



MILÉ DĚTI, JAK JSTE SI SAMY POVŠIMLY, MŮJ PŘÍSTUP K VÝUCE SE LETOŠNÍM ROKEM DIAMETRÁLNĚ ZMĚNIL.



PEČEŇ A ANESTÉZIA

Romanová Ľubomíra

CEEA Košice 2020, on-line



Vyhlásenie o konflikte záujmov autora

- Nemám potenciálny konflikt záujmov
- Deklarujem nasledujúci konflikt záujmov

Forma finančného prepojenia	Spoločnosť
Participácia na klinických štúdiách/firemnom grante	
Nepeňažné plnenie (v zmysle zákona)	
Prednášajúci	
Akcionár	
Konzultant/odborný poradca	
Ostatné príjmy (špecifikovať)	

Jablkový mušt - jablkový džús – jablkový cider - čo majú spoločné s problematikou pečene?

- 67 článkov na PUBMED
- **Antibakteriálna** aktivita u 25% baktérii
- **Antifugálna** aktivita na *Candida species* (vaginitis a mucosistis)
- Súčasť liečby vírusovej infekcie - **chemotoxicita** – „RNA damage“
- Antioxidans
- Procyanidiny – chemická prevencia karcinómov
- **Polyfenoly**
- Lipolyticum
- Dokázaná toxicita je v koncentrácii nižšej ako 0,7%
- V interakcií s antibiotikami a antimykotikami, antivirotikami
 - hepatotoxicita
 - „DNA damage liver“

Gopal J, AnthonyDhason V, Muthu M.Authenticating apple cider vinegar's home remedy claims: antibacterial, antifungal, antiviral properties and cytotoxicity aspect. Nat Prod Res, 2017 Dec 11:1-5..

Gomes de Moura CF.Apple juice attenuates genotoxicity, **hepatotoxicity** and oxidative stres, induced by cadmium. 2015,J Trace Elem Med Biol. doi: 10.1080/14786419.2017.1413567

Východiská

- (1) COVID 19 a pečeňová choroba
- (2) ešte raz „risk scoring systems“ pre choroby pečene a ich prognostická vyťaženosť
- (4) akútne zlyhanie pečene – čo je nové
- (5) lieky a zlyhanie pečene
- (6) optimálna chirurgická a anestéziologická stratégia u pacientov s chorobou pečene

Pečeň a COVID -19

- Prvá vlna - 60% pacientov vyvinul rôzny stupeň poškodenia pečene.
- Druhá vlna - hepatálna dysfunkcia pozorovala u 14 - 53% pacientov s COVID19 + akútne zlyhanie
- Efekt korona vírusu na pečeň:
 - priamym cytotoxickým účinkom vírusu,
 - nekontrolovanou imunitnou reakciou, sepsou
 - poškodením pečene vyvolaným liekmi.

- Celková miera úmrtnosti prípadov sa pohybuje medzi 2 - 6%; miera je však vyššia u starších ľudí a osôb so sprievodnými chorobami: ako cukrovka, hypertenzia a srdcové choroby a **2 - 11% pacientov s COVID-19 malo základné chronické ochorenie pečene**

Mechanizmus poškodenia pečene

- vstupu vírusu k /do orgánov je prostredníctvom hosťiteľských receptorov ACE2
 - ▣ hojne prítomný v alveolárnych bunkách typu 2.
- receptory ACE2 sú exprimované v gastrointestinálnom trakte, vaskulárny endotel a cholangiocytoch pečene,
- Cholangioitída → cholestáza

- Liečba
- hepatoprotektiva, lieky redukujúce žltáčku ako lecitín, a vitamín E.

Prokoagulačný stav pri COVID19

- Schopnosť vírusu SARS-CoV-2 je napadnúť endotelové bunky prostredníctvom ACE-2 receptorov, ktorý je exprimovaný na povrchu endotelovej/ bunky biliárnych duktov
- Následný endoteliálny zápal, aktivácia komplementu a prokoagulačnej siete vedie k tvorba trombínu, zhlukovanie krvných doštičiek a leukocytov,
- zahájenie vrodených a adaptívnych imunitných a koagulačných reakcií vrcholí „**imunotrombózou**“
- spôsobuje (mikro) trombotické komplikácie, pľúcne infarkty, hlboká žilová trombóza, pľúcna embólia ale aj artériové uzávery – **infarkt pečene, NCMP**

Prognostické markery v COVID-19

- aktivácia koagulácie - vysoký plazmatický D-dimér

- pokles trombocytov a trombocytopenia
 - nepriaznivý prognostick marker

 - ústredné determinanty vysokej úmrtnosti v COVID-19
 - stratégia prevencie trombózy má zásadný význam

Heparíny

- Liečba heparinom/ nízkomolekulárnym heparínom znižuje úmrtnosť u pacientov s COVID-19 so zvýšeným D-dimérom alebo so sepsou indukovanou koagulopatiou
- Heparín/ LWMH má podobnú štruktúru ako **heparansulfát** (**sulfátovaný polysacharid** prítomný na bunkových povrchoch a extracelulárnej matrici)
- Heparánsulfát je **ako dokovacie miesto** pre veľké množstvo vírusov, čo uľahčuje bunkové pripojenie vírusu a následnú vírusovú infekciu
- heparánsulfát, hrá dôležitú úlohu pri **uľahčení vstupu** koronavírusu do buniek a funguje ako **adhézný receptor** pre vírus na povrchu bunky

„Protiinfekčná“ úloha heparínu

- Zatiaľ čo ACE-2 je hlavným receptorom, ktorý sprostredkúva vstup vírusu do buniek,
- Heparansulfát umožní zvýšenú hustotu vírusových častíc na povrchu bunky, čo potom uľahčuje vstup buniek cez ACE-2. receptory
- LWMH/ heparín svojou podobnou štruktúrou pôsobí ako „**návnadový receptor**“ a inhibuje väzbu COVID vírusu na bunky (in vitro)
- zablokovať jeho pohyb do bunky - protivírusové vlastnosti.

Tromboprofylaxia aj po operácii LWMH, heparín, aspirín...

- Pacienti, ktorí **prekonali a zotavujú sa z COVID** sú vysoko rizikový pre opakovaný venóznny tromboembolizmus
- Stratégia pre vedenie tromboprofylaxie u COVID pacientov po zhodnotení rizika až **2 – 6 týždňov po prepustení**
- U hospitalizovaných pacientov s COVID 19 sa uprednostňuje dlhšie trvanie tromboprofylaxie - **6 - 8 týždňov po operácii**, aby sa zabránilo venóznemu tromboembolizmu,
- Tromboprofylaxia **priamym perorálnym antikoagulanciom - rivaroxaban alebo apixaban**, aj keď je *of label terapia 6-8 týždňov*
 - Britský prístup - ľahšie ako injekcia nízkomolekulárneho heparínu v domácom prostredí komunity.

The COVID 19 Sub -Committee of the American Venous Forum (2020)

A matter of time: duration and choice of venous thromboprophylaxis in patients diagnosed with COVID-19
[British Journal of Hospital Medicine Vol. 81, No. 5](#)

Plánovanie elektívnej operácie pacientov po prekonaní infekcie COVID 19

Prostredníctvom starostlivého predoperačného skríningu plánovať operácie.

Podľa stavu COVID sa má urobiť vhodné plánovanie:

1. pacienti bez COVID19
2. pacient sa **zotavil z choroby ľahkého stupňa** : naplánovať operáciu o **4 – 6 týždňov** (spirometria ev. CT pľúc)
3. U pacienta **so strednou a ťažkou formou COVID 19** by sa chirurgický zákrok mal odkladať **minimálne o 8 týždňov,** alebo **do úplného zotavenia – minimálne 3 mesiace** (spirometria ev. CT pľúc)

Mortalita u pacientov s cholecystectomiou s/bez cirhózy

Činitele	Mortalita
Pacient snormálnou pečevnou funkciou	1%
Pacienti s cirhózou (PT < 2.5 ako kontrola)	9%
Pacienti s cirhózou (PT > 2.5 ako kontrola)	83%

Teh SH, Nagorney DM, Stevens SR, Gastroenterology, 2017 Apr; 132(4):1261-9.

Obštrukcia žlčových ciest a **rizikové faktory**, ktoré zvyšujú perioperačnú mortalitu

- Nízky hematokrit (< 30%) a vyšší bilirubín (> 110 g/L)
- **Maligná príčina biliárnej obštrukcie**
- Hypoalbuminémia, azotémia a **cholangitis**
- Zlyhávanie pečene – metabolický a vaskulárne
- **Koagulopatia**
- Hepatálna encefalopatia počas posledných 26 týždňov (patient s akútnym poškodením pečene s absenciou preexistujúceho ochorenia pečene) a kritický stav
 - ▣ iná chirurgia ako transplantácia je kontraindikovaná
- Komplikácie ako krvácanie z pažerákových varixov, výrazný ascites, hepatálna encephalopatia, žltáčka
 - ▣ perioperačnú prognózu rapídne zhoršujú

Mortalita sa zvyšuje...

Predoperačné faktory	Mortalita %
Plúcne zlyhanie	100
Kardiálne zlyhanie	92
potreba > 2 antibiotík	82
Obličkové zlyhávanie	73
Pečeňové zlyhávanie	66
Gastrointestinalne krvácanie	86
Potreba druhej operácie	81
Pozitívne kultivácie	61
Potreba transfúzie > 2 jed.	69
Potreba transfúzie < 2 jed.	22

Hofmann WP, Rädle J, Moench C, Gastroenterol. 2010 Nov; 46(11):1283-9.

Prognostické systémy pre pacienta s ochorením pečene

ASA / APACHE II

- **Cirhotický pacient**
 - ASA IV – 5.x vyššia mortalita oproti ostatným
 - ASA V - 100% mortalita
- predpoveď ASA nie špecifická
 - Senzitivnejšia v horizonte prvých 7 dňoch po chirurgii
- **APACHE II**
 - APACHE II skóre môže predpovedať výsledky pre kriticky chorých cirhotikov
 - APACHE II je viac výpovednejší o **mortalite**

Child – Turcotte – Pugh skóre

Prognostické faktory u cirhotického pacienta v chirurgii

Posúdenie rizika pri operačnom riešení portálnej hypertenzie

Premenné	Body		
	1/ A	2/ B	3/ C
Encephalopatia (stupeň)	Nie	1 a 2	3 a 4
Ascites	Absent	Controlled	Refractory
Bilirubin (mg/dL) (mmol/L)	1.5 – 2.0 < 34,5	4.0 –10 .0 34,2 - 51,2	> 10 > 51,3
Albumin (gm/L)	35	20 - 35	< 20
Prothrombin time - INR	1 - 3 > 65	3 - 6 50 - 65	> 6 < 50

Child, C.G., Turcotte, J.G., Saunders, 1964: 50 - 62

Pugh, R.N., H., Murray-Lyon, et al, Br J Surg, 60, 1973: 928 - 931

MELD skóre (Kathmat, Weisner, 2001)

„Risk factors“ pre mortalitu u pacientov s cirhózou pre TIPS“

Predpoved' prognózy (ale aj perioperačnej mortality) pri dysfunkcii pečene
Pokročilosť ochorenia a výber kandidátov pre transplantáciu

Model for End Stage Liver Disease

(Vyššia senzitivita a špecificita)

Etiológia cirhózy + INR + **kreatinin + hyponatriémia** (index závažnosti ascitu)

Child Turcotte Pugh class : C a **MELD \geq 14 - neoperovať ! - elektíva**

MELD = 8 - 14 a Child Turcotte Pugh class : B - **vysoké perioperačné riziko - zvážiť operačný výkon**

MELD 8 \leq Child Turcotte Pugh class: A - B - nízka mortalita

U neoperovaných pacientov s akútnym chronickým zlyhaním pečene malo skóre Child-Pugh vyššiu citlivosť a nižšiu špecificitu ako skóre MELD.

Pravdepodobná úmrtnosť pacientov s pokročilou cirhózou do 3 mesiacov v súvislosti s MELD skóre

MELD	< 9	10-19	20-29	30-39	> 40
Hospitalizovaní	4%	27%	76%	83%	100%
Ambulantní - "non-cholestatic"	2%	5,6%	50%	-	-
Ambulantní - primárna biliárna cirhóza	1%	13%	0%	0%	-
Historická kontrola	8%	26%	56%	66%	100%
Pravdepodobnosť úmrtia 3 mes po Ltx °)	6%	10%	9,5%	23%	38%

U pacientov podstupujúcich chirurgický zákrok malo skóre Child-Pugh vyššiu špecificitu ako skóre MELD.

MELD prediktor pooperačných komplikácií ?

- MELD je nezávislým prediktorom vzniku leak úniku anastomózy pri resekcii rekta
- Riziko leak anastomózy sa zvyšuje so zvyšujúcim sa MELD
- rovnako ako 30-d úmrtnosť a celková miera komplikácií
- Keď sa skóre MELD zvýši na viac ako 20, má rektálna resekcia 10% mieru leak anastomózy

Ako vypočítať MELD skóre ?

- základ k posúdeniu pokročilosti ochorenia pečene, využitie pri indikácii transplantácie pečene a zaradení na čakaciu listinu

- MELD kalkulátor

- www.unos.org/resources

- <http://www.mudr.org/web/meld-score>

MELD = $3.78 \times \log \text{bilirubin} + 11.2 \times \log \text{INR} + 9.57 \times \log \text{kreatinin} + 6.43$
(ak bilirubin či kreatinin je v norme).

Cooper, G.S., Bellamy, P., Gastroenterology, 113, 1997: 1278 - 1288

Hypoxická hepatitída

- 20 - 100 x zvýšené transaminázy
 - ▣ veľmi dramaticky - 24 hod. zvyšuje sa hlavne AST
- absencia infekčnej vírusovej hepatitídy
- Negatívne výsledky
 - ▣ lieky a ich dávky
 - ▣ hepatálna serológia
 - ▣ autoimmúnne markery
- Anamnéza - **pozitívna pre zmenu prietoku krvi pečeňou**
 - ▣ Centrilobulárna nekróza – biopsia nie je smerodajná
- Napriek vysokej prevalencii a vplyvu na mortalitu je 10 násobný vzostup pečeňových testov na často ICU ignorovaný

Hypoxická hepatitída

- Najčastejšie spôsobená:
- Kardiálne zlyhanie a kardiogénny šok s globálnou hypoxiou
- Septický šok
- Fibrilácia predsieni - mikroembolizácie

- ▣ zmena prietoku krvi pečeňou
- ▣ hepatopulmonálny syndróm a hypoglykémia
 - Mortalita 50 - 60% do mesiaca
 - Iba 28% prežije rok

Deng V, Farricelli L, BMJ Hypoxic hepatitis, Case Rep 2013 Sep 16;2013. pii: bcr2013200573. doi: 10.1136/bcr-2013-200573

Drolz A., Saxa R. Hepatitis hypoxica. BMJ,2014 Jan 20;176(4A). pii: V08130501

Dodávka kyslíka do pečenej bunky

- Za fyziologických podmienok pečeň spotrebuje 20 - 25% srdcového výdaja
- Pečeň má prirodzenú ochranu pred ischémiou

- 1. **duálny systém prietoku**
 1. hepatálne artérie (20 - 25% prietoku)
 2. centralne vény (70 - 80% prietoku)
- 2. schopnosť extrahovať viac ako 95% z obsahu kyslíka pri jednoduchom prietoku
- 3. mechanizmus adaptácie prietoku hepatálnymi artériami pri zmene prietoku vo vena portae – nazývaný „**hepatic arterial buffer response (HABR)**“

- Avšak ochranný mechanizmus je neefektívny u „kriticky chorých / chorej pečene“

Prietok pečňou u kriticky chorých

- HABR je poškodená pri mesenterálnej ischemii počas kardiogenného a hypovolemického šoku

- Terapeuticky podaný noradrenalin ovplyvňuje hepatálny prietok a HABR
 - ▣ zvyšuje citlivosť ciev na angiotensin II - vazokonstrikci
 - ▣ vedie k významnému zníženiu mesenterálneho prietoku krvi

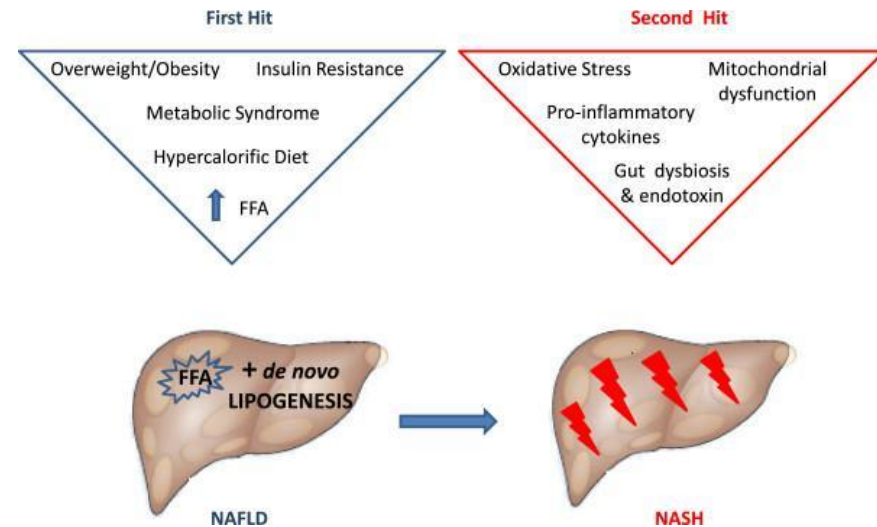
Septický šok a pečeň

- V kontraste so zvýšeným srdcovým výdajom u pacientov so sepsou
 - hepatálny prietok nepresne odpovedá na globálne zmeny v microcirkulácii
 - heterogenita mikrovaskulátúry

- Hypoxické poškodenie pečene v sepe :
 - zmena a spomalenie prietoku - vznikajú formácie mikrotrombov
 - alterácia vazomotorického tónusu
 - neschopnosť adekvátnej extrakcie kyslíka s požiadavkami hepatocytu
 - porucha dýchacieho reťazca vedie ku deplícii ATP

Ischemicko/reperfúzna trauma

- Deplécia kyslíka a detoriácia prietoku nie sú jediným mechanizmom
- Reperfúzia zhoršuje hypoxickú traumu
- Produkcia reaktívnych kyslíkových radikálov
- excessívna imunitná odpoveď so sieťou cytokínov
- 'second hit'



Henrion J. Ischemia/reperfusion injury of the liver: pathophysiologic hypotheses and potential relevance to human **hypoxic hepatitis**. Acta Gastroenterol Belg ,2000; 63 : 336–47.

Lanuzza F, [Management of non-alcoholic fatty liver disease](#). Rev Med Chil. 2018 Aug;146(8):894-901. doi: 10.4067/s0034-98872018000800894.

Liečba

- Úprava globálnej hemodynamiky a kľúčových vyvolávajúcich problémov
- Majstrovské nezasahovanie do pečenevého metabolizmu
- Odstránenie protein-bound and water-soluble toxických metabolitov z centrálnej cirkulácie, čo má detoxikačný efekt na hepatocyt

- Stop polypragmázii
- Možnosti ???
 - ▣ Molecular Adsorbents Recirculatory System (MARS),
 - ▣ Plasma Separation and Adsorption (Prometheus)
 - ▣ albuminová dialýza

Mitzner SR, Klammt S, Peszynski P, et al . Improvement of multiple organ functions in hepatorenal syndrome during albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system. Ther Apher 2001; 5 : 417–22.

El Banayosy A, Kizner L, Schueler V et al . First use of the Molecular Adsorbent Recirculating System technique on patients with hypoxic liver failure after cardiogenic shock. ASAIO J 2004; 50 : 332

Akútne zlyhanie pečene

- Zriedkavé a život ohrozujúce ochorenie u pacientov s intaktnou pečeňou
- 10 : 1 000 000 osôb
- Prejavy klinické - hepatálna dysfunkcia
 - ▣ koagulopatia
 - ▣ encephalopathia
 - ▣ abnormálne (rýchlo progredujúce) biochemické hodnoty enzýmov pečene
 - ▣ rýchla progresia multiorganového zlyhania
 - ▣ smrť v polovici prípadov

Definície

- **“fulminant hepatic failure” (Bernau system)**
 - ťažké poškodenie **pečene potenciálne reverzibilné s nástupom encefalopatie do 8 týždňov** od prvých symptómov pri absencii predchádzajúcej pečenej choroby

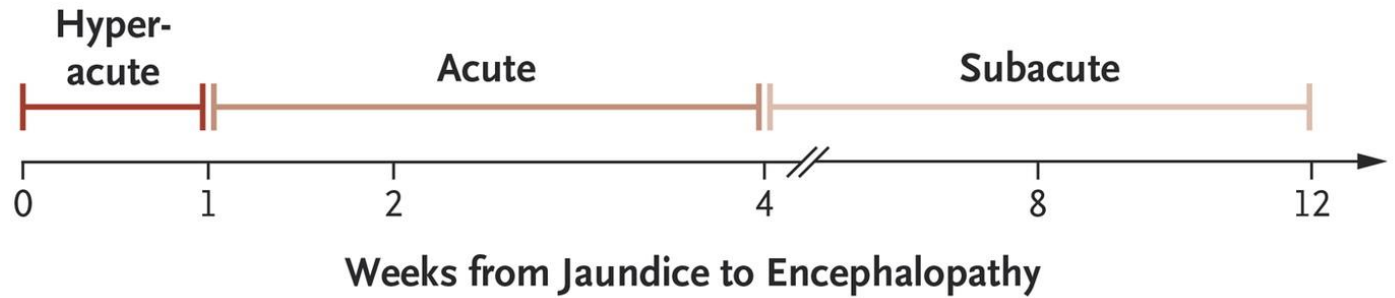
- **„hyperakútne zlyhávanie“ – encefalopatia a koagulopatia do týždňa**
 - Acetaminophen toxicita a vírusová infekcia, amanita faloides

- **„subakútne zlyhávanie“** - môžu prejsť v chronické ochorenie
 - idiosynkrazia reakcia na lieky (**O´Grady systém**)

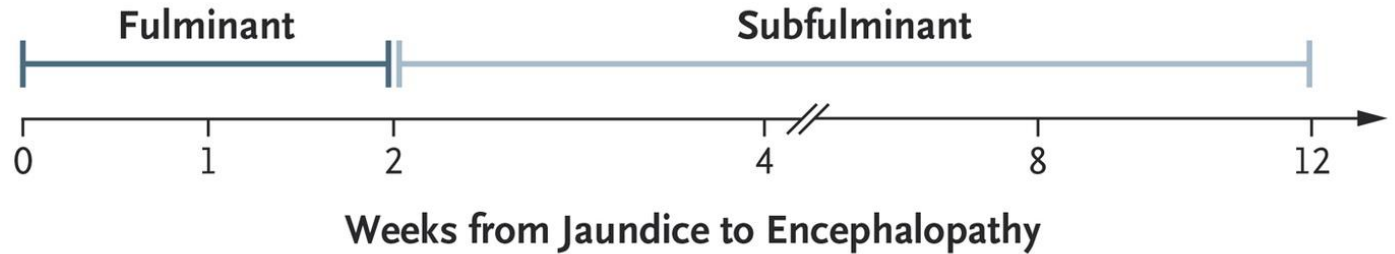
- Subakútne prípady - napriek pomalšiemu priebehu a zahájenej liečbe,
 - oneskorený nástup koagulopatie a encefalopatie
 - **horšie výsledky** napriek rýchlo zahájenej liečbe

**Klasifikačné
systémy
pečeňového
zlyhania**

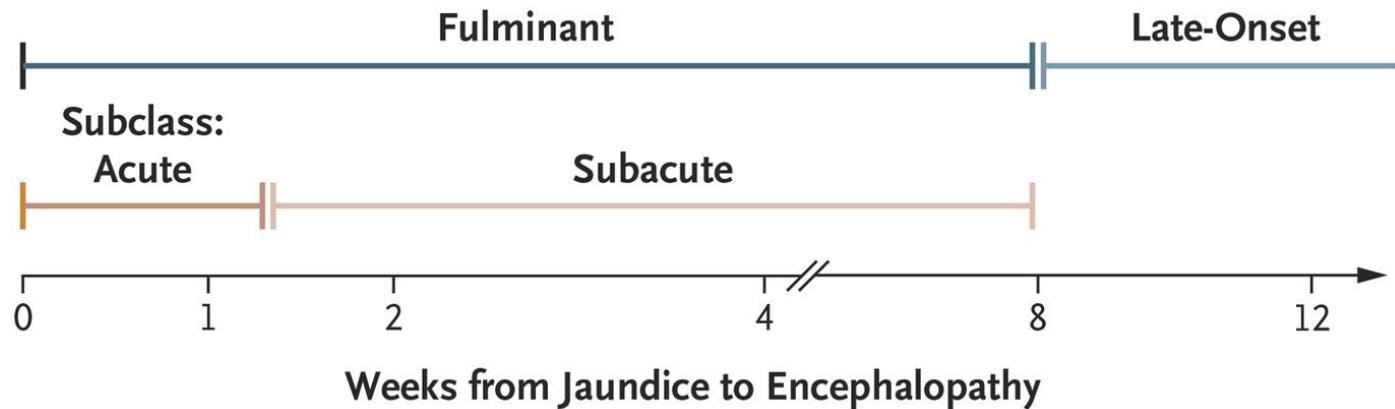
A O'Grady System



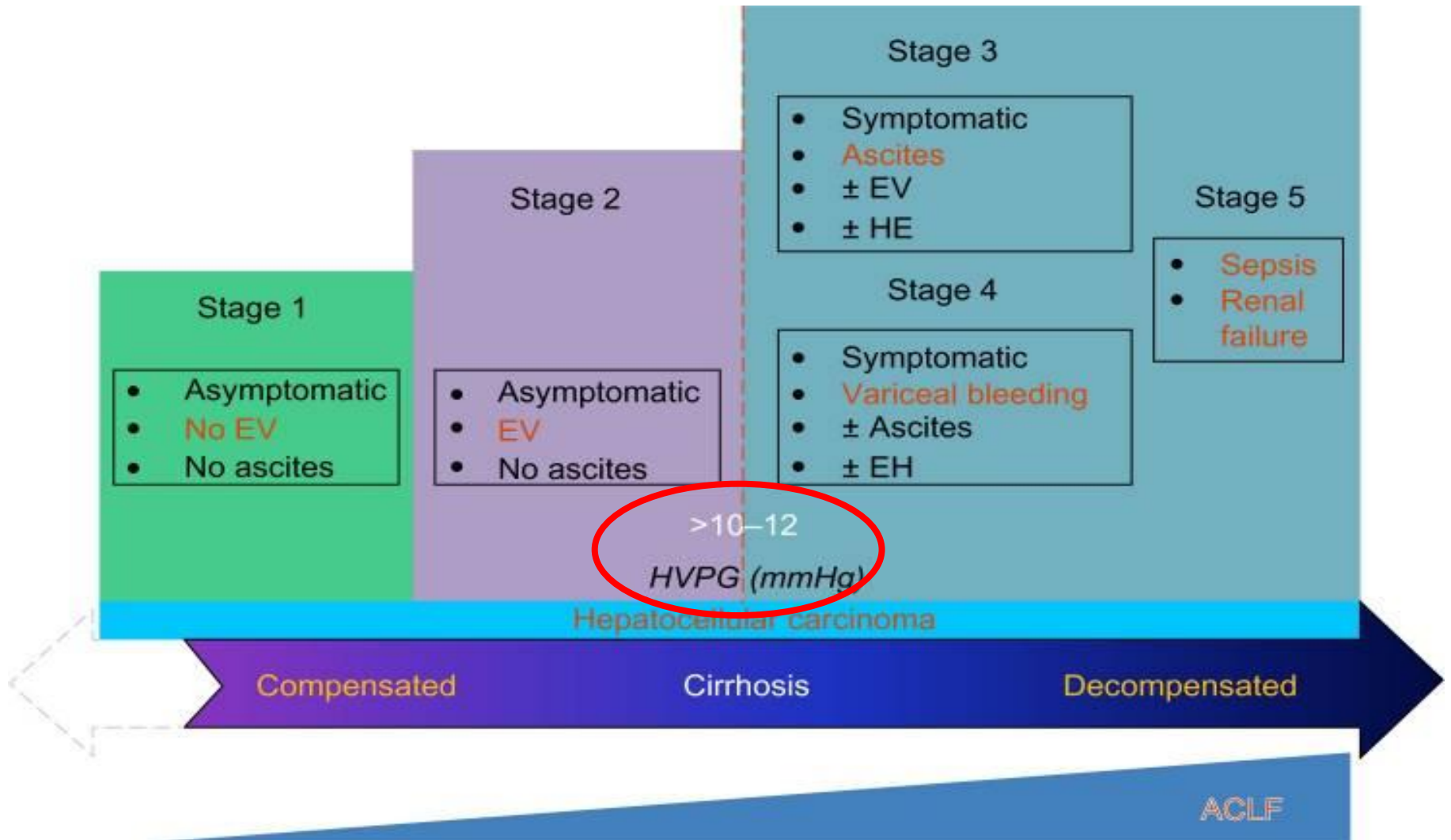
B Bernuau System



C Japanese System



Konceptuálny model pre zlyhanie pečene pečene



Extracelulárne vezikuly – diagnóza, prognóza, terapia

- obsahujúce exozómy, mikrovezikuly a apoptotické telieska
- **Nové pole v diagnostike a prognóze chorôb.**
- izolované z periférnej krvi pacientov, ako aj z iných telesných tekutín,
- zloženie povrchového antigénu môže odhaliť informácie o pozadí choroby
- ochorenia pečene, vrátane hepatocelulárneho a cholangiocelulárneho karcinómu, nealkoholická tuková choroba pečene, alkoholická hepatitída alebo akútne zlyhanie pečene,

Genetika ?

- **Liver progenitor cells** (LPC) (or resident liver stem cells)
- Ich funkcia a prítomnosť sú otázne u zdravej pečene,
- sú aktivované za niektorých podmienok, kde je regeneračná schopnosť pečene poškodená
- úloha LPC populácie
 - je spojená so sieťou cytokinov, rastových faktorov, mitogenov a hormónov
- **LPC môžu byť cesta/odpoveď na zlepšenie „ALF outcomes“**

Hyponatriémia /pečeň a vaptany

- Neexistujú dáta, ktoré určujú špecifický prah a hladinu reštrikcie solí, nesmie byť sodík < 120 mmol/L
 - V liečbe hyponatriémie a objemového preťaženia sa používajú vaptany (**vasopressin receptor antagonist**)
 - Tolvaptan p.o. je **prevenciou poklesu sodíka a** koriguje sérový Na^+
 - nie pod hladinu $< 125 - 130$ mmol/L

Cárdenas A, Ginès P, Marotta P, Czerwiec F, Oyuang J, Guevara M, Afdhal NH. Tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in the treatment of hyponatremia in cirrhosis. J Hepatol. 2012;56:571-578.

Bakteriálna infekcia - primárna

- Svetový priemer prevalencie bakteriálnej infekcie peritonea u hospitalizovaných pacientov s cirhózou je medzi 33% - 47%
 - Pre pacienta CHILD - PUGH C – vysoký podiel mortality
- Triggerom spontánnej peritonitídy je bakterémia pri
 - **Invazívnych výkkonoch: CVK, močový katéter, endoskopická skleroterapia, ligácia varixov, TIPS a paracenteza**

Mechanizmy

- 1) portálna hypertenzia - vedie krv cez spojky a mimo pečene k poruche detoxikácie
- (2) dysfunkcia reticuloendothelialneho systému
- (3) porušená fagocytóza neutrofilov
- (4) bakteriálna translokácia

Spontánná bakteriálna peritonitída

- Prítomnosť polymorfonukleárnych leukocytov v množstve ≥ 250 cells/mm³ v ascitickej tekutine bez známeho, chirurgicky ošetriteľného zdroja infekcie
- Ide o rekurentnú infekciu - až 69% pacientov
 - Horúčka, peritonitída, bolesť brucha a encefalopatia
- Empirická ATB liečba: cefotaxim > ampicilin > tobramycin > ofloxacin p.o.
 - Pridanie albuminu k ATB zlepšuje prežitie pacientov z 39 na 11%
 - AASL preferuje kontinuálne používanie 1 dávky týždenne - norfloxacin (alebo biseptol) u pacientov s anamnézou SBP
 - a u tých, kde v ascite sú celkové bielkoviny < 1.5 g/dL, bez alebo s poškodením obličiek (kreatinín ≥ 150 , urea ≥ 25 a serum Na ≤ 130), alebo prizlyhávajú pečene (Child skóre ≥ 9)

Hepatorenálny syndróm - charakteristika

- Cirhóza s ascitom
- Serový kreatinin $> 1,5\text{mg/dL}$
- Kreatinin sa nezlepšil po infúzii albuminu, po odňatí diuretík na 2 dni
- Neprítomnosť šoku
- Neprítomnosť choroby obličkového parenchýmu
- Neprítomnosť nefrotoxických liekov
- Normálny USG nález obličiek

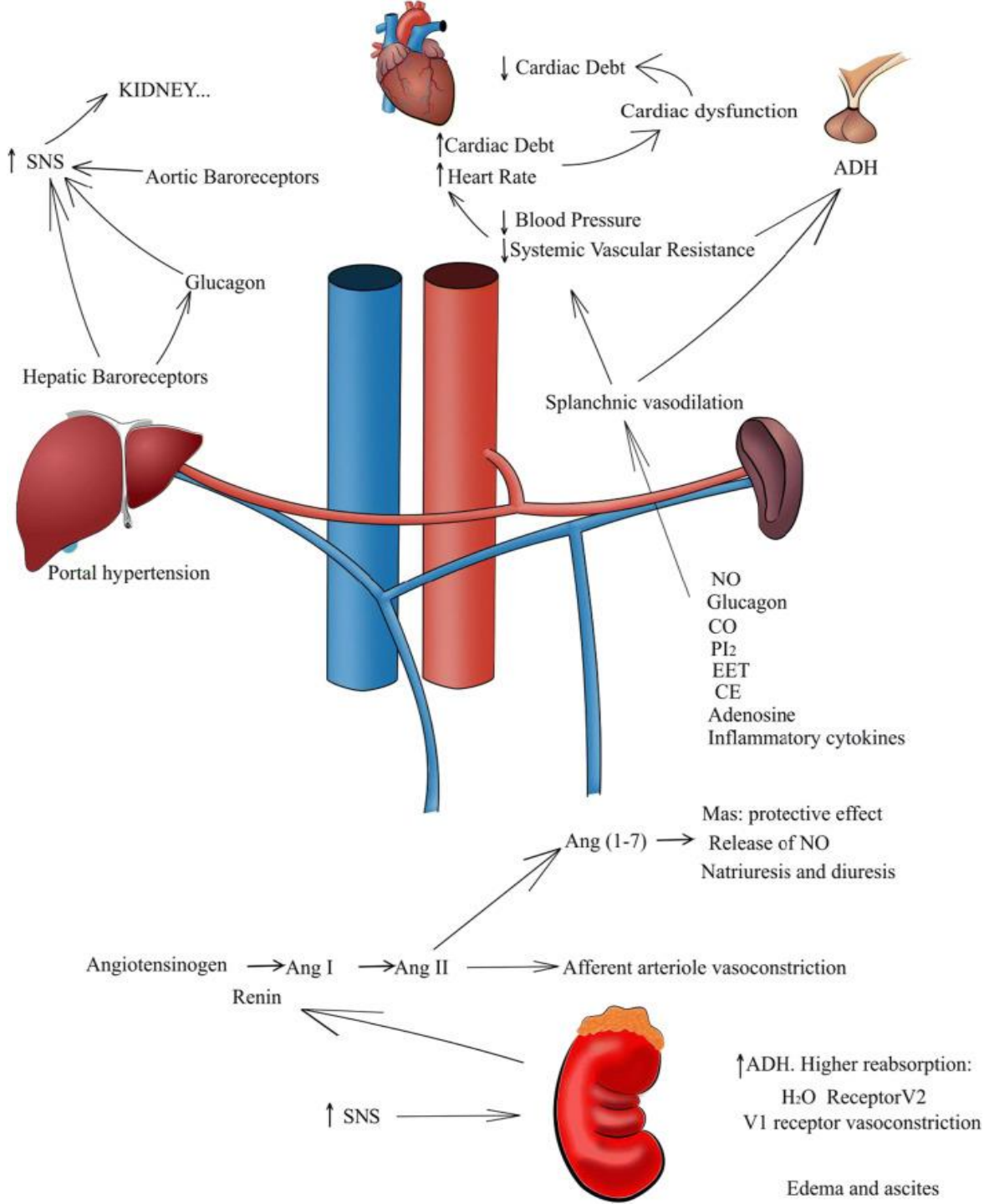
Tyagi P, Sharma P, Sharma BC, Puri AS, Kumar A, Sarin SK. Prevention of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis and ascites: a pilot randomized control trial between pentoxifylline and placebo. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2011;23:210-217

„News“ - hepatorenal syndrom – revízia 2019

- **HRS - 1** -“functional” type of renal failure that often occurs in patients with cirrhosis (International Club of Ascites (ICA) 2007 - 2012)
- HRS-1 sa nazýva **HRS – AKI** s rýchlou detoriáciou renálnych funkcií – renálne zlyhanie
- hemodynamické zmeny
- systemic inflammation,
- oxidative stress and
- bile salt-related tubular damage

- **HRS - 2** mierny a stabilný s miernou progresiou poškodenia renálnych funkcií – výsledkom ascites

Garcia-Tsao G, Nadim MK, [News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: A step beyond the International Club of Ascites \(ICA\) consensus document.](#) J Hepatol. 2019 Oct;71(4):811-822



[Hepatorenal syndrome in children: a review.](#) Liu PMF, de Carvalho ST, *Pediatr Nephrol.* 2020 Oct 1:1-13

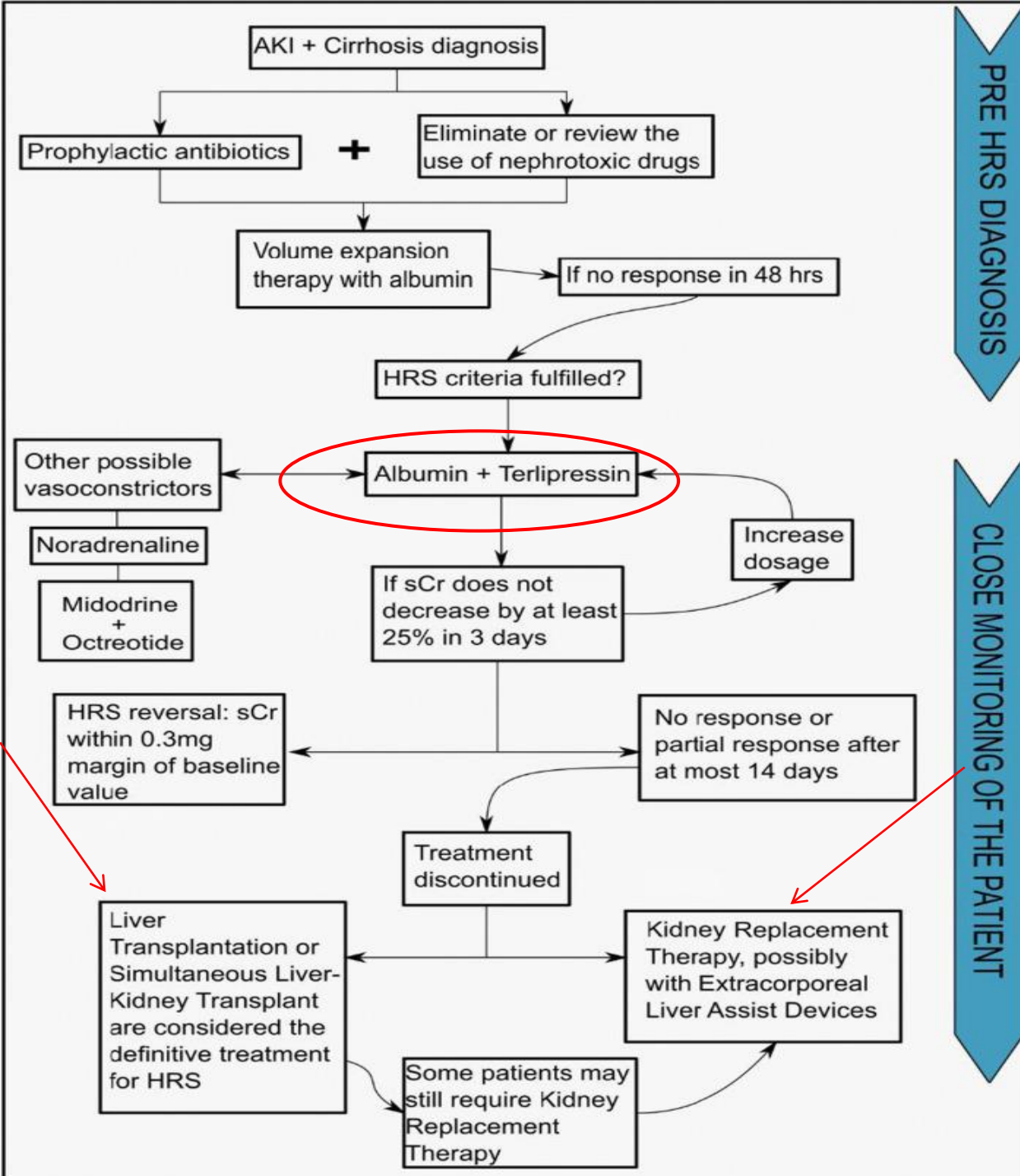
Liečba

- Snaha a zabezpečiť prietok obličkami
 - Reštrikcia tekutín, zabrániť hypervolémii a hyponatriémii (spirolakton, pozor na hyperkaliémiu)

- Možnosti:
- Vazopresinove analógy – terlipressin
- Adrenergný agonisti - noradrenalin a midodrinom
- Somatostatinový analóg – octreotidom

- **terlipressin + albumin – prvá voľba**

Oieda – Yuren AS, m Cerda Reyes E. An Integrated Review of the Hepatorenal Syndrome. Ann Hepatol. 2020 Aug 23;S1665-2681(20)30141-1



Hepatorenal syndrome in children: a review. Liu PMF, de Carvalho ST, *Pediatr Nephrol.* 2020 Oct 1:1-13

Portopulmonálna hypertenzia

Definícia:

- pľúcna hypertenzia (PAH) (mean pulmonary artery pressure > 25 mmHg a pulmonary capillary wedge pressure < 15 mmHg) u pacientov pri koexistencii portálnej hypertenzie
- **Lieky pre portopulmonárnu hypertenziu**

Epoprostenol	Intravenous	Vasodilator, anti-platelet and anti-proliferative
Ambrisentan	Orally	Selective endothelin-A receptor antagonist
Bosentan	Orally	Endothelin-A and Endothelin B receptor antagonist
Sildenafil	Orally	Phosphodiesterase inhibitor
Iloprost	Inhaled	Prostacyclin analogue

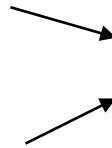
Hepatopulmonálny syndróm

Kennedy a Knudson v r. 1977

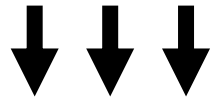
- prítomnosť **pečeňovej dysfunkcie** (chronickej alebo akútnej) s/alebo bez portálnej hypertenzie, s **vnútropľúcnou vaskulárnou dilatáciou kapilár** a porušenou artériovou oxygenáciou pri vylúčení iných kardiopulmonálnych ochorení
- Príčiny:
 - porucha syntézy alebo metabolizmu vazoaktívnych substancií pôsobiacich v pľúcnej cirkulácii poškodenou pečenou.
 - prekapilárna a kapilárna dilatácia
 - vznik artériovenózných malformácií s následnou porušenou oxygenáciou arteriálnej krvi
 - I. typ **difúzne zmeny** („minimálne alebo pokročilé“), dobre reaguje na aplikáciu 100 % kyslíka.
 - II. typ **lokálne artério - venóznymi malformáciami** s nedostatočnou odpoveďou po aplikácii 100 % kyslíka
 - Liečba TIPS a transplantácia

Liekové reakcie a pečeň

- **Očakávané**
- **Neželateľné**



na dávke závislé



- Vo vzťahu k známej akcii lieku na organizmus
- Toxické - „veľa“ alebo nesprávne podané
- Vedľajšie efekty liekov
- Interakcie s inými liekmi
- Alergické
- Idiosynkrázia

Idiosynkrázia

- Neobvyklá alebo neočakávaná reakcia organizmu na liek, spôsobená imunologickými alebo genetickými odchýlkami v metabolizme lieku
 - ▣ Riziká
 - Vek
 - Pohlavie
 - **Genetický polymorfizmus cytochrómu CYP 450 – súčasť pečene**
 - ▣ Najbežnejšie „pozorovaná“ pri podávaní NSAID alebo antibiotík

Lee W.M., New Engl J Med, 2003,

Cytochróm P 450 - CYP 450

- **CYP 450 – mení 60% liekov a xenobiotiká**
- Chemicky reaktívne metabolity alebo stabilné zlúčeniny
- Mnoho liekov i/reverzibilne inaktivuje CYP 450

mechanizmus bazálnej inaktivácie cytochrómu

- Ak je reaktívnych metabolitov priveľa, viažu sa na katalycké väzobné miesta
kalciové blokátory, makrolidy

inaktivácia enzýmu,

- bráni rozkladu lieku a vedie ku dlhšej expozícii látkou a toxicite
terfanidin, astemizol

protilátky proti CYP 450

- rozpad funkcie a štruktúry cytochrómu
diltiazem

Idiosynkratické reakcie a typy poškodenia buniek pečene

□ Hepatocelulárna

- Priamy toxický vplyv na dávke závislý

□ Cholestáza

- Poškodenie membrány žlčových kanálikov

□ Imunoalergická

- Látka + enzým = cytotoxické bunky + IgG (IgE)

□ Granulomatózna

- Makrofágy + lymfocyty = infiltrácia

□ Mikrovezikulárny tuk

- Porucha na mitochondriách – akumulácia triglyceridov

□ Steatóza

- Multifaktoriálne

□ Autoimúnne

- Cytotoxicita namierená na membránu bunky

□ Fibróza

- Kupferové bunky hrajú významnú úlohu

□ Cievny kolaps

- Ischémia – globálna / lokálna

□ Onkogenetický vplyv

□ Zmiešané

- Poškodenie cytoplazmy aj žlčových kanálikov

Diclofenac, statíny, izoniacid

Chlorpromazin, estrogén, erytromycin

Halotan, fenytoin, sulfometoxazol

Diltiazem, sulfonamidy, chinidin

Tetracyklin, kys. acetylova., kys. valproova

Tamoxifen

Nitrofurantoin, metyldopa

Metotrexát, exces vitamínu A

MDMA, kokain, nikotin

Perorálne kontraceptíva

Amoxicilin, cyclosporin, metimazol

DILI – drug induced liver injury

výskyt 13.9 +/- 2.4 DILI prípadov / 100,000

- **Idiosynkrázia - drug induced liver injury**

(5 - 90 dní po podaní lieku)

- DILI = zlyhanie je spojené so zlou prognózou
- DILI predstavuje až 50% akútnych zlyhaní pečene

- Priamy efekt

- Imunitná reakcia liekov / metabolitov

- Poškodenie parenchýmových a neparenchýmových buniek pečene

- Chronická hepatocelulárna hepatitída, fibróza / cirhóza (↑ ALT)
 - Cholestáza (↑ ALP)
 - Zmiešaná (2x Bi , ALT, GMT)

Herbal hepatotoxicita

HILI - herbal induced liver injury

- 202 štúdií/ 5 rokov
 - Káva, zelený čaj, čierny čaj, mixtúry/tinktúry liečivých bylín, samotné liečivé byliny, čínska medicína, liečivé čaje
 - hepatotoxicita, cytotoxicita
 - Rizikové faktory
 - genetika, **komedikácia**, aplikačná forma, CYP450 - polymorfizmus

Riziko chirurgické a anestetické pri operácii pečene...

- ...nemožno odlíšiť
- ...hrozia fatálne komplikácie
 - ▣ Zlyhanie orgánových systémov, krvácanie
- Lieky sú dobre tolerované u zdravej pečene
 - ▣ pri dysfunkcii pečene hrozí nielen predĺžené odstraňovanie, ale aj pečňová encefalopatia

Resekcia pečene

Zmena koncom minulého storočia

- **lepšia predoperačná analýza** s vplyvom
 - na presnejšie **plánovanie chirurgickej techniky** - znížená frekvencia krvácania
 - určenie **rozsahu resekcie** - znížená frekvencia pooperačného hepatálneho zlyhávania

- **kontrola krvácania** počas operačného výkonu
 - chirurgickými technikami (portal triad clamping, total vascular exclusion)
 - anestéziologickými technikami (udržiavaním nízkeho CVT , zdržanlivým prístupom k masívnemu prívodu i.v. tekutín)

Zhodnotenie anestéziologického rizika

všeobecné vyšetrenie

pri prebiehajúcom ochorení pečene je nutné zamerať sa na možné orgánové dysfunkcie s ním súvisiace

1. Cirkulačná

- overiť si či nejde o **low flow cirkuláciu** pri alkoholickej **kardiomyopatii**,
- **hyperdynamickú cirkuláciu**
- **zvýšený tlak v AP**

2. Respiračná

- overiť si či nie je pacient **hypoxemický**
- zistiť príčinu (**výpotok v plúcach, ascites, vysoký stav bránice, infekť**)
- **shunty** pri intrapulmonálnej vaskulárnej dilatácii a pri jej prítomnosti ohodnotiť odpoveď na O₂.

3. Renálna

- **vysoký výskyt renálneho poškodenia pri ochoreniach pečene.**

Výber anestéziologického postupu a **lieky**

1. Elektívne výkony včítane resekcie pečene sú **vysoko rizikové – až kontraindikované** v situáciách keď stupeň hepatocelulárneho poškodenia **zásadne mení** metabolizmus anestetík.
2. Je žiadúce, hlavne po rozsiahlych resekciami tumoru zhodnotiť **dávkovanie**.
3. Ohľadne výberu anestetík je prevládajúci názor, že všetky anestetiká majú predĺžený polčas u pacienta s cirhózou
4. Nie sú dôkazy o výhodnosti niektorého z liekov

Nishijama et al. Anaesth Analg, 2004;98:990-993.

Walia A., Journal Of Gastrointestinal Surgery;2006, Feb;Vol.10(2),pp.168-169.

Problémy...

U malej časti resekcí pečene je výskyt komplikácií možný

- ❑ **náhle krvácanie, prolongované krvácanie**
- ❑ **pooperačné hepato - renálne zlyhávanie**
- ❑ **vzduchová embólia**

Výskyt v nasledovných klinických situáciách

- ❑ rozsiahle hepatektómie v pravom laloku
- ❑ tumor v blízkosti veľkých cievnych štruktúr
- ❑ tumor naliehajúci na bránicu
- ❑ nutnosť vykonania totálnej vaskulárnej exklúzie
- ❑ závažný stupeň poškodenia pečene,
- ❑ nízka kvalita a kvantita zbytkového pečenevého parenchýmu.

Monitoring a pobyt na ICU nutný.

Stein A, Schmoll HJ. Ther Adv Med Oncol. 2013 May; 5(3):193-203.

Fan ST. Hepatogastroenterology 2002;49:17-20

Anestéziologické postupy na redukciiu krvácania – tekutinová reštrikcia

- opatrenie redukujúce krvné straty
- od začiatku výkonu do kompletizácie resekcie
- limitujúcim faktorom je tolerancia hemodynamiky
- **odporúčané hodnoty CVT 3 - 5 cm H₂O**
- redukcia cirkulujúceho objemu
- V prípade krvácania
- Aprotinin, rVIIa, exacyl

- **Pozor na systémové chyby**

Prohemostatic interventions in liver surgery. *Stellingwerff M, Brandsma A, Lisman T, Semin Thromb Hemost. 2012 Apr; 38(3):244-9. Epub 2012 Feb 17.*

Gurusamy KS, Pissanou T, Methods to decrease blood loss and transfusion requirements for liver surgery. *Cochrane Database Syst Rev. 2011 Dec 7; (12):CD009052. Epub 2011 Dec 7.*

Budúcnosť

1. Tlak na vykonávanie väčšieho **počtu resekcii** (dobré výsledky v predĺžení prežívania, ako aj **free disease intervalu u MTS** pečene, jediná liečebná modalita u HCC)
2. Tlak na vykonávanie **rozsiahlejších resekcii** pečene (zlepšenie chirurgickej techniky, presnejšie hodnotenie kvality a kvantity zbytkového parenchýmu)
3. Tlak na resekcie v **postihnutom parenchýme pečene** (cirhóza)
(aj v kontexte s možnosťou následnej transplantácie pečene)

Liver resection is a therapeutic option for highly selected BCLC C patients in the context of an expert multidisciplinary setting. Dig Liver Dis. 2013 May 6. pii: S1590-8658(13)00110-2.

Hemodynamické zmeny súvisiace s **chirurgickým postupom**

1. **Intraoperačné krvácanie** – pri dobrej selekcii pacientov
 - ▣ frekvencia sa znížila o 60%
 - ▣ Transfúziu nevyžaduje 80% pacientov
 - Ak vyžaduje, dostáva menej ako 6 jednotiek krvi,
 - 2% si vyžaduje viac ako 6 jednotiek.
2. **mobilizácia heparu** – kompresia alebo priškrtenie vena cava alebo portálnej vény
3. **oklúzia pečeňových vén**
 - ▣ môže vyvolávať zmeny v zmysle 20 - 60% poklesu kardiálneho výdaja
 - ▣ po zrušení oklúzie jeho následného vzostupu + predchádzajúca tekutinová liečba.
4. **vzduchová embólia** - nie častá, ale vážna komplikácia,



Ďakujem za pozornosť