: 1-mírná, 2-střední, 3-těžká enteropatie, Alb (g/l): Albumin, Palb (g/l): Prealbumin, normalita (no=normální rozdělení, nn=nenormální rozdělení)

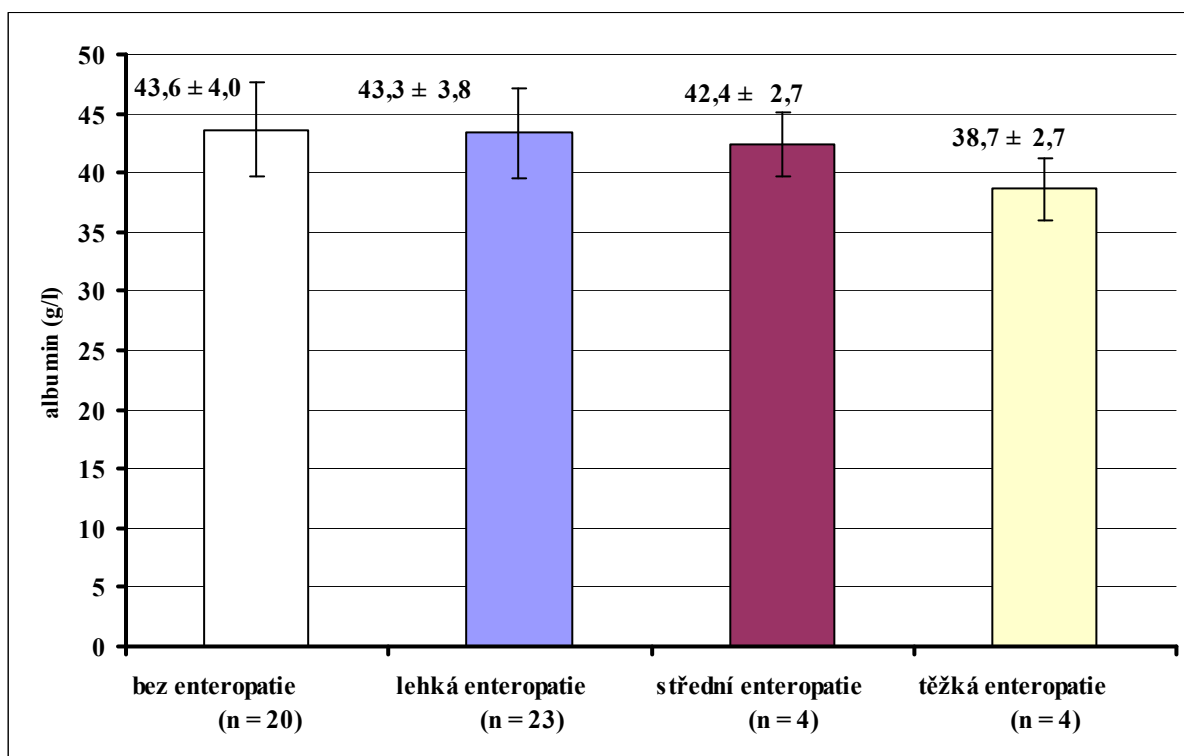
Graf 5.9. Hodnoty albuminu u pacientů bez enteropatie a s enteropatií z nesteroidních antiflogistik



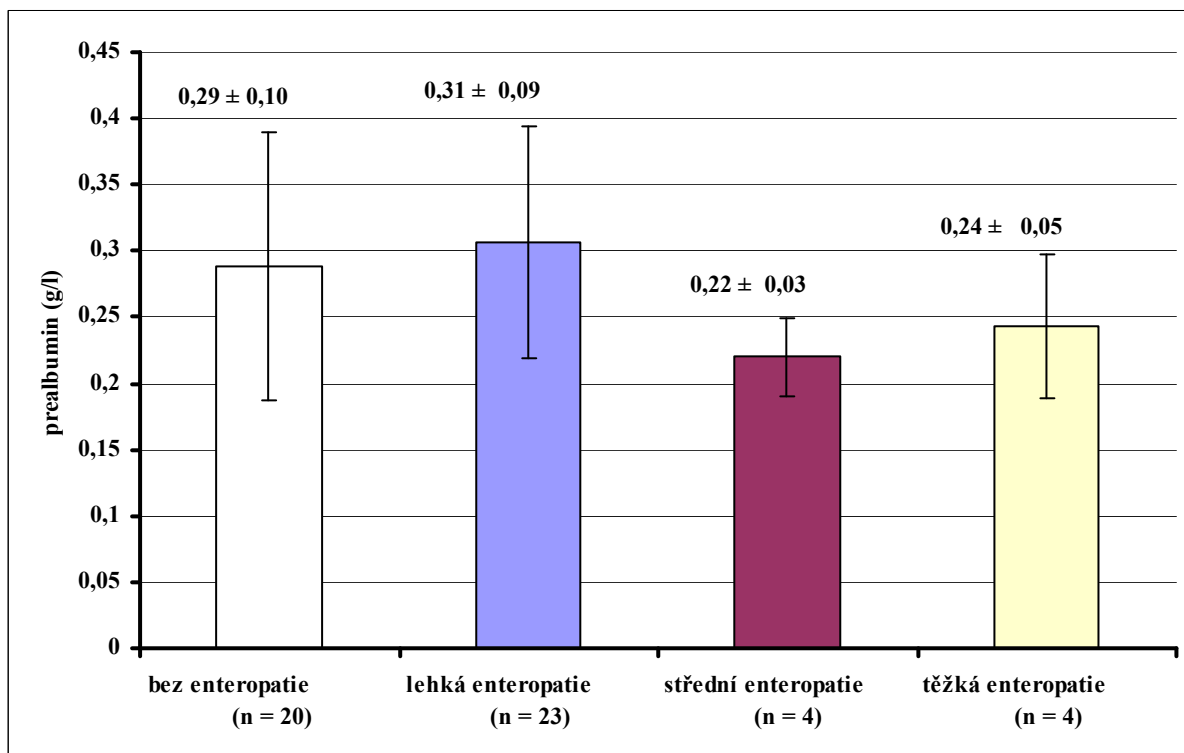
Graf 5.10. Hodnoty prealbuminu u pacientů bez enteropatie a s enteropatií z nesteroidních antiflogistik



Graf 5.11. Hodnoty albuminu ve skupinách podle tíže enteropatie z nesteroidních antiflogistik



Graf 5.12. Hodnoty prealbuminu ve skupinách podle tíže enteropatie z nesteroidních antiflogistik



c/ **Laboratorní známky zánětu**

Statistickým srovnáním pacientů s normálním enteroskopickým nálezem a nemocných s enteropatií (jakékoliv tíže) jsme zjišťovali event. vztah mezi přítomností enteropatie a markery zánětu. Statisticky významný rozdíl mezi pacienty s normálním enteroskopickým nálezem a nemocnými s enteropatií byl prokázán v hodnotách sedimentace erytrocytů po 1 ($p = 0,008$) a 2 hodinách ($p = 0,015$) – viz **Graf 5.13.**, nebyl prokázán pro CRP ($p = 0,930$), leukocyty ($p = 0,575$) a trombocyty ($p = 0,758$). Podrobněji v **Tabulce 5.33.**

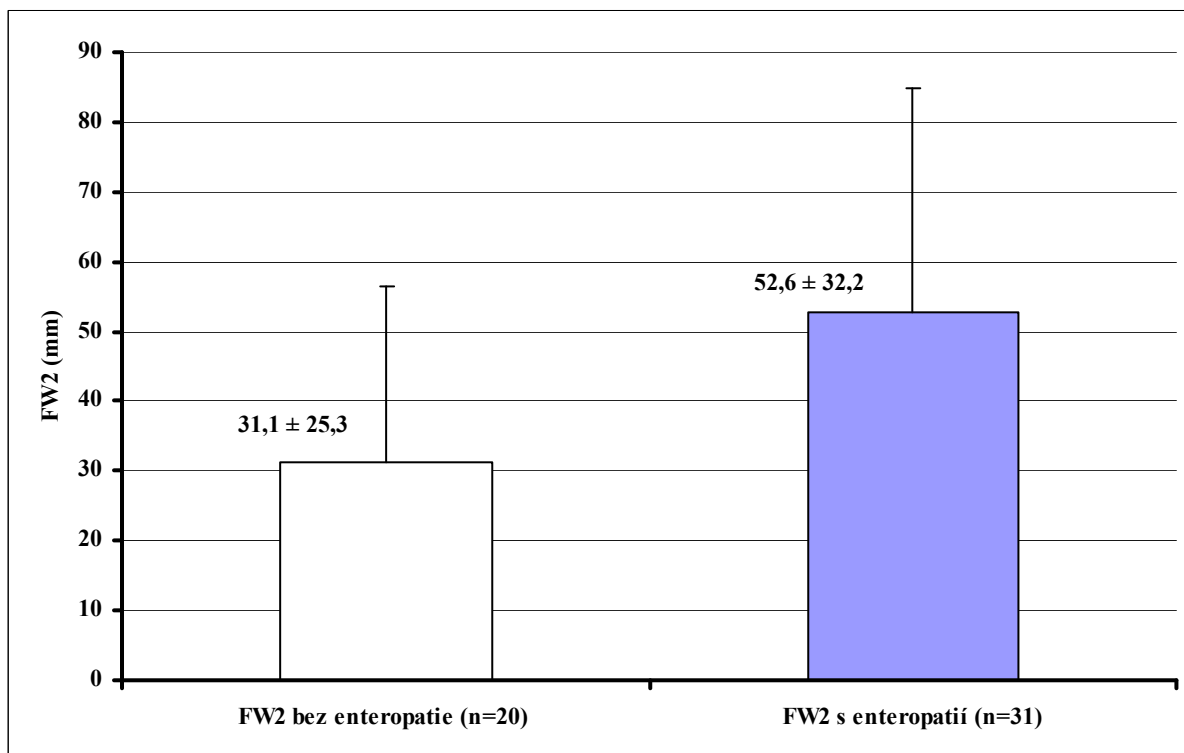
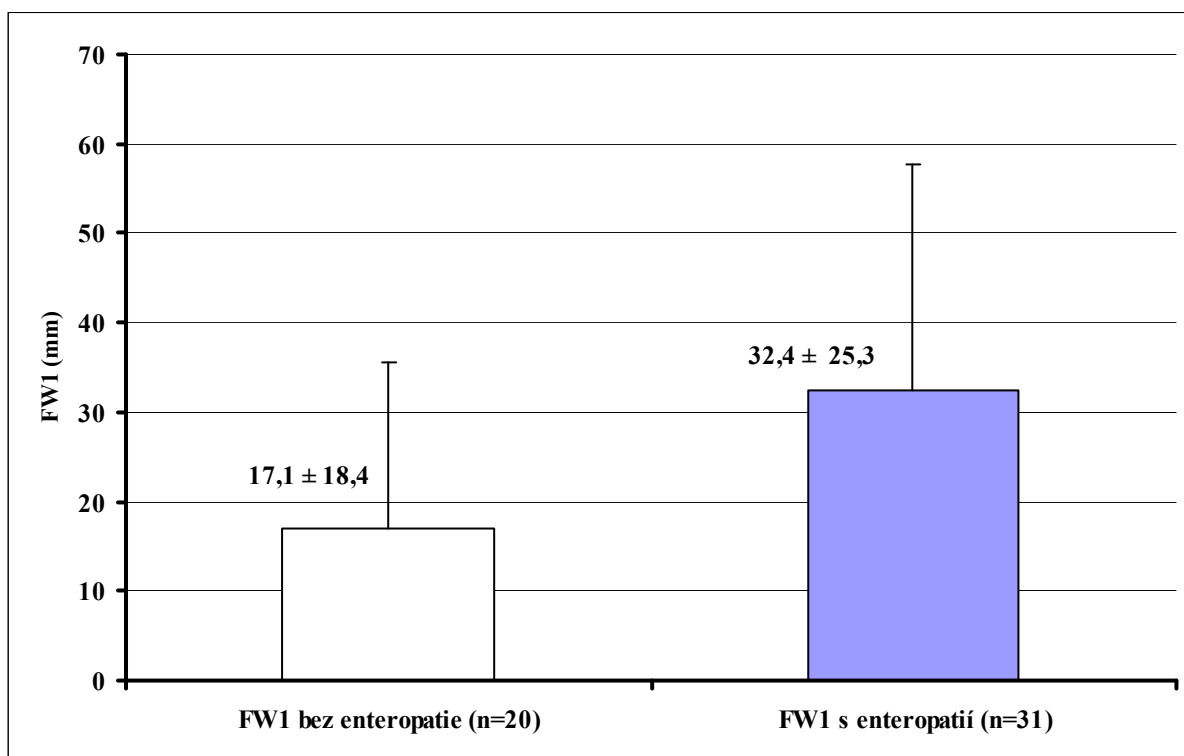
Dále jsme zjišťovali, zda existuje statisticky významný rozdíl mezi jednotlivými stupni enteropatie (vyjádřenými pomocí skóre slizničního poškození) a laboratorními markery zánětu. Testovala se hypotéza shody daných laboratorních parametrů mezi skupinami dle tíže enteropatie vůči alternativě neshody. Statisticky významný rozdíl nebyl zjištěn pro hodnoty leukocytů ($p = 0,695$). Statisticky významný rozdíl byl zjištěn pro sedimentaci erytrocytů po 1 a 2 hodinách a trombocyty ($p = 0,007$)– **Graf 5.14. a 5.15.** U hladiny trombocytů byl statisticky významný rozdíl zjištěn mezi skupinou pacientů s těžkou enteropatií (skóre slizničního poškození = 3) a skupinou pacientů s normálním nálezem nebo mírnou enteropatií (skóre slizničního poškození = 0 nebo 1, $p < 0,05$). U sedimentace erytrocytů za 1 hodinu ($p = 0,011$) byl zjištěn statisticky významný rozdíl mezi pacienty bez enteropatie (skóre slizničního poškození = 0) a pacienty s těžkou enteropatií (skóre slizničního poškození = 3, $p < 0,05$) a za 2 hodiny ($p = 0,004$) byl zjištěn statisticky významný rozdíl mezi pacienty s těžkou enteropatií (skóre slizničního poškození = 3) a ostatními nemocnými (skóre slizničního poškození = 0, 1 nebo 2, $p < 0,05$). Statisticky významný rozdíl jsme dále pozorovali také pro CRP ($p = 0,025$ – **Graf 5.16.**), zde se statisticky významně lišila skupina pacientů s těžkou enteropatií (skóre slizničního poškození = 3) od ostatních skupin (skóre slizničního poškození = 0, 1 nebo 2, $p < 0,05$). Podrobněji v **Tabulce 5.33.**

Tabulka 5.33. Tíže a přítomnost enteropatie a laboratorní markery zánětu u pacientů s revmatoidní artritidou nebo osteoartrózou

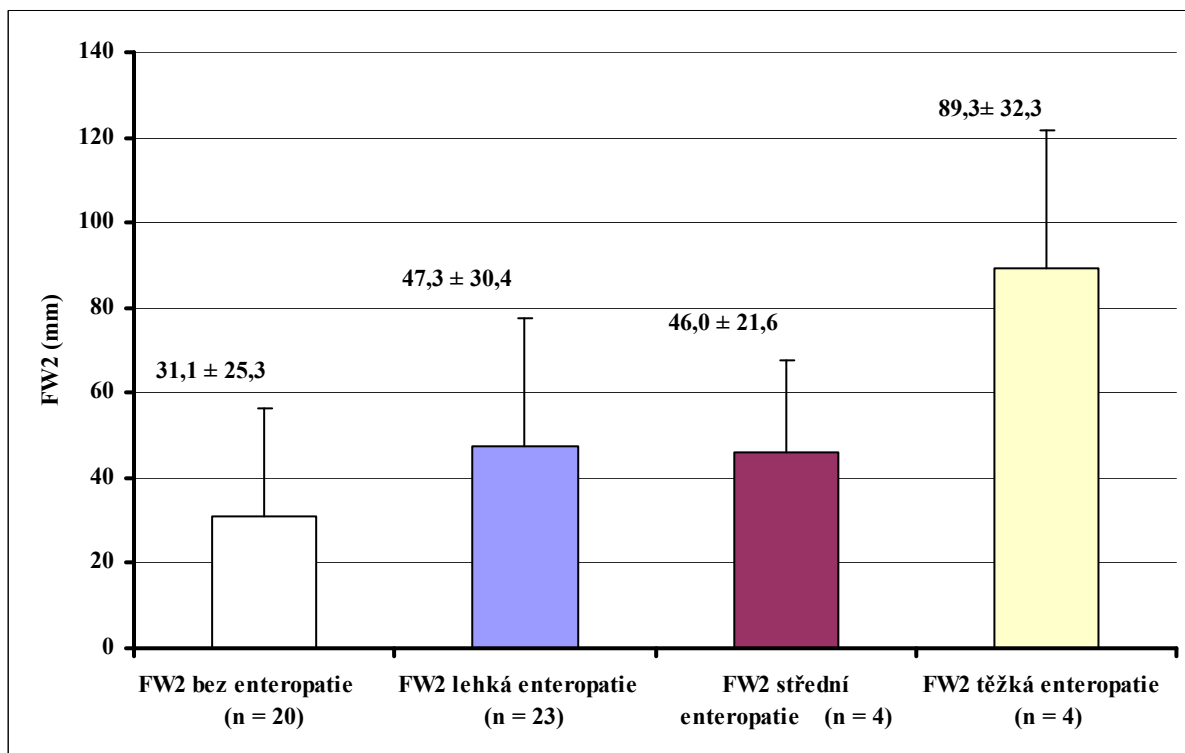
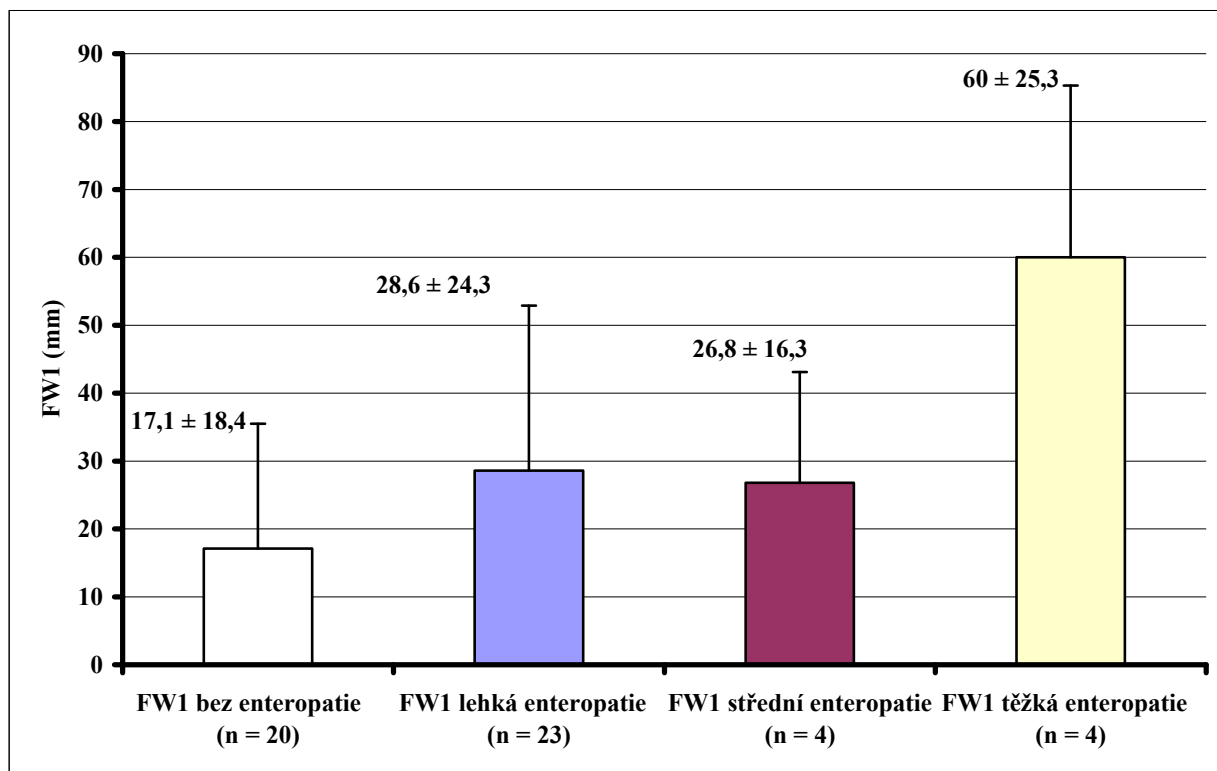
	SKÓRE SLIZNIČNÍHO POŠKOZENÍ ¹	N	PRŮMĚR	SD	MEDIÁN	1. KVARTIL	3. KVARTIL	NORMALITA
CRP	Bez enteropatie	20	13,3	19,1	2,5	1,3	23,8	nn
	Enteropatie bez ohledu na tíži	31	15,5	22,2	4,0	1,0	29,0	nn
	1	23	8,2	13,0	2,0	1,0	8,0	nn
	2	4	18,5	33,1	3,0	0,3	52,3	nn
	3	4	55,0	10,4	55,5	44,8	64,8	no
Leu	Bez enteropatie	20	8,4	2,7	8,2	6,3	11,0	no
	Enteropatie bez ohledu na tíži	31	8,8	2,8	8,4	6,8	10,2	no
	1	23	9,1	3,1	8,5	6,2	12,2	no
	2	4	7,5	1,3	7,4	6,3	8,9	no
	3	4	8,4	1,5	8,6	7,0	9,8	no
Tro	Bez enteropatie	20	292,6	101,5	280,0	198,0	374,5	no
	Enteropatie bez ohledu na tíži	31	302,3	102,2	278,0	231,0	359,0	nn
	1	23	265,7	65,9	260,0	213,0	309,0	no
	2	4	334	87,5	292,5	486,5	423,0	nn
	3	4	481,3	103,3	469,5	392,0	582,3	no
FW1	Bez enteropatie	20	17,1	18,4	11,5	6,0	23,8	nn
	Enteropatie bez ohledu na tíži	31	32,4	25,3	25,0	11,0	51,0	nn
	1	23	28,6	24,3	21,0	10,0	46,0	nn
	2	4	26,8	16,3	24,5	13,0	42,8	no
	3	4	60	25,3	64,0	34,0	82,0	no
FW2	Bez enteropatie	20	31,1	25,3	25,5	13,0	46,5	nn
	Enteropatie bez ohledu na tíži	31	52,6	31,2	51,0	27,0	76,0	no
	1	23	47,3	30,4	43,0	23,0	75,0	no
	2	4	46,0	21,6	40,5	29,0	68,5	no
	3	4	89,3	32,3	94,5	56,0	117,3	no

Vysvětlivky: ¹ skóre slizničního poškození: 1-mírná, 2-střední, 3-těžká enteropatie, CRP (mg/l): C-reaktivní protein, Leu ($\times 10^9/l$): Leukocyty, Tro ($\times 10^9/l$): Trombocyty, FW: Sedimentace červených krvinek (mm) za 1 a 2 hodiny, normalita (no=normální rozdělení, nn=nenormální rozdělení)

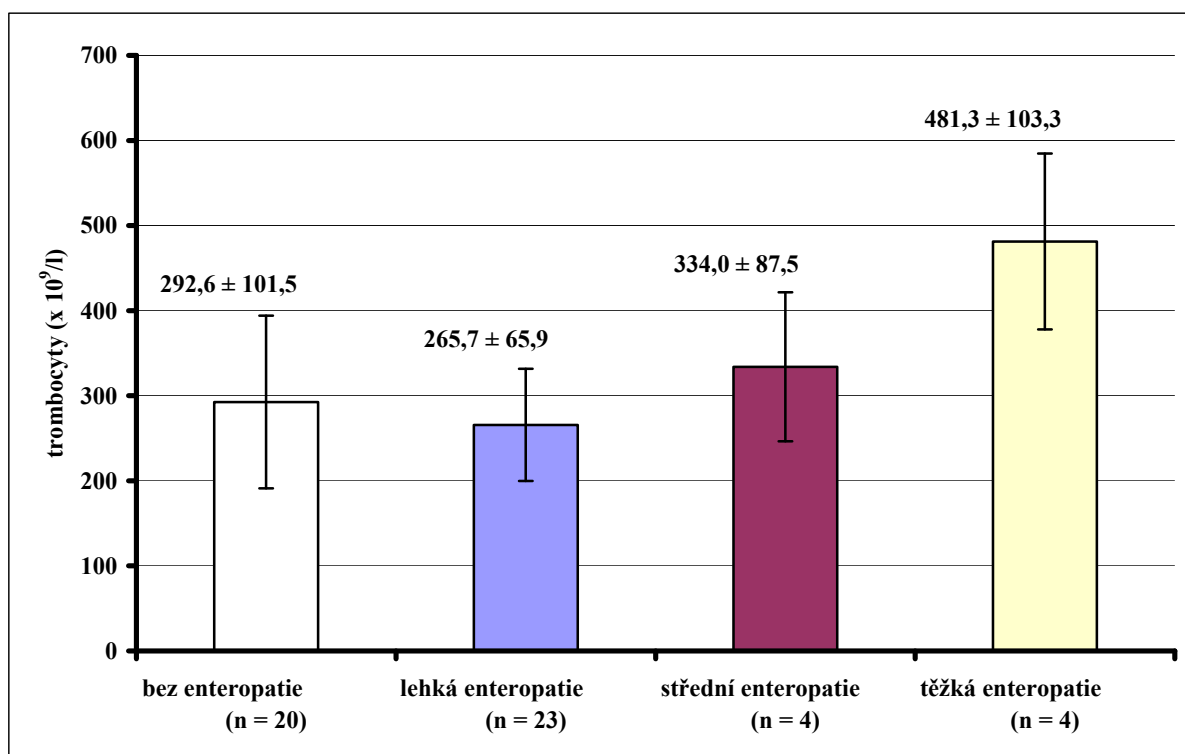
Graf 5.13. Hodnoty sedimentace erytrocytů po 1. a 2. hodině (FW1 a FW2) u pacientů bez enteropatie a s enteropatií z nesteroidních antiflogistik



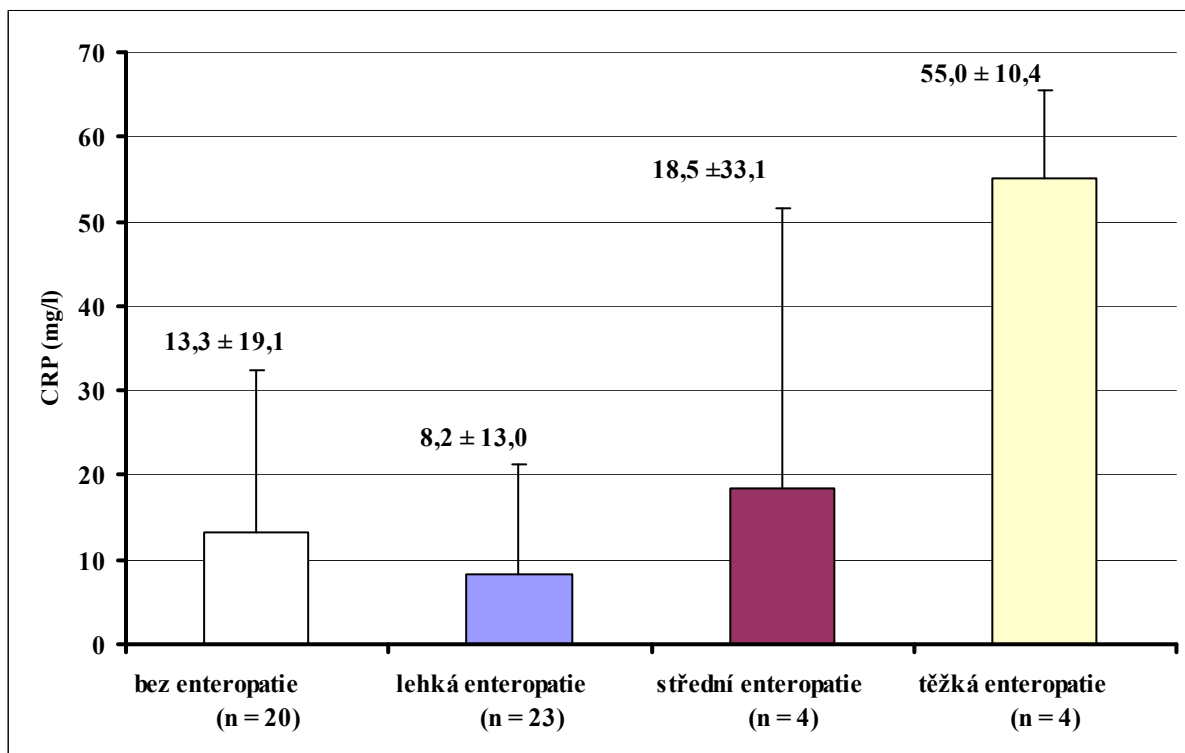
Graf 5.14. Hodnoty sedimentace erytrocytů po 1. a 2. hodinách (FW1 a FW2) ve skupinách podle tíže enteropatie z nesteroidních antiflogistik



Graf 5.15. Hodnoty trombocytů ve skupinách podle tíže enteropatie z nesteroidních antiflogistik



Graf 5.16. Hodnoty CRP ve skupinách podle tíže enteropatie z nesteroidních antiflogistik



5.2.5. Věk a klinické projevy

Jako dyspepsii jsme pro naše účely označili jakýkoliv typ břišního diskomfortu či suspektní projev gastrointestinální dysmotility (nechutenství, nevolnost, zvracení, pocity plnosti, bolesti břicha, průjmy a zácpu).

5.2.5.1. Věk , pohlaví a klinické projevy u pacientů s revmatoidní artritidou

Průměrný věk pacientů s enteropatií z NSA a revmatoidní artritidou byl 57 ± 16 let (medián 56 let). Nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl ve věku pacientů s a bez enteropatie (průměrný věk 51 ± 17 let; medián 51 let, $p = 0,297$). Nebyl zjištěn statisticky významný vztah mezi tíží enteropatie (vyjádřené pomocí skóre slizničního poškození) a věkem pacientů (byla testována hypotéza věku mezi skupinami dle tíže enteropatie vůči alternativě neshody, $p = 0,658$). Nebyl zjištěn rozdíl ve výskytu enteropatie mezi muži a ženami ($p=1,00$). Podrobněji viz **Tabulku 5.34. a 5.35.**

Dyspepsii v době vyšetření uvádělo v dotazníku obecně 14 pacientů (38 %), krev ve stolici pouze 1, váhový úbytek v nedávné anamnéze 10 a možné klinické projevy anemického syndromu 27 nemocných (pocity slabosti, dušnost, palpitace, únavu).

5.2.5.2. Klinické projevy u pacientů s enteropatií z NSA po léčbě

Dyspepsii udávalo před léčbou 7 a po léčbě celkem 9 pacientů (60 %), krev ve stolici v anamnéze před léčbou potvrdil 1 pacient, po léčbě již žádný. Třináct pacientů (87 %) před i po léčbě si stěžovalo na únavu, slabost, palpitace nebo dušnost.

5.2.5.3. Věk, pohlaví a klinické projevy u pacientů s osteoartrózou

Průměrný věk pacientů s enteropatií z NSA a osteoartrózou byl 72 ± 8 let (medián 74 let). Pacienti s enteropatií byli výrazně starší v porovnání s nemocnými s normálním enteroskopickým nálezem (průměrný věk 63 ± 6 let, medián 65 let; $p= 0,023$). Těžší poškození tenkého střeva (vyjádřené vyšším skóre slizničního poškození) bylo pozorováno také u starších pacientů ($p = 0,045$). Nebyl zjištěn rozdíl ve výskytu enteropatie mezi muži a ženami ($p=1,00$). Podrobněji v **Tabulkách 5.36. a 5.37.**

Celkem 9 pacientů (64 %) uvedlo v dotazníku přítomnost dyspepsie v době vyšetření, občasnou přítomnost čerstvé krve ve stolici 2 nemocní, váhový úbytek 1 nemocný a 11 pacientů si stěžovalo na pocity slabosti, dušnost, palpitace nebo únavu.

5.2.5.4. Kapslová endoskopie u zdravých dobrovolníků

Dyspepsii udávali v dotazníku 4 zdraví dobrovolníci. Jeden účastník studie udával občasnou přítomnost malého množství čerstvé krve ve stolici (recentně provedená koloskopie prokázala vnitřní hemoroidy). Slabost dušnost a únavu udával jeden vyšetřený. Většina zdravých dobrovolníků byla zcela bez obtíží (8; 61,5 %).

Tabulka 5.34. Tíže a přítomnost enteropatie a věk pacientů s revmatoidní artritidou

SKÓRE SLIZNIČNÍHO POŠKOZENÍ ¹	N	PRŮMĚR	SD	MEDIÁN	1. KVARTIL	3. KVARTIL	NORMALITA
Bez enteropatie	12	50,5	17,1	51,0	34,5	63,0	no
Enteropatie bez ohledu na tíži	25	56,6	15,9	56,0	52,0	69,0	no
1	18	55,2	16,7	56,5	47,0	66,8	no
2	4	58,0	16,8	62,5	40,3	71,3	no
3	3	62,7	13,3	56,0	54,0	78,0	no

Vysvětlivky: ¹ skóre slizničního poškození: 1-mírná, 2-střední, 3-těžká enteropatie, normalita (no=normální rozdělení, nn=nenormální rozdělení)

Tabulka 5.35. Tíže a přítomnost enteropatie a pohlaví pacientů s revmatoidní artritidou

SKÓRE SLIZNIČNÍHO POŠKOZENÍ ¹	MUŽI	ŽENY
Bez enteropatie	2	10
Enteropatie bez ohledu na tíži	5	20
1	4	14
2	1	3
3	0	3

Vysvětlivky: ¹ skóre slizničního poškození: 1-mírná, 2-střední, 3-těžká enteropatie

Tabulka 5.36. Tíže a přítomnost enteropatie a věk pacientů s osteoartrózou

SKÓRE SLIZNIČNÍHO POŠKOZENÍ ¹	N	PRŮMĚR	SD	MEDIÁN	1. KVARTIL	3. KVARTIL	NORMALITA
Bez enteropatie	8	62,6	5,8	65	56,5	67	no
Enteropatie bez ohledu na tíži	6	71,8	7,5	73,5	69	76,5	nn
1	5	71,4	8,3	73	65	77	no
2	-	-	-	-	-	-	-
3	1	74	-	74	-	-	-

Vysvětlivky: ¹ skóre slizničního poškození: 1-mírná, 2-střední, 3-těžká enteropatie, normalita (no=normální rozdělení, nn=nenormální rozdělení)

Tabulka 5.37. Tíže a přítomnost enteropatie a pohlaví pacientů s osteoartrózou

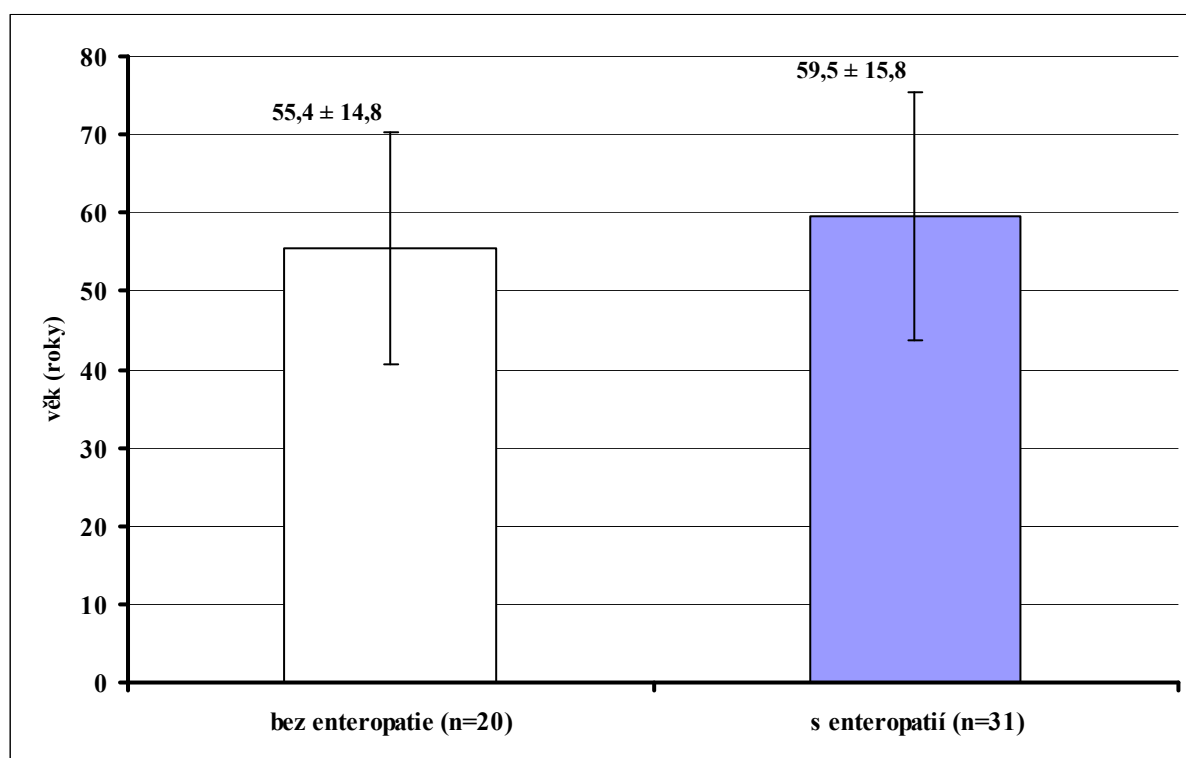
SKÓRE SLIZNIČNÍHO POŠKOZENÍ ¹	MUŽI	ŽENY
Bez enteropatie	2	6
Enteropatie bez ohledu na tíži	2	3
1	0	0
2	0	1
3	2	6

Vysvětlivky: ¹ skóre slizničního poškození: 1-mírná, 2-střední, 3-těžká enteropatie

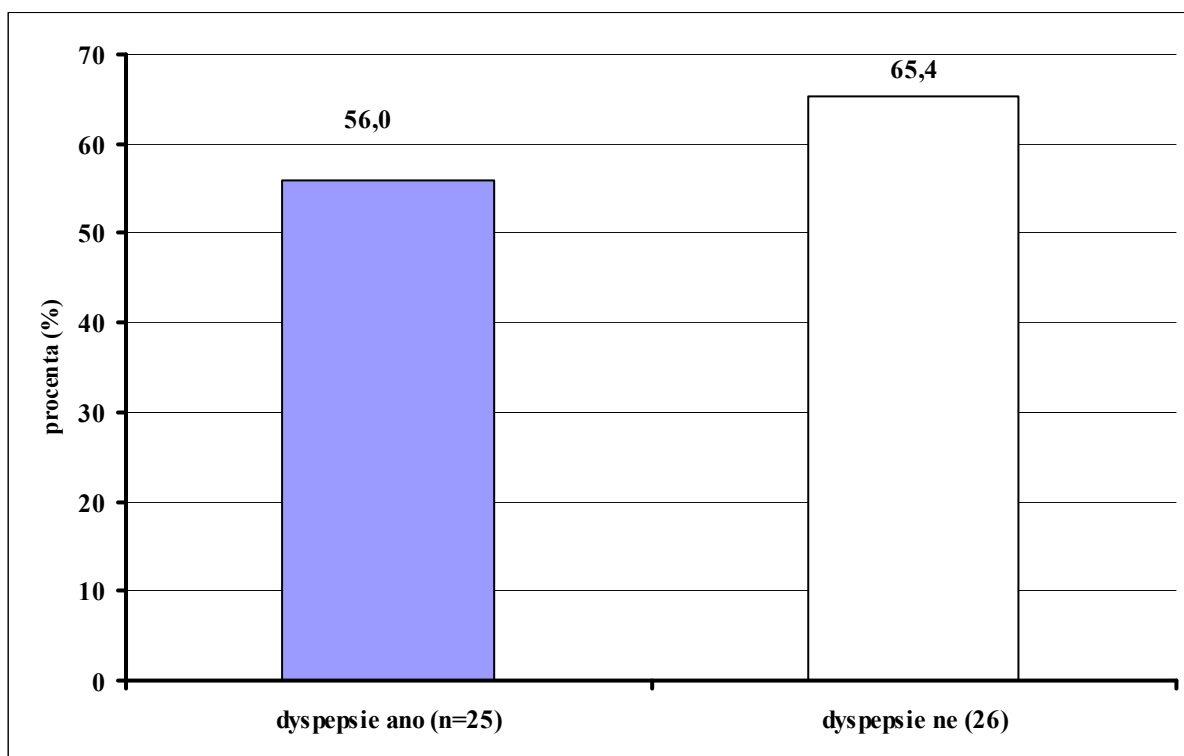
5.2.5.5. Klinické projevy u pacientů dlouhodobě užívajících nesteroidní antiflogistika

Pro statistické zhodnocení jsme dále vytvořili skupinu pacientů dlouhodobě užívajících NSA sloučením dat pacientů s revmatoidní artritidou a osteoartrózou. Statisticky významný rozdíl ve věkové struktuře pacientů s a bez enteropatie jsme nezjistili ($p = 0,279$ – **Graf 5.17.**). Dále nebyl zjištěn statisticky významný vztah mezi dyspepsií a přítomností ($p = 0,573$ – **Graf 5.18.**) a tíží enteropatie. ($p = 0,854$ – **Graf 5.19.**).

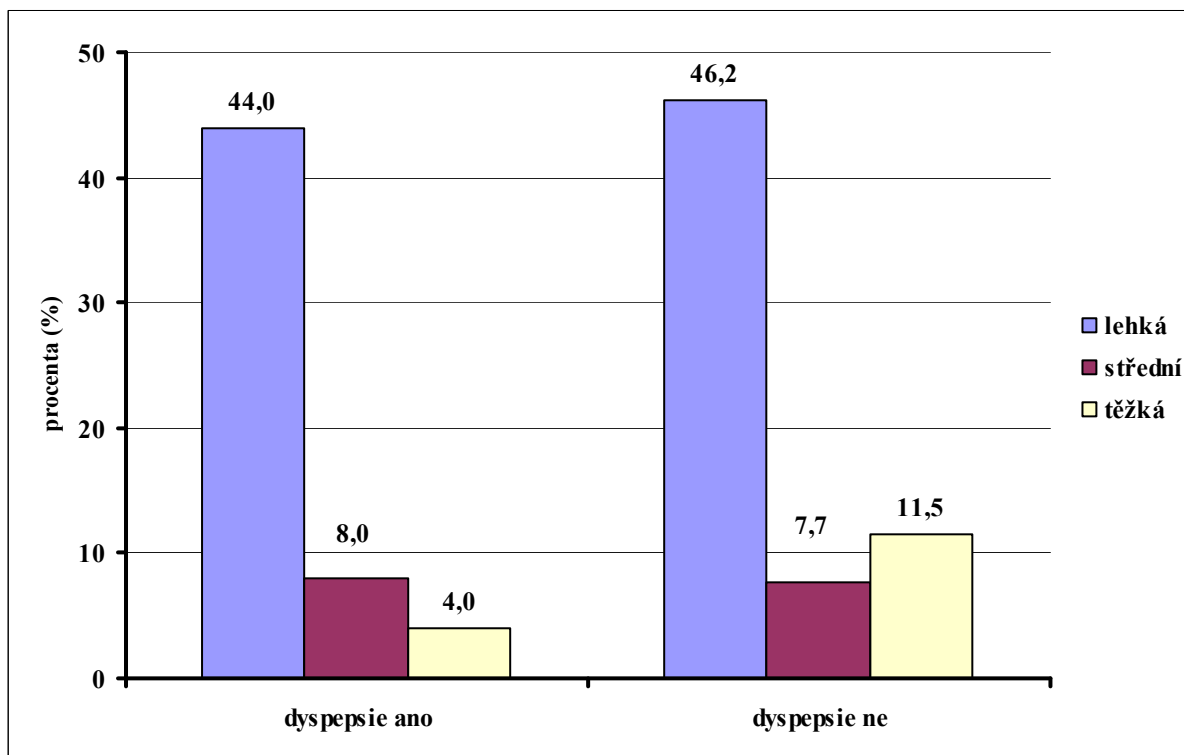
Graf 5.17. Věk pacientů bez enteropatie a s enteropatií z nesteroidních antiflogistik



Graf 5.18. Přítomnost enteropatie u dlouhodobých uživatelů NSA ve skupinách pacientů s dyspepsiemi a bez dyspepsií



Graf 5.19. Tíže enteropatie z nesteroidních antiflogistik ve skupinách pacientů s dyspepsiemi a bez dyspepsií



5.3. Diskuze

5.3.1. Prevalence a tíže enteropatie z nesteroidních antiflogistik

Souhrnná prevalence enteropatie byla ve skupině pacientů dlouhodobě užívajících NSA 31/51. V kontrolní skupině zdravých dobrovolníků byla zjištěna prevalence lézí kompatibilních s enteropatií u 2/13, rozdíl mezi oběma skupinami byl statisticky významný – **Graf 5.2.**

Tíže enteroskopie byla klasifikována do tří stupňů. Lehká, střední a těžká enteropatie byly pozorovány u 23/51, 4/51, respektive u 4/51 pacientů dlouhodobě užívajících NSA a u 2/13, 0/13, respektive u 0/13 zdravých dobrovolníků. Také rozdíl v tíži enteropatie byl mezi oběma skupinami statisticky významný – **Graf 5.3.**

Zjištěná data jsou v souladu s dříve publikovanými studii využívajícími v diagnostice enteropatie z NSA endoskopické metody (69; 70; 75; 85; 128; 130) či neinvazivní testy (prokazující zvýšení střevní permeability, zánětlivou infiltraci či okulní krevní ztráty poškozenou sliznicí) (21-26; 117). Prevalence NSA indukovaných lézí tenkého střeva zjištěná v naší studii je na druhou stranu výrazně vyšší než prevalence pozorovaná v sekčních a chirurgických souborech (4; 103), příčinou je vysoká diagnostická výtěžnost kapslové endoskopie a možnost detekovat také subklinicky probíhající postižení tenkého střeva.

Pokud porovnáváme navzájem obě skupiny pacientů dlouhodobě užívající NSA, bylo poškození tenkého střeva zjištěno u 25/37 pacientů s revmatoidní artritidou a u 6/14 s osteoartrózou – **Graf 5.1.** Patrný trend naznačující vyšší četnost enteropatie u nemocných s revmatoidní artritidou nebyl statisticky významný, stejně jako rozdíly zjištěné v tíži enteropatie. Hypotézy o vlivu základního onemocnění na poškození tenkého střeva (především prostřednictvím revmatoidní vaskulitidy) jsou vzhledem k výše uvedenému, k absenci dalších klinických známek vaskulitidy a k raritnímu výskytu této jednotky čistě spekulativní. Tíže enteropatie souvisí spíše s typem NSA a délkou léčby, než se základním onemocněním.

Nejčastější endoskopické nálezy byly v našem souboru vícečetná ložiska zarudnutí sliznice (takzvané rudé skvrny) a eroze tenkého střeva (v celkovém počtu do 10). Klinický význam těchto lézí je sporný. Zda se jedná o různé formy NSA enteropatie nebo časné fáze těžších lézí jako jsou ulcerace zůstává nejasné, stejně jako nejsou jasné faktory, které by

tuto progresi u některých pacientů spouštěly. Závažné poškození tenkého střeva (vícečetné eroze a vředy) jsme potvrdili u 16 % dlouhodobých uživatelů NSA (8/51 pacientů). Právě u těchto nemocných existuje reálné riziko vzniku dalších komplikací, především krvácení do trávicího traktu (30; 114). Léze tenkého střeva byly lokalizovány shodně v proximálních i distálních částech tenkého střeva.

Významnou otázkou je specifická zjištěných nálezů pro enteropatii z NSA. Za specifickou (makroskopicky patrnou) lézi lze považovat vazivové prstence (diafragmy), které jsou v literatuře popisovány pouze v souvislosti s léčbou NSA (102). Ostatní nálezy zarudnutí, erozí, aftózních lézí či vředů jsou relativně nespecifickou reakcí sliznice tenkého střeva na poškození či zánět různé etiologie. Vztažení těchto lézí k léčbě NSA je možné pouze po vyloučení ostatních příčin na základě celkového endoskopického obrazu v kombinaci s dalšími laboratorními, klinickými a anamnestickými daty. Žádný z pacientů zařazených do naší studie nebyl v minulosti ani recentně léčen pro onemocnění tenkého či tlustého střeva. U všech našich pacientů s nálezem v oblasti tenkého střeva jsme vylučovali a diferenciatně diagnosticky zvažovali také další onemocnění tenkého střeva jako jsou Crohnova choroba, nádory, infekční a parazitární onemocnění, celiakie a její komplikace, portální hypertenzní enteropatie, ischemická enteropatie, eozinofilní enteritida, amyloidóza, vaskulitidy, Behcetův syndrom a další vzácné jednotky. Některá z těchto onemocnění mají relativně typický enteroskopický obraz (celiakie), jiné lokalizaci (TBC) a bylo je tedy možné vyloučit pouze na základě kapslové endoskopie. U dalších bylo potřeba zvažovat laboratorní nálezy a klinický obraz, eventuálně další vývoj v průběhu sledování pacientů s těžkou formou enteropatie.

V průběhu hodnocení nálezů kapslové endoskopie jsme se cíleně zaměřili především na vyloučení Crohnovy choroby tenkého střeva (vzhledem k relativně vysoké prevalenci v populaci), vaskulitidy s postižením tenkého střeva a amyloidózy (vzhledem k vyššímu riziku jejich výskytu u pacientů s revmatoidní artritidou). Crohnova choroba má většinou typický endoskopický obraz s vícečetnými erozemi, aftózními lézemi, plazivými a fisurujícími ulceracemi, zánětlivými polypy v okolí (dohromady tvořícími až obraz dlažebních kostek, tzv. „cobble stones“ reliéf), jizvami a slizničními můstky, zánětlivými či fibrózními stenózami a případně viditelnými ústími píštělí. Typické je též segmentární postižení tenkého střeva (186). Postižení tenkého střeva u Crohnovy choroby bývá málokdy asymptomatické a bývá spojeno s typickými laboratorními nálezy. V případě přehlednosti ileocékální oblasti lze i pomocí kapslové endoskopie zobrazit zánětlivé změny v této typické lokalizaci.

Enteroskopické nálezy u sekundární amyloidózy postihující tenké střevo jsou méně specifické, nicméně poměrně odlišné od nálezů zjišťovaných u enteropatie z NSA (188). Typický je především výskyt erozí a granulované sliznice, méně často ztlustění příčných řas a polypoidních lézí. Charakteristické je také současné postižení dalších částí trávicího traktu a jater, ledvin, kardiovaskulárního aparátu s příslušnou klinickou symptomatologií (96). Revmatoidní vaskulitida je závažná nicméně poměrně vzácná komplikace revmatoidní artritidy (incidence cca 1,25 onemocnění na 100 000 obyvatel za rok) s postižením středně velkých a drobných cév. Nejčastějšími klinickými projevy je kožní postižení (ischemické vředy, gangréna prstů, purpura), poškození nervů, pleuritida, perikarditida, oční postižení, spleno a hepatomegalie a Feltyho syndrom (200). Postižení tenkého střeva je možné, nicméně vzácné. Projevuje se nejčastěji ulceracemi s následnými komplikacemi (krvácení, perforace), většinou bývá kombinováno postižení tenkého i tlustého střeva (9; 50; 142; 146; 189). U žádného z našich pacientů nebyly v průběhu vyšetření před a po kapslové endoskopii přítomny klinické známky suspektní z vaskulitidy, Crohnovy choroby či amyloidózy tenkého střeva a endoskopické nálezy nebyly s těmito chorobami kompatibilní.

Kapslová endoskopie opakovaně prokázala schopnost identifikovat také patologické léze lokalizované v dosahu gastrokopu, eventuelně přehlédnuté v průběhu předchozí gastrokopie (197). Nejčastější patologie žaludku zjištěné kapslovou endoskopií byly u pacientů léčených NSA edém sliznice a erytém (ve třetině případů), méně často jsme pozorovali vícečetné hemoragické eroze a ojediněle ulceraci žaludku.

Zásadním zjištěním vyplývajícím z naší práce je relativně častý výskyt postižení tenkého střeva toxickým účinkem NSA u pacientů s osteoartrózou či revmatoidní artritidou, který se vyrovná (nebo dokonce převyšuje) frekvenci tohoto postižení pozorovanou v oblasti horní části trávicí trubice (v jícnu, žaludku a dvanáctníku). Jedná se ale většinou o postižení mírného stupně s minimálním nebo žádným klinickým významem a malým rizikem dalších komplikací.

5.3.2. Endoskopické nálezy u zdravých dobrovolníků

Vyšetření zdravých jedinců kapslovou endoskopií má zásadní význam jako kontrolní k určení normálních či klinicky nevýznamných nálezů. V naší studii jsme prokázali normální nález v oblasti tenkého střeva u většiny zdravých dobrovolníků 11/13 (85 %). Pouze u dvou osob (15 %) byly zjištěny nálezy, které by mohly být kompatibilní s diagnózou mírné

enteropatie (vícečetné rudé skvrny a dvě eroze jejunu a ilea). Také další publikované práce prezentují poměrně zajímavé výsledky vyšetření kapslovou endoskopií u kontrolních skupin pacientů či zdravých dobrovolníků užívajících místo NSA placebo. Výskyt nálezů kompatibilních s diagnózou enteropatie z NSA byl opakovaně prokazován u 7 – 41 % osob zařazených v těchto skupinách (69; 70; 75; 85; 128). Pouze jedna recentní studie neprokázala v malém souboru vstupních kapslových endoskopií u zdravých dobrovolníků žádné významnější léze (139). Poměrně vysoká četnost zjištěných lézí snižuje do jisté míry smysl kontrolní skupiny jako takové. V některých studiích bylo dokonce jejich procentuelní zastoupení v placebové skupině vyšší, než ve skupině zdravých dobrovolníků léčených COX-2 selektivními NSA (85). Důvodů je několik. Jako hlavní problém vidíme značnou subjektivitu hodnocení kapslové endoskopie, možnost přehlédnutí drobnějších nálezů, nejednotnost v použité terminologii a teoretickou možnost nízké compliance některých jedinců zařazených do studií (užívání NSA). Pokud bychom v našem souboru označovali izolované rudé skvrny za nález kompatibilní se slizničním poškozením NSA, byla by prevalence těchto lézí v kontrolní skupině zdravých dobrovolníků 77 %. Domníváme se, že technické charakteristiky kapslové endoskopie umožňující identifikaci drobných lézí sliznice (< 1mm) a nemožnost jejich potvrzení histologickým vyšetřením vede často endoskopisty k tendenci nálezy nadhodnocovat. Izolované rudé skvrny nemohou být, podle našeho názoru, považovány za léze, které lze specificky vztahovat k toxickému účinku NSA a jejich klinický význam je nulový. Metodika hodnocení použitá v naší práci umožnila jasně odlišit vyšetření s ojedinělými drobnými patologiemi sliznice od mnohočetných či závažných nálezů. Ve skupině zdravých dobrovolníků jsme nepozorovali klinicky významnější léze tenkého střeva, jako jsou vícečetné eroze či ulcerace. Zajímavý je také poměrně častý nález zarudnutí sliznice žaludku (téměř v polovině případů) či ojedinělých erozí žaludku u zdravých jedinců. Klinický význam je zřejmě stejně nízký jako při nálezů izolovaných rudých skvrn v tenkém střevě.

5.3.3. Poznámky k metodice a vyšetření kapslovou endoskopií

Metodika vyšetření kapslovou endoskopií použitá v naší studii byla v souladu s doporučeními České gastroenterologické společnosti (183).

U žádné z vyšetřovaných osob jsme nepoužili p.o. roztoky k přípravě tenkého střeva (podle našeho názoru u části nemocných výrazně snižující adherenci k vyšetření), přesto byla

přehlednost většiny slizničního povrchu tenkého střeva vynikající. Lokálně snížená přehlednost pozorovaná u části vyšetření (43 %) byla nejčastěji v distálním ileu a podmíněna střevním obsahem. Ve většině případů však nevedla k výraznému snížení diagnostické výtěžnosti metody vzhledem k zachování určité viditelnosti sliznice při současné pomalejší pasáži endoskopické kapsle distálnějšími úseky tenkého střeva s perzistencí v terminálním ileu.

Všechna vyšetření proběhla standardním způsobem, žádný z pacientů neměl s polknutím endoskopické kapsle problémy, kapsli nebylo nutné zavádět jícnem endoskopicky. Výhodné bylo použití prohlížeče k včasnému rozpoznání pomalejší pasáže endoskopické kapsle žaludkem 2 hodiny po polknutí. Takto jsme byli schopni u 4/79 vyšetřených osob zavést včas endoskopickou kapsli gastrokopem do duodena a u většiny vyšetření ještě dosáhnout panenteroskopie. Pouze u jednoho pacienta došlo po perzistenci kapsle v žaludku a jejím endoskopickým zavedení do duodena k vybití baterií před dosažením céka (v oblasti distálního ilea). Domníváme se, že zvolený interval kontroly lokalizace endoskopické kapsle (120 minut) se ukázal být optimálním a přispěl k vysokému počtu kompletních vyšetření dosaženému v našem souboru (78/79; 99 %). Procento panenteroskopií, dosažené v naší studii, bylo výjimečně vysoké při porovnání s dříve publikovanými daty (185), kdy dosahovalo 69 %. Dalším z důvodů (mimo optimalizace metodiky vyšetření zařazením prohlížeče) je technický vývoj endoskopických kapslí s výrazným prodloužením doby funkce baterií v porovnání s kapslemi tzv. první generace (585 minut oproti 453 minutám) (185).

Nepoužívání standardizované terminologie výrazně snižuje vzájemnou srovnatelnost klinických studií s kapslovou endoskopií a proto jsme také jako součást naší studie vytvořili databázi normálních a patologických endoskopických nálezů i s jejich přesnou definicí. Zároveň jsme definovali léze, které považujeme za kompatibilní s toxickým účinkem NSA a slizniční poškození s ním nesouvisející. Ve srovnání s pracemi Goldsteina a Maidena (69; 70; 128) jsme nerezignovali na odlišení erozí a ulcerací, vzhledem k rozdílnému klinickému významu (riziku komplikací), který podle našeho názoru obě léze mají. V naší klasifikaci jsme se dále pokusili zřetelně prezentovat nejen kvalitativní, ale i kvantitativní tíži nálezu zařazením do jednoho ze tří stupňů enteropatie.

Potvrdili jsme bezpečnost vyšetření kapslovou endoskopií také ve skupině pacientů chronicky léčených NSA. Tito pacienti jsou jednou ze skupin nemocných se zvýšeným rizikem retence endoskopické kapsle v tenkém střevě (123). U žádného z nemocných nebylo

v průběhu klinického vyšetření a pohovoru před kapslovou endoskopií vysloveno podezření na poruchy pasáže tenkým střevem. Vzhledem k našim zkušenostem s touto komplikací (150; 185; 187) a v souladu s literárními údaji jsme úmyslně u těchto pacientů nezařadili před kapslovou endoskopií rutinní RTG vyšetření tenkého střeva k identifikaci případných stenóz. Enteroklýza, některými autory doporučovaná u rizikových skupin pacientů, je v diagnostice stenózy tenkého střeva nespolehlivá (29; 181). Představuje navíc výrazné zvýšení invazivity procedury a zatěžuje nemocné RTG zařízením. Retence endoskopické kapsle vždy prokazuje závažnou patologii tenkého střeva, nevyžaduje v naprosté většině případů urgentní chirurgické řešení a je ji tedy možno považovat za diagnostickou (123). Zároveň máme v indikovaných případech možnost řešit retenci i její příčinu podle lokalizace gastrokopicky, pomocí push či dvojbalonového enteroskopu nebo koloskopu (extrakce retinované kapsle a dilatace stenózy balonem) (150). V průběhu naší studie jsme retenci endoskopické kapsle, ani jinou závažnou klinickou komplikací vyšetření nepozorovali. Retence endoskopické kapsle je u pacientů užívajících NSA většinou způsobena stenózami tenkého střeva či vazivovými prstenci (123; 186), které jsme v naší sestavě nediodagnostikovali. Technické komplikace vyšetření (poruchu systému kapslové endoskopie) jsme pozorovali u 2/79 vyšetřených osob (2,5 %), což je výrazně méně v porovnání s dřívějšími daty a je v souladu s dosaženým technickým pokrokem (183).

5.3.4. Prevence a léčba enteropatie z nesteroidních antiflogistik

Snížení rizika vzniku a léčba NSA indukovaných gastroduodenálních lézí pomocí podávání blokátorů protonové pumpy, vysokých dávek H₂ blokátorů či misoprostolu bylo opakovaně prokazováno a publikováno (86; 157). Údaje o možnostech prevence a léčby enteropatie z NSA jsou dosud sporadické, nejvíce průkazný se zdá být efekt antibiotik, především metronidazolu (42, 45, 46, 120) a sulfasalazinu (88, 160). Většina údajů dosud pochází z experimentálních studií. Bylo publikováno pouze několik klinických prací prokazujících příznivý účinek antibiotik a sulfasalazinu na redukci zánětlivých změn v tenkostřevní sliznici, redukci střevní propustnosti a okultních krevních ztrát (19; 45; 88). Změny endoskopického nálezu u pacientů s enteropatií z NSA po léčbě nebyly dosud systematicky studovány.

Základním léčebným opatřením je vysazení NSA. Všem našim pacientům s revmatoidní artritidou a zjištěnou enteropatií bylo dále nabídnuto pokračování ve studii

(vysazení či redukce NSA + léčba podle tíže enteropatie). U 15 pacientů, kteří pokračování akceptovali a léčbu dokončili bylo provedeno po 8 týdnech terapie (sulfasalazin – 13 nemocných nebo sulfasalazin + metronidazol – 2 nemocní) kontrolní vyšetření. V léčbě byly použity standardní dávky odpovídající účinnému dávkování léčiv u idiopatických střevních zánětů.

Významným problémem, se kterým jsme setkali, byla nedostatečná compliance a adherence pacientů k navrhované terapii. Ze studie bylo vyřazeno 5 nemocných pro odmítnutí léčby sulfasalazinem vzhledem k dyspepsiím, které ji provázely v minulosti (kdy byla léčba indikována pro revmatoidní artritidu). Dalších pět pacientů ukončilo léčbu vzhledem k dyspepsiím po několika dnech. Z 15 pacientů (kteří léčbu dokončili) 6 vysadilo veškerá NSA, 9 úplné vysazení léčby NSA odmítlo, 5 z nich akceptovalo výraznou redukci dávek. Vzhledem k velikosti souboru není možné zjištěná statistická data přeceňovat. Přesto jsme u 2/3 našich pacientů pozorovali zlepšení enteroskopického nálezu po léčbě, u 6 z těchto nemocných však bylo současně zcela zastaveno podávání NSA a u 3 byly dávky výrazně redukovány. Tři pacienti měli po 8 týdnech terapie endoskopický nálezu shodný (dva pokračovali v léčbě NSA s redukcí dávek). U dvou pacientů došlo dokonce k progresi postižení tenkého střeva s nálezem drobných ulcerací, u obou však bylo pokračováno v léčbě COX-2 preferenčními NSA se zvýšením dávek (přes poučení o nutnosti jejich vysazení). V této souvislosti přinesla zajímavý údaj studie japonských autorů (139). Prosté vysazení NSA vedlo u krátkodobých uživatelů NSA (2 týdny) k hojení erozí a vředů tenkého střeva v průběhu dalších 4 týdnů. Autoři nastolují otázku potřeby léčby NSA indukované enteropatie. Na druhou stranu byli do citované studie zařazeni pouze zdraví dobrovolníci ve věku od 20 do 40 let. Domníváme se, že nelze jednoduše přenášet tuto zkušenost na výrazně starší, polymorbidní pacienty s revmatoidní artritidou dlouhodobě užívající NSA.

Údaje o efektu dalších léčiv v prevenci či léčbě enteropatie z NSA jsou rozporuplné. Opakovaně byl prezentován protizánětlivý a antioxidační efekt blokátorů protonové pumpy u pokusných zvířat léčených NSA (111), práce s kapslovou endoskopií u lidí však efektivitu lansoprazolu v prevenci enteropatie z NSA (naproxen, ibuprofen) nepotvrdily (69; 70). Také v našem souboru pacientů léčených NSA nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl v přítomnosti či tíži enteropatie mezi pacienty užívajícími pravidelně omeprazol a ostatními nemocnými.

Porovnáním základních laboratorních a klinických dat před a po léčbě jsme se pokusili identifikovat marker použitelný v monitorování léčby enteropatie z NSA. Statisticky

významný vzestup byl pozorován pouze v hladině hemoglobinu – **Graf 5. 4.** , ostatní laboratorní ukazatele anémie, malnutrice či zánětu se ukázaly jako nespolehlivé. Klinické údaje (výskyt dyspepsie či projevů anemického syndromu) se v podstatě nelišily před a po léčbě a potvrdily svoji nízkou specifitu pro enteropatii z NSA.

5.3.5. Anémie nebo okultní krvácení a enteropatie z nesteroidních antiflogistik

Již v 80. letech minulého století bylo jednoznačně prokázáno (především pomocí radioizotopy značených krevních elementů) spojení enteropatie z NSA s okultními krevními ztrátami do gastrointestinálního traktu (23). Tyto chronické krevní ztráty mohou vést ke vzniku sideropenické anémie. Korelací enteroskopických nálezů a anémie nebo přítomnosti okultního krvácení do trávicího traktu jsme se snažili v naší studii prokázat, zda mikrocytární, sideropenická anémie nebo pozitivita stolice na okultní krvácení mohou být prediktorem přítomnosti/tíže enteropatie u pacientů chronicky užívajících NSA.

Ačkoliv bylo vyšetření kapslovou endoskopií provedeno nejprve v selektované populaci pacientů s revmatoidní artritidou a současně možnými krevními ztrátami do tenkého střeva (anémie nebo pozitivita stolice na okultní krvácení byly podmínkou zařazení do studie) nebyla pozorovaná prevalence enteropatie z NSA či tíže postižení tenkého střeva (vyjádřená pomocí skóre slizničního postižení) statisticky významně odlišná od skupiny pacientů s osteoartrózou a výrazněji se nelišila ani od prevalence publikované v literatuře u tímto způsobem neselektované populace (69; 75; 85; 128). Toto zjištění naznačuje slabou prediktivní hodnotu anémie (jako takové) či okultního krvácení do gastrointestinálního traktu u blíže nevyšetřených (gastroskopie, koloskopie, lab. vyšetření příčiny anémie) pacientů užívajících NSA pro poškození tenkého střeva.

Další statistické zpracování dat tuto hypotézu potvrzuje. Nebyl prokázán statisticky významný vztah mezi přítomností/tíží enteropatie a hodnotami hemoglobinu (**Graf 5.5. a 5.6.**), středním objemem erytrocytu, hematokritem, sérovou koncentrací železa, vazebnou kapacitou séra pro železo či pozitivitou stolice na okultní krvácení ve skupině pacientů užívajících NSA (pacienti s revmatoidní artritidou a osteoartrózou dohromady). Byl zjištěn statisticky významný rozdíl v množství erytrocytů mezi pacienty bez a s enteropatií obecně a mezi jednotlivými stupni enteropatie (vyjádřenými pomocí skóre slizničního poškození) – podrobněji **Graf 5.7 a 5.8.** Po statistickém zhodnocení obou skupin pacientů zvlášť (revmatoidní artritida a osteoartróza) byl výše popsaný trend pozorován pouze ve skupině

nemocných s osteoartrózou, což může být způsobeno poněkud vyšší specificitou markerů anémie pro poškození tenkého střeva u této skupiny nemocných vzhledem k absenci dalšího, tyto hodnoty potenciálně ovlivňujícího onemocnění (jako je např. revmatoidní artritida u které je prevalence anémie až 50 % (164)). V dalších markerech definujících anemii a její typy (především v hodnotách hemoglobinu) ovšem potvrzen nebyl.

Základních příčin nízké specificity markerů anémie pro enteropatii z NSA vidíme několik. Naprostá většina lézí tenkého střeva je klinicky němá, teprve závažnější poškození ve formě vředů se může projevit komplikací, například krvácením (65). Drobnější léze (eroze) jsou samozřejmě často také provázeny zvýšenými krevními ztrátami do gastrointestinálního traktu, jejich intenzita však nemusí být taková, aby způsobila sideropenii a anemii. Anémie je přítomna pouze u 1-5 % pacientů s enteropatií z NSA (84) a její příčiny jsou často kombinované. Kromě chronických krevních ztrát v oblasti tenkého střeva se na ní může podílet také krvácení do jiných částí trávicího traktu. Z našich 8 pacientů s revmatoidní artritidou dále endoskopicky vyšetřovaných byly u 7 zjištěny další potenciální zdroje okultních krevních ztrát do trávicího traktu mimo tenké střevo (polypy tlustého střeva, hemoroidy, divertikulóza, angiektázie tračnicku, eroze bulbu, ulcerace bulbu duodena). Poškození tenkého střeva NSA může vést dále k poruchám vstřebávání Fe a vitamínu B12, které modifikují charakter anémie (176). U pacientů s revmatoidní artritidou se můžeme setkat také s anemií chronického onemocnění a výsledné laboratorní hodnoty krevního obrazu mohou být změněny léčbou preparáty železa. Vzhledem k množství faktorů, které je potřeba brát v úvahu, a v souladu s výsledky zjištěnými naší studií nelze tedy anemii považovat za jednoznačný indikátor enteropatie u chronických uživatelů NSA a v přítomnosti sideropenické anémie či pozitivivity stolice na okultní krvácení je třeba indikovat vyšetření tenkého střeva až po gastrokopickém a koloskopickém vyšetření.

5.3.6. Ostatní možné laboratorní prediktory přítomnosti či tíže enteropatie z nesteroidních antiflogistik

Zařazením širokého panelu laboratorních vyšetření a jejich korelací s přítomností enteropatie z NSA zjištěné kapslovou endoskopií jsme se pokusili zodpovědět otázku, zda existuje jednoduchý laboratorní prediktor přítomnosti nebo tíže tohoto onemocnění u pacientů s revmatoidní artritidou a/nebo osteoartrózou. Při statistickém hodnocení jsme se zaměřili především na možné laboratorní ukazatele zvýšené střevní propustnosti spojené se

ztrátami proteinů (albumin, prealbumin) a na ukazatele systémové zánětlivé odpovědi. Nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl mezi pacienty s a bez enteropatie a mezi jednotlivými stupni enteropatie navzájem v hodnotách albuminu či prealbuminu u všech uživatelů NSA – **Graf 5.9. a 5.10.** Exsudativní enteropatie jako důsledek poškození tenkého střeva NSA se vyskytuje vzácně, častější jsou malé ztráty proteinů střevní sliznicí, které však mohou přetrvávat delší dobu po vysazení NSA (48). Příčiny hypalbuminémie, která se vyskytuje u revmatoidní artritidy (do 10 % pacientů), jsou pestré a zahrnují nejen enteropatii z NSA, ale i samotnou revmatoidní artritidu eventuelně amyloidózu u dlouhotrvajícího onemocnění (16). Vzhledem k tomu nelze albumin ani prealbumin jako jednoznačný marker přítomnosti/tíže enteropatie z NSA použít. Na druhou stranu při novém objevu hypalbuminémie u pacienta léčeného NSA je potřeba enteropatii v diferenciální diagnostice jistě zvažovat.

Statistické zhodnocení všech uživatelů NSA našeho souboru naznačuje možnou klinickou použitelnost hodnoty sedimentace erytrocytů po 1 i 2 hodinách, která prokazuje statisticky významný vztah jak obecně k přítomnosti enteropatie, tak k těžké enteropatii (**Graf 5.13. a 5.14.**). Také hodnoty CRP a trombocytů byly statisticky významně rozdílné u pacientů s těžkou a lehkou enteropatií (**Graf 5.15. a 5.16.**). Tento fenomén může mít několik možných vysvětlení. Nejprve je nutné zdůraznit, že vzhledem k velmi malému počtu pacientů s těžkou enteropatií (4/51) a spíše mírné elevaci CRP (průměrně 55 mg/l u pacientů s těžkou enteropatií) je třeba zjištěná data interpretovat velmi opatrně. Vzhledem k tomu nelze statisticky významný rozdíl mezi pacienty s těžkou enteropatií a ostatními stupni poškození tenkého střeva podle našeho názoru bohužel zobecňovat. Na první pohled je souvislost zvýšených markerů zánětu při současném užívání NSA překvapivá, vzhledem k jejich protizánětlivému efektu. Na druhou stranu existují data zpochybňující jednoznačný vliv NSA na CRP (192; 194). Dále by se mohlo jednat o nepřímý důkaz o jiném než polékovém poškození tenkého střeva u těchto pacientů, žádný z pacientů ovšem nesplnil kritéria diagnózy Crohnovy choroby či revmatoidní vaskulitidy. Nakonec by mohly pozorované odchylky znamenat účast dalšího, dosud neobjasněného imunologického mechanismu v etiopatogeneze těžkých enteropatií z NSA, jak naznačují některé starší práce (20). Vzhledem k tomu nelze ani markery zánětu doporučit jako jednoznačný ukazatel přítomnosti/tíže enteropatie u pacientů dlouhodobě léčených NSA.

5.3.7. Věk a klinické rizikové faktory enteropatie z nesteroidních antiflogistik

Z dalších potenciálních rizikových faktorů jsme porovnávali rozdílnost výskytu enteropatie z NSA v různých věkových skupinách. V naší studii nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl ve věku pacientů s a bez postižení tenkého střeva bez ohledu na základní onemocnění (revmatoidní artritida či osteoartróza), **Graf 5.17**. Ačkoliv v podskupině pacientů s osteoartrózou jsou nemocní s enteropatií statisticky významně starší v porovnání s těmi s normálním enteroskopickým nálezem, tento trend nebyl potvrzen ve věkově výrazněji diferencované podskupině s revmatoidní artritidou, a proto se domníváme, že věk nepředstavuje samostatný rizikový faktor tohoto onemocnění (na rozdíl od gastropatie z NSA). Souvislosti vidíme spíše v polymorbiditě a polypragmázii častěji se vyskytující u starších pacientů. Dále jsme neprokázali rozdílnost výskytu enteropatie z NSA podle pohlaví.

Analýzou klinických obtíží našich pacientů, se zaměřením na gastrointestinální symptomatologii, jsme se snažili identifikovat možný klinický ukazatel poškození tenkého střeva. V našem souboru nebyl zjištěn statisticky významný vztah mezi dyspepsií (pro naše účely široce definovanou jako jakýkoliv břišní diskomfort či projev suspektní gastrointestinální dysmotility zahrnující bolesti, průjmy i zácpu) a enteropatií z nesteroidních antiflogistik, a to jak pro všechny uživatele NSA dohromady, tak pro jednotlivé skupiny základního onemocnění (revmatoidní artritida, osteoartróza) zvlášť viz **Grafy 5.18. a 5.19**. Příčin je podle našeho názoru několik. Studie s uživateli NSA prokazují slabou asociaci mezi dyspepsií a poškozením sliznice v oblasti gastroduodenální, více než 50 % vředů v této oblasti probíhá asymptoticky (32). Obdobně nečetné studie prokazují pouze slabou asociaci dyspepsií a poškození tenkého střeva, pouze ulcerace jejunu a ilea mohou působit necharakteristické, dyspeptické obtíže a bolesti břicha. Hojení vředů může vést ke vzniku stenóz s následnými poruchami pasáže (1; 117; 133). Na druhou stranu je známo, že se dyspepsie může vyskytnout i jako samostatný symptom bez vztahu ke gastrointestinální lézi, v těchto případech byl zvažován přímý efekt NSA na centrální nervový systém (83). Dalším problémem zkreslujícím výsledky může být relativně vysoká četnost dyspepsie v obecné populaci (v České republice až 17 % (151)). Přesto, že se dyspepsie v našem souboru uživatelů NSA vyskytovala relativně často (25/51, 49 %), těžká enteropatie (která podle našeho názoru může způsobovat dyspeptické obtíže) byla přítomna pouze u 8 % nemocných. Vysoké procento udávané dyspepsie v porovnání s dříve publikovanými daty (5 %

u pacientů léčených NSA (140)) je podle našeho názoru způsobeno širokou definicí dyspepsie v našem souboru i charakterem pacientů (starší, polymorbidní nemocní s revmatoidní artritidou nebo osteoartrózou a bohatou medikací) a je v souladu s výskytem dyspepsie v obdobně definovaných souborech pacientů (68).

5.3.8. Vztah typu nesteroidních antiflogistik k poškození tenkého střeva

Opakovaně byla přímo (endoskopicky) či nepřímo (nejčastěji průkazem zvýšení střevní permeability) prokazována nižší prevalence poškození tenkého střeva u pokusných zvířat či pacientů užívajících COX-2 selektivní či preferenční NSA v porovnání s COX neselektivními preparáty(54; 69; 81; 85; 168; 177). V případě studií využívajících kapslovou endoskopii k průkazu tenkostřevních lézí byl tento rozdíl většinou statisticky signifikantní (69; 85), méně často byl zjištěný rozdíl statisticky nevýznamný, nicméně stále přítomný (128).

Spektrum užívaných NSA u našich pacientů potvrzuje současný trend odklonu od klasických neselektivních NSA (25 %) i od potenciálně kardiotoxických COX-2 selektivních NSA (13 %) k COX-2 preferenčním preparátům (62 %) v klinické praxi v České republice. Vzhledem k relativně malé části pacientů užívajících COX neselektivní preparáty je statistické hodnocení rozdílů v tíži a výskytu enteropatie z NSA obtížné. Endoskopické nálezy kompatibilní s diagnózou enteropatie z NSA byly pozorovány u 6 pacientů léčených neselektivními NSA (67 %), u 17 pacientů léčených COX-2 preferenčními preparáty (74 %) a u 2 pacientů léčených COX-2 selektivními preparáty (40 %). Rozdíl mezi jednotlivými skupinami NSA tedy není v souladu se zjištěními Maidena (128) statisticky významný v sledování přítomnosti nebo tíže enteropatie, ale je patrný určitý trend nižší četnosti výskytu enteropatie u COX-2 selektivních preparátů. Dalším pozorovaným trendem je klesající závažnost zjištěných lézí v souvislosti s vyšší COX-2 selektivitou preparátu. Zatímco výskyt erozí či ulcerací je možno pozorovat u pacientů užívajících COX neselektivní NSA, u pacientů užívajících COX-2 selektivní preparát to bylo v našem souboru pouze u 1/6 (17 %). Je tedy potřeba zdůraznit, že dlouhodobá léčba COX-2 selektivními NSA vede také k poškození tenkého střeva, ačkoliv pravděpodobně v nižší četnosti i závažnosti.

Vztah selektivity preparátu ke COX-2 a tíže či frekvence výskytu enteropatie z NSA je vzhledem ke komplexnosti patogeneze enteropatie z NSA výrazně komplikovanější, než jsme se původně domnívali. V rozporu s tradičními názory na roli COX-1 a 2 bylo

jednoznačně prokázáno, že pouhá COX selektivita preparátu nepředstavuje hlavní rizikový či ochranný faktor v poškození tenkého střeva. Především experimentální studie na myších a krysách potvrzují, že selektivní blokáda COX-1 nevede ke vzniku gastrointestinálních lézí. Na druhou stranu bylo bezpochyby prokázáno, že selektivní COX-2 inhibice či absence vede k těžkému poškození tenkého střeva, odlišného charakteru než u enteropatie z NSA (93; 169). Vznik enteropatie z NSA je dán kombinací blokády COX-1, 2 a lokálního efektu preparátů vedoucí k poruše bariérové funkce sliznice tenkého střeva. Ta je potom vystavena účinku střevních bakterií a solí žlučových kyselin vedoucím ke vzniku lézí. Ačkoliv tedy hlavní východiska hypotézy bezpečnosti COX-2 selektivních NSA v gastrointestinálním traktu (představy o funkci COX-1 a COX-2 a významu jejich blokády) vedoucí k jejich intenzivnímu vývoji v posledních letech jsou pravděpodobně chybná, naštěstí se ukazuje, že tyto léky jsou z jiných známých (chemické složení limitující jejich lokální efekt) i dosud neznámých příčin skutečně bezpečnější, než preparáty neselektivní.

6. Závěry

6.1. Část experimentální

- V experimentální části projektu jsme vypracovali metodiku vyšetření kapslovou endoskopií u prasete domácího a úspěšně ji ověřili u zdravých zvířat.
- Vypracovali jsme experimentální model enteropatie z nesteroidních antiflogistik, na který jsme metodiku vyšetření úspěšně aplikovali.
- Poškození tenkého střeva účinkem NSA (indometacin per os v dávce 400 mg po dobu deseti dnů) jsme prokázali kapslovou endoskopií u většiny pokusných prasat (87,5 %). Většinu nálezů tvořily rudé skvrny a eroze s minimálním klinickým významem. Klinicky významnější nálezy (krvácení do tenkého střeva) jsme zjistili méně často (pouze u jednoho zvířete). Dále jsme pozorovali horší přehlednost tenkého střeva a vyšší procento neúplných vyšetření v porovnání s kapslovou endoskopií u lidí. Souhrnně lze konstatovat, že kapslová endoskopie je vysoce přesná, miniinvazivní vyšetřovací metoda umožňující diagnostiku experimentální enteropatie z nesteroidních antiflogistik u pokusných prasat.
- Kapslová endoskopie dosáhla v diagnostice poškození tenkého střeva účinkem NSA ve srovnání s pitevním nálezem (jakožto zlatým standardem) následující výsledky: senzitivita 83,3%, specificita 95,8 %, pozitivní prediktivní hodnota 83,3 % a negativní prediktivní hodnota 95,8 %.

6.2. Část klinická

- V klinické části projektu jsme ověřili možnost využití kapslové endoskopie v diagnostice enteropatie z nesteroidních antiflogistik.
- Souhrnná prevalence enteropatie ve skupině našich pacientů dlouhodobě užívajících NSA byla 61 %. Lehká, střední a těžká enteropatie byly zjištěny u 45,1 %, 7,8 %, respektive u 7,8 % pacientů dlouhodobě užívajících NSA. Nejčastější patologické nálezy byly vícečetná ložiska zarudnutí sliznice (rudé

skvrny) a eroze tenkého střeva (v celkovém počtu do 10). Klinický význam těchto nálezů je sporný. Závažné poškození tenkého střeva (vícečetné eroze a vředy) jsme potvrdili u 16 % nemocných užívajících dlouhodobě NSA.

- V průběhu vyšetření jsme nepozorovali závažnější klinické komplikace vyšetření. Kapslová endoskopie je jednoduchá, minimálně invazivní metoda, umožňující bezpečné vyšetření pacientů dlouhodobě léčených nesteroidními antiflogistiky.
- Zaměřili jsme se na identifikaci klinického či laboratorního prediktoru enteropatie z nesteroidních antiflogistik. Přes některé nadějně výsledky (sedimentace, CRP) nelze ani markery anémie (hemoglobin, erytrocyty, střední objem krvinky, hladina sérového železa), nutrice (albumin, prealbumin) a markery zánětu (CRP, trombocytóza, sedimentace) doporučit jako jednoznačný ukazatel přítomnosti/tíže enteropatie u pacientů dlouhodobě léčených NSA. Také klinické ukazatele (věk, pohlaví, dyspepsie) se ukázaly jako nespolehlivé.
- U pacientů se zjištěnou enteropatií jsme ověřovali účinnost léčby. Základním problémem, se kterým jsme se setkali, byla nedostatečná compliance (adherence k navrhované terapii). Přesto jsme po 8 týdenní léčbě pozorovali zlepšení enteroskopického nálezu u 2/3 našich pacientů. Porovnáním laboratorních a klinických dat pacientů před a po léčbě jsme se pokusili identifikovat marker použitelný v monitorování úspěšnosti léčby enteropatie z NSA. Statisticky významný vzestup byl pozorován pouze v hladině hemoglobinu. Ostatní laboratorní a klinické ukazatele jsou nespolehlivé.
- V kontrolní skupině zdravých dobrovolníků byla zjištěna prevalence lézí kompatibilních s enteropatií u 15 %. Lehká, střední a těžká enteropatie byly zjištěny u 15,4 %, 0 %, respektive u 0 % zdravých dobrovolníků.
- Vyšetření tenkého střeva u pacientů dlouhodobě léčených NSA s cílem vyloučit enteropatii z NSA je podle našeho názoru indikováno u nemocných se změnou klinické symptomatologie či laboratorního nálezu (anémie, malnutrice, známky zánětu) po vyloučení dalších běžných příčin. Kapslová endoskopie je v tomto případě k vyšetření tenkého střeva plně indikována.

7. Summary

Non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-induced enteropathy represents an important complication related to one of the most commonly used drugs worldwide. The prevalence of this disease has been underestimated for a long time due to previous diagnostic difficulties.

The main goal of our project was to evaluate the basic characteristics (clinical, endoscopic, and laboratory) of NSAID-induced enteropathy as well as the benefit of capsule endoscopy in its diagnostics.

In the first, experimental, part of the dissertation, we elaborated methodology of capsule endoscopy in an experimental animal and checked it on 7 healthy pigs. Although normal enteroscopy pictures were found in all the animals, some limitations in comparison with human investigation were identified. The markedly worse visibility of the small bowel mucosa, and incomplete evaluation, which resulted in the risk of missing diminutive lesions in some pigs, were the main ones. A model of NSAID-induced enteropathy (using a 10-day per oral indomethacin administration – 400 mg/day) was projected and verified in 8 healthy pigs consecutively. The purpose of this study was to set the diagnostic yield of capsule endoscopy in this indication, and the findings were confirmed by means of autopsy. We revealed the presence of small intestinal mucosal lesions on capsule endoscopy in the majority of the experimental pigs (87.5%). The most frequent findings on capsule endoscopy were mild mucosal injury (multiple red spots and erosions) in 6/8 animals with a likely low clinical impact. These findings were confirmed in 50.0% at autopsy, probably due to the aetiology of these changes (mucosal congestion could hardly be revealed by gross autopsy). Clinically more important lesions like acute small bowel bleeding were observed less frequently, i.e. in one animal only. Sensitivity, specificity, positive predictive, and negative predictive values of capsule endoscopy for NSAID-induced enteropathy in experimental pigs were relatively high – (sensitivity and positive predictive value: 83.3%, specificity and negative predictive value: 95.8%). Our data is comparable with those published in clinical capsule endoscopy studies in humans and confirmed the benefit of capsule endoscopy in the experimental model of NSAID-induced enteropathy research.

The clinical part of our project confirmed the advantages of capsule endoscopy in diagnostics of NSAID-induced enteropathy in a group of long-term NSAID users (51 patients with rheumatoid arthritis or osteoarthritis). These are namely safety, minimal invasiveness,

and a high diagnostic yield. We observed no significant complication or capsule retention. The overall prevalence of disease was 61% in NSAID users and the prevalence of NSAID-compatible lesions was 15% in the control group of healthy volunteers. Mild, medium, and severe enteropathy was described in 45.1%, 7.8%, 7.8 % patients and in 15.4 %, 0%, 0% healthy volunteers. The most frequent findings were so-called red spots (mucosal erythaema foci) and small intestinal erosions (up to 10). The clinical significance of those lesions is almost unquestionable. We confirmed severe damage of the small bowel (ulcers or multiple erosions) in 16% of long-term NSAID users.

Despite relatively intense research, there is still no effective, safe and tolerable drug treatment available on the market for management of NSAID-induced enteropathy. The main and most important management for patients with NSAID-induced enteropathy is still withdrawal from NSAIDs. Rheumatoid arthritis patients with small bowel lesions were treated using Sulphasalazine or Sulphasalazine and Metronidazole, depending on the severity of the enteropathy involved. The NSAIDs were discontinued or their dose reduced. The main problem we revealed, was the low compliance and adherence to the recommended medication due to dyspepsias, and other adverse events described by patients. Despite this, the enteroscopy findings (on control capsule endoscopy after 8 weeks of therapy) were better in two thirds of our patients. By comparing clinical, laboratory and endoscopic data before and after the treatment, we aimed at identifying a useful marker of management successfulness. The increase in haemoglobin levels was the only one with a statistically significant difference.

We also focused on laboratory and/or clinical predictors for NSAID induced enteropathy . Despite some promising results (erythrocyte sedimentation, CRP), both anaemia (haemoglobin, erythrocytes, mean corpuscular volume, serum iron levels) and inflammatory markers (CRP, thrombocytosis, erythrocyte sedimentation rate) can not be recommended for diagnostics of NSAID-induced enteropathy or its severity. The clinical markers (age, sex, dyspepsia) appeared not to be very reliable.

8. Přílohy

A: Dotazník č.1 (vstupní) a č.2 (kontrolní po léčbě): Enteropatie z NSA a využití kapslové endoskopie v její diagnostice u pacientů s revmatoidní artritidou

Část A (vyplní ošetřující lékař).

Odpovědi vyznačte slovy nebo zaškrtnutím

Lékař:

Číslo vyšetření:

1/ Pohlaví: muž
 žena

Rok narození:

2/ Revmatoidní artritída: I II III IV

Rheumatoidní faktor: pozitivní negativní

aCCP: pozitivní negativní

Začátek onemocnění v letech věku.

3/ nekuřák kuřák cigaret denně

4/ Terapie:

V minulosti

steroidy max dávky skončeno

methotrexat max dávky skončeno

sulfasalazin max dávky skončeno

leflunomid max dávky skončeno.....

pulzní léčba steroidy v posledních 6 týdnech

Současná terapie DMARD ano ne

..... dávka od

Nesteroidní antirevmatika v posledních 6 týdnech

preparát..... spotřeba za týden/tabl

Steroidy v posledních 6 týdnech ano ne

preparát dávka mg/den

Aplikace steroidu do kloubu v posledních 6 týdnech ano ne

Blokátor protonové pumpy v posledních 6 týdnech ano ne

preparát dávka mg/den

Bisfosfonáty (Fosamax, Alendros...) 1x týdně 1x denně ne

Jiné léky s vlivem na GIT (analgetika, aspirin aj.) ano ne

preparát dávka mg/den

Léky ovlivňující srážlivost krve (warfarin, lawarin, clexan, fraxiparin) ano ne

preparát dávka

5/ Laboratorní výsledky

Stolice na okultní krvácení pozitivní negativní

Stanovení Ag H.pylori ve stolici pozitivní negativní

Coombsův test přímý: pozitivní negativní

nepřímý: pozitivní negativní

Fe v séru Vazebná kapacita

Hb Htk Ery

MCV Hb ery Retikulocyty

Leuko Trombo..... Ferritin

Albumin Prealbumin FW/.....

CRP

6/ Disease Activity Score (DAS 28)

oteklých kloubů z 28 bolestivých kloubů

VAS bolesti mm DAS28 =

Část B (vyplní pacient).

Odpovědi vyznačte slovy nebo zaškrtnutím

Číslo vyšetření:

1/ Prodělal/a jste v průběhu života

vřed na žaludku ano ne v roce:

vřed na dvanáctníku ano ne v roce:

2/ Prodělal/a jste nebo jste nyní léčen/a pro nějaké jiné onemocnění trávicího ústrojí?

ano ne

(pokud ano, uveďte jaké a kdy)

3/ Prodělal/a jste nějakou břišní operaci?

ano ne

(pokud ano, uveďte jakou a kdy)

4/ Prodělal/a jste nebo jste v současné době léčen/a pro jiné závažné onemocnění (kromě revmatologického, případně onemocnění trávicího ústrojí)?

ano ne

(pokud ano, uveďte jaká a kdy)

5/ Užíval/a jste někdy v životě preparát železa pro anémii?

ano ne před lety beru dosud

6/ Měl/a jste někdy v životě trávicí potíže po léčbě na revmatické onemocnění?

ano ne před lety mám dosud

7/ Musel se antirevmatický lék pro trávicí těžkosti měnit? Který?

ano ne název léku

8/ Máte v současné době

nechutenství ano ne někdy

nevolnost ano ne někdy

zvracení ano ne někdy

pocity plnosti v nadbříšku ano ne někdy

bolesti nebo tlak břicha ano ne někdy

pokud ano, uveďte, kde a jaký je charakter bolesti:

průjem ano ne někdy

krev ve stolici ano ne někdy

zácpu (méně než 1x/za 3 dny) ano ne někdy

uveďte případné další (jiné) trávicí potíže:

.....

9/ Změnila se v posledním půl roce Vaše váha?

ano zhubnul jsem o ... kg

ano přibral jsem ... kg

ne

10/ Máte v posledním měsíci

zvýšenou slabost

ano ne někdy

snáze se udýcháte

ano ne někdy

pocit bušení srdce

ano ne někdy

zvýšenou únavu

ano ne někdy

Děkujeme

B/ Dotazník č.3: Enteropatie z NSA a využití kapslové endoskopie v její diagnostice u pacientů s osteoartrózou

Část A (vyplní ošetřující lékař).

Odpovědi vyznačte slovy nebo zaškrtnutím

Lékař:

Číslo vyšetření:

1/ Pohlaví: muž
 žena

Rok narození:

2/ Začátek onemocnění v letech věku.

3/ nekuřák kuřák cigaret denně

4/ Terapie:

Nesteroidní antirevmatika v posledních 6 týdnech

preparát spotřeba za týden/tabl

Blokátor protonové pumpy v posledních 6 týdnech ano ne

preparát dávka mg/den

Bisfosfonáty (Fosamax, Alendros...) lx týdně lx denně ne

Jiné léky s vlivem na GIT (analgetika, aspirin aj.) ano ne

preparát dávka mg/den

Léky ovlivňující srážlivost krve (warfarin, lawarin, clexan, fraxiparin) ano ne

preparát dávka

5/ Laboratorní výsledky

Stolice na okultní krvácení pozitivní negativní

Stanovení Ag H.pylori ve stolici pozitivní negativní

Coombsův test přímý: pozitivní negativní

nepřímý: pozitivní negativní

Fe v séru Vazebná kapacita

Hb Htk Ery

MCV Hb ery Retikulocyty

Leuko Trombo..... Ferritin

Albumin Prealbumin FW/.....
CRP

Část B (vyplní pacient).

Odpovědi vyznačte slovy nebo zaškrtnutím

Číslo vyšetření:

1/ Prodělal/a jste v průběhu života

vřed na žaludku ano ne v roce:

vřed na dvanáctníku ano ne v roce:

2/ Prodělal/a jste nebo jste nyní léčen/a pro nějaké jiné onemocnění trávicího ústrojí?

ano ne

(pokud ano, uveďte jaké a kdy)

3/ Prodělal/a jste nějakou břišní operaci?

ano ne

(pokud ano, uveďte jakou a kdy)

4/ Prodělal/a jste nebo jste v současné době léčen/a pro jiné závažné onemocnění (kromě osteoartrózy, případně onemocnění trávicího ústrojí)?

ano ne

(pokud ano, uveďte jaká a kdy)

5/ Užíval/a jste někdy v životě preparát železa pro anémii?

ano ne před lety beru dosud

6/ Měl/a jste někdy v životě trávicí potíže po léčbě na osteoartrózu?

ano ne před lety mám dosud

7/ Musel se nějaký lék pro trávicí těžkosti měnit? Který?

ano ne název léku

8/ Máte v současné době

nechutenství ano ne někdy

nevolnost ano ne někdy

zvracení ano ne někdy

pocity plnosti v nadbříšku ano ne někdy

bolesti nebo tlak břicha ano ne někdy

pokud ano, uveďte, kde a jaký je charakter bolesti:

průjem ano ne někdy

krev ve stolici ano ne někdy

zácpu (méně než 1x/za 3 dny) ano ne někdy

uveďte případné další (jiné) trávicí potíže:

.....

9/ Změnila se v posledním půl roce Vaše váha?

ano zhubnul jsem o ... kg

ano přibral jsem ... kg

ne

10/ Máte v posledním měsíci

zvýšenou slabost ano ne někdy

snáze se udýcháte ano ne někdy

pocit bušení srdce ano ne někdy

zvýšenou únavu ano ne někdy

Děkujeme

C/ Dotazník č.4: Kapslová endoskopie u zdravých dobrovolníků

Část A (vyplní vyšetřující lékař).

Odpovědi vyznačte slovy nebo zaškrtnutím

Lékař:

Číslo vyšetření:

1/ Pohlaví: muž

Rok narození:

žena

2/ nekuřák kuřák cigaret denně

3/ Laboratorní výsledky

Stolice na okultní krvácení pozitivní negativní

Stanovení Ag H.pylori ve stolici pozitivní negativní

Coombsův test přímý: pozitivní negativní

nepřímý: pozitivní negativní

Fe v séru Vazebná kapacita

Hb Htk Ery

MCV Hb ery Retikulocyty

Leuko Trombo..... Ferritin

Albumin Prealbumin FW/.....

CRP

Část B (vyplní pacient).

Odpovědi vyznačte slovy nebo zaškrtnutím

Číslo vyšetření:

1/ Prodělal/a jste v průběhu života

vřed na žaludku ano ne v roce:

vřed na dvanáctníku ano ne v roce:

2/ Prodělal/a jste nějaké jiné onemocnění trávicího ústrojí?

ano ne

(pokud ano, uveďte jaké a kdy)

3/ Prodělal/a jste nějakou břišní operaci?

ano ne

(pokud ano, uveďte jakou a kdy)

4/ Prodělal/a jste jiné závažné onemocnění

ano ne

(pokud ano, uveďte jaká a kdy)

5/ Užíval/a jste někdy v životě preparát železa pro anémii?

ano ne před lety beru dosud

8/ Máte v současné době

nechutenství ano ne někdy

nevolnost ano ne někdy

zvracení ano ne někdy

pocity plnosti v nadbříšku ano ne někdy

bolesti nebo tlak břicha ano ne někdy

pokud ano, uveďte, kde a jaký je charakter bolesti:

průjem ano ne někdy

krev ve stolici ano ne někdy

zácpu (méně než 1x/za 3 dny) ano ne někdy

uveďte případné další (jiné) trávicí potíže:

9/ Změnila se v posledním půl roce Vaše váha?

ano zhubnul jsem o ... kg

ano přibral jsem ... kg

ne

10/ Máte v posledním měsíci

zvýšenou slabost ano ne někdy

snáze se udýcháte ano ne někdy

pocit bušení srdce ano ne někdy

zvýšenou únavu ano ne někdy

Děkujeme

9. Literatura

1. Abrahamian GA, Polhamus CD, Muskat P, Karulf R. Diaphragm-like strictures of the ileum associated with NSAID use: a rare complication. *South Med J* 1998;91:395-7.
2. Achanta KK, Petros JG, Cave DR, Zinny M. Use of intraoperative enteroscopy to diagnose nonsteroidal anti-inflammatory drug injury to the small intestine. *Gastrointest Endosc* 1999;49:544-6.
3. Adler S, Infantolino A, Costamagna G, Leighton L, Herrerias J. Agile Patency System Eliminates Risk of Capsule Retention in Patients with Known Intestinal Strictures Who Undergo Capsule Endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2007;65:AB318-AB318.
4. Allison MC, Howatson AG, Torrance CJ. Gastrointestinal damage associated with the use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1992;327:751-754.
5. Antao B, Bishop J, Shawis R, Thomson M. Clinical application and diagnostic yield of wireless capsule endoscopy in children. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2007;17:364-70.
6. Apostolopoulos P, Liatsos C, Gralnek IM, Giannakouloupoulou E, Alexandrakis G, Kalantzis C, Gabriel P, Kalantzis N. The role of wireless capsule endoscopy in investigating unexplained iron deficiency anemia after negative endoscopic evaluation of the upper and lower gastrointestinal tract. *Endoscopy* 2006;38:1127-32.
7. Appleyard M, Fireman Z, Glukhovskiy A, Jacob H, Shreiver R, Kadiramanathan S, Lavy A, Lewkowicz S, Scapa E, Shofti R, Swain P, Zaretsky A. A randomized trial comparing wireless capsule endoscopy with push enteroscopy for the detection of small-bowel lesions. *Gastroenterology* 2000;119:1431-8.
8. ASGE Technology Status Evaluation Report. Wireless capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2002;56:621-624.
9. Babian M, Nasef S, Soloway G. Gastrointestinal infarction as a manifestation of rheumatoid vasculitis. *Am J Gastroenterol* 1998;93:119-20.
10. Baltoyiannis G, Christodoulos N, Mitsis M, Stephanou D, Ioannou H, Nousias V, Kappas AM. A comparative experimental study of the effects of diclofenac and ketoprofen on the small-bowel mucosa of canines. *Res Exp Med (Berl)* 2001;200:125-35.
11. Bannwarth B, Dorval E, Caekaert A, Barthelemy P. Influence of Helicobacter pylori eradication therapy on the occurrence of gastrointestinal events in patients treated with conventional nonsteroidal antiinflammatory drugs combined with omeprazole. *J Rheumatol* 2002;29:1975-1980.
12. Barrios JM, Lichtenberger LM. Role of biliary phosphatidylcholine in bile acid protection and NSAID injury of the ileal mucosa in rats. *Gastroenterology* 2000;118:1179-86.

13. Baum J. Aspirin: Efficacy and toxicity in rheumatic and other disorders. UpToDate, vol 13. Wellesley, 2005; <http://www.uptodate.com>.
14. Beck WS, Schneider HT, Dietzel K, Nuernberg B, Brune K. Gastrointestinal ulcerations induced by anti-inflammatory drugs in rats. Physicochemical and biochemical factors involved. *Arch Toxicol* 1990;64:210-7.
15. Bidaut-Russel M, Gabriel ES. Adverse gastrointestinal effects of NSAIDs: consequences and costs. *Best Practice and Research Clin Gastroenterol* 2001;15:739-753.
16. Bjarnason I. The effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the small and large intestine. *Skokie: AM Medica Commun* 1994;4-15.
17. Bjarnason I, Hayllar J, Macpherson AJ. Side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the small and large intestine in humans. *Gastroenterology* 1993;104:1832-1847.
18. Bjarnason I, Smethurst P, Fenn C, Geal. Misoprostol reduces indometacin-induced changes in human small intestinal permeability. *Dig Dis Sci* 1989;34:407-411.
19. Bjarnason I, Smethurst P, Price A. Metronidazole reduces intestinal inflammation and blood loss in NSAID induced enteropathy. *Gut* 1992;33:1204-1208.
20. Bjarnason I, Takeuchi K, Simpson R. NSAIDs: the Emperor's new dogma? *Gut* 2003;52:1376-1378.
21. Bjarnason I, Williams P, Smethurst P, Peters TJ, Levi AJ. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs and prostaglandins on the permeability of the human small intestine. *Gut* 1986;27:1292-7.
22. Bjarnason I, Williams P, So A, Zanelli GD, Levi AJ, Gumpel JM, Peters TJ, Ansell B. Intestinal permeability and inflammation in rheumatoid arthritis: effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1984;2:1171-4.
23. Bjarnason I, Zanelli G, Prouse P, Smethurst P, Smith T, Levi S, Gumpel MJ, Levi AJ. Blood and protein loss via small-intestinal inflammation induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1987;2:711-4.
24. Bjarnason I, Zanelli G, Prouse P, Williams P, Gumpel MJ, Levi AJ. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the human small intestine. *Drugs* 1986;32 Suppl 1:35-41.
25. Bjarnason I, Zanelli G, Smith T, Prouse P, Williams P, Smethurst P, Delacey G, Gumpel MJ, Levi AJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced intestinal inflammation in humans. *Gastroenterology* 1987;93:480-9.
26. Bjarnason I, Zanelli G, Smith T, Smethurst P, Price AB, Gumpel MJ, Levi AJ. The pathogenesis and consequence of non steroidal anti-inflammatory drug induced small intestinal inflammation in man. *Scand J Rheumatol Suppl* 1987;64:55-62.

27. Bjorkman D. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal injury. *Am J Med* 1996;101:25S-32S.
28. Bobrzyński A, Konturek PC, Konturek SJ, Plonka M, Bielanski W, Karcz D. *Helicobacter pylori* and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in perforations and bleeding of peptic ulcers. *Med Sci Monit* 2005;11:132-135.
29. Boivin ML, Lochs H, Voderholzer WA. Does passage of a patency capsule indicate small-bowel patency? A prospective clinical trial? *Endoscopy* 2005;37:808-15.
30. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, Day R, Ferraz MB, Hawkey CJ, Hochberg MC, Kvien TK, Schnitzer TJ. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:1520-8, 2 p following 1528.
31. Bresalier RS, Sandler RS, Quan Heal. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005;352:1092 .
32. Brooks PM . Nonsteroidal antiinflammatory drugs. In: Klippel JH, Dieppe PA. *Rheumatology*. 2nd edition. London: Mosby, 1998. 3: 5, 1-6.
33. Bures J, Rejchrt S et al. *Small Bowel Investigation and Atlas of Enteroscopy*. Praha: Grada Publishing, 2001.
34. Bureš J, Rejchrt S, Kopáčová M, Široký M. Účinky nesteroidních antiflogistik na gastrointestinální trakt. *Čas Lék čes* 2002;141:673-679.
35. Burke A, Smyth E, FitzGerald GA. NSAIDS: nonsteroidal antiinflammatory drugs (p 673 687). In: Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11th Ed. New York: McGraw-Hill, 2006.
36. Cabre F, Fernandez F, Zapatero MI, Arano A, Garcia ML, Mauleon D. Intestinal ulcerogenic effect of S(+)-ketoprofen in the rat. *J Clin Pharmacol* 1998;38:27S-32S.
37. Chan FS, Chu KM. Capsule endoscopy for gastrointestinal bleeding of obscure origin. *Asian J Surg* 2008;31:96-9.
38. Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KLeal. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;13926 .
39. Cheifetz AS, Lewis BS. Capsule endoscopy retention: is it a complication? *J Clin Gastroenterol* 2006;40:688-91.
40. Chutkan R, Toubia N. Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the gastrointestinal tract: diagnosis by wireless capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2004;14:67-85.
41. Clarke JO, Giday SA, Magno P, Shin EJ, Buscaglia JM, Jagannath SB, Mullin GE. How good is capsule endoscopy for detection of periampullary lesions? Results of a tertiary-referral center. *Gastrointest Endosc* 2008;68:267-72.

42. Colpaert SA, Liu Z, Ceuppens J. et al. Comparative study on the in vivo efficacy of metronidazole, aztreonam and amoxicillin/clavulanic acid in the indometacin model: evidence for immuno-modulatory properties of metronidazole. *Gastroenterology* 2001;118(suppl2):A572.
43. Coruzzi G , Venturi N, Spaggiari N. Gastrointestinal safety of novel nonsteroidal antiinflammatory drugs:selective COX2 inhibitors and beyond. *Acta Biomed* 2007;78:96-110.
44. Dai N, Gubler C, Hengstler P, Meyenberger Ch, Bauerfind P. Improved capsule endoscopy after bowel preparation. *Gastrointest Endoscopy* 2005;61:28-31.
45. Davies GR, Wilkie ME, Rampton DS. Effects of metronidazole and misoprostol on i indometacin-induced changes in intestinal permeability. *Dig Dis Sci* 1993;38:417-425.
46. Davies NM, Jamali F. Pharmacological protection of NSAID-induced intestinal permeability in the rat: effect of tempo and metronidazole as potential free radical scavengers. *Hum Exp Toxicol* 1997;16:345-349.
47. Davies NM, Roseth AG, Appleyard CB, McKnight W, Del Soldato P, Calignano A, Cirino G, Wallace JL. NO-naproxen vs. naproxen: ulcerogenic, analgesic and anti-inflammatory effects. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:69-79.
48. Davies NM, Saleh JY, Skjodt NM. Detection and prevention of NSAID-induced enteropathy. *J Pharm Pharm Sci* 2000;3:137-55.
49. Davis SS, Illum L, Hinchcliffe M. Gastrointestinal transit of dosage forms in the pig. *J Pharm Pharmacol* 2001;53:33-9.
50. de Brum-Fernandes JA, Lucena-Fernandes MF, Calvo IF, Rodrigues CJ, de Souza AE. Small bowel necrosis: a rare, life threatening complication of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1988;15:1313-5.
51. de Franchis R, Rondonotti E, Abbiati C, et al. Small bowel malignancy. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2004;14:139-148.
52. de la Lastra CA, Nieto A, Motilva V, Martin MJ, Herrerias JM, Cabre F, Mauleon D. Intestinal toxicity of ketoprofen-trometamol vs its enantiomers in rat. Role of oxidative stress. *Inflamm Res* 2000;49:627-32.
53. Delvaux M, Ben Soussan E, Laurent V, Lerebours E, Gay G. Clinical evaluation of the use of the M2A patency capsule system before a capsule endoscopy procedure, in patients with known or suspected intestinal stenosis. *Endoscopy* 2005;37:801-7.
54. Dequeker J, Hawkey C, Kahan A, Steinbruck K, Alegre C, Baumelou E, Begaud B, Isomaki H, Littlejohn G, Mau J, Papazoglou S. Improvement in gastrointestinal tolerability of the selective cyclooxygenase (COX)-2 inhibitor, meloxicam, compared with piroxicam: results of the Safety and Efficacy Large-scale Evaluation of COX-inhibiting Therapies (SELECT) trial in osteoarthritis. *Br J Rheumatol* 1998;37:946-51.

55. Dial EJ, Dohrman AJ, Romero JJeal. Recombinant human lactoferrin prevents NSAID-induced intestinal bleeding in rodents. *J Pharm Pharmacol* 2005;57:93-99.
56. Douthwaite A, Lintott CA. Gastroscopic observations of the effect of aspirin and certain other substances on the stomach. *Lancet*. 1938;2:1222–5. *Lancet* 1938;2:1222-1225.
57. Dítě P, Seifert B, Lukáš K, Bureš J, Hep A, Jirásek V, Charvátová E, Vojtišková J, Koudelka T. Prevence a léčba gastropatie znesteroidních antirevmatik (antiflogistik). Doporučený diagnostický a léčebný postup. *Čes Slov Gastroenterol Hepatol* 2004;58:148-150.
58. Ersoy O, Akin E, Ugras S, Buyukasik S, Selvi E, Guney G. Capsule Endoscopy Findings in Celiac Disease. *Dig Dis Sci* 2008; 54: 825-9
59. Feldman RE. NSAIDs (including aspirin): Pathogenesis of gastroduodenal toxicity. Primary prevention of gastroduodenal toxicity. *UpToDate*, vol 15.2. Wellesley, 2007; www.uptodate.com
60. Fiorucci S, Distrutti E, Cirino G, Wallace JL. The emerging roles of hydrogen sulfide in the gastrointestinal tract and liver. *Gastroenterology* 2006;131:259-71.
61. Fireman Z, Friedman S. Diagnostic yield of capsule endoscopy in obscure gastrointestinal bleeding. *Digestion* 2004;70:201-6.
62. Fireman Z , Mahajna E, Fish L. Effect of erythromycin on gastric and small bowel time of video capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2003;57:AB162.
63. Fitzgerald GA. COX-2 and beyond: Approaches to prostaglandin inhibition in human disease. *Nat Rev Drug Discov* 2003;2:879-890.
64. Ford J, Houston JB. Concentration-response relationships for three nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the rat intestine. *Hum Exp Toxicol* 1995;14:573-9.
65. Fortun PJ, Hawkey CJ. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the small intestine. *Curr Opin Gastroenterol* 2005;21:169-75.
66. Fujimori S, Seo T, Gudis K, Ehara A, Kobayashi T, Mitsui K, Yonezawa M, Tanaka S, Tatsuguchi A, Sakamoto C. Prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced small-intestinal injury by prostaglandin: a pilot randomized controlled trial evaluated by capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2009;69:1339-46.
67. Garcia Rodriguez LA, Jick H. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994;769-772.
68. Goldstein JL, Eisen GM, Burke TA, Pena BM, Lefkowitz J, Geis GS. Dyspepsia tolerability from the patients' perspective: a comparison of celecoxib with diclofenac. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:819-27.

69. Goldstein JL, Eisen GM, Lewis B, Gralnek IM, Aisenberg J, Bhadra P, Berger MF. Small bowel mucosal injury is reduced in healthy subjects treated with celecoxib compared with ibuprofen plus omeprazole, as assessed by video capsule endoscopy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:1211-22.
70. Goldstein JL, Eisen GM, Lewis B, Gralnek IM, Zlotnick S, Fort JG. Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:133-41.
71. Gong F, Swain CP, Mills TN. An endorobot for gastrointestinal endoscopy. *Gut* 1994;35:S52.
72. Gookin JL, Galanko JA, Blikslager AT, Argenzio RA. PG-mediated closure of paracellular pathway and not restitution is the primary determinant of barrier recovery in acutely injured porcine ileum. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003;285:G967-79.
73. Gotteland M, Cruchet S, Verbeke S. Effect of *Lactobacillus* ingestion on the gastrointestinal mucosal barrier alterations induced by indometacin in humans. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:11-17.
74. Graepler F, Wolter M, Vonthein R, Gregor M. Accuracy of the size estimation in wireless capsule endoscopy: calibrating the M2A PillCam (with video). *Gastrointest Endosc* 2008;67:924-31.
75. Graham DY, Opekun AR, Willingham FF, Qureshi WA. Visible small-intestinal mucosal injury in chronic NSAID users. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:55-9.
76. Griffin MR, Piper JM, Daugherty JR, Snowden M, Ray WA. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and increased risk for peptic ulcer disease in elderly persons. *Ann Intern Med* 1991;114:257-263.
77. Hagiwara M, Kataoka K, Arimochi H, Kuwahara T, Ohnishi Y. Role of unbalanced growth of gram-negative bacteria in ileal ulcer formation in rats treated with a nonsteroidal anti-inflammatory drug. *J Med Invest* 2004;51:43-51.
78. Hallas J, Lauritsen J, Villadsen HD, Gram LF. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and upper gastrointestinal bleeding, identifying highrisk groups by excess risk estimates. *Scand J Gastroenterol* 1995;30:438-444.
79. Hart FD, Huskisson EC. Non-steroidal anti-inflammatory drugs. Current status and rational therapeutic use. *Drugs* 1984;27:232-55.
80. Hartmann D, Schmidt H, Bolz G, Schilling D, Kinzel F, Eickhoff A, Huschner W, Moller K, Jakobs R, Reitzig P, Weickert U, Gellert K, Schultz H, Guenther K, Hollerbuhl H, Schoenleben K, Schulz HJ, Riemann JF. A prospective two-center study comparing wireless capsule endoscopy with intraoperative enteroscopy in patients with obscure GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 2005;61:826-32.

81. Hawkey C, Kahan A, Steinbruck K, Alegre C, Baumelou E, Begaud B, Dequeker J, Isomaki H, Littlejohn G, Mau J, Papazoglou S. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. International MELISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment. *Br J Rheumatol* 1998;37:937-45.
82. Hawkey C, Laine L, Simon T, Beaulieu A, Maldonado-Cocco J, Acevedo E, Shahane A, Quan H, Bolognese J, Mortensen E. Comparison of the effect of rofekoxib (a cyclooxygenase 2 inhibitor), ibuprofen, and placebo on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The Rofekoxib Osteoarthritis Endoscopy Multinational Study Group. *Arthritis Rheum* 2000;43:370-7.
83. Hawkey CJ. Gastrointestinal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs. In: Vane JR, Motting MR. Therapeutic roles of selective COX-2 inhibitors. London: Wiliam Harvey Press, 1991.
84. Hawkey CJ. NSAIDs, koxibs, and the intestine. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006;47 Suppl 1:S72-5.
85. Hawkey CJ , Ell C, Simon Beal. Less small-bowel injury with lumirakoxib compared with naproxen plus omeprazole. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;536.
86. Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepanski L, Walker DG, Barkun A, Swannell AJ, Yeomans ND. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group. *N Engl J Med* 1998;338:727-34.
87. Hayashi Y, Yamamoto H, Taguchi H, Sunada K, Miyata T, Yano T, Arashiro M, Sugano K. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced small-bowel lesions identified by double-balloon endoscopy: endoscopic features of the lesions and endoscopic treatments for diaphragm disease. *J Gastroenterol* 2009;44 Suppl 19:57-63.
88. Hayllar J, Smith T, Macpherson A et al. Nonsteroidal antiinflammatory drug-induced small intestinal inflammation and blood loss. Effects of sulfasalazine and other disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Rheum* 1994;37:1146-1150.
89. Herrerias JM, Leighton JA, Costamagna G, Infantolino A, Eliakim R, Fischer D, Rubin DT, Manten HD, Scapa E, Morgan DR, Bergwerk AJ, Koslowsky B, Adler SN. Agile patency system eliminates risk of capsule retention in patients with known intestinal strictures who undergo capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2008;67:902-9.
90. Ho KK, Joyce AM. Complications of capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2007;17:169-78.
91. Hochain P , Berkelmans I, Czernichow Peal. Which patients taking non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs bleed? A case-control study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995;7:419-426.

92. Honda K, Matsumoto T, Kuroki Feal. Protective effect of lactosucrose on intracolonic indometacin-induced small-intestinal ulcers in rats. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:264-269.
93. Hotz-Behofsits CM, Walley MJM, Simpson J, Bjarnason IT. COX-1, COX-2 and the topical effect in NSAID-induced enteropathy. *Inflammopharmacology* 2003;11:363-270.
94. Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet* 2002;359:22.
95. Iddan G, Meron G, Glukhovsky A, Swain P. Wireless capsule endoscopy. *Nature* 2000;405:417.
96. Inada S. Secondary amyloidosis in patients with rheumatoid arthritis. *Intern Med* 2002;41:335-6.
97. Jenkins D . Colorectal biopsy reporting a clinician-friendly approach: the developmant of guidelines for the initial biopsy diagnosis of chronic idiopathic inflammatory bowel disease. In: Tytgat GNJ , Bartelsman JFWM, Van Deventer SJH. *Inflammatory bowel diseases*. Dordrecht: Kluwer Academic, 1995.
98. Jenkins RT, Rooney PJ, Hunt RH. Increased bowel permeability to ⁵¹Cr-EDTA in controls caused by Naproxen is not prevented by cytoprotection. *Arth Rheum* 1998;31(Suppl 1):R11.
99. Kamil R, Geier MS, Butler RNeal. *Lactobacillus rhamnosus* GG exacerbates intestinal ulceration in a model of indometacin-induced enteropathy. *Dig Dis Sci* 2007;52:1247-1252.
100. Kararli TT. Comparison of the gastrointestinal anatomy, physiology, and biochemistry of humans and commonly used laboratory animals. *Biopharm Drug Dispo* 1995;16:351-80.
101. Katori M, Majima M. Cyclooxygenase-2: its rich diversity of roles and possible application of its selective inhibitors. *Inflamm Res* 2000;49:367-392.
102. Kelly ME, McMahon LE, Jaroszewski DE, Yousfi MM, De Petris G, Swain JM. Small-bowel diaphragm disease: seven surgical cases. *Arch Surg* 2005;140:1162-6.
103. Kessler WF, Shires GT 3rd, Fahey TJ Surgical complications of nonsteroidal antiinflammatory drug-induced small bowel ulceration. *JAmColl Surg* 1997;185:250-4.
104. Khazaenia T, Jamali F. Evaluation of gastrointestinal toxicity of ibuprofen using s surrogate markers in rats: effect of formulation and route of administration. *Clin Exp Rheumatol* 2000;18:187-92.
105. Kita H, Yamamoto H. Double-balloon endoscopy for the diagnosis and treatment of small intestinal disease. *Best Pract Res Clin Gastroent* 2006;20:179-194.

106. Koga H, Aoyagi K, Matsumoto T, Iida M, Fujishima M. Experimental enteropathy in athymic and euthymic rats: synergistic role of lipopolysaccharide and indometacin. *Am J Physiol* 1999;276:G576-82.
107. Konturek SJ, Bielanski W, Plonka M, Pawlik T, Pepera J, Konturek PC, Czarnecki J, Penar A, Jedrychowski W. *Helicobacter pylori*, non-steroidal anti-inflammatory drugs and smoking in risk pattern of gastroduodenal ulcers. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:923-930.
108. Kopáčová M, Tachecí I, Květina J, Bureš J, Kuneš M, Špelda S, Tyčová V, Svoboda Z, Rejchrt S. Wireless video capsule enteroscopy in preclinical studies: methodical design of its applicability in experimental pigs. *Dig Dis Sci* 2010;55:626-30.
109. Kopáčová M, Bureš J, Vykouřil, Hladík P, Šimkovič D, Jon B, Ferko A, Tachecí I, Rejchrt S. Intraoperative enteroscopy Ten years experience at a single tertiary center. *Surg Endosc* 2007;7: 1111-1116.
110. Kovacs TO, Jensen DM. Recent advances in the endoscopic diagnosis and therapy of upper gastrointestinal, small intestinal, and colonic bleeding. *Med Clin North Am* 2002;86:1319-56.
111. Kuroda M, Yoshida N, Ichikawa H, Takagi T, Okuda T, Naito Y, Okanoue T, Yoshikawa T. Lansoprazole, a proton pump inhibitor, reduces the severity of indometacin-induced rat enteritis. *Int J Mol Med* 2006;17:89-93.
112. Ladas SD, Triantafyllou K, Spada C, Riccioni ME, Rey JF, Niv Y, Delvaux M, de Franchis R, Costamagna G. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE): recommendations (2009) on clinical use of video capsule endoscopy to investigate small-bowel, esophageal and colonic diseases. *Endoscopy* 2010;42:220-7.
113. Lai LH, Wong GL, Chow DK, Lau JY, Sung JJ, Leung WK. Long-term follow-up of patients with obscure gastrointestinal bleeding after negative capsule endoscopy. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1224-8.
114. Laine L, Connors LG, Reicin A, Hawkey CJ, Burgos-Vargas R, Schnitzer TJ, Yu Q, Bombardier C. Serious lower gastrointestinal clinical events with nonselective NSAID or COX-2 use. *Gastroenterology* 2003;124:288-292.
115. Laine L, Harper S, Simon T, Bath R, Johanson J, Schwartz H, Stern S, Quan H, Bolognese J. A randomized trial comparing the effect of rofecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, with that of ibuprofen on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis. Rofecoxib Osteoarthritis Endoscopy Study Group. *Gastroenterology* 1999;117:776-83.
116. Lanas A, Scarpignato C. Microbial flora in NSAID-induced intestinal damage: a role for antibiotics? *Digestion* 2006;73(Suppl 1):13650.
117. Lang J, Price AB, Levi AJ, Burke M, Gumpel JM, Bjarnason I. Diaphragm disease: pathology of disease of the small intestine induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Clin Pathol* 1988;41:516-26.

118. Langman MJ, Morgan L, Worrall A. Use of antinflammatory drugs by patients admitted with small or large bowel perforations and haemorrhage. *Br Med J* 1985;290:347-349.
119. Langman MJ, WJW, Peal. Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994;1075-1078.
120. Leite AZA, Sipahi AM, Damião AOMC, Coelho AMM, Garcez AT, Machado MCC, Buchpiguel CA, Lopasso FP, Lordello ML, Agostinho CLO, Laudanna AA. Protective effect of metronidazole on uncoupling NSAID: a new mechanism mitochondrial oxidative phosphorylation induced by NSAID: a new mechanism. *Gut* 2001;48:163-167.
121. Lewis BS. Small-intestinal bleeding. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1994;23:67-91.
122. Lewis BS, Eisen G, Friedman S. A Pooled Analysis to Evaluate Results of Capsule Endoscopy Trials. *Endoscopy* 2005;37:960-965.
123. Li F, Gurudu SR, De Petris G, Sharma VK, Shiff AD, Heigh RI, Fleischer DE, Post J, Erickson P, Leighton JA. Retention of the capsule endoscope: a single-center experience of 1000 capsule endoscopy procedures. *Gastrointest Endosc* 2008;68:174-80.
124. Longstreth GF. Epidemiology of hospitalization for acute upper gastrointestinal hemorrhage: a population based study. *Am J Gastroenterol* 1995;90:206-10.
125. Madisch A, Schimming W, Kinzel F, Schneider R, Aust D, Ockert DM, Laniado M, Ehninger G, Miehle S. Locally advanced small-bowel adenocarcinoma missed primarily by capsule endoscopy but diagnosed by push enteroscopy. *Endoscopy* 2003;35:861-4.
126. Magdeburg R, Riester T, Hummel F, Lohr M, Post S, Sturm J. Ileus secondary to wireless capsule enteroscopy. *Int J Colorectal Dis* 2006;21:610-3.
127. Maiden L. Capsule endoscopic diagnosis of nonsteroidal antiinflammatory drug-induced enteropathy. *J Gastroenterol* 2009;44 Suppl 19:64-71.
128. Maiden L, Thjodleifsson B, Seigal A, Bjarnason II, Scott D, Birgisson S, Bjarnason I. Long-term effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 selective agents on the small bowel: a cross-sectional capsule enteroscopy study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1040-5.
129. Maiden L, Thjodleifsson B, Theodors A, Gonzalez J, Bjarnason I. A quantitative analysis of NSAID-induced small bowel pathology by capsule enteroscopy. *Gastroenterology* 2005;128:1172-8.
130. Matsumoto T, Kudo T, Esaki M, Yano T, Yamamoto H, Sakamoto C, Goto H, Nakase H, Tanaka S, Matsui T, Sugano K, Iida M. Prevalence of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy determined by double-balloon endoscopy: a Japanese multicenter study. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:490-6.

131. Matuchansky C. Mucosal atrophy extent and clinical correlation in celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1061; author reply 1061.
132. Mehdizadeh S, Ross AS, Leighton J, Kamal A, Chen A, Schembre D, Binmoeller K, Kozarek R, Waxman I, Gerson L, Jones B, Semrad C, Lo SK. Double Balloon Enteroscopy (DBE) Compared to Capsule Endoscopy (CE) Among Patients with Obscure Gastrointestinal Bleeding (OGIB): A Multicenter U.S. Experience. *Gastrointest Endosc* 2006;63:AB90.
133. Morris AJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drug enteropathy. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1999;9:125-33.
134. Morris AJ, McKenzie JF. Small bowel enteroscopy and NSAID ulcerations. *Lancet* 1991;337:1550.
135. Morris AJ, McKenzie JF. Small bowel enteroscopy in undiagnosed gastrointestinal blood loss. *Gut* 1992;33:887-889.
136. Morris AJ, Mokhashi M, Straiton M, Murray L, Mackenzie JF. Push enteroscopy and heater probe therapy for small bowel bleeding. *Gastrointest Endosc* 1996;44:394-7.
137. Nagaraj HS, Sandhu AS, Cook LN, Buchino JJ, Groff DB. Gastrointestinal perforation following indometacin therapy in very low birth weight infants. *J Pediatr Surg* 1981;16:1003-7.
138. Niv Y. Efficiency of bowel preparation for capsule endoscopy examination: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2008;14:1313-7.
139. Niwa Y, Nakamura M, Ohmiya N, Maeda O, Ando T, Itoh A, Hirooka Y, Goto H. Efficacy of rebamipide for diclofenac-induced small-intestinal mucosal injuries in healthy subjects: a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled, cross-over study. *J Gastroenterol* 2008;43:270-6.
140. Ofman JJ, Maclean CH, Straus WL, Morton SC, Berger ML, Roth EA, Shekelle PG. Meta-analysis of dyspepsia and nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum* 2003;49:508-18.
141. Ohno R, Yokota A, Tanaka A, Takeuchi K. Induction of small intestinal damage in rats following combined treatment with cyclooxygenase-2 and nitric-oxide synthase inhibitors. *J Pharmacol Exp Ther* 2004;310:821-7.
142. Parker B, Chattopadhyay C. A case of rheumatoid vasculitis involving the gastrointestinal tract in early disease. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1737-8.
143. Pavelka K. Gastropatie po aplikaci nesteroidních antirevmatik. *Čes Revmatol* 1993;1:22-31.
144. Pennazio M. Capsule endoscopy: Where are we after 6 years of clinical use? *Dig Liver Dis* 2006;38:867-78.

145. Pennazio M, Santucci R, Rondonotti E, Abbiati C, Beccari G, Rossini FP, De Franchis R. Outcome of patients with obscure gastrointestinal bleeding after capsule endoscopy: report of 100 consecutive cases. *Gastroenterology* 2004;126:643-53.
146. Petersen P, Christiansen P, Jensen P. Mesenterial rheumatoid arteritis. A case of ischemic necrosis of the small intestine. *Ugeskr Laeger* 1983;145:1689-90.
147. Picazo-Yeste J, Gonzalez-Carro P, Moreno-Sanz C, Seoane-Gonzalez J. Intestinal perforation secondary to impaction of a retained endoscopic capsule. *Cir Esp* 2006;79:316-8.
148. Postgate A, Tekkis P, Fitzpatrick A, Bassett P, Fraser C. The impact of experience on polyp detection and sizing accuracy at capsule endoscopy: implications for training from an animal model study. *Endoscopy* 2008;40:496-501.
149. Rainsford KD, Stetsko PI, Sirko SP, Debski S. Gastrointestinal mucosal injury following repeated daily oral administration of conventional formulations of indometacin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs to pigs: a model for human gastrointestinal disease. *J Pharm Pharmacol* 2003;55:661-8.
150. Rejchrt S, Kopáčová M, Tachecí I, Bureš J. Retrieval of retained wireless capsule endoscope from the ileum by means of push-and-pull enteroscopy using the double-balloon technique (double-balloon enteroscopy) in a patient with Crohn's disease. *Folia Gastroenterol Hepatol* 2006;4:33-37.
151. Rejchrt S, Koupil I, Kopáčová M, Voříšek V, Seifert B, Pozler O, Živný P, Douda T, Palička V, Holčík J, Bureš J. Prevalence and sociodemographic determinants of uninvestigated dyspepsia in the Czech Republic. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008;20:898-905.
152. Rey JF, Gay G, Kruse A, Lambert R. European Society of Gastrointestinal Endoscopy guideline for video capsule endoscopy. *Endoscopy* 2004;36:656-8.
153. Rey JF, Ladas S, Alhassani A, Kuznetsov K. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE). Video capsule endoscopy: update to guidelines (May 2006). *Endoscopy* 2006;38:1047-53.
154. Riddell R. Pathology of idiopathic inflammatory bowel disease. In: Kirsner J.B. (ed). *Inflammatory bowel disease*. Philadelphia: Saunders, 2000. 427-453.
155. Rokkas T, Papaxoinis K, Triantafyllou K, Pistiolas D, Ladas SD. Does purgative preparation influence the diagnostic yield of small bowel video capsule endoscopy?: A meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2009;104:219-27.
156. Rondonotti E, Pennazio M, Toth E, Menchen P, Riccioni M.E., De Palma G.D., Scotto F, De Looze D, Pachofsky T, Tacheci I, Havelund T, Couto G, Trifan A, Kofokotsios A, Cannizzaro R, Perez-Quadrado E, de Franchis R. Small-bowel neoplasms in patients undergoing videocapsule endoscopy: a multicenter European study. *Endoscopy* 2008;40:488-495.
157. Roth SH. Misoprostol in the prevention of NSAID-induced gastric ulcer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *J Rheumatol Suppl* 1990;20:20-4.

158. Rybár I. *Gastropatia vyvolaná nesteroidovými antireumatikami*. Martin: Osveta, 1997.
159. Rybár I, Masaryk P, Matejická F, Kopecký S, Rovenský J. Nonsteroidal antiinflammatory drug-induced mucosal lesions of the upper gastrointestinal tract and their relationship to *Helicobacter pylori*. *Int J Clin Pharmacol Res* 2001;21:125.
160. Sandberg-Gertzen H, Kjellander J, Sundberg-Gilla Beal. In vitro effects of sulphasalazine, azodisal sodium, and their metabolites on *Clostridium difficile* and some other faecal bacteria. *Scand J Gastroenterol* 1985; 20:607-612.
161. Satoh H. Role of Dietary Fiber in Formation and Prevention of Small Intestinal Ulcers Induced by Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug. *Curr Pharm Des* 2010; 16: 1209-13
162. Scarpignato C, Pelosini I. Rifaximin, a poorly absorbed antibiotic: pharmacology and clinical potential. *Chemotherapy* 2005;51(Suppl 1):3666.
163. Sears DM, Avots-Avotins A, Culp K, Gavin MW. Frequency and clinical outcome of capsule retention during capsule endoscopy for GI bleeding of obscure origin. *Gastrointest Endosc* 2004;60:822-7.
164. Segal R, Baumoehl Y, Elkayam O, Levartovsky D, Litinsky I, Paran D, Wigler I, Habot B, Leibovitz A, Sela BA, Caspi D. Anemia, serum vitamin B12, and folic acid in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 2004;24:14-9.
165. Seifert B, Mucha C, Laňková J, Vojtíšková J et al. *Praktické lékařství*. Praha: Karolinum, 2004.
166. Selby W. Complete small-bowel transit in patients undergoing capsule endoscopy: determining factors and improvement with metoclopramide. *Gastrointest Endosc* 2005;61:80-5.
167. Sidhu R, Sanders DS, McAlindon ME, Kapur K. Capsule endoscopy for the evaluation of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy: United Kingdom pilot data. *Gastrointest Endosc* 2006;64:1035.
168. Sigthorsson G, Jacob M, Wrigglesworth J, Somasundaram S, Tavares I, Foster R, Roseth A, Rafi S, Mahmud T, Simpson R, Bjarnason I. Comparison of indometacin and nimesulide, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, on key pathophysiologic steps in the pathogenesis of nonsteroidal anti-inflammatory drug enteropathy in the rat. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:728-35.
169. Sigthorsson G, Simpson RJ, Walley Meal. COX-1 and 2, intestinal integrity and pathogenesis of NSAID-enteropathy in mice. *Gastroenterology* 2002; 122:1913-1923.

170. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, Makuch R, Eisen G, Agrawal NM, Stenson WF, Burr AM, Zhao WW, Kent JD, Lefkowitz JB, Verburg KM, Geis GS. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *J Am Med Assoc* 2000;284:1247-1255.
171. Simon LS. NSAID: overview of adverse effects. UpToDate vol 15.2. Wellesley, 2007; <http://www.uptodate.com>.
172. Simon LS, Weaver AL, Graham DY, Kivitz AJ, Lipsky PE, Hubbard RC, Isakson PC, Verburg KM, Yu SS, Zhao WW, Geis GS. Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 1999;282:1921-8.
173. Singh G. Recent considerations in nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Am J Med* 1998;105:31S-38S.
174. Singh G. Gastrointestinal complications of prescription and over-the-counter nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a view from the ARAMIS database. *Arthritis, Rheumatism, and Aging Medical Information System. Am J Ther* 2000;7:121.
175. Singh G, Ramey DR, Morfeld D, Shi H, Hatoum HT, Fries JF. Gastrointestinal tract complications of nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment in rheumatoid arthritis: a prospective observational cohort study. *Arch Intern Med* 1996 1996;156:1530-1536.
176. Smale S, Tibble J, Sigthorsson G, Bjarnason I. Epidemiology and differential diagnosis of NSAID-induced injury to the mucosa of the small intestine. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001;15:723-38.
177. Smecuol E, Bai JC, Sugai E, Vazquez H, Niveloni S, Pedreira S, Maurino E, Meddings J. Acute gastrointestinal permeability responses to different non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gut* 2001;49:650-5.
178. Solem CA, Loftus EV Jr, Fletcher JG, Baron TH, Gostout CJ, Petersen BT, Tremaine WJ, Egan LJ, Faubion WA, Schroeder KW, Pardi DS, Hanson KA, Jewell DA, Barlow JM, Fidler JL, Huprich JE, Johnson CD, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. Small-bowel imaging in Crohn's disease: a prospective, blinded, 4-way comparison trial. *Gastrointest Endosc* 2008;68:255-66.
179. Solomon DH. NSAIDs: Mechanism of action . UpToDate, vol 13. Wellesley, 2005; <http://www.uptodate.com>
180. Somasundaram S, Sigthorsson G, Simpson RJ, Watts J, Jacob M, Tavares IA, Rafi S, Roseth A, Foster R, Price AB, Wrigglesworth JM, Bjarnason I. Uncoupling of intestinal mitochondrial oxidative phosphorylation and inhibition of cyclooxygenase are required for the development of NSAID-enteropathy in the rat. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:639-650.

181. Spada C, Spera G, Riccioni M, Biancone L, Petruzzello L, Tringali A, Familiari P, Marchese M, Onder G, Mutignani M, Perri V, Petruzzello C, Pallone F, Costamagna G. A novel diagnostic tool for detecting functional patency of the small bowel: the Given patency capsule. *Endoscopy* 2005;37:793-800.
182. Sturges HF, Krone CL. Ulceration and stricture of the jejunum in a patient on long-term indometacin therapy. *Am J Gastroenterol* 1973;59:162-169.
183. Tacheci I, Drastich P, Suchánek Š, Lata J, Dědek P, Rejchrt S, Kopáčová M, Pozler O, Bureš J. Kapslová endoskopie - standard endoskopického vyšetření tenkého střeva. *Čes Slov Gastroent Hepatol* 2007;61:269-275.
184. Tacheci I, Květina J, Bureš J, Osterreicher J, Kuneš M, Pejchal J, Rejchrt S, Špelda S, Kopáčová M. Wireless Capsule Endoscopy in Enteropathy Induced by Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in Pigs. *Dig Dis Sci* 2009. Epub. PMID 20013311
185. Tacheci I, Rejchrt S, Drastich P, Lata J, Stehlík J, Novotný A, Špičák J, Dítě P, Zavoral M, Lukáš M, Bureš J. Capsule endoscopy - initial experience in the Czech Republic: A retrospective multi - centre study. *Acta Endoscopica* 2005;35:329-338.
186. Tacheci I a kolektiv. Kapslová endoskopie. Hradec Králové: NucleusHK, 2008.
187. Tacheci I, Ryška A, Rejchrt S, Kopáčová M, Hořava V, Bureš J. Spontaneous disintegration of retained video capsule in a patient with cryptogenic multifocal ulcerous stenosing enteritis: report of a rare complication. *Endoscopy* 2007; 40, Suppl 2: E104-105
188. Tada S, Lida M, Yato T, Okada M, Fujishima M. Endoscopic features in amyloidosis of the small intestine: clinical and morphologic differences between chemical types of amyloid protein. *Gastrointest Endosc* 1994;40:45-50.
189. Takeuchi K, Kuroda Y. Rheumatoid vasculitis with multiple intestinal ulcerations: report of a case. *Ryumachi* 2000;40:639-43.
190. Takeuchi K, Miyazawa T, Tanaka A, Kato S, Kunikata T. Pathogenic importance of intestinal hypermotility in NSAID-induced small intestinal damage in rats. *Digestion* 2002;66:30-41.
191. Takeuchi K, Tanaka A, Kato S, Amagase K, Satoh H. Roles of COX inhibition in pathogenesis of NSAID-induced small intestinal damage. *Clin Chim Acta* 2010;411:459-66.
192. Tikiz C, Utuk O, Bayturan O, Bayindir P, Ekmekci C, Tikiz H. Selective COX-2 inhibition with different doses of rofecoxib does not impair endothelial function in patients with coronary artery disease. *Acta Med Okayama* 2005;59:11-7.
193. Tillack C, Seiderer J, Brand S, Goke B, Reiser MF, Schaefer C, Diepolder H, Ochsenkuhn T, Herrmann KA. Correlation of magnetic resonance enteroclysis (MRE) and wireless capsule endoscopy (CE) in the diagnosis of small bowel lesions in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:1219-28.

194. Title LM, Giddens K, McInerney MM, McQueen MJ, Nassar BA. Effect of cyclooxygenase-2 inhibition with rofecoxib on endothelial dysfunction and inflammatory markers in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1747-53.
195. Tomai MA, Richard L, Miller R, Leal. Immune response modifiers: Imiquimod and future drugs for modulating the immune response. *Drug Discov Today: Ther Strategies* 2006;3:342-352.
196. Triester SL, Leighton JA, Leontiadis GI, Gurudu SR, Fleischer DE, Hara AK, Heigh RI, Shiff AD, Sharma VK. A meta-analysis of the yield of capsule endoscopy compared to other diagnostic modalities in patients with non-stricturing small bowel Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101:954-64.
197. Velayos B, Herreros de Tejada A, Fernandez L, Aller R, Almaraz A, Del Olmo L, de la Calle F, Arranz T, Gonzalez JM. Upper gastrointestinal findings detected by capsule endoscopy in obscure gastrointestinal bleeding. *Rev Esp Enferm Dig* 2009;101:11-9.
198. Viazis N, Sgouros S, Papaxoinis K, Vlachogiannakos J, Bergele C, Sklavos P, Panani A, Avgerinos A. Bowel preparation increases the diagnostic yield of capsule endoscopy: a prospective, randomized, controlled study. *Gastrointest Endosc* 2004;60:534-8.
199. Voderholzer WA, Beinhold J, Rogalla P, Murrer S, Schachschal G, Lochs H, Ortner MA. Small bowel involvement in Crohn's disease: a prospective comparison of wireless capsule endoscopy and computed tomography enteroclysis. *Gut* 2005;54:369-73.
200. Vollertsen RS, Conn DL. Vasculitis associated with rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1990;16:445-61.
201. Watanabe T, Higuchi K, Kobata A. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced small intestinal damage is Toll-like receptor 4 dependent. *Gut* 2008;57:181-187.
202. Whittle BJR, Laszlo F, Evans SM. Induction of nitric oxide synthase and microvascular injury in the rat jejunum provoked by indometacin. *Br J Pharmacol* 1995;116:2286-2290.
203. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999;340:1888-99.
204. Yamada T, Deitch E, Specian RD. Mechanisms of acute and chronic intestinal inflammation induced by indometacin. *Inflammation* 1993;17:641-662.
205. Yousfi MM, De Petris G, Leighton JA, Sharma VK, Pockaj BA, Jaroszewski DE, Heigh RI, Ramzan NN, Fleischer DE. Diaphragm disease after use of nonsteroidal anti-inflammatory agents: first report of diagnosis with capsule endoscopy. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:686-91.
206. Zalev AH, Gardiner GW, Warren RE. NSAID injury to the small intestine. *Abdom Imaging* 1998;23:40-4.

207. Zhou Y, Dial EJ, Doyen R, Lichtenberger LM. Effect of indometacin on bile acid-phospholipid interactions: implication for small intestinal injury induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010. ;298(5):G722-31.