

RADIAČNÍ ENTERITIDA – II. část

¹ MUDr. Daniel DRIÁK, ² mjr. doc. MUDr. Jan ÖSTERREICHER, Ph.D.

¹ Gynekologicko-porodnická klinika 1. lékařské fakulty UK a Fakultní nemocnice Na Bulovce, Praha

² Univerzita obrany, katedra radiobiologie Fakulty vojenského zdravotnictví v Hradci Králové

Souhrn

Radiační enteritida je zcela letální klinicko-patologickou jednotka. Článek sumarizuje klinický obraz, diagnostiku nemoci a přehled symptomatických způsobů léčby. Kauzální léčba není známa. V experimentu se kauzální léčba opírá o nové poznatky patogenese onemocnění. Zahrnuje antioxidační látky, antiinflatorní prostředky, protilátky blokující adhezivní molekuly a inhibitory transkripčních faktorů.

Klíčová slova: Radiační enteritida; Léčba.

Radiation-Induced Enteritis – Part II

Summary

Radiation-induced enteritis is an absolutely lethal clinical-pathological unit. This article summarizes the clinical picture, diagnostics of this disease and a review of symptomatic methods of its therapy. Its causal therapy is unknown. Experimental causal therapy is based on the new knowledge of disease patogenesis. It involves antioxidants, antiinflammatory remedies and antibodies which block the adhesion molecules and transcription factor inhibitors.

Key words: Radiation-induced enteritis; Therapy.

1. Úvod

Radiační enteritida se během několika minut manifestuje krvavými průjmy, které vyústí v dehydrataci, toxémii a septický šok smrtící člověka začátkem 2. týdne po ozáření. Dosavadní léčba je založena na symptomatickém tlumení zažívacích obtíží, úpravě vnitřního prostředí rehydratací, sedací a analgezií. Efektivní terapie však není dosud známa. Experimentální kauzální léčba je založena na nových poznatcích o patogenese radiační enteritidy na molekulární úrovni. Rovnoměrná distribuce střevních radioprotektiv je technicky problematická. Zkouší se antioxidy a různé inhibitory zánětlivé kaskády. Perspektivně se jeví zásah do úrovně reakcí adhezivních molekul a transkripčních faktorů.

2. Klinický obraz

2.1. Klinický obraz akutní fáze radiační enteritidy

Onemocnění probíhá jako ostatní formy akutní nemoci z ozáření (ANO) ve 4 fázích: prodromální, latentní, manifestní a fáze reparace, eventuálně smrti organismu.

1. **Prodromální fáze.** Prahová dávka pro rozvoj radiační enteritidy je 8 Gy. Prodromy představují poplachovou reakci jako projev nespecifické humorální a neurovegetativní reakce organismu. Příznaky se objevují již v prvních hodinách po ozáření, resp. za 3–30 min. Charakteristickými prodromy je nauzea, zvracení (někdy s příměsí krve), abdominální křeče a průjem, anorexie a hypodynamie. Čím je dávka vyšší, tím je zvracení úpornější. Těžký průjem během prvních 48 hodin zvyšuje pravděpodobnost ozáření letální dávkou (39).
2. **Latentní fáze** trvá 3–5 dnů, člověk se cítí relativně zdrav, bez klinických obtíží.
3. **Manifestní fáze** nastupuje za 5–8 dnů po ozáření. Charakterizují ji profuzní vodnaté, event. krvavé průjmy, při nichž dochází ke ztrátám vody, elektrolytů, bílkovin, dehydrataci a malnutrici, krvácení do zažívacího traktu, hypotenzi a kolapsu. Tenezmy a krvavé průjmy jsou rovněž přítomny při současné radiační ulcerativní proktitidě (45). S bakteriální invazí se rychle se rozvíjí enteritida, bakterémie a toxémie, onemocnění nabývá rázu septického šoku (24, 39).
4. **Smrt.** Střevní syndrom rozvíjející se destrukcí

kmenových buněk Lieberkühnových krypt tenkého střeva s následnou atrofizací a denudací střevního epitelu do 4–7 dnů vyúsťuje nezadržitelně ve střevní smrt nejpozději na začátku druhého týdne po ozáření.

Pacient umírá za příznaků fulminantní nekrotizující enterokolitidy, event. ileu s perforací stěny, peritonitidy a intoxikace ještě před rozvojem dalších příznaků.

Při abdomino-pánevní aktinoterapii bývá nejčastěji postiženo terminální ileum, colon sigmoideum a rectum. Naopak colon ascendens, transversum a descendens při normální lokalizaci jsou relativně mimo dosah ozařované partie (44).

Faktory, které zhoršují průběh enteritidy, jsou celková onemocnění jako diabetes mellitus, hypertenze, kardiovaskulární choroby, předchozí poškození střev – např. divertikulitidou nebo procesy, které omezují motilitu tenkého střeva, jako jsou předchozí břišní operace, srůsty, peritonitida, absces, pánevní zánět. Chemoterapie zhoubných nádorů také zhoršuje průběh onemocnění v akutní a subakutní fázi (36). Intraluminální faktory jako neutrální pH, koncentrace žlučových kyselin a pankreatických enzymů významně zhoršují průběh akutní enteritidy a zářením indukovaného poškození sliznice (7).

2.2 Klinický obraz chronické fáze radiační enteritidy

Míra závažného až fatálního chronického poškození střeva po ozáření je determinována akutním poškozením, resp. alterací jeho obranné reakce. V případě ozáření subletálními dávkami zánětlivé změny přecházejí v progresivní fibrózu s následně vznikajícími strikturami, fistulami, abscesy a perforacemi, projevujícími se střevním selháním, ileem, difúzní peritonitidou. Stav vyžaduje extenzivní chirurgické zákroky, event. odsuzuje postiženého k dlouhodobé parenterální výživě (35).

3. Možnosti diagnostiky radiační enteritidy

3.1 Odhad absorbované dávky

K odhadu velikosti absorbované dávky slouží dozimetrické údaje, radiační anamnéza, nástup a intenzita prodromálních příznaků, pokles lymfocytů v periferní krvi a jejich cytogenetická analýza, stanovení markrů apoptózy (22, 24, 39).

K diagnostice poškození střeva lze použít některé ze zobrazovacích metod.

3.2 Rentgenové nálezy

Rentgenové nálezy nejsou pro enteritidu indukovanou ionizujícím zářením specifické. Pozorované změny jsou funkčního i morfologického charakteru.

3.2.1 Funkční změny

Dominuje dystonie a dyskinezie ve smyslu pozitivním i negativním. Hypertonie tenkého střeva se projevuje zúžením lumen s paralelním uspořádáním řas. Při vyšším stupni je lumen zúženo na 2–3 mm, takže připomíná slepičí střevo (intestin de poulet). Řasy mizí. Při maximální hypertonii lumen zaniká úplně (28).

Hypotonie se projeví rozšířením lumen, hrubé příčné řasy vroubkují okraje jako ozubené kolo. Dilatované kličky mohou obsahovat zmnoženou tekutinu i bubliny plynu. Při výraznější hypotonii se řasy rozšiřují a oplošťují, okraje se vyhlazují. Extrémní atonie vytváří oválné kapsy hladkých obrysů různé velikosti – švestky, pěsti, uzenky (image en saucisse) (28, 42).

Dystonické změny mohou být lokalizované nebo generalizované a obvykle jsou doprovázeny dyskinezií. Hypotonii provází útlum peristaltiky, hypertonii zesílení peristaltiky. Často se kombinuje hypertonie s hypotonií a pak je střevní náplň nerovnoměrně rozdělena (2).

Dyskinezie ve smyslu hypermotility postihují především horní oddíly (duodenum). Dochází ke spastickým kontrakcím funkčních duodenálních svěračů – bulboduodenálního Bussiho, medioduodenálního v oblasti Vaterovy papily a Ochsnerova svěrače v dolním horizontálním úseku. Skiagraficky je patrná zrychlená pasáž, prchavé plnění bulbu duodena, úzký kalibr duodenální kličky a někdy zhrubělým reliéfem řas (42).

Motilita však může být i oslabená. Hypokinezie se projevuje městnáním kontrastní látky v dilatovaném objemném bulbu a v infrapapilární části duodena, zejména v oblasti dolního ohbí a dolní horizontální části. V suprapapilární sestupné části duodena tvoří kontrastní látka úzký proužek (42).

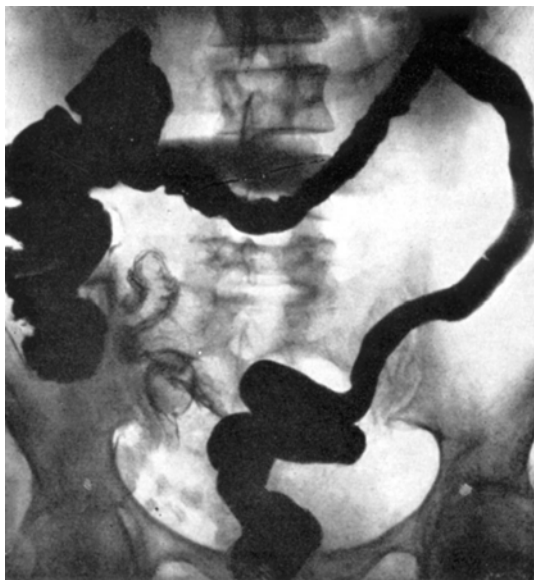
V oblasti ilea jsou hyperkinetické změny méně patrné. Výrazné bývají na tenkém střevu pohyby antiperistaltické (2, 42).

3.2.2 Morfologické změny

Prosáknutím slizničních řas se stává slizniční reliéf hrubší, řasy širší, napjaté, s úzkými brázdami a hlubokým vroubkováním obrysů až jejich vyhlazením, když zánětlivý edém stěny dosáhne vysokého

stupně. Obrysy jsou rigidní, autoplastika sliznice ochromena (42).

Akutní enteritida však zpravidla nebývá předmětem rentgenové diagnostiky. Pacient přichází až ve stadiu chronické enteritidy, která se manifestuje funkčními poruchami motility, sekrece a abnormální přítomností plynu, což podtrhuje závažnost onemocnění. Dále se manifestuje podstatnými změnami organickými. Slizniční řasy vymizí, kontury jsou hladké, v některých kličkách se objevuje ztužení stěny („příznak stuhý“). Změny nejsou specifické pro zářením indukovanou enteritidu a analogicky se mohou vyskytovat i na tlustém střevě. Při chronické kolitidě mizí haustrace, kontury jsou hladké a střevo nabývá rourovitého vzhledu – viz obr. 1 (2). V těžších případech se zobrazují ulcerace, stenózy, obturace a píštěle.



Obr. 1: Příznak stuhý při chronické kolitidě a ileostomii (2)

3.3 Ultrazvuk, CT a MRI

Sonograficky je patrná zvýšená peristaltická činnost střev a také event. přítomnost volné tekutiny v luminu, v dutině břišní a mezi kličkami. Ascites nebývá obvyklý. Akutní enteritida však zpravidla nebývá předmětem sonografického vyšetření.

Počítačová tomografie je k zobrazení motility a reliéfu střevní stěny nepoužitelná. Magnetickou rezonanci lze detekovat nekrózy střev a edém stěny.

4. Terapie

Dosud neexistuje kauzální terapie střevního syndromu ANO. Žádný z ozářených dávkou blížící se

10 Gy a vyšší ještě onemocnění nepřežil.

Prvním opatřením je izolace při hospitalizaci. Léčba je symptomatická, spočívá v tlumení zvracení, průjmů, křečí a bolestí aplikací sedativ a anti-depresiv. Sterilizace střeva se provádí neadsorbovatelnými širokospektrými antibiotiky zasahujícími především gramnegativní, ale i anaerobní střevní flóru (13). Možné je použití fluorochinolonů (27). Nutností bývají celkově podávaná antitykotoxika. Pacient je rehydratován, vyživován kompletně parenterálně, hladiny minerálů korigovány podle aktuálních laboratorních výsledků (24).

4.1 Antiemetika

Antiemetické účinky vykazuje řada přípravků různých skupin.

4.1.1 Antihistaminika

Z antihistaminik lze podat prometazin (Prothazin drg., inj.) v dávce 25 mg 3x denně.

4.1.2 Neuroleptika

Antiemetické účinky vykazuje thiethylperazin (Torecan drg., supp., inj.) v dávce 6,5 mg 3x denně nejlépe parenterálně i. m. nebo i. v. nebo chlorpromazin (Plegomazin tbl., inj.) v dávce 25 mg 3–4x denně nejlépe i. m. nebo perfenazin (Perfenazin tbl.) 4 mg 3x denně, dále prochlorperazin (Prochlorperazin tbl.) 20 mg jednorázově nebo 10 mg opakovaně každé 2 hodiny, event. haloperidol (Haloperidol tbl., gtt., inj.) 5 mg i. m. nebo i. v. maximálně 2x denně.

4.1.3 Prokinetika

Metoklopramid (Ceruleal tbl., inj., Degan tbl., inj., Paspertin tbl., inj., supp.) se aplikuje v dávce 10 až 20 mg i. m. nebo i. v. nebo v dávce 2 mg/kg v i. v. infuzi, event. opakovaně po 2 hodinách až do maximální denní dávky 10 mg/kg.

Dalším použitelným antiemetikem je domperidon (Motilium tbl., supp.) 200–400 µg/kg po 4–8 hodinách p. o.

Prakticky všechny výše uvedené přípravky interagují s dopaminovými receptory, vyvolávají vedlejší sedativní a extrapyramidové účinky.

4.1.4 Selektivní antagonisté serotoninu (blokátory 5-HT₃-receptorů)

Selektivní antagonisté serotoninu působící na 5-hydroxytryptaminových (5-HT₃) receptorech tlumí reflexivní zvracení vyvolané podrážděním vagových aferentních nervových drah nebo přímé dráždění che-

morecepční zóny a centra pro zvracení v prodloužené míše (18). Obstipace je vedlejší účinek. Nepůsobí na dopaminové receptory, nepůsobí sedativně a nevyvolávají extrapyramidový syndrom. Perorálně aplikovaný ondansetron v dávce 8 mg 3x denně v 79 procentech u pacientů během frakcionované radio-terapie s denní dávkou 1,8–4 Gy (17), resp. v 90 % při jednorázovém vysokodávkovém ozáření (31) významně redukoval výskyt emeze a průjmu. Naproti tomu metoklopramid byl efektivní jen ve 45 % (31). Nejběžnějšími vedlejšími účinky jsou zácpa a bolesti hlavy.

- Ondansetron (Zofran tbl., inj.) se také podává v dávce 8 mg i. v., event. opakovaně ještě 2x po 2–4 hodinách nebo v kontinuální infuzi aplikované rychlostí 1 mg/hodinu po dobu až 24 hodin.
- Granisetron (Kytril tbl., inj.) se aplikuje v dávce 3 mg i. v. nebo v infuzi jednorázově.
- Tropisetron (Navoban cps., inj.) se podává v dávce 5 mg i. v. nebo v infuzi jednorázově.
- Dolasetron (Anzemet tbl., inj.) je účinný v dávce 25–50 mg i. v. nebo v infuzi, event. se za 12 hodin opakuje.

4.2 Symptomatická terapie průjmů

4.2.1 Nízkoenergetická dieta

Nízkoenergetická dieta je menším stimulem pro vyprazdňování žlučníku a byla úspěšně zařazena do léčby radiační enteritidy (4).

4.2.2 *Lactobacillus acidophilus*

Hlavní faktor v etiologii malabsorpce je dysbalance ve střevní flóře, ileum je osídleno kolibacilární flórou a fekálními bacily. Profylaktické perorální podání acidofilního laktobacilu je prevencí před patologickým osídlením střeva a výrazně snižuje incidenci průjmu (4).

4.2.3 Vitamíny

Profylaktické podávání vitamínu B12, B6, kyseliny listové a kyseliny pantotenové nemělo žádný vliv na průběh průjmu. Malabsorpce vitamínu B12 je důsledkem střevního poškození a nepřispívá patogeneticky k symptomu diarrhoey (4).

4.2.4 Opioidy

Opium a opioidní deriváty výrazně inhibují střevní peristaltiku díky vysokému obsahu morfinu, který má silný obstipační účinek. Opiová tinktura má vysoký obsah morfinu a používá se v krajních přípa-

dech ke krátkodobé léčbě jinak nezvládnutelných průjmů.

- Morfin 10 mg s. c. po iniciální hypertonii a hypermotilitě vyvolává sekundární hypotonii a hypomotilitu až s úplným ztuhnutím jejunu (42).

Vhodnější jsou deriváty morfinu (ethylmorfin, kodein) a zejména ty, které výrazně inhibují sekreci střeva a snižují tonus hladké svaloviny bez výraznějšího rizika vzniku závislosti. Příkladem je difenoxylát a jeho analog loperamid.

- Kodein (Codein tbl.) se podává v dávce 15 mg až 30 mg 3x denně p. o.
- Ethylmorfin (Diolan tbl.) se aplikuje v dávce 30 mg 1–3x denně p. o.
- Difenoxylát 2,5 mg se používá v kombinaci s atropinem 0,025 mg (Reasec tbl.), běžná dávka jsou 2–3 tbl. p. o., později 1–2 tbl. p. o. po 6 hodinách.
- Loperamid (Dissentent tbl., Enterobene tbl., Imodium cps.) výrazně inhibuje sekreci tenkého a tlustého střeva a vyvolává hypotonii tenkého střeva. Zvyšuje napětí svěračů a u těžce probíhajících záležitostí může vyvolat toxické megacolon. Loperamid má u radiační enteritidy úspěšnost 90 %, zřejmě příznivě ovlivňuje i absorpci žlučových kyselin (4, 24). Dávky jsou 4 mg p. o., poté po každé řídké stolici 2 mg do maximální denní dávky 12 mg.

4.2.5 Cholestyramin

Cholestyramin, hypolipidemikum ze skupiny pryskyřic má vysokou vazebnou schopnost vůči žlučovým kyselinám, byl úspěšně použit k léčbě průjmů u radiační enteritidy. Pro neúnosný výskyt vedlejších účinků (nauzea) však není doporučován k rutinnímu klinickému použití (4). Firemními přípravky jsou Questran plv. a Vasosan plv., běžná dávka 8–16 g ve 2–4 dávkách denně, maximální denní dávka je 36 g.

Intraluminálně aplikovaný cholestyramin váže žlučové kyseliny a tvoří z nich ve střevech inaktivní, nerozpustný komplex. V pokusu na potkanech snižoval poškození sliznice vyvolané ionizujícím zářením – viz část 4.2.10 (6).

4.2.6 Střevní adsorbencia

Střevní adsorbencia jsou inertní, netoxické látky s velkým adsorpčním povrchem používané jako lék první volby u toxoinfekčních a některých infekčních průjmů. Do skupiny patří aktivní, adsorpční uhlí, kaolin, attapulgit a diosmektit.

- Carbo activatus (Carbo medicinalis tbl., Carbo-sorb tbl., Norit cps.) nemá prakticky žádné kon-

traintikace. Kombinované přípravky obsahují navíc sůl vizmutu (Carbocit tbl. – bismuthi subgallas 25 mg a acidum citricum 3 mg) nebo natriumtiosulfát (Carbotox tbl. – natrii thiosulfas 25 mg). Běžné dávky aktivního uhlí jsou 200–1200 mg 2–5krát denně.

- Attapulgit (Caopectate tbl., susp.) je prakticky nerozpustný hydratovaný křemičitan hořečnatohlinitý, dávky jsou 750–1500 mg denně.
- Diosmektit (Smecta plv.) je hydratovaný křemičitan hořečnatohlinitý, prakticky nerozpustný ve vodě. Má vynikající vazebnou schopnost vůči bakteriálním toxinům a žlučovým kyselinám. Profylaktické použití diosmektitu nepřineslo statisticky významné zlepšení průjmu při radiační enteritidě (4). Dávky jsou 3 g 2–3x denně, maximálně celkem 12 g denně.

4.2.7 Anticholinergika

Tetraethylamonium blokádu ganglií sympatiku a parasympatiku vyvolává dilataci střeva. Atropin je antagonist acetylcholinu na muskarinových receptorech hladké svaloviny střeva, která je inervována postgangliovými parasympatickými neurony. Ergotin atropinsulfát (Atropin inj.) v dávce 1 mg parenterálně snižuje tonus i peristaltiku (42). V klinickém pokusu na bílých myších ozářených paprsky γ celotělově dávkou 15 Gy při dávkovém příkonu 5–5,5 Gy/min byl intraperitoneálně aplikován atropin v dávce 1 mg/kg den před ozářením a 3 dny následující (den –1, 0, +1, +2). Histologické preparáty byly připraveny 3. den po ozáření a bylo zjištěno, že morfologie klků je změněna méně u zvířat léčených atropinem než u skupiny bez atropinu, ale více než u skupiny neozářené (3).

4.2.8 Sucralfat

Sucralfat je hlinitá sůl oktasulfátu sacharózy (Sucralbene tbl., Ulcogant tbl., susp., gran., Venter tbl., gran.). Vykazuje výrazné lokální mukoprotektivní účinky po celé délce GIT. Mechanismus účinku je zřejmě komplexní – vytvoření viskózní vrstvy na povrchu střeva, čímž chrání denudovanou sliznici proti proteolytickým enzymům, váže pepsin a žlučové kyseliny, stimuluje produkci hlenu, slizniční makrofágy, buněčnou regeneraci a zlepšuje mikrocirkulaci ve sliznici. Prakticky se nevstřebává a působí přednostně na místa s poškozenou sliznicí. Podává se v dávce 2 g 2x denně nebo 1 g 4x denně p. o. před hlavními jídly a na noc. V dvojité slepé studii u pacientů frakcionovaně ozařovaných 2 Gy

denně do celkové dávky 64 Gy byl 2 týdny po zahájení ozařování (tj. po absorbované dávce 18 až 22 Gy) podáván sucralfat v granulích rozpuštěných ve vodě v dávce 1 g 6x denně p. o. celkem 6 týdnů. Výrazně snižoval frekvenci defekací a zlepšoval konzistenci stolice (16). Výhodou je snadná aplikace a nízká frekvence vedlejších účinků.

4.2.9 Prostaglandiny (PG) a jejich inhibitory

4.2.9.1 PG

Štěpením fosfolipidů buněčných membrán vzniká kyselina arachidonová. Účinkem dvou cyklooxygenáz (COX-1 a COX-2) jsou z ní syntetizovány PG a účinkem lipooxygenázy se z arachidonátu tvoří leukotrieny. Eikosanoidy se uplatňují v kaskádě cytokinových proinflamatorních reakcí, zejména leukotrieny mají chemotaktický efekt. PG hrají zároveň důležitou roli jako mediátory integrity střevního epitelu a funkce gastrointestinálního traktu. Působí antiulcerogenně v žaludku a střevu, resp. cytoprotektivně v játrech a pankreatu (15). Ozáření je spojeno se zvýšením aktivity COX-1 v kryptálních kmenových buňkách a koncentrace intestinálního PGE_2 , který podporuje přežívání a proliferaci kmenových buněk (5). Různé PG vykazují různý stupeň radioprotekce, účinky PG a inhibitorů COX jsou mnohotvárné a složité a navíc se mohou lišit *in vitro* a *in vivo*.

Ve studii kyselina arachidonová v dávce 1 mg/myš zvyšovala přežití klonogenních buněk při ozáření dávkou 15 Gy. Bylo dosaženo dávky redukujícího faktoru 2,1. V dávce 500 μg /myš a nižší nebyl prokázán radioprotektivní efekt. Při současném podání fosfolipázy A_2 však bylo dosaženo dávky redukujícího faktoru 2,4. Samotná fosfolipáza A_2 byla bez efektu. Kyselina arachidonová zřejmě nepůsobí radioprotektivně, pokud není v nadbytku, nebo pokud není uvolňována z membrán působením fosfolipázy A_2 (15).

Většina informací o radioprotektivních účincích metabolitů kyseliny arachidonové byla získána v *in vivo* studiích s použitím PG nebo jejich analog. PGE_1 , PGI_2 , ale i 16, 16-dimethyl PGE_2 *in vitro* je bez radioprotektivního účinku, účinek PGE_2 je slabý.

16, 16-dimethyl PGE_2 , jeden z *in vivo* nejúčinnějších PG zvyšuje D_0 a raménko křivek přežití klonogenních buněk střev a kostní dřeně u myši. Aplikovaný potkanům v dávce 50 μg s. c. 60 minut před celotělovým ozářením γ dávkou 15 Gy měl podstatný radioprotektivní účinek. Kombinace 16, 16-dimethyl-

PGE₂ v dávce 10 µg 60 minut před a WR-2721 v dávce 2–10 mg/myš 30 minut před ozářením dávkou 15 Gy měla aditivní dávkově přímo závislý radio-protektivní účinek (15).

Nejúčinnějším radioprotektivem z analogů PG se jeví misoprostol (analog PGE₁). Systémová aplikace misoprostolu v dávce 25 µg s. c. 120 minut před a 10 mg WR-2721 intraperitoneálně 30 minut před ozářením vykazovala aditivní radioprotektivní efekt až do dávky 23,5 Gy. Rovněž další PG v podobných dávkách od 1 do 10 µg/myš zvyšují přežití buněk po ozáření, přičemž účinek analog je větší než přirozených PG (15).

Mechanismus a místo radioprotektivního účinku PG, event. leukotrienů není jasný. Předpokládá se aktivace receptorových proteinů, stimulace intracelulárního c-AMP, event. stimulace intracelulárních zhášeců kyslíkových radikálů. Některé prostanoidy, zejména leukotrieny, vyvolávají vazokonstrikci a mohly by působit postvazokonstrikční hypoxií (7).

Naproti tomu PG snižují tvorbu zlomů DNA po ozáření (14).

4.2.9.2 Inhibitory syntézy PG

Ionizující záření indukuje aktivitu střevních PG, které spouštějí kaskádovitou inflamatorní reakci ústící v leukocytární infiltraci stěny. Klinické pokusy demonstrují, že inhibice syntézy PG bloádou COX zlepšuje příznaky akutní radiační enteritidy.

K symptomatickému zlepšení průjmu vedlo podání 972 mg kyseliny acetylosalicylové u 12 ze 14 ozářených pacientů oproti 1 ze 14 pacientů s placebem. Motilita střev a křeče byly sníženy (4, 34). Meklofenamát snižoval incidenci průjmů, avšak byl špatně tolerován. Rovněž tak aminosalicylát olsalazin, pro excesivní průjmy musela být studie s ním předčasně ukončena (4).

Dalším běžným nesteroidním antiflogistikem je indomethacin, který neselektivně blokuje COX-1 i COX-2. V pokusu na potkanech byl aplikován roztok indomethacinu v dávkách 0,5, 1,0 a 3,0 mg/kg subkutánně každých 12 hodin od 24 hodin před ozářením až do 48 hodin po ozáření. Zvířata byla ozářena dávkou 50 Gy na oblast břicha. Indomethacin neovlivnil morfologii klků po ozáření, avšak signifikantně snižoval zánětlivou reakci (34).

Ve studii na myších byl intraperitoneálně aplikován roztok indomethacinu v dávce 3 mg/kg a den a 2 selektivních inhibitorů COX-1: NS-398 v dávce 1 mg/kg po 8 hodinách a SC57666 v dávce 50 mg/kg po 8 hodinách po dobu 3 dnů po ozáření γ dávkou

12 Gy. Indomethacin redukoval počet přežívajících krypt, zatímco selektivní inhibitory cyklooxygenázy nevykazovaly efekt na kryptální přežití (5).

Jednoznačný přínos antiprostaglandinů je sporný, tlumí akutní zánětlivou reakci tkáně, avšak prohlubuje destruktivní účinek ionizujícího záření na střevní epitel.

4.2.10 Luminální aplikace radioprotektiv

Teorie lokální aplikace radioprotektiv vychází z poznatků, že intraluminální faktory (žlučové kyseliny, pankreatická šťáva) zhoršují postižení ozářeného střeva. Chirurgické zákroky derivující žluč (ligace ductus choledochus) a pankreatickou šťávu (totální pankreatektomie, ligace ductus pancreaticus Wir-sungi) a eliminující enzymy ze střevního lumina snižují postižení sliznice a prodlužují přežití ozářených jedinců (6). Trypsin je pankreatický proteolytický enzym efektivní při pH 5–8 s optimální aktivitou při pH 7. Inaktivace trypsinu lze dosáhnout změnou pH na 9.

V pokusu na potkanech byl po exteriorizaci tenké kličky jehlou instilován pufr s pH 5,0, 7,0 a 9,0 a za 20 minut poté byla klička ozářena paprsky X dávkou 11 Gy s dávkovým příkonem 1,06 Gy/min. Po 2–8 dnech byly hodnoceny účinky pufrů na sliznici tenkého střeva. Alkalizace lumina na pH 9 představuje protekci ve srovnání s acidifikací, avšak jen s částečným efektem oproti neozářené sliznici (9).

Rovněž v pokusu na potkanech s eventrovanou kličkou, do níž byl aplikován roztok cholestyraminu nebo inhibitoru proteáz – aprotininu a která za 20 minut poté byla ozářena paprsky X dávkou 11 Gy, bylo histologicky prokázáno snížené postižení sliznice oproti úseku bez protektiva (6).

Analogicky provedený byl pokus s intraluminální aplikací radioprotektiva WR-2721 (ethylester kyseliny thiofosforečné, v ČR známější pod názvem gamafos nebo ethiofos). WR-2721 je thiofosfátové radioprotektivum, v současné době nejúčinnější dostupné agens perspektivní pro klinické využití. Systémovou aplikaci u člověka však doprovází četné vedlejší účinky (nauzea, zvracení, hypotenze).

Do exteriorizované potkaní kličky byl jehlou aplikován roztok WR-2721, event. v kombinaci s alkalickým pufrem. Po 30 minutách byly kličky ozářeny dávkovým příkonem 1,083 Gy/min do celkové dávky 11 Gy. Největší protektivní účinek na sliznici měla kombinace WR-2721 a alkalického pufru, menší samotný WR-2721, protektivní účinek samotného pufru byl minimální (8). Stejní autoři

referují o lokálním protektivním účinku dalších látek: 21-aminosteroidu (viz část 4.5.1) a sloučenině podobné vitaminu E (8). Při profylaktickém intraluminálním podání 30 minut před ozáření *in vivo* do tlustého střeva potkanů byl dávku redukující faktor 1,8. Koncentrace ve sliznici byla vysoká, zatímco systémová absorpce minimální (7).

Intraluminální podání roztoku glutaminu 20 mg/ml do exteriorizované kličky ozářené za 60 minut dávkou 11 Gy v podobně uspořádaném pokusu na potkanech vykazovalo 33% protekci krypt. V kličkách naplněných stejným roztokem glutaminu, roztokem WR-2721 150 mg/ml a alkalického pufru byla radioprotekce v ohledu počtu krypt a tloušťky sliznice 100% (11). Glutamin akceleruje slizniční restituci, spíše než by působil protektivně (11).

V jiném pokusu na potkanech byl testován intraluminální efekt misoprostolu, analoga PGE₁. Do exteriorizované kličky byl aplikován roztok misoprostolu v koncentraci 1,25, 12,5 a 125 µg/ml. Za 30 min bylo provedeno ozáření paprsky X dávkou 11 Gy a po 5 dnech zvířata odebrána k histologickému vyšetření. Histologicky byl prokázán protektivní účinek na střevní krypty a akcelerace regenerace sliznice. Nejvýraznější radioprotekce byla zaznamenána při koncentraci 125 µg/ml. Misoprostol neměnil průtok krve cévami ani lokální tkáňovou koncentraci kyslíku (7).

Nevyřešeným technickým problémem u intraluminální aplikace radioprotektiv však zůstává rovnoměrné rozmístění látky v dostatečné koncentraci po celém úseku střeva (12).

4.2.11 Střevní adstringencia

Střevní adstringens tanninum albuminatum (Tannalbin tbl., event. kombinovaný přípravek s etakridinem – Tannacomp tbl.) je nerozpustný a nevstřebatelný komplex třísloviny taninu s bílkovinou. Tannin reakcí s bílkovinami na povrchu střevní sliznice vytváří zpevněný film, svrašťuje povrch, omezuje hyperémii a sekreci a působí protektivně před dráždivými látkami. Běžné dávky jsou 500–1000 mg 4–6x denně.

4.2.12 Somatostatin a analoga

Somatostatin se používá k inhibici hormonální sekrece neuroendokrinních tumorů gastropankreatické oblasti, inhibuje sekreci řady působků – serotoninu, vazoaktivního intestinálního peptidu (VIP), substance P. Vyrábí se pod názvem Modustatine inj., Somatostatin inj. a Stilamin inj., podává se v kon-

tinuální infuzi rychlostí 4 µg/kg a hodinu.

Oktreotid (Sandostatin inj.) a lanreotid (Somatoline inj.) jsou syntetická analoga somatostatinu s vyšší afinitou k receptorům, s vyšší účinností a delším biologickým poločasem. Zatím není dostatek literárních zpráv o efektivitě somatostatinu a jeho superaktivních analogů při léčbě průjmů po ozáření (4). V interním lékařství se octreotid aplikuje 0,05 mg 1–2x denně, event. až 0,1–0,2 mg 3x denně s. c., lanreotid 30 mg po 14 dní i. m.

4.2.13 Střevní antiseptika

Střevní antiseptika představují chemicky heterogenní skupinu látek (chloroxin – Endiaron tbl., susp., ftalylsulfathiazol – Ftalazol tbl., nifuroxazid – Diaril tbl., susp., Ercefuryl cps., sir.), které působí na řadu střevních patogenů, avšak podstatně neovlivňují normální střevní flóru. S ohledem na patogenезi septického šoku při radiační enteritidě a endogenní bakteriální invazi nejsou pro terapii vhodná.

4.2.14 Uzarae radices extractum

Suchý extrakt z kořenů jihoafrické rostliny *Xysmalobium undulatum* (Uzara drg., sol.) působí spazmolyticky a snižuje motilitu střev. Úvodní dávka je 75 mg p. o., dále 15 mg 3–5x denně.

4.3 Analgezie

K tlumení bolesti existuje škála různě silných analgetik počínaje slabšími přípravky obsahujícími paracetamol přes středně silně působící léky, jako je metamizol (Novalgin inj.), a konče anodyn, silnými opiáty. Zástupcem opioidních agonistů je např. morfin (Doltard tbl., Morphin inj., MST tbl., Vendal retard tbl.) v dávkách 10–20 mg s. c. nebo i. m. a 5–30 mg p. o. až 6x denně, pethidin (Dolsin inj.) v dávce 50–150 mg s. c. nebo i. m. do maximální denní dávky 300 mg, piritramid (Dipidolor inj.) 15–20 mg s. c. nebo i. m. 3–4x denně.

4.4 Sedace

Symptomatické zvládnutí neklidu, paniky a deprese je nezbytné k udržení řádného chodu zdravotnických zařízení i vojenských jednotek v mírových i válečných podmínkách. Lze použít některé anxiolytikum, např. alprazolam (Neurol tbl.) 0,5–6 mg denně p. o., chlórdiazepoxid (Defobin drg., Radepur drg.) 20–50 mg denně p. o., diazepam (Apaurin inj., Diazepam tbl., Seduxen inj.) 5–50 mg denně, guaifenezin (Guajacuran drg.) 200 mg 3x denně p. o. či thymoleptikum dosulepin (Prothiaden drg.) 10–25 mg

denně p. o. až do maxima 150–300 mg denně apod.

4.5 Experimentální kauzální terapie radiační enteritidy

Vzhledem k patogenetickým mechanismům směřují pokusy s účinnou terapií do několika oblastí: antioxidace, protizánětlivá léčba eliminující leukocytární infiltraci, blokáda adhezivních molekul facilitujících buněčné interakce a zásah do transkripce DNA inhibicí NF- κ B. K léčbě různých forem ANO se rovněž zkoušejí blokátory kalciového kanálu, imunomodulancia typu Ribomunylu nebo Bronchovaxomu (23, 38, 40, 41).

4.5.1 Antioxidanty

Protekci radiolýzy vody, resp. včasným úklidem (scavenge) primárně i sekundárně vznikajících volných kyslíkových radikálů, lze využít kyslíkového efektu ke snížení tkáňového poškození.

Teoreticky se jeví jako účinné látky, které interferují s produkcí kyslíkových radikálů, nebo podporují uklízení, eliminační mechanismy. Jsou dokonce účinné i po ozáření, což podporuje teorii, že neutrofily jako sekundární zdroj kyslíkových radikálů významně přispívají k poškození tkání (26). Strukturálně rozličné antioxidační látky – např. N-acetylcystein, vitaminy A, C, E, selen, alipoová kyselina, dithiokarbamat, mohou zablokovat aktivační proces NF- κ B (26, 39).

Tirilazad mesylát (U-74006F) je řazen mezi lazaroidy (21-aminosteroidy), strukturálně podobný methylprednisolonu, avšak bez glukokortikoidní a mineralokortikoidní aktivity. Inhibuje účinky volných radikálů a lipoperoxidaci tkání. V pokusu na potkanech 30 minut před ozářením podávaný systémově i. v. nevykazoval žádnou protekci. Intraluminální aplikace do exteriorizované kličky 30 minut před ozářením dávkovým příkonem 1,083 Gy/min do celkové dávky 11 Gy měla za následek vysoce signifikantní ochranu sliznice (12).

Antioxidační účinky má rovněž zinek, který navíc stabilizuje membrány, stimuluje hojení tkání a reparaci vředů cestou proliferace buněk, proteosyntézy a produkce růstového faktoru. Působí také na cytokiny aktivované transkripční faktory. Stimuluje přenos elektronů, oxidativní fosforylaci a tím zvyšuje koncentraci ATP v buňkách (1).

4.5.2 Inhibice inflamatorní reakce

Kortikoidy. Obecně tlumí zánětlivou odpověď celkově aplikované kortikoidy. Kortikoidy jsou velmi účinné hormony vykazující řadu vedlejších nežá-

doucích účinků, jako je snížení imunity, žaludeční vředy, osteoporóza, retence tekutin, obezita. Dexametazon účinně snižuje inflamatorní reakci po ozáření (20).

Inhibice NO-syntázy. Inhibici inducibilní NO-syntázy realizují kompetitivní inhibitory (analoga L-argininu). N ω -nitro-L-argininmetylester (L-NAME) a NG-monometyl-L-arginin jeví příznivý efekt. Integrita sliznice je relativně chráněna, snižuje se zánětlivá leukocytární reakce a snížen je výskyt endotoxémie. V klinickém pokusu na potkanech byl perorálně v pitné vodě aplikován L-NAME v dávce 30 mg/kg a den 3 dny po ozáření nebo 3 dny před a 3 dny po ozáření. Zvířata byla jednorázově ozářena dávkou 10 Gy na oblast břicha a 3 dny po ozáření utracena. Podle histologické analýzy byla integrita sliznice tenkého střeva částečně chráněna a leukocytární infiltrace signifikantně redukována (10).

Anticytokiny. Existuje antagonist IL-1, první popsany přirozeně se vyskytující inhibitor cytokinových receptorů – natural interleukin-1 receptor antagonist protein (IRAP). Produkují ho především monocyty, makrofágy a neutrofily. Klinická aplikace anticytokinů by mohla blokovat jejich prozánětlivé a jiné účinky (19).

4.5.3 Blokáda adhezivních molekul

V klinické studii s placebem na potkanech byly intravenózně ve 2 dávkách aplikovány monoklonální protilátky proti leukocytům (v celkové dávce 100 μ g) nebo endoteliím (proti ICAM-1 v celkové dávce 2 mg/kg, proti P-selektinu v celkové dávce 2 mg/kg) 15 minut před ozářením a 5 hodin po ozáření. Břicho bylo ozářeno z kobaltového zdroje dávkovým příkonem 0,995–1,002 Gy/min do celkové dávky 20 Gy. Byly vypreparovány jednoduché nerozvětvené mezenterické venuly průměru 25–35 μ m a délky větší než 150 μ m. Léčba monoklonálními protilátkami anti-CD 18 (anti-CD 18 Mab) blokovala zářením indukovanou adherenci a emigraci leukocytů a tvorbu kyslíkových radikálů (25). Protilátky anti-ICAM-1 signifikantně snižovaly počet adherujících a emigrujících leukocytů a nárůst vaskulární permeability za 6 hodin po ozáření. Dokonce za 6 hodin po ozáření nedocházelo ani k poklesu neutrofilů v periferní krvi. Protilátky proti P-selektinu se jevily bez efektu. Žádné z protilátek neovlivňovaly ve studii pokles lymfocytů (25).

Ve studii *in vitro* na neozařených kulturách lidských umbilikálních endotelií protilátky proti PECAM-1 inhibovaly extravazaci leukocytů z mezen-

terické mikrocirkulace bloádou jejich průchodu přes bazální membránu, avšak neovlivňovaly chemotaxi (21).

4.5.4 Blokáda transkripce

Slibnými antiapoptotickými faktory transkribovanými cestou NF- κ B jsou Mn-SOD. Mn-SOD představuje esenciální faktor pro buněčnou rezistenci vůči cytotoxickému TNF (43). Dalšími antiapoptotickými činiteli jsou členové rodiny Bcl₂, např. Bcl₂ homolog, A1, transkripční faktor A20, a skupina proteinů inhibujících apoptózu (IAP). Jako první se nabízí přirozený inhibitor NF- κ B – I κ B. *In vitro* blokuje cytokiny indukovanou produkci NO (29).

Pyrolidindithiokarbamat (PDTC) účinně blokuje indukci vazebné aktivity NF- κ B k DNA vyvolanou mitogenem forbolesterem (PMA) nebo TNF- α a současně zabraňuje indukované degradaci I κ B (37). Inhibice NF- κ B pomocí I κ B však zvyšuje enterocytární apoptózu vyvolanou peroxynitritem, což zvyšuje význam protektivních účinků tohoto klíčového regulačního faktoru (30).

4.5.5 Další růstové faktory

Růstový hormon je peptid modifikující buněčnou proliferaci včetně buněk střevních krypt. Růstový hormon v pokusu podávaný potkanům v dávce 1 mg/kg a den podporoval časný růst klků a růst sliznice, nebyla zvýšena bakteriální translokace do mezenterických uzlin, ztráta tělesné hmotnosti byla nižší. Třebaže střevní postižení bylo menší (mechanismem časná reparace anatomie a fyziologie střeva), nebyla ovlivněna celková mortalita (32, 33).

5. Závěr

Gastrointestinální syndrom je v současné době letální formou ANO. Kauzální léčba není známa a pohybuje se na úrovni experimentů na tkáňových kulturách a laboratorních zvířatech. Nové poznatky v oblasti molekulárních a subcelulárních patogene- tických procesů předcházejících devastaci střevní sliznice po ozáření otevírají prostor pro kauzální terapii. Poznání klíčových mechanismů, jakými jsou transkripční faktory DNA, intercelulární komunikace realizovaná adhezivními molekulami a následné histopatologické změny v postižené tkáni, skýtá naději na dosažení adekvátního léčebného zásahu. Perspektivně se jeví monoklonální protilátky blokující adhezenci a emigraci leukocytů do intersticia, inhi-

bitory transkripčních faktorů a některé antiinflama- torní přípravky.

Literatura

1. BASIVIREDDY, J., et al. Indomethacin-induced mitochondrial dysfunction and oxidative stress in villus enterocytes. *Bioch. Pharmacol.*, 2002, vol. 64, p. 339–349.
2. BOREK, Z., et al. *Rentgenová diagnostika*. 2. vyd. Praha, Státní zdravotnické nakladatelství, 1961. 628 s.
3. CARR, KE., et al. Radioprotectant effects of atropine on small intestinal villous shape. *J. Submicrosc. Cytol. Pathol.*, 1991, vol. 23, p. 569–577.
4. CLASSEN, J., et al. Radiation-induced gastrointestinal toxicity. *Strahlenther. Onkol.*, 1998, vol. 174, Suppl. III, p. 82–84.
5. COHN, SM., et al. Crypt stem cell survival in the mouse intestinal epithelium is regulated by prostaglandins synthesized through cyclooxygenase-1. *J. Clin. Invest.*, 1997, vol. 99, p. 1367–1379.
6. DELANEY, JP. – BONSACK, ME. Acute radiation enteritis in rats: Bile salts and trypsin. *Surgery*, 1992, vol. 112, p. 587–592.
7. DELANEY, JP. – BONSACK, ME. – FELEMOVICIUS, I. Misoprostol in the intestinal lumen protects against radiation injury of the mucosa of the small bowel. *Rad. Res.*, 1994, vol. 137, p. 405–409.
8. DELANEY, JP. – BONSACK, ME. – FELEMOVICIUS, I. Radioprotection of the rat small intestine with topical WR-2721. *Cancer*, 1994, vol. 74, p. 2379–2384.
9. DELANEY, JP. – KIMM, GE. – BONSACK, ME. The influence of luminal pH on the severity of acute radiation enteritis. *Int. J. Rad. Biol.*, 1992, vol. 61, p. 381–386.
10. ERBIL, Y., et al. Nitric oxide and radiation enteritis. *Eur. J. Surg.*, 1998, vol. 164, p. 863–868.
11. FELEMOVICIUS, I. et al. Intraluminal glutamine alone and glutamine plus WR-2721 provide intestinal radioprotection. *Gastroenterology*, 1995, vol. 108, p. A1219.
12. FELEMOVICIUS, I., et al. Radioprotection of the rat intestinal mucosa by tirilazad. *Int. J. Radiat. Biol.*, 1998, vol. 3, p. 219–223.
13. FELTIS, BA., et al. Clostridium difficile toxins may augment bacterial penetration of intestinal epithelium. *Arch. Surg.*, 1999, vol. 134, p. 1235–1241.
14. HANSON, WR. – GRDINA, DJ. Radiation-induced single strand breaks in mice treated with the radioprotectors: WR-2721 or 16, 16-dmPGE₂. *Int. J. Radiat. Biol.*, 1987, vol. 52, p. 67–76.
15. HANSON, WR. – HOUSEMAN, KA. – COLLINS, PW. Radiation protection in vivo by prostaglandins and related compounds of the arachidonic acid cascade. *Pharmac. Ther.*, 1988, vol. 39, p. 347–356.
16. HENRIKSSON, R. – FRANZÉN, L. – LITTBAND, B. Effects of sucralfate on acute and late bowel discomfort following radiotherapy of pelvic cancer. *J. Clin. Oncol.*, 1992, vol. 10, p. 969–975.
17. HENRIKSSON, R., et al. The effect of ondansetron on radiation-induced emesis and diarrhea. *Acta Oncol.*, 1992, vol. 31, p. 767–769.
18. KLENER, V., aj. *Principy a praxe radiační ochrany*. Praha, Azin CZ, 2000. 624 s.

19. KOLETA, F. *Infekce a zánět v gynekologii a porodnictví*. Praha, Grada Publishing, 1995. 160 s.
20. MacNAUGHTON, WK. Review article: new insights into the pathogenesis of radiation-induced intestinal dysfunction. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2000, vol. 14, p. 523–528.
21. MULLER, WA., et al. PECAM-1 is required for trans-endothelial migration of leukocytes. *J. Exp. Med.*, 1993, vol. 178, p. 449–460.
22. OSBORN, AG. – FRIEDLAND, GW. A radiological approach to the diagnosis of small bowel disease. *Clin. Radiol.*, 1973, vol. 24, p. 281–301.
23. ÖSTERREICHER, J. *Možnosti ovlivnění vzniku a rozvoje postradiačních plicních změn u myši*. [Kandidátská dizertační práce], Hradec Králové, VLA JEP, 1996.
24. ÖSTERREICHER, J. – VÁVROVÁ, J. *Přednášky z radio-biologie*. Praha, Manus, 2003. 116 s.
25. PANÉS, J., et al. Role of leukocyte-endothelial cell adhesion in radiation-induced microvascular dysfunction in rats. *Gastroenterology*, 1995, vol. 108, p. 1761–1769.
26. PANÉS, J. – GRANGER, DN. Neutrophils generate oxygen free radicals in rat mesenteric microcirculation after abdominal irradiation. *Gastroenterology*, 1996, vol. 111, p. 981–989.
27. PETÝREK, P. Changes of antimicrobial immunity after irradiation. In KOZUBEK, S. – HORNECK, G. *Radiation biology and its application in space research*. Kiramo, 1995, p. 183–187.
28. PORCHER, P. *Radiologie clinique de l'intestin grele de l'adulte et de l'enfant*. Paris, Masson, 1954. p. 614.
29. POTOKA, DA., et al. Inhibition of NF- κ B by I κ B prevents cytokine-induced NO production and promotes enterocyte apoptosis in vitro. *Shock*, 2000, vol. 14, p. 366–373.
30. POTOKA, DA., et al. NF- κ B inhibition enhances peroxynitrite-induced enterocyte apoptosis. *J. Surg. Res.*, 2002, vol. 106, p. 7–14.
31. PRIESTMAN, TJ. – ROBERTS, JL. – LUCRAFT, H. Results of a randomized double-blind comparative study of ondansetron and metoclopramide in the prevention of nausea and vomiting following high-dose upper abdominal irradiation. *Clin. Oncol.*, 1990, vol. 2, p. 71–75.
32. PRIETO, I., et al. Morphometric and proliferative effects of growth hormone on radiation enteritis in the rat. *Rev. Esp. Enferm. Dig.*, 1998, vol. 90, p. 163–173.
33. PRIETO, I., et al. Growth hormone reduces bacterial translocation in radiation enteritis in the rat. *Rev. Esp. Enferm. Dig.*, 1998, vol. 90, p. 353–360.
34. ROSE, PG. – HALTER, SA. – SU, CHM. The effect of indomethacin on acute radiation induced gastrointestinal injury: a morphologic study. *J. Surg. Oncol.*, 1992, vol. 49, p. 231–238.
35. SCOLAPIO, JS., et al. Outcome of patients with radiation enteritis treated with home parenteral nutrition. *Am. J. Gastroenterol.*, 2002, vol. 97, p. 662–666.
36. STACK, RS., et al. Radiation injuries of the urinary tract: etiology, incidence, and management. *AUA Update Series*, 2000, vol. 19, no. 7, p. 49–56.
37. SUN, SC., et al. NF- κ B controls expression of inhibitor I κ B: evidence for an inducible autoregulatory pathway. *Science*, 1993, vol. 259, p. 1912–1915.
38. VÁVROVÁ, J. Stimulated hemopoiesis and enhanced survival following dilthiazem and ribomunyl treatment in lethally irradiated mice. In KOZUBEK, S. – HORNECK, G. *Radiation biology and its application in space research*. Kiramo, 1995, p. 188–193.
39. VÁVROVÁ, J. – FILIP, S. *Radiosenzitivita hematopoetického systému*. Praha, Galén, 2002. 100 s.
40. VÁVROVÁ, J. – ÖSTERREICHER, J. – ŠPELDA, S. – PETÝREK, P. – KNÍŽEK, J. *Radioprotektivní efekt malých dávek kombinace Cardioxanu, Nifedipinu a Ribomunylu*. [Závěrečná výzkumná zpráva], Hradec Králové, VLA JEP, 1998. 72 s.
41. VÁVROVÁ, J. – PETÝREK, P. – REŠL, M. *Radioprotektivní efekt blokátorů vápníkového kanálu v kombinaci s cytokiny*. [Závěrečná výzkumná zpráva], Hradec Králové, VLA JEP, 1995. 93 s.
42. VĚŠÍN, S. *Rentgenologie trávicí trubice*. Praha, Avicenum, 1980. 832 s.
43. WONG, GHW., et al. Manganous superoxide dismutase is essential for cellular resistance to cytotoxicity of tumor necrosis factor. *Cell*, 1989, vol. 58, p. 923–931.
44. YOSHIMURA, K., et al. Radiation enteritis: a rare complication of the transverse colon in uterine cancer. *Inter. Med.*, 2000, vol. 39, p. 1060–1063.
45. ZIMMERMANN, FB. – FELDMANN, HJ. Radiation proctitis. *Strahlenther. Onkol.*, 1998, vol. 174, Suppl. III, p. 85–89.

Korespondence: MUDr. Daniel Driák

Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK
a FN Na Bulovce
Budínova 2
180 81 Praha
e-mail: driak@seznam.cz

Do redakce došlo 24. 5. 2004