

# Anestézia u pacienta s transplantovaným orgánom

Vladimír Kollárik

## 1 Úvod

Transplantácia orgánov (solid organ transplantation - SOT) predstavuje štandardný spôsob liečby zlyhania orgánov, s etablovanými indikáciami a štandardizovanými postupmi. Počet SOT na celom svete neustále narastá. Súčasne sa zlepšuje dĺžka prežívania, ako aj kvalita života pacientov po SOT. Za hlavné príčiny sa pokladajú najmä zlepšenie starostlivosti o odobraný orgán, zlepšenie výberu príjemcov, zdokonaľovanie operačných techník, štandardizácia perioperačných postupov a dokonalejšie nastavenie imunosupresívnej liečby.

Jedným z dôsledkov uvedených pokrokov v transplantológii je aj narastajúci počet pacientov, u ktorých vznikne potreba operácie (plánovanej alebo urgentnej), nesúvisiacej priamo s predchádzajúcou transplantáciou, prípadne súvisiacej s vedľajšími následkami transplantácie alebo posttransplantačnej liečby:

Do prvej skupiny patria stavy, ako je úraz, náhla brušná príhoda, koronárne a cerebrálne revaskularizácie, ale aj onkologické, gynekologické či dokonca pôrodnické alebo plastické operácie, atď.

Do druhej skupiny patria dôsledky chronickej imunosupresie, najmä infekčné, resp. septické komplikácie. Imunosupresia musí byť dostatočne účinná, aby minimalizovala riziko rejekcie štepu, môže však pacienta ohroziť početnými nežiaducimi účinkami, ako sú napr. osteoporotické fraktúry pri chronickej kortikoterapii, či akcelerácia ICHS; najčastejšie sú to ale následky zníženej imunokompetencie, t.j. zvýšený výskyt nádorov a už spomenutých infekcií. Tie pri oslabenej imunite môžu prebiehať netypicky až skryto.

Pri zvyšujúcom sa výskyte uvedených (a ďalších) operačných indikácií nie je vždy možné alebo vhodné presúvať takýchto pacientov do transplantačných centier. Preto základy perioperačného manažmentu u pacientov po SOT patria medzi všeobecné znalosti anestéziológa.

Špeciálny anestéziologický postup pre pacientov po SOT neexistuje. Sú však určité princípy, ktoré je potrebné dodržať. V ďalšom texte sa preto zameriame na:

- všeobecné zásady predanestetického a predoperačného vyšetrenia pacienta po SOT (odhalenie rejekcie, infekcie, pridružených ochorení atď.) a na zásady komplexného perioperačného manažmentu,
- používané spôsoby imunosupresívnej liečby, jej dlhodobé vedľajšie účinky na jednotlivé orgánové funkcie pacienta, na jej interakcii s liekmi používanými v anestéziológii a pooperatívnej fáze,
- špeciálne aspekty voľby anestéziologických postupov a vedenia perioperačného manažmentu z hľadiska zmien vo fyziológii a patofyziológii u pacienta so SOT podľa transplantaovaného orgánu (do úvahy v súčasnosti prichádzajú srdce, pľúca, obličky, pečeň, vo svete aj pankreas, prípadne multiorgánové transplantácie).

Medzi hlavné rizikové faktory v perioperačnej fáze u pacienta po SOT patria:

- denervácia štepu s jeho vyradením z fyziologických regulačných a kompenzačných reakcií vegetatívneho nervového systému,
- akútna alebo chronická rejekcia štepu pri nedostatočnej imunosupresii,
- častejšie a závažnejšie infekčné komplikácie pri (prílišnej) imunosupresii,
- interakcie imunosupresív s látkami používanými v anestéziológii.

## 2 Niektoré odchýlky fyziológie a patofyziológie po SOT

Po úspešnej transplantácii sa zmierni alebo ustúpi väčšina symptómov spôsobených zlyhaním príslušného orgánu, môžu sa však objaviť znovu pri postupnom zhoršovaní funkcie graftu (chronická rejekcia, vaskulopatia a pod.). Systémové poruchy spôsobené základným ochorením, ktoré viedlo k transplantácii, po transplantácii pretrvávajú. Napríklad diabetická

neuropatia (vrátane vegetatívnej), alebo mikroangiopatia po transplantácii zdravej obličky, obyčajne neustúpi.

U väčšiny pacientov sa obnoví schopnosť viesť relatívne normálny život, často aj s obnovením práceschopnosti. Prípadný deficit fyzických schopností sa dá u mnohých pacientov po SOT významne zlepšiť vhodnou rehabilitáciou a cvičením, keďže hlavným limitujúcim faktorom tu býva skôr stav výživy a kostrového svalstva, ako funkcia samotného štetu. Funkcia dýchacieho svalstva sa obyčajne po SOT obnoví. Výsledky sú samozrejme závislé aj od druhu transplantácie; pacienti s transplantovaným srdcom a najmä pľúcami tolerujú fyzickú záťaž spravidla horšie ako po SOT iného orgánu.

V tejto súvislosti treba pamätať, že pacienti s transplantovaným srdcom nesignalizujú ischémiu myokardu angínou bolesťou (kvôli denervácii). V tomto aspekte sa podobajú diabetikom po transplantácii obličky, ktorí obyčajne majú diabetickú vegetatívnu neuropatiu.

### 2.1 Obehové zmeny po SOT

Transplantované orgány sú denervované, čím sú vyradené z uceleného systému neurohumorálnych regulácií organizmu. U obličky alebo pečene sa toto vyradenie klinicky prejavuje len minimálne, alebo len vo výnimočných situáciách. Pokiaľ ide o srdce alebo pľúca, tu ide o závažnejší dosah.

Patofyziologické zmeny v pokročilej a terminálnej fáze hepatálneho zlyhávania, najmä hyperdynamická cirkulácia a intrapulmonálne skratovanie, sa po úspešnej transplantácii pečene normalizujú. Minúťový objem srdca ostáva len mierne zvýšený, čo sa pripisuje zvýšenej perfúzii transplantovanej pečene. V niektorých experimentoch na zvieratách sa transplantovaná pečeň pre denerváciu sympatiku neaktivovala ako rezervoár krvi v hypovolemickom šoku, v klinických situáciách sa takéto nálezy nepotvrdili. K najväčšej včasnej komplikácii patrí trombóza a. hepatica, často vyvolaná masívnymi transfúziami. Preto sa odporúča u pacientov po transplantácii pečene neprekračovať hematokrit 0,28.

Transplantovanému **srdcu** chýba regulačný vplyv parasimpatiku, čím sa vysvetľuje vyššia pulzová frekvencia v pokoji (90 - 100/min). Normálna respiračná variácia frekvencie chýba, Valsalvov manéver a masáž karotického sinusu sú bez efektu. Kontraktilita myokardu býva temer normálna, ale na zvýšené potreby obehu srdce spočiatku reaguje zvýšením systolického objemu po zvýšení venózneho návratu. Trvá 5 - 10 minút, kým stúpne frekvencia a to priamym účinkom cirkulujúcich katecholamínov. Návrat do východiskovej hodnoty môže trvať až 20 minút po vymiznutí podnetu (viac pozri Trenkler Š, CEEA 2016).

Tabuľka 1 Ako denervácia srdca ovplyvňuje kardiovaskulárnu farmakológiu

Látka	Mechanizmus	Účinok
digitalis	priamy účinok na myokard denervácia	normálny vzostup kontraktility minimálny efekt na AV uzol
atropín	denervácia	Žiadny
adrenalín	denervačná hypersenzitivita	zvýšená kontraktilita zvýšená chronotropia
noradrenalín	denervácia chýba spätné vychytávanie (reuptake)	zvýšená kontraktilita zvýšená chronotropia
izoprenalín		normálny vzostup kontraktility normálny vzostup chronotropie
chinidín	denervácia	chýba vagolytický efekt
verapamil	priamy účinok	AV blok
nifedipin	denervácia	chýba reflexná tachykardia
hydralazín	denervácia	chýba reflexná tachykardia
betablokátory	denervácia	zvýšenie betalytického účinku

Na hypovolémiu reaguje denervované srdce akcentovaným poklesom systémového tlaku, nasledovaným prehnanou hypertonicou odpoveďou na vyplavené katecholamíny. Pri vazovagálnej synkope chýba bradykardická zložka, vazodilatácia vo svaloch však nie je ničím brzdená, tie denervované nie sú. V minulosti nastávala denervácia srdca aj pri obojstrannej transplantácii pľúc technikou tracheo-tracheálnej anastomózy, dnes sa uprednostňuje broncho-bronchiálna anastomóza (pri unilaterálnej i bilaterálnej transplantácii), kde je zriedkavejšia.

## 2.2 Pľúcne funkcie po SOT

Pred transplantáciou **srdca** alebo **pečene** býva porucha pľúcnych funkcií zreteľne prítomná, pacienti zaradení na transplantáciu **obličiek** sú na tom obyčajne lepšie. Pooperačný pokles spirometrických parametrov sa obyčajne do roka normalizuje. Difúzna kapacita pľúc (vyš. oxidom uhoľnatým) po SOT poklesne na cca 70 - 80 % normy a nemá tendenciu k úprave, pričom pokles koreluje s hladinou cyklosporínu. Takýto pokles však obyčajne bez prítomnosti iných faktorov nestačí na rozvoj klinicky relevantnej hypoxémie.

Najzávažnejším denervačným prejavom po transplantácii **pľúc** bývalo vymiznutie kašľacieho reflexu, t.j. podstatný rizikový faktor nebezpečnej infekcie. Aj preto sa v súčasnosti preferuje operačná technika so zachovaním bohato inervovanej kariny trachey. Narušený je aj mechanizmus mukociliárneho transportu, jeho klinický význam je však menej zrejмый.

Ventilačná odpoveď na hyperkapniu je zachovaná. V prípade potreby zvýšenia výmeny plynov sa skôr zväčšuje dychový objem než frekvencia dýchania. Preto frekvencia dýchania nie je spoľahlivým ukazovateľom pri posudzovaní potreby ventilačnej podpory.

U nekomplikovaného pacienta po transplantácii pľúc sú spravidla pokojové hodnoty krvných plynov normálne, niekedy sa vyskytuje kompenzovaná respiračná acidóza s hyperkapniou.

## 3 Perioperačný manažment imunosupresívnej liečby

Pacienti po SOT sú takmer bez výnimky imunodeficitní. Jednak sú už počas SOT nastavení na niektorý z antirejekčných imunosupresívnych režimov, môže však ísť aj o ich základnú chorobu, ako napr. autoimunitné ochorenie či diabetes mellitus, ktoré viedli k zlyhaniu ich natívneho orgánu, prípadne o kombináciu obidvoch príčin.

Ďalej môže byť ich imunokompetencia vážne ovplyvnená stresom spojeným s aktuálnym akútnym ochorením s operáciou alebo s destabilizáciou nastaveného režimu posttransplantačnej imunosupresívnej liečby, napr. v dôsledku nedostatočnej skúsenosti tímu. Táto instabilita nesie riziko rýchleho prechodu do akútnej rejekcie a/alebo akútnej infekcie. Preto je veľmi dôležité ako prvý krok perioperačného plánu neodkladne kontaktovať príslušné transplantáčne centrum a spoločne dohodnúť perioperačnú úpravu pacientovej imunosupresívnej liečby.

### Protokoly imunosupresie

Vývojové trendy v imunosupresii po SOT zaznamenali v poslednej dekáde významný posun. Existuje široké spektrum imunosupresívnych protokolov podľa orgánov, ako aj podľa regionálnych skúseností a možností. Určité strategické pravidlá sa ale principiálne dodržiavajú u väčšiny z nich. Rozlišuje sa úvodná (indukčná) imunosupresívna liečba, udržiavacia imunosupresívna liečba (tab. 2). K nim ešte v prípade potreby pristupuje protokol liečby akútnej rejekcie.

Indukcia začína bezprostredne pred implantáciou orgánu. V prevažnej väčšine prípadov transplantácie obličky, pankreasu a čreva a u takmer u polovice príjemcov srdca alebo pľúc sa podávajú polyklonálne alebo monoklonálne protilátky. U príjemcov pečene sa protilátky používajú zriedkavo.

Udržiavacia (zaist'ovacia) imunosupresia pozostáva z kombinácie jedného lieku z každej z troch skupín: 1. kalcineurínové inhibítory (CNI), 2. antimetabolity, 3. kortikoidy.

### Vedľajšie účinky imunosupresív a ich hlavné liekové interakcie

Chronická imunosupresia má svoje nežiaduce účinky. Najčastejšie sa popisujú zvýšená kľčová pohotovosť, diabetes, hypertenzia, hyperlipoproteínémia, pokles glomerulárnej filtrácie, hyperkaliémia, hypomagneziémia, zvýšený výskyt infekcií a nádorov, pancyto-

pénia, osteoporóza a zhoršené hojenie rán. To môže ovplyvniť napr. výber liekov použitých pri anestézii a podrobnosti perioperačného manažmentu (tab. 3).

Tabuľka 2 Najčastejšie používané imunosupresíva

General names	Generic names	Brand names
Corticosteroids	Prednisone Methylprednisolone	
Calcineurin inhibitors	Tacrolimus (or FK-506) Cyclosporine (or cyclosporine A)	Prograf Sandimmune, Neoral, Gengraf, Eon, SangCya, generic cyclosporine
Antimetabolites	Azathioprine Cyclophosphamide Mycophenolate mofetil Mycophenolate sodium	Imuran Cytosan, Neosar CellCept Myfortic
Polyclonal antibodies	Antithymocyte globulin (rabbit) Antithymocyte globulin (equine) NRATG, NRATS, ALG	Thymoglobulin ATGAM
Anti-CD3 monoclonal antibodies	Muromonab-CD3	Orthoclone OKT3
Anti-CD52 monoclonal antibodies	Alemtuzumab	Campath
Anti-IL-2 receptor monoclonal antibodies	Basiliximab Daclizumab	Simulect Zenapax
TOR inhibitors (or rapamycin)	Sirolimus	Rapamune

mTOR – mammalian target of rapamycin

Tabuľka 3 Vedľajšie účinky imunosupresív s priamym vplyvom na perioperačný manažment

CyA	Tac	Aza	Ster	MMF	ATG	OKT3
Anemia	-	-	+	-	+	-
Leucopenia	-	-	++	-	+	+
Thrombocytopenia	-	-	-	-	+	-
Hypertension	++	+	-	+	-	-
Diabetes	+	++	-	++	-	-
Neurotoxicity	+	+	-	+	-	-
Renal insufficiency	+	++	-	-	-	-
Anaphylaxis	-	-	-	-	-	+
Fever	-	-	-	-	-	+

ATG = anti-thymocyte globulin; Aza = azathioprine; CyA = cyclosporine A; MMF = mycophenolate mofetil; OKT3 = monoclonal antibodies directed against CD-3 antigen on the surface of human T-lymphocytes; Ster = steroids; and Tac = tacrolimus.

Bežne používané imunosupresíva majú úzky terapeutický index a vyznačujú sa významnou inter-individuálnou variabilitou plazmatických hladín. Na dosiahnutie želaného účinku je dôležité udržať hladiny cyklosporínu i tacrolimu v indikovanom terapeutickom rozpätí a v perioperačnom období ich prísne sledovať. Metabolizujú sa systémom cytochrómu P-450 v pečeni; mnohé perioperačne podávané lieky túto hladinu dokážu významne ovplyvniť – inhibítory CYP450 zvýšia hladiny CNI a mTOR inhibítorov, induktory CYP450 ich znížia. V tabuľke 4 je zhrnutý prehľad vzájomných interakcií imunosupresív s rôznymi liekmi.

Tabuľka 4 Lieky ktoré najčastejšie ovplyvňujú hladiny a účinky cyklosporínu A a tacrolimu.

Drug class	Drug	Effect on blood level Adverse effect
Benzodiazepines	Diazepam, midazolam, alprazolam, flurazepam, clonazepam	↑ Benzodiazepines
Antibiotics	Erythromycin, metronidazole, norfloxacin, levofloxacin	↑ CyA and Tac level
Antimicrobial	Rifampicin	↓ CyA and Tac level
Antimalarial	Chloroquine, mefloquine	↑ CyA and Tac level
Antifungal	Ketoconazole, fluconazole, itraconazole, voriconazole, amphotericin B	↑ CyA and Tac level Renal dysfunction
Anti-retroviral	Ritonavir, atazanavir, darunavir, cobicistat, delaviridine	↑ CyA and Tac level
Cardiovascular drugs (antiarrhythmics and calcium channel blocker)	Amiodarone, lidocaine, quinidine, verapamil, diltiazem, amlodipine, felodipine	↑ CyA and Tac level QT prolongation by amiodarone and quinidine
Statins	Simvastatin, atorvastatin, lovastatin, pravastatin	↑ Statin concentration
Anticoagulants	Apixaban, dabigatran, rivaroxaban	↑ Anticoagulant concentration
Oral hypoglycemics	Sulfonylurea, biguanides	↑ CyA level
Gastrointestinal	Metoclopramide, omeprazole, lansoprazole, octreotide, cimetidine, ranitidine	↑ CyA and Tac level Renal dysfunction QT prolongation by octreotide with Tac
Analgesics	Nonsteroidal anti-inflammatory drugs	↑ CyA and Tac level Renal dysfunction
Antipsychotics	Haloperidol, desipramine, fluoxetine, trazodone, pimozide	↑ CyA and Tac level ↑ Pimozide level
Hormones	Estrogen and testosterone preparation	↑ CyA and Tac level
Others	Bosentan, carbamazepine	↓ CyA and Tac level

CyA = cyclosporine A; Tac = tacrolimus.

Inhalačné anestetiká sú v zmysle interakcií zväčša bezpečné. Opatrnosť sa však odporúča pri súčasnej aplikácii cyklosporínu A a izofluranu. Pri p.o. podaní cyklosporínu A menej ako 4 hodiny pred použitím izofluranu sa nedosiahli želané terapeutické hladiny. Pravde-podobnou príčinou je spomalenie vyprázdňovania žalúdka a zhoršenie absorpcie z duodena a jejuna v izofluranovej anestézii.

Cyklosporín a tacrolimus zvyšujú hladiny benzodiazepínov v krvi. Propofol v infúzii neovplyvňuje hladiny cyklosporínu. Cyklosporín má tendenciu zvyšovať analgetický účinok fentanyl, mechanizmus nie je jasný.

Bezpečná je väčšina svalových relaxancií. Po podaní cyklosporínu A je však popisované významné predĺženie účinku vecuronium a pancuronium. Uprednostňuje sa atracurium a cisatracurium, ktorých farmakokinetika nie je ovplyvnená stavom hepatálnych a renálnych funkcií a samozrejme objektívne monitorovanie relaxácie.

U pacientov s transplantovaným srdcom sú popísané nebezpečné epizódy bradykardie, ba aj zastavenie obehu po neostigmíne, a to aj po súčasnom podaní atropínu, resp. glykopyrolátu.

Podobné príhody boli publikované aj po revertovaní vecuroniovej a rocuroniovej blokady sugammadexom, zatiaľ bez podrobnejšieho patofyziologického a farmakologického rozboru.

Bupivakain a ropivakain sa pri použití v regionálnej a neuraxiálnej anestézii pokladajú za bezpečné. Veľký dôraz sa kladie na sterilitu, lebo iatrogénna infekcia tu môže byť devastujúca.

Potenciálne vzájomné interakcie imunosupresív a látok používaných v anestéziológii zachytáva tabuľka 5.

Tabuľka 5 Vzájomné ovplyvňovanie anestetických liekov a imunosupresív

Anesthetic agent	Effect with immunosuppressive drugs
Isoflurane	↓ Clearance of oral CyA
Thiopental	Nil
Benzodiazepines	↑ Blood level of benzodiazepines
Propofol	Nil
Etomidate	Nil
Opioids	CyA ↑ analgesic effect produced by fentanyl
Muscle relaxants	Prolonged neuromuscular blockade
Neostigmine	Caution in heart transplant patients
Local anesthetics	Bupivacaine and ropivacaine can be safely used

#### 4 Všeobecné princípy predoperačného vyšetrenia a prípravy

Predoperačné vyšetrenie a zhodnotenie pacienta so SOT sa zameriava predovšetkým na získanie čo najúplnejších informácií od pacienta a z dokumentácie transplantáčného centra.

Klinické a laboratórne sa vyšetria a vyhodnotia:

- funkčnú úroveň transplantovaného orgánu
- úroveň imunosupresie, prítomnosť infekcie, resp. jej profylaxiu
- prítomnosť pridružených komorbidít iných orgánov (aj ako dôsledok imunosupresie).

Pacienti po SOT v bežných životných situáciách obyčajne nemajú ťažkosti, ich fyzické rezervy pre záťažové situácie sú však limitované. Preto sa v rámci predoperačného hodnotenia odporúča klasifikovať ich formálne ako ASA IV. S tým súvisí aj rozsah predoperačných vyšetrení (tab. 6).

Tabuľka 6 Odporúčané laboratórne a pomocné vyšetrenia u pacientov po SOT

Preoperative tests on transplant patients.

Test target	Essential tests	Consider also
Blood	Total cell count Haemoglobin	Haematocrit
Kidney	Creatinine Urine analysis	Urea Creatinine clearance
Blood electrolytes	Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> , Mg <sup>2+</sup> , Ca <sup>2+</sup>	
Liver	Prothrombin time Partial thromboplastin time Bilirubins Aminotransferases Alkaline phosphatase	Full coagulation status Ammonia Albumin Prealbumin Cholesterol Lactate dehydrogenase Galactose elimination capacity
Pancreas	Amylase	Lipase
Lung	X-ray Spirometry for lung and marrow transplant patients	Spirometry Sputum microbiology Blood gas analysis
Heart	ECG	Echocardiography Coronary angiography
Drugs	Cyclosporine or tacrolimus concentration, if applicable	
Infections		C-reactive protein Targeted samples
Other	Blood glucose Blood pressure Pulse Temperature Respiratory rate	

Rejekcia štetu sa môže vyskytnúť kedykoľvek, najmä pri poklese účinku imunosupresív. Sú práce, ktoré zistili prítomnosť chronickej rejekcie pečene u 10 % a pľúc u 60 % príjemcov po 5 rokoch od transplantácie. Preto sa musí po rejekcii aktívne pátrať a úroveň imunosupresie vhodne upraviť ešte pred operáciou.

Predoperačne prítomná infekcia môže byť bakteriálna, vírusová, mykotická i protozoárna. Aj po nej treba aktívne pátrať (okrem mikrobiologických aj biochemické, sérologické i rádiologické vyšetrenia), nespoliehať sa na typické známky (horúčka, leukocytóza) a nasadiť liečbu ešte pred operáciou.

Antibiotická profylaxia sa odvíja od štandardného postupu konkrétnej nemocnice a lokálnej mikrobiologickej situácie. Pozor na prípadnú kolonizáciu pacienta pri predošlých hospitalizáciách inde. Profylaktické podanie širokospektrálnych antibiotík má byť kvôli farmakokinetickým faktorom 1 hodinu pred incíziou, nie až počas alebo po úvode do anestézie, kedy by už mohlo byť neúčinné.

Medzi vedľajšie účinky imunosupresív patria diabetes, hypertenzia, epilepsia, poruchy renálnych funkcií, útlm kostnej drene, lymfoproliferatívne ochorenia i insuficiencia nadobličiek. Pri predanestetickom vyšetrení treba pátrať po ich prítomnosti a rozsahu.

Relatívne často sa po transplantácii vyskytujú problémy hepatobiliárneho alebo pankreatického pôvodu, ako aj krvácanie z horného GITu. K nemu môžu prispieť aj chirurgický stres, kortikoidy a mykofenolát. Preto je profylaxia stresového vredu u týchto pacientov absolútne nezastupiteľná.

U transplantovaných pacientov je z viacerých príčin prítomné aj vysoké riziko tromboembolických komplikácií. V dostupnej literatúre chýbajú jednoznačné odporúčania pre ich profylaxiu, preto je vhodné postupovať podľa aktuálnych všeobecných smerníc (napr. ESA), upravených podľa špecifických potrieb konkrétneho pacienta. Premedikácia benzodiazepínmi je prijateľná a vhodná pri dodržaní bežných (kontra)-indikácií.

## **5 Všeobecné princípy voľby a vedenia anestézie**

Ako už bolo spomenuté vyššie, neexistuje jeden ideálny plán pre všetkých pacientov po SOT. Používajú sa úspešne najrozličnejšie techniky – analgosedácia, celková (inhalačná, balancovaná, TIVA), neuraxiálna anestézia i regionálne bloky, vrátane ich kombinácií.

### **Perioperačný monitoring**

Perioperačný monitoring vychádza zo štandardných smerníc ESA. Pokiaľ ide o invazívne metódy sledovania obehu, kanyláciu centrálnych žíl, pľúcnice, ev. napr. TEE, ich použitie má vychádzať z aktuálnych komorbidít pacienta, jeho hemodynamickej stability, skúseností anestéziológa s ich aplikáciou a interpretáciou, druhu operácie a plánovanej anestézie. Vo všetkých prípadoch je však u tejto populácie pacientov potrebné dôsledne minimalizovať riziko nozokomiálnej infekcie.

### **Zaistenie dýchacích ciest**

Zaistenie dýchacích ciest u pacientov po SOT môže byť problém z viacerých príčin. U tých, ktorí mali diabetes pred transplantáciou, alebo ho nadobudli po nej, sa možno stretnúť s obmedzenou mobilitou temporomandibulárnych kĺbov alebo krčnej chrbtice kvôli glykozylácii väzivových tkanív. Lymfoproliferatívny rast po imunosupresívach v okolí dýchacích ciest a v mediastíne môže spôsobiť životu nebezpečnú obštrukciu. Spomalené vyprázdňovanie žalúdka a gastropatia hrozí aspiráciou so všetkými potenciálne fatálnymi následkami.

Odporúča sa orotracheálna intubácia, nazotracheálna cesta hrozí zavlečením infekcie do dýchacích ciest alebo krvácanými komplikáciami. Laryngeálna maska je vhodná, pri dodržaní príslušných indikácií a kontraindikácií. U pacientov po transplantácii srdca chýba odpoveď sympatikum na laryngoskopiu a intubáciu. Cyklosporín A a tacrolimus znižujú prah pre konvulzie, tu sa treba vyhnúť hyperventilácii. Včasná extubácia znižuje riziko nozokomiálnej resp. ventilátorovej pneumónie.

### **Celková anestézia**

Voľba celkových anestetík závisí, ako vždy, od typu operácie a stave pacienta. Benzodiazepíny môžu nekontrolovane predĺžiť, resp. prehĺbiť svoj účinok pri zníženej funkcii pečene

a obličiek, podobne barbituráty. Propofol sa síce inaktivuje v pečeni a vylučuje obličkami, ale ani u hepa-tálne alebo renálne kompromitovaných pacientov sa nepozorovalo ovplyvnenie účinkov. Určitá opatnosť pri propofole sa týka obehu (tak u pacientov s transplantovaným srdcom ako aj u vedľajších účinkov imunosupresie na myokard a koronárne riečisko natívneho srdca); pokles kontraktility, zníženie preloadu, bradykardia a pokles systémovej rezistencie môžu viesť k poklesu minútového objemu srdca a stredného artériového tlaku. Etomidát nemá nežiaduce účinky barbiturátov ani propofolu. Ani dysfunkcia pečene či obličiek neovplyvňuje jeho účinok. Za pozornosť stojí však jeho schopnosť inhibovať syntézu kortizolu, čo môže mať význam u pacientov s útlmom nadobličiek pri alebo po liečbe kortikoidmi.

Ketamín sa metabolizuje cez cytochrómový systém CYP450 v pečeni, pri poruche hepatálnych funkcií sa predlžuje jeho účinok. Na denervovanom srdci sa jeho sympatikotonický účinok neprejaví, pretrváva však jeho efekt na vazokonstrikciu a vzostup systémoveho tlaku krvi. Pre jeho excitačné účinky na CNS a myoklonickú aktivitu nie je vhodné ho kombinovať s neuro-toxickým cyklosporínom.

Inhalačné anestetiká izofluran, sevofluran a desfluran sa medicínskymi výhodami a nevýhodami nelíšia. Voľba závisí skôr od dostupnosti a skúseností. Pokiaľ ide o N<sub>2</sub>O, je tu teoretická možnosť pôsobenia na kostnú dreň a imunitnú odpoveď, chýbajú však konkrétne štúdie.

Z opioidov fentanyl je na kratšie výkony bezpečný, pri dlhších by mohlo prísť ku kumulácii. Účinok sufentanilu nezávisí od poruchy hepatálnych a renálnych funkcií a metabolit remifentanilu, ktorý sa vylučuje obličkami, nie je dostatočne účinný na vyvolanie účinku.

Pri rozhodovaní o nervosvalových relaxanciách sa okrem funkcie pečene a obličiek berú do úvahy druh a predpokladaná dĺžka operácie, potreba relaxácie k operácii alebo intubácii, komorbidity (mysténia alebo myastenický syndróm, iné neuromuskulárne ochorenia, malígna hypertermia v anamnéze). Z nedepolarizačných relaxancií sú vhodné krátko účinkujúce (mivacurium), stredne účinkujúce bez závislosti od hepatorenálnej eliminácie (cisatracurium, atracurium). Vecuronium, rocuronium a pancuronium môžu mať nekontrolovane predĺžený účinok a o reverznom účinku sugammadexu u pacientov na imunosupresii chýbajú v literatúre spoľahlivé správy. Väčšina autorov pokladá za nevyhnutné vo všetkých prípadoch použitia nedepolarizujúcich relaxancií aj objektívne monitorovanie ústupu relaxácie.

Sukcynylcholín nie je nebezpečný, je však potrebné rešpektovať štandardné kontraindikácie (hyperkaliémia, svalová dystrofia, anamnéza malígnej hypertermie, čerstvá paraplégia a pod.).

Neostigmin a iné cholinesterázové inhibítory sa vylučujú obličkami. Je popísaná ťažká bradykardia po neostigmine u transplantovaného srdca, vyžadujúca dočasnú kardiostimuláciu, iné práce referujú o úplne bezpečnom použití.

#### **Neuraxiálna anestézia a regionálne bloky**

Ich voľba závisí od pacienta k pacientovi. Hlavné výhody spočívajú v lepšej pooperačnej analgézií, menšom výskyte pooperačných pľúcnych komplikácií a nižšom riziku cievnych komplikácií u štepu. Bežné dávky bupivakainu a ropivakainu nedosahujú toxické hladiny ani u príjemcov pečene alebo obličky. Na druhej strane, je potrebné počítať s rizikom závažnej hypotenzie pri existujúcej autonómnej neuropatii alebo denervovanom srdci. Predísť mu možno opatrnou korekciou hypovolémie pred neuraxiálnou anestéziou, pritom podmienkou je súčasné monitorovanie hemodynamiky. K dispozícii majú byť priamo i nepriamo účinkujúce sympatomimetiká a pomôcky na urgentné zaistenie dýchacích ciest. Predoperačné vyšetrenie hemostázy je tiež podmienkou na vylúčenie útlmu kostnej drene (trombocyty) a funkcie pečene (PT, INR, APTT, FBG).

Periférne bloky sú populárne pre svoju bezpečnosť, hemodynamickú stabilitu a dobrú pooperačnú analgéziu. Riziko infekčných komplikácií je nízke, ale v situácii imunosupresie môžu chýbať ich typické prejavy.

#### **Pooperačná starostlivosť**

Čo najrýchlejšie obnovenie vedomia, včasná extubácia, vertikalizácia a rehabilitácia pacienta pri vhodnej a dostatočnej analgézií sú základnými kameňmi úspechu aj v tejto skupine pacientov. Opatrnému dávkovaniu opioidov, ev. pomocou PCA, konkuruje parenterálne podávanie paracetamolu. Nepopisuje sa zvýšené riziko jeho hepatotoxicity. Vyhybať sa treba



NSAID pre riziko gastrointestinálneho krvácania, nefrotoxicity a hepatotoxicity. Potenciujú nefrotoxicitu cyklosporínu, pretože oba pôsobia na mikrocirkuláciu v obličke.

Imunosupresia musí nerušene pokračovať aj v tejto fáze, hladiny cyklosporínu alebo tacrolimu sa musia sledovať denne. Okrem rutínnej starostlivosti treba sledovať preload, renálne funkcie a starať sa o prevenciu infekcie.

## **6 Špecifické otázky podľa rôznych klinických situácií**

### **Gravidita po SOT**

Pokroky v transplantačnej medicíne umožnili, aby tehotenstvo po SOT prebehlo často bez vážnejších problémov až do úspešného zavŕšenia. Komplikácie počas gravidity a pôrodu samozrejme nemožno vylúčiť, preto sa každá post-transplantačná gravidita musí pokladať za rizikovú a príslušne sledovať. Anestéziológovi okrem perioperačných aspektov pribudne aj riešenie peripartálnej analgézie. Okrem pôsobenia fyziologických zmien v gravidite na transplantovaný orgán musí zvážiť funkčnosť štepu v období pôrodu, ako aj nežiaduce účinky imunosupresív na matku a ich interakcie s liekmi používanými v anestéziológii.

Medzi vedľajšie účinky imunosupresie u matky patrí nefrotoxicita, hepatotoxicita, novovzniknutý diabetes mellitus a artériová hypertenzia, ktoré môžu predstavovať riziko závažných komplikácií. Po transplantácii obličky, srdca alebo srdca a pľúc je frekvencia komplikácií typu preeklampsie, predčasného pôrodu a akútnej rejeckie štepu po pôrode vyššia než u bežnej populácie.

V súčasnosti používané imunosupresíva sa nepovažujú za teratogénne. Ich podávanie nemožno v gravidite prerušiť. Všetky imunosupresíva prestupujú placentou, nepredstavujú v prvom trimestri významné zvýšenie rizika kongenitálnych anomálií, ale v druhom a treťom trimestri ovplyvňujú imunitný status plodu. Zvyšuje sa riziko predčasného pôrodu, nezrelosti, nízkej pôrodnej hmotnosti. U novorodencov matiek po transplantácii pečene, ktorým bol podávaný počas gravidity tacrolimus, sa popisuje výskyt hyperkaliémie. Niektoré centrá neodporúčajú otehotnenie u žien po transplantácii obličky, pretože renálne funkcie sa počas gravidity zhoršujú. U transplantovaných rodičiek sa vyskytne častejšie potreba ukončiť tehotenstvo cisárskym rezom. Po transplantácii srdca môže byť nebezpečné podanie tokytických beta-mimetík, namiesto toho sa radšej odporúča magnézium alebo nifedipín.

Voľba anestézie k cisárskemu rezu záleží od indikácie, funkčného stavu transplantovaného orgánu, stavu obehu a hemokoagulácie. Centrálné neuraxiálne blokády nie sú kontraindikované, ak je koagulácia a počet trombocytov v poriadku. Je však dôležité pátrať po prípadných pare-stéziách. Ak sa zvolí celková anestézia, bezpečné sú všetky intravenózne aj inhalačné anestetiká. Úroveň svalovej relaxácie je vhodné monitorovať a dokumentovať, najmä ak je rodička liečená magnéziiovými preparátmi. Pooperačná analgézia sa zabezpečuje v prípade použitia regionálnej anestézie epidurálnymi alebo subarachnoidálne podávanými opiátmi, inak parenterálnymi. Rozhodne sa treba vyhnúť podávaniu NSAID. Pre vysoké riziko trombembolických komplikácií, zvlášť po pôrode sekciou, je indikovaná trombopropylaxia. V prípade nepravidelností je potrebné včas uvažovať o vhodnosti intenzívnej starostlivosti.

### **Jednodňová (ambulantná) a estetická chirurgia**

K najčastejšie vykonávaným procedúram patria excízie mäkkých tkanív a prekrytie lokálnym lalokom, facelifty, augmentácie prsníkov, abdominoplastiky. Až dve tretiny všetkých takýchto pacientov po SOT tvoria príjemcovia obličky. Výskyt komplikácií je veľmi nízky (4 - 8 %). Najčastejšie ide o zhoršené hojenie rán a dehiscencie sutúr, čo súvisí s imunosupresiou, najmä kortikoidmi.

Prípravu a realizáciu zákrokov u týchto pacientov nemožno podceňovať, treba k nej pristupovať s plnou vážnosťou a aj tu zachovať multidisciplinárny prístup. V rámci predoperačného vyšetrenia je dôležité osloviť aj transplantačného chirurga a príslušného špecialistu (nefrológa, hepatológa, kardiológa,...). Samotná realizácia si vyžaduje také isté zameranie na detaily ako ktorýkoľvek rozsiahlejší („náročnejší“) výkon.

### Úrazy u pacientov po SOT

Pacienti na imunosupresii sú vo všeobecnosti náchylnejší na komplikácie poranenia mäkkých tkanív a na horšie hojenie kostí. Vážnym problémom pri dlhodobej imunosupresii býva aj významná strata kostnej hmoty. Preto sa u nich častejšie vyskytujú zlomeniny aj pri ľahších úrazoch, najmä fraktúry bedra a kompresívne fraktúry stavcov. Je pozoruhodné, že pri úraze dôjde len zriedka k poraneniu transplantovaného orgánu.

Pacienti po SOT majú po úraze dostať rovnakú primárnu starostlivosť a stabilizáciu ako iné obeť úrazu. Čo najskôr by ich mal vyšetriť aj transplantológ a transplantčný tím musí sledovať funkciu štetu počas celej hospitalizácie i po prepustení z traumatológie. Udáva sa, že až u 17 % takýchto pacientov dôjde do 6 mesiacov od úrazu k akútnej rejekcii orgánu.

Predpokladá sa, že pacienti s potlačenou imunitou sú viacej ohrození poúrazovými infekčnými komplikáciami. V niektorých štúdiách z posledných rokov sa tento predpoklad nepotvrdil, a preto by sa mal aj u nich aplikovať štandardný protokol antimikrobiálnej terapie, aby sa predišlo nadužívaniu antibiotík a vzniku rezistentných kmeňov.

### 7 Záver

Zvýšený výskyt pacientov po SOT v populácii znamená, že aj anestéziológ, ktorý sa bežne nevenuje transplantológii, sa skôr alebo neskôr s takýmto pacientom vo svojej praxi stretne, či už pre situáciu nesúvisiacu s transplantáciou, alebo pre problémy s transplantovaným orgánom. Pre úspešné profesionálne zvládnutie pacienta po SOT je nevyhnutné získať vedomosti o fyziológii transplantovaných orgánov, farmakológii imunosupresív a vzájomnom ovplyvňovaní a vzťahoch transplantovaného orgánu s ostatnými orgánovými systémami.

### Literatúra

1. Kieslichová E, Uchytílová E, Píza P, Vychodil P. Specifika anestezie a intenzívnej péče u pacientů s transplantovaným orgánem. *Anest intenziv Med* 2018;29:328-337.
2. Brusich KT, Acan I. Anesthetic Considerations in Transplant Recipients for Nontransplant Surgery <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.74329-251>.
3. Csete M, Manecke G, Banks D. Transplant anesthesia. In: *Clinical Anesthesia 8th ed.* Edited by Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, Cahalan MK, Stock MC. Philadelphia: Lippincott William & Wilkins 2017;1458-1485.
4. Toivonen H J. Anaesthesia for patients with a transplanted organ. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44:812-833.
5. Hammel L, Sebranek J, Hevesi Z. The anesthetic management of adult patients with organ transplants undergoing nontransplant surgery. *Advances in Anesthesia* 2010;28:211-244.
6. Ersoy Z, Ayhan A, Ozdemirkan A, et al. Anesthetic and perioperative management of nontransplant surgery in patients after liver transplant. *Experimental and Clinical Transplantation* 2017;15(Suppl 1):42-45.
7. Moaveni DM, Cohn JH, Hoctor KG, et al. Anesthetic considerations for the parturient after solid organ transplantation. *Anesthesia and Analgesia* 2016;123:402-410.
8. Herborn J, Parulkar S. Anesthetic considerations in transplant recipients for nontransplant surgery. *Anesthesiology Clinics* 2017;35:539-553.
9. Swami AC, Kumar A, Rupal S, Lata S. Anaesthesia for non-cardiac surgery in a cardiac transplant recipient. *Indian Journal of Anaesthesia* 2011;55:405-407.
10. Zeyneloglu P, Pirat A, Sulemanji D, et al. Perioperative anesthetic management for recipients of orthotopic liver transplant undergoing nontransplant surgery. *Experimental and Clinical Transplantation* 2007;5:690-692.
11. Keegan MT, Plevak DJ. The transplant recipient for nontransplant surgery. *Anesthesiology Clinics of North America* 2004;22:827-861.
12. Haddow GR. Anaesthesia for patients after lung transplantation. *Canadian Journal of Anaesthesia* 1997;44:182-197.
13. Boscoe M. Anesthesia for patients with transplanted lungs and heart and lungs. *International Anesthesiology Clinics* 1995;33:21-44.
14. Riley ET. Obstetric management of patients with transplants. *International Anesthesiology Clinics* 1995;33:125-140.