

# Anestézia a pečeň

Lubomíra Romanová

*Život je obrovský dar, nádherný diamant, ktorý si treba vážiť, aj keď plačeme.  
Pavel „Hirax“ Baričák*

## Východiská

- (1) Efekt pečeňovej choroby na perioperačný výsledok
- (2) Pochopenie „risk scoring systems“ pre choroby pečene a ich prognostická vyťaženosť
- (3) Lieky a pečeň
- (5) Optimálna chirurgická a anestéziologická stratégia u pacientov s operáciou pečene.

## 1. Vplyv pečeňovej choroby na perioperačný výsledok

Aký je typický pacient, ktorý má postihnutú pečeň a bude vyžadovať anestéziu? Ide o pacienta, ktorého anestéziológ stretáva aj vo všeobecnej nemocnici. Je to pacient, ktorý má chorú pečeň. Buď podstupuje operáciu žľových ciest a pečene, alebo je to pacient, ktorého sa týkajú „nepečeňové operácie“ v teréne pečeňového ochorenia. Obaja majú mnoho spoločného. Riziká, ktoré sú spojené s dysfunkciou pečene a anestéziou, predstavujú širokú skupinu faktorov a ich kombinácie. Priebeh a príznaky zlyhávania pečene sú na obr. 1a, 1b.

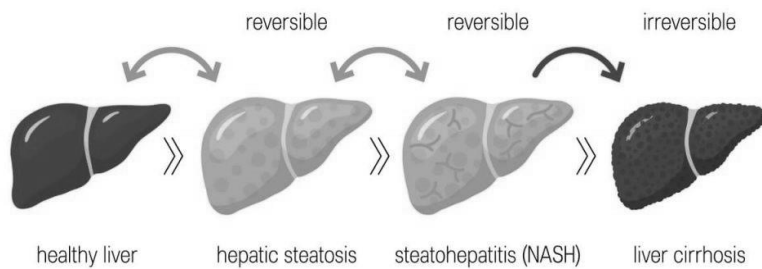
Ako posúdiť závažnosť ochorenia? K posúdeniu pokročilosti pečeňovej choroby možno použiť bežné laboratórne hepatálne testy, ako sú bilirubín a transaminázy, redukcia chrom-exkrécie, vyšetrenie albumínu a protrombínový čas pre posúdenie proteosyntézy, amoniak k orientácii detoxikačnej funkcie heparu. Pomôže aj klinické vyšetrenie a hľadanie prejavov portálnej hypertenzie, ktoré sú rovnako dôležité pre odhad rizika a spontánne prežívanie pacientov (napr. refraktérny ascites, spontánna bakteriálna peritonitída, encefalopatia). Na základe posúdenia týchto príznakov možno približne odhadnúť prognózu, ktorá nebýva dostatočne presná.

Anestéziológ predoperačne vie z klinického a laboratórneho stavu pacienta odhadnúť veľa. Ale orientácia v skladbe komplikácií a faktorov, ktoré sú počas anestézie bežné, môžu byť pre cirhota životne významné. Tieto faktory je potrebné kvantifikovať.

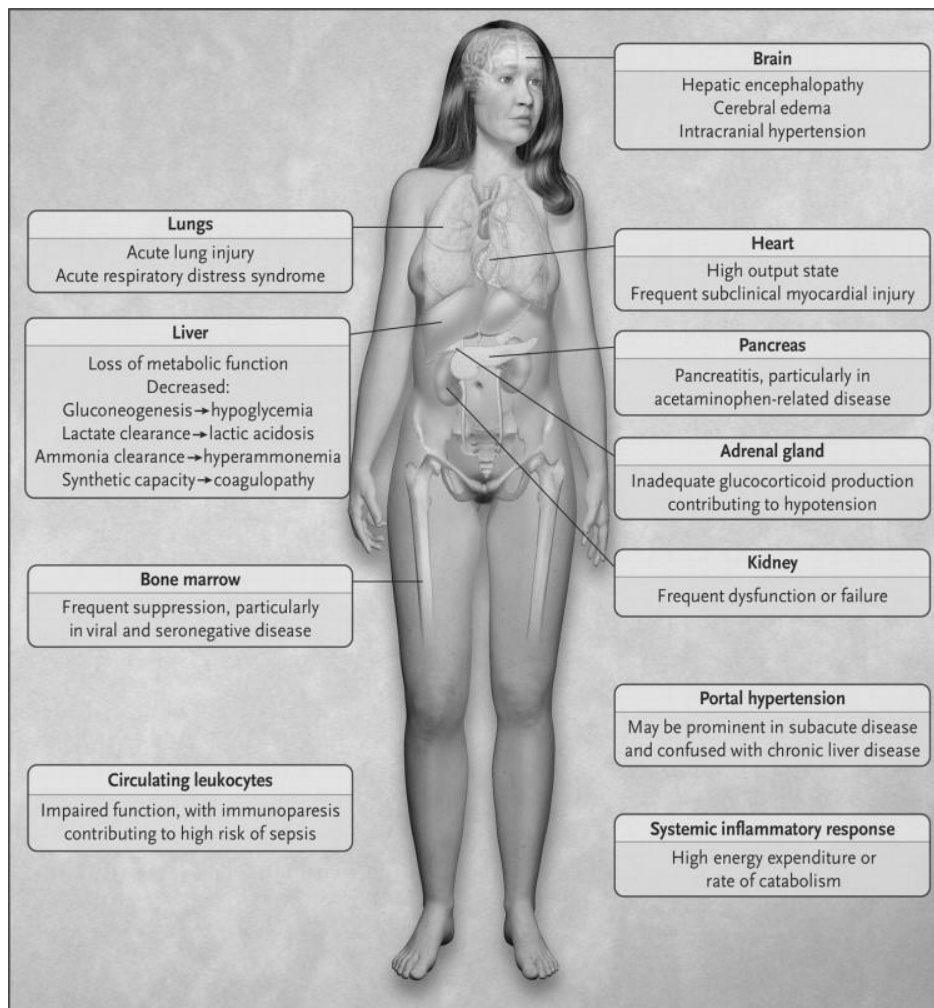
Liu a Niemann (2011) sledovali pacientov podstupujúcich operáciu, ktorí mali žltacku a rôznu stupeň dysfunkcie pečene. Zistili, že perioperačnú mortalitu u týchto pacientov rapídne zhoršujú tieto rizikové faktory, alebo ich kombinácie (tab. 1, obr. 2 a 3):

- 1) nízky hematokrit (< 30 %) a vyšší bilirubín (> 110 mg/l) (190 µmol/l)
- 2) malígna príčina biliárnej obštrukcie
- 3) hypoalbuminémia, azotémia pri cholangitíde
- 4) zlyhávanie pečene - metabolicky a vaskulárne
- 5) koagulopatia
- 6) hepatálna encefalopatia počas posledných 26 týždňov (pacient s akútnym poškodením pečene a absenciou preexistujúceho ochorenia pečene) a kritický stav. *U týchto pacientov je podľa autorov pre vysokú mortalitu iná operácia ako transplantácia pečene kontraindikovaná*
- 7) krvácanie z pažerákových varixov, výrazný ascites, hepatálna encefalopatia a žltacka.

V inej práci Teh a Nagorney (2007) porovnávali mortalitu pacientov s/bez cirhózy podstupujúcich operačné výkony a zistili, že významným prognostickým faktorom je stav koagulácie ako najvýpovednejšia hodnota referujúca o poškodení funkcie orgánu.



Obrázok 1a Zlyhávanie pečene

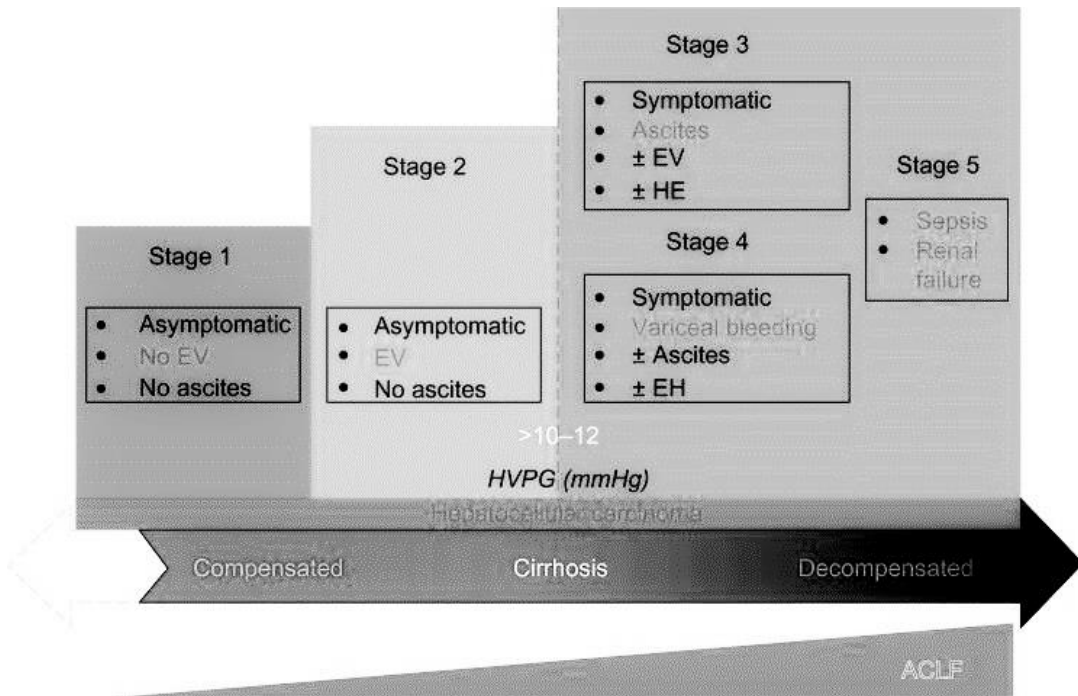


Obrázok 1b Orgánové postihnutie pri zlyhavaní pečene

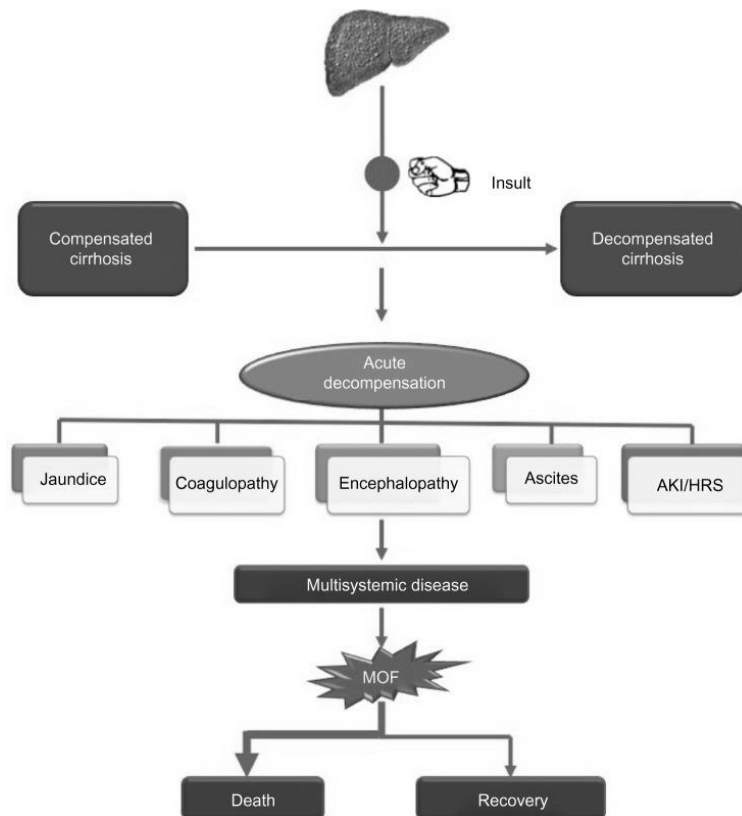
Tabuľka 1 Mortalita u pacientov s/bez cirhózy v perioperačnom období (Podľa Teh, 2007)

Činitele	Mortalita
Normálna funkcia pečene	1 %
Cirhóza pečene PT ≤ 2,5	9 %
Cirhóza pečene PT > 2,5	83 %

Kim (2007) a Schuman (2013) kvantifikovali mortalitu pacientov s hepatálnou dysfunkciou a zlyháváním v prítomnosti niektorých predoperačných činiteľov, pričom Schuman venoval pozornosť orgánovým komplikáciám (tab. 2 a 3).



Obrázok 2 Konceptuálny model zlyhania pečene



Obrázok 3. Hepatálna insuficiencia a mortalita

Tabuľka 2 Mortalita a predoperačné činitele u pacientov s poškodením/zlyhávaním hepatálnych funkcií

Predoperačné faktory	Mortalita v prítomnosti faktora %	% mortalita ak faktor chýba
CHILD skóre		
A	10	
B	31	
C	76	
Ascites	58	
Urgentná operácia	57	11
Bilirubín $\geq$ 3mg/dl (50 $\mu$ mol/l)	62	10
Albumín $\leq$ 3mg/dl	58	12
Leukocyty $\geq$ 10000	54	12
INR $\geq$ 1,5	63	19
P < 0,01 pre všetky		

Tabuľka 3 Predoperačné faktory, ktoré zvyšujú mortalitu u pacientov s pečeňovou dysfunkciou (Podľa Schuman, 2013 )

Predispozičné faktory	Mortalita %
Pľúcne zlyhanie	100
Kardiálne zlyhanie	92
Potreba viac ako 2 ATB	82
Obličkové zlyhanie	73
Pečeňové zlyhanie	66
Krvácanie z GIT	86
Reoperácia	81
Pozitívna kultivácia	61
Potreba transfúzie > 2	69
Potreba transfúzie $\leq$ 2	22

Schuman skúmal aj faktory predpovedajúce perioperačné komplikácie a pooperačnú mortalitu. Okrem klinických faktorov pacienta a skórovacích systémov zahrnul do analýzy aj typ operácie.

Podľa Franzetu nemožno v perioperačnom období odlišiť chirurgické a anestéziologické riziko, pretože operácie v teréne zlyhávania pečene sú spojené s hrozbou fatálnych komplikácií, ako sú zlyhanie orgánových systémov a život ohrozujúce krvácanie. Lieky sú dobre tolerované u zdravej pečene, ale pri dysfunkcii pečene hrozí nielen predĺžená eliminácia, ale aj pečeňová encefalopatia.

Tabuľka 4 Prediktory mortality a komplikácií počas anestézie a operačného výkonu  
(Podľa Schuman, 2013)

Prediktor komplikácií	Prediktor mortality
Child Pugh skóre	Mužské pohlavie
Ascites	CHILD PUGH skóre – B, C
Etiológia pečeňového zlyhania	Skôr primárna ako sekundárna
Zvýšenie kreatinínu	Ascites
Infekcia	Infekcia
CHOCHP	Pľúcna operácia
Krvácanie z GIT pred operáciou	ASA IV a V
Invazívne procedúry	
Intraoperačná hypotenzia	
ASA	

## 2. Pochopenie „risk scoring systems“ pre choroby pečene a ich prognostická vyťaženosť

Cirhotickí pacienti, ktorí podstupujú operáciu v celkovej anestézii, majú vysokú periope- račnú mortalitu, ich počet progresívne rastie s dysfunkciou pečene.

V snahe predpovedať anestéziologické riziko u pacienta s ochorením pečene prichádza do úvahy anestéziológom najčastejšie používaná škála podľa **ASA**. U cirhotika, ako aj u iných pacientov s orgánovým zlyhávaním, je hodnota ASA IV spojená s 5,5 x vyššou mortalitou oproti ostatným pacientom a ASA V znamená prakticky 100% mortalitu. Predpoveď ASA nie pre pacientov s hepatálnym zlyhávaním špecifická, podľa niektorých autorov je senzitivnejšia iba v horizonte prvých 7 dní po operácii.

Ak pozrieme na iný, pre anestéziológov „bežný“ skórovací systém, ako je **APACHE II**, zistíme, že môže predpovedať iba výsledky pre kriticky chorých cirhotikov. APACHE II je viac výpovedný pre mortalitu pacienta so systémovým zlyhávaním ako pre anestéziologické riziko.

Pre prognózu pacienta najsenzitivnejšie a dnes najčastejšie používané skóre vzniklo v roku 1963, je pomenované podľa jeho autorov **Child-Turcotte-Pugh** skóre (tab. 5). Je pozoruhodné, že tento prvý významný a zároveň mimoriadne úspešný pokus posúdiť pokročilosť pečeňového zlyhania (Child-Turcotte skóre) bol vytvorený chirurgmi, s cieľom posúdiť rizikovosť chorých určených k riešeniu portálnej hypertenzie. Skóre (Ch-T) doplnil a v praxi preveril Pugh (1973), preto má dnes skóre v titule všetky tri mená. Príslušná skratka je ChTP skóre.

Existujú aj iné metódy posudzovania stupňa hepatálnej insuficiencie a sú spojené s hepatálnou chirurgiou. Funkčné záťažové testy pečene sa používajú pri stanovení možného rozsahu resekcie. Hodnotenie pokročilosti pečeňovej insuficiencie má význam hlavne pre stanovenie prognózy a odhad dĺžky prežitia.

Vytvorenie ďalšieho systému – **MELD** skóre v roku 2001 (Kathmat, Weisner, 2001), si vyžiadala rozvoj transplantáčnej chirurgie a tiež rozsah resekcii pečene v onkochirurgii. Autori zhodnotili „risk factors“ pre mortalitu u pacientov s cirhózou, ktorí boli plánovaní na transjugulárnu intrahepatálnu portosystémovú spojku (TIPS), neskôr začali svoje skóre využívať systémovo.

Podozrenie, že tento systém bude obmedzený, vyvrátila následná štúdia na niekoľko tisícovej vzorke v Amerike a Európe. Jeho platnosť stanovuje krátkodobú prognózu (3 mesiace) a dlhodobú (1 rok) a prežívanie pacientov. Model sa dnes uplatňuje v ambulantnej a nemoc-

ničnej starostlivosti. Na rozdiel od ChTP klasifikácie, MELD skóre zahŕňa ako dôležitú komponentu do skórovacieho systému informáciu o funkcii obličiek, ktorá je pre odhad výsledku transplantácie pečene veľmi významná.

MELD skóre dobre koreluje s ChTP systémom a je objektívnejšie pre postoperačnú mortalitu cirhotického pacienta (vyššia senzitivita a špecificita) ako iné systémy. Jeho uplatnenie pre anestéziológa je veľmi jednoduché (tab. 6).

Tabuľka 5 Child-Turcotte-Pugh skóre - prognostické faktory u cirhotického pacienta v chirurgii

Premenné	Hodnoty		
	1	2	3
<b>Body</b>	1	2	3
<b>Encefalopatia</b>	nie	stupeň 1 a 2	stupeň 3 a 4
<b>Ascites</b>	nie	kontrolovaný	refraktérny
<b>Bilirubín (μmol/l)</b>	< 34	34 - 50	50
<b>Albumín (g/l)</b>	35	20 - 35	< 20
<b>INR</b>	< 1,7	1,7 – 2,3	> 2,3

A: 5 - 6 bodov; B: 7 - 9 bodov; C: 10 - 15 bodov

Tabuľka 6 MELD skóre (Podľa Kathmat, Weisner 2001)

Skórovací systém MELD - Model for End Stage Liver Disease	
<b>CHILD-Turcote-PUGH skóre + kreatinín + hyponatriémia</b> (index závažnosti ascitu)	
<b>ChTP skóre - C a MELD <math>\geq</math> 14</b>	neoperovať!
<b>ChTP skóre - B a MELD = 8 - 14</b>	vysoké perioperačné riziko (zvážiť operačný výkon)
<b>ChTP skóre - A - B a MELD <math>\leq</math> 8</b>	nízka mortalita

Preverovaním MELD skóre na ďalších skupinách pacientov s dysfunkciou pečene vznikli ďalšie analýzy. Na základe nich stanovili napr. pravdepodobnosť úmrtia s pokročilou cirhózou do 3 mesiacov v závislosti od MELD skóre (tab. 7).

Tabuľka 7 Stanovenie pravdepodobnosti úmrtí na základe MELD skóre (Podľa Egger, 2017)

MELD	< 9	10 - 19	20 - 29	30 - 39	> 40
Hospitalizovaní	4 %	27 %	76 %	83 %	100 %
Ambulantní - non cholestatickí	2 %	5,6 %	50 %	-	-
Ambulantní - primárna cirhóza	1 %	13 %	0	0	-
Historická kontrola	8 %			66 %	100 %
Úmrtie 3 mesiace po Ltx	6 %	10 %	9,5 %	23 %	38 %

Ako vypočítať MELD skóre? Keďže je základom k posúdeniu pokročilosti ochorenia pečene, jeho využitie je široké. Stanovujú ho hlavne lekári pri indikácii transplantácie pečene a zaradení na čakaciu listinu, ale aj anesteziológovia na posúdenie operability pacienta a intenzivisti na stanovenie prognózy pacienta.

$MELD = 3,78 \times \log \text{bilirubín} + 11,2 \times \log \text{INR} + 9,57 \times \log \text{kreatinín} + 6,43$  (ak bilirubín či kreatinín je v norme).

MELD kalkulátor na webe: [www.unos.org/resources](http://www.unos.org/resources); <http://www.mudr.org/web/meld-score>; Child-Pugh Score on Google play.

Chronické a konečné štádium ochorenia pečene je spojené s vysokou perioperačnou mortalitou a morbiditou. Je dôležité už predoperačne **identifikovať** hepatálnu encefalopatiu, pleurálne výpotky, hepatopulmonálny syndróm, hepatopulmonálnu hypertenziu, hepatorenálny syndróm, cirhotickú kardiomyopatiu a koagulačné problémy. Aplikáciou oboch skórovacích systémov pomôžeme rozhodnutiu všetkých zúčastnených lekárov.

### 3 Lieky a pečeň

Hľadanie „magickej guľôčky“, univerzálneho lieku pre všetky choroby, je dávnou túžbou ľudí, ktorí liečia. Anestézia, ktorá je založená na kombinácii liekov a využívaní ich interakcií je jednou z nich. Ak hovoríme o bezpečnosti anestetík, myslíme nielen na ich vedľajšie účinky, ale aj schopnosť organizmu bezpečne liek odstrániť z tela. Na odstraňovaní a metabolizme sa významne podieľa pečeň.

Indikácia a aplikácia lieku prakticky znamená, že mu určíme smer a cieľ pohybu v organizme. Liek podávame s určitým zámerom, aby sme dosiahli farmakologický efekt na orgán alebo jeho funkciu. Liekové reakcie v organizme sú zvyčajne závislé od dávky a delia sa na:

#### *Očakávané*

*Neželateľné* → vo vzťahu k známej akcii lieku na organizmus

Neželateľné môžu byť predvídateľné a nepredvídateľné.

#### *Predvídateľné*

- 1) Toxické reakcie – lieku je „veľa“, alebo bol nesprávne podaný
- 2) Vedľajšie efekty
- 3) Interakcie s inými liekmi.

#### *Nepredvídateľné*

- 1) Alergické
- 2) Idiosynkrázia
- 3) Intolerancia.

*Alergické reakcie* spočívajú vo vytvorení špecifických IgE protilátok s následnou degranuláciou mastocytov, bazofilov. Alergickú reakciu a klinický účinok produkujú mediátory, ktoré sú už preformované (histamín, serotonín...), alebo také, ktoré sa neskôr vytvárajú v cykle kyseliny arachidonovej (prostaglandíny).

*Idiosynkrázia* je neobvyklá alebo neočakávaná reakcia organizmu na liek, spôsobená imunologickými alebo genetickými odchýlkami v metabolizme lieku. Riziko pre vznik idiosynkrázie predstavuje *genetický polymorfizmus cytochrómu CYP 450*. Najčastejšie bola idiosynkrázia „pozorovaná“ pri podávaní NSAID alebo antibiotík.

*Intolerancia* sprevádza správne podanie lieku, v správnej dávke a správnu cestou.

*DILI – drug induced liver injury = Idiosynkratic - drug induced liver injury*

Idiosynkrázia môže vyústiť do reakcie, ktorá vedie ku zlyhaniu pečene na základe podaného lieku. Ide o poškodenie pečene idiosynkráziou, pričom jej epidemiológia, prevencia a riešenie situácie sa široko študuje, ale v klinickom a reálnom živote sa na ňu málo myslí (<http://diln.dcri.duke.edu>).

DILI vzniká v časovom intervale 5 - 90 dní po podaní lieku. DILI je zlyhanie pečene spojené so zlou prognózou a predstavuje až 50 % akútnych zlyhaní pečene, ktoré zvyšujú mortalitu pacientov. Predstavuje poškodenie parenchýmových a neparenchýmových buniek pečene. Klinicky sa prejavuje ako ikterus s poškodením pečeňových funkcií a klinicko-patologicky ako:

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

Tabuľka 8 Idiosynkrázia – príklady patofyziologických reakcií

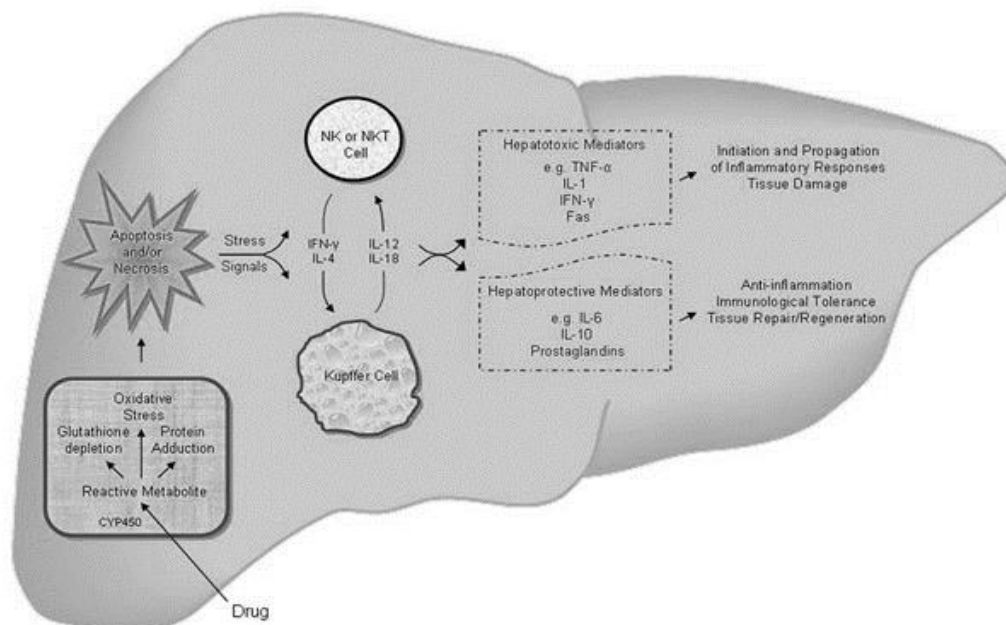
<b>Idiosynkratické reakcie a typy poškodenia buniek pečene</b>	
Hepatocelulárna	Priamy toxický vplyv od dávky závislý
Cholestatická	Poškodenie membrány žlčových kanálikov
Imunoalergická	Látka + enzým = IgE, IgG
Granulomatózna	Makrofágy + lymfocyty = infiltrácia
Mikrovezikulárny tuk	Porucha na mitochondriách - akumulácia triglyceridov
Steatóza	Multifaktoriálne
Autoimúnne	Cytotoxicita namierená proti membráne bunky
Fibróza	Kupferove bunky hrajú významnú úlohu
Cievny kolaps	Ischémia – globálna / lokálna
Onkogenetický vplyv	
Zmiešané	Poškodenie cytoplazmy aj žlčových kanálikov

DILI vzniká priamym efektom lieku na pečeňovú bunku, alebo imunitnou reakciou liekov/ich metabolitov. Imunitný systém pečene má dve zložky, ktoré spolupracujú, a funkčne sa dopĺňajú (obr. 4).

1. Vrodená imunitná zložka

Podieľajú sa na nej lymfocyty (NK a NKT), makrofágy, Kupferove bunky - fagocyty v portálnej krvi, ktoré produkujú cytokíny. Ich úloha je kľúčová pri zápalovej odpovedi pečene, pri odvrhnutí transplantátu. Antigen-presenting cells (APCs).

2. Adaptačná imunitná zložka: lymfocyty, mastocyty, eosinofily...



Obrázok 4 Imunitný systém pečene



Klinické črty DILI cez adaptačný systém sa prejavujú

- 1) Teplota, rash, eosinofília, ikterus
- 2) Oneskorená reakcia vzniká 1 - 8 týždňov, dosť často súvisí s opakovanou expozíciou alebo podaním lieku
- 3) Rýchly návrat toxicity pri opakovanom podaní lieku
- 4) Vytváranie protilátok proti prirodzeným bielkovinám alebo komplexom liek/protein.

#### *Cytochróm P 450 – CYP 450*

Ak chceme pochopiť odbúravanie liekov a xenobiotík, je potrebné vysvetliť, čo to je cytochróm CYP 450. Ako komplex enzýmov a bielkovín predstavuje dôležitú úlohu pri metabolizme liekov. CYP 450 mení 60 % liekov a xenobiotík. Mení lieky na chemicky reaktívne metabolity alebo stabilné zlúčeniny. Napriek tomu, že CYP 450 mení štruktúru a funkciu liekov, mnohé z nich ho spätne ovplyvňujú a mnoho liekov i/reverzibilne inaktivuje CYP 450. Ak je reaktívnych metabolitov priveľa, viažu sa na katalytické väzobné miesta cytochrómu a vzniká jeho dysfunkcia cestou:

- mechanizmu bazálnej inaktívácie cytochrómu - *kalciové blokátory, makrolidy*
- inaktívácie enzýmu, ktorá bráni rozkladu lieku a vedie ku dlhšej expozícii látkou a toxicite lieku - *terfanidin, astemizol*
- vytvorenia protilátky proti CYP 450, rozpadu funkcie a štruktúry cytochrómu a tým aj problému s odstránením aktívnej látky a jej účinkov - *dilthiazem*.

Existujú viaceré farmakologické hypotézy vzniku hepatotoxicity, ale pre anestéziológa je dôležité poznať dve najdôležitejšie:

- 1) hapténová hypotéza
- 2) p-i koncept.

#### *1) Hapténová hypotéza*

Liek nie je letálne toxický, môže byť široko používaný. Liekový reaktívny metabolit sa viaže kovalentnou väzbou na endogénne proteíny pečene a dochádza k acylácii proteínov, ktoré sú „mediátorom hepatotoxicity“ (Njoku, 1979, *Anesthe Analg*). Liek spolu s proteínom vytvorí imunogénny komplex, voči ktorému vznikajú špecifické protilátky a uvoľňujú sa T cytotoxické bunky. Túto teóriu podporuje nález protilátok. Príkladom je „**halotanom indukovaná hepatitída**“.

#### *Halotanom indukovaná hepatitída*

Halotanová hepatitída môže byť život ohrozujúca komplikácia, ktorá viedla k tomu, že halotan, ako inhalačné anestetikum, sa vytratil z klinickej praxe. Ľahšiu formu charakterizuje vzostup hepatálnych testov. Závažná forma je vzácna, jej výskyt je 1:10 000 až 100 000 pacientov. Môže viesť k masívnej nekróze pečene a smrti. Vznik je popisovaný ako imunitná reakcia na halotanom zmenenú bunku, spojený so vznikom trifloroacetylovanej zlúčeniny v pečeni. Halotan je metabolizovaný cez CYP 450. Za reakciu je zodpovedná podjednotka CYP 2E1.

Metabolit halotanu je reaktívny trifloroacetyl bromid (TFA), jeho fluorované súčasti molekúl robia metabolity toxickjšími. Metabolit sa viaže na pečňovú bielkovinu, vzniká (TFA-P) Vznik hapténu (TCA + proteín) aktivuje T bunky. T bunky produkujú špecifické IgG, ktoré viažu neutrofile, mastocyty, indukované makrofágy, eozinofily. Z imunokompetentných buniek sa vylučujú cytokíny TNF  $\alpha$ , IL 1 $\beta$ , IL 6, IL 8, čo vedie ku zhlukovaniu ďalších imunokompetentných buniek. Do reakcie vstupujú aj Kupferove bunky pečene. Takto sa narušuje membrána mitochondrií pečňovej bunky a dochádza ku centrolobulárnej nekróze pečene. Halotanová hepatitída je idiosynkratická hepatitída, má imunologickú črtu reakcie, nie toxickú.

Halotanovou hepatitídou trpia najskôr ženy v strednom veku s nadváhou, pri opakovanej expozícii. Doba rozvoja klinických prejavov je od 1 - 16 dní. Predpokladá sa predispozícia. Okrem idiosynkrázie sa môžu na závažnosti poškodenia pečene podieľať: zníženie prietoku krvi splanchnikom, predchádzajúce ochorenie pečene, infekcia, toxémia, nutričný deficit, obezita, iné lieky.

2) *p-i koncept*“ = *pharmacological-immune receptor interaction*

Tento koncept idiosynkrázie popísal Pichler. Imunologicky ide o oneskorenú hypersenzitívnu reakciu. Liek, ktorý sa naviaže na bielkovinu, potrebuje mať na povrchu dve molekuly. Jedna molekula slúži ako lešenie pre histokompatibilný systém a jedna molekula je reaktívna. Liek sa naviaže na imúnnu receptor peptid-špecifických T lymfocytov. Tento komplex liek / T lymfocyt vedie k reakcii. V pečeni sa komplexy ukladajú a vedú k ďalšej imunitnej reakcii a ukladaniu depozitov, ktoré poškodzujú hepatálny lobulus, čím vyvolávajú ďalšiu imunitnú odpoveď cez adaptačný imunitný systém. Dôkaz takejto reakcie bol nález liekom značených T buniek (nazývané „p-i bunky“). Reakcie môžu vyvolať napríklad chinolóny, lokálne anestetiká, carbamazepin.

*Čo ostatné inhalačné anestetiká ?*

Existujú ojedinelé správy o nepriaznivom pôsobení anestetík na pečeň. Možná zmena prietoku splachnikom a pečeňou pri izoflurane a sevoflurane je problémová, ale aj pečeňová dysfunkcia nemusí byť dôvodom pre ich vylúčenie. Opakovaná expozícia v krátkom čase vedie k senzitivácii hepatocytov pre sevofluran a desfluran. Priama toxicita aj idiosynkrázia bola zaznamenaná pre izofluran, desfluran a kombináciu izofluran a halotan. Ukazuje sa, že inhalačné anestetiká môžu byť bezpečné aj pre anestéziu pri resekcii a transplantácii pečene, zdá sa, že incidencia DILI je podobná ako u iných liekov.

*NSAID a pečeň*

Lieky široko používané v anestéziológii, ku ktorým patria aj NSAID, ovplyvňujú funkciu pečene.

*Acetaminophen (aj Paracetamol)* spôsobujú až v 5 - 6 % poškodenia pečene. Procesom peroxidácie ATP-ázy na lipidovej časti membrány mitochondrie pečenej bunky dochádza k jej poškodeniu. Vzniká apoptóza hepatálnych buniek, jej následkom je cholestáza.

*Diclofenac* je široko používaný liek a najznámejší inhibítor CYP 450 v tejto skupine.

Treba upozorniť na fakt, že pre pečeň sú často nebezpečné voľne predávané „zaručene zdravé a bezpečné prípravky“, zvlášť tzv. rastlinné prípravky. Ide o voľne dostupné lieky, ktoré sú kontroverzné, pritom široko používané, často podporované reklamou a mýtami. Za posledné roky boli publikované články, ktoré varujú pred rastlinnými prípravkami a možnou hepatotoxicitou. Ich zloženie je často náhodné, nevyvážené a nebezpečné. Problém spočíva v tom, že sa užívajú bez dozoru lekára, ich nedostatočné vedecké preverenie sa nespochybnuje. Hlavným mechanizmom je aktivácia/inhibícia enzýmov pečene a cytochrómu CYP 450.

*Anestetiká pri pečenej dysfunkcii*

Preferuje sa propofol pred benzodiazepínmi a intravenózna anestézia pred inhalačnou. Pred všetkými inhalačnými anestetikami pri ochoreniach pečene pretrvávajú rešpekt a dokonca ich niektorí neodporúčajú. Fentanyl, sufentanil, a remifentanil pre analgéziu a cis-atracurium pre relaxáciu sú užitočnou a bezpečnou voľbou pri insuficiencii pečene. Regionálna anestézia má význam pre pooperačnú analgéziu, jej obmedzenie predstavuje koagulopatia, ktorá je spojená s kontraindikáciami.

#### **4 Resekcia pečene - optimálna chirurgická a anestéziologická stratégia u pacientov s ochorením pečene**

*Definícia*

Resekcia pečene je chirurgické odstránenie pečene alebo jej časti. Realizácia je umožnená segmentálnym usporiadaním pečene. Každý segment (8 segmentov) je zásobený svojou vetvou hepatickej artérie, portálnej vény a žlčového ductu (12).

*Indikácie*

- 1) benígne tumory a polycystické lézie pečene vedúce k vývoju chronickej symptomatológie, sprevádzané hepatomegáliou, infekciou, krvácaním
- 2) malígne tumory - a) hepatocelulárny karcinóm b) metastatické postihnutie pečene
- 3) žijúci darcovia pečene.

Na konci minulého storočia bola resekcia pečene spojená s veľkými problémami. Plánovanie resekcneho výkonu na pečeni bolo zdrojom nervozity a vzrušenia na operačnej sále pre všetkých

zúčastnených - anestéziológov aj chirurgov. Resekcia pečene bola považovaná za vysoko-rizikový výkon. Rizikovosť sa zvyšovala s mierou postihnutia pečeneového parenchýmu fibrózou, či hromadením žlče. **Na začiatku storočia**, vzhľadom na možnosť lepšej predoperačnej analýzy s vplyvom na presnejšie plánovanie chirurgickej techniky, **je krvácanie menšie**.

Určenie rozsahu resekcie znižuje frekvenciu pooperačného hepatálneho zlyhávania.

Zlepšením kontroly krvácania počas operačného výkonu - chirurgickými technikami (portal triad clamping, total vascular exclusion), či anestéziologickými technikami (udržiavaním nízkeho CVT, alebo zdržanlivým prístupom k masívnemu prívodu i. v. tekutín) sa predchádza krvným stratám a vzniku šoku. Prevažná časť resekcii pečene, okrem štandardných, aj rozsiahle výkony sa začlenili medzi stredne rizikové chirurgické výkony, u ktorých nie je predpoklad život ohrozujúcich komplikácií počas výkonu (ŽOK) alebo v pooperačnom období (zlyhávanie pečene).

Výskyt komplikácií pri resekcii pečene je stále možný. Vzniká **náhle krvácanie**, prolongované krvácanie, **vzduchová embólia**, pooperačné hepatorenálne zlyhávanie.

Zvýšený výskyt je možné očakávať v týchto 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 ostatku pečeneového parenchýmu.

#### *Úloha anestéziológa*

Identifikácia rizika vzniku komplikácií a prispôbenie perioperačného manažmentu tak, aby sa toto riziko znížilo a vzniknuté komplikácie boli bez časového omeškania riešené.

#### *Predoperačné zhodnotenie*

##### *Pohľad chirurga: uloženie tumoru a jeho rozsah.*

Vzťah tumoru k pečeneovým cievam sa zisťuje použitím metód, ako je Doppler USG, CT, coeliomesenterická angiografia, magnetická rezonancia. Do úvahy sa berú existujúce adhézie v súvislosti s predchádzajúcimi chirurgickými výkonmi, ktoré si môžu vynútiť rozšírenie chirurgického výkonu (resekcie ďalších orgánov veľkých ciev), ako aj potreba a typ oklúzie hepatálnych ciev (portal vascular clamping, total liver vascular exclusion).

##### *Pohľad anestéziológa*

- 1) všeobecné rutinné vyšetrenie
- 2) pri prebiehajúcom ochorení pečene je nutné zamerať sa na možné orgánové dysfunkcie s ním súvisiace
  - a. *circulačné* - overiť si či nejde o low-flow cirkuláciu pri alkoholickej kardiomyopatii, hyperdynamickú cirkuláciu pri vitamínovej deficiencii a zvýšení tlaku v AP
  - b. *respiračné* - overiť si či nie je pacient hypoxemický, zistiť príčinu (výpotok v pľúcach, ascites, skraty pri intrapulmonálnej vaskulárnej dilatácii) a pri jej prítomnosti zhodnotiť odpoveď na kyslík
  - c. *renálne* - vysoký výskyt renálneho poškodenia pri ochoreniach pečene
  - d. *hepatálne* - stav prebiehajúceho ochorenia pečene a zároveň stav kompenzácie daného ochorenia, vylúčiť možnosť akútnej hepatitídy (aj alkoholickej).

Stanovenie ASA klasifikácie nie je parametrom pre posúdenie vplyvov chronických ochorení pečene.

Z klinických hodnotení majú najvyššiu prediktívnu hodnotu PUGH a ChiLD skóre.

Pri plánovanom náročnom chirurgickom výkone (rozsiahle resekcie, hlavne v pravom laloku) a pri ChTP riziku nad 5 alebo skupina B sú odporúčané doplňujúce vyšetrenia (prevencia hepatálneho zlyhania). 1. Indocyanin green 2. CT volumetria, 3. 99-technecium-labelled, clearance test ICG, Mebrofenin scintigrafia.

##### *Perioperačný anestéziologický manažment*

- 1) výber anestéziologického postupu
- 2) hemodynamické zmeny
- 3) tekutinová reštrikcia
- 4) pooperačná analgézia.

### *Výber postupu*

Elektívne výkony, vrátane resekcie pečene, sú kontraindikované v situáciách, keď stupeň hepatocelulárneho poškodenia zásadne mení metabolizmus anestetík. Po rozsiahlych resekciách tumoru je potrebné opatrne dávkovať lieky. Čo do výberu inhalačného anestetika mierne prevažujú názory o vhodnosti sevofluranu. Nie sú dôkazy o výhodnosti niektorého z relaxancií, atracurium a cisatracurium vzhľadom na jeho metabolizmus (nie v pečeni) je odporúčaný.

### *Hemodynamické zmeny spojené s chirurgickým postupom*

**Intraoperačné krvácanie sa** vzhľadom na lepšiu selekciu pacientov **znižilo**. Okolo 60 % pacientov nevyžaduje krvnú transfúziu, 80 % z pacientov vyžadujúcich si transfúziu dostáva menej ako 6 jednotiek krvi, len 2 % si vyžaduje viac ako 6 jednotiek (13,14).

Postupy, ako mobilizácia heparu, kompresia alebo priškrtenie vena cava alebo portálnej vény, oklúzia pečenevých vén, môžu v 20 - 60 % viesť **k poklesu kardiálneho výdaja** a po zrušení oklúzie jeho následného vzostupu, ktorý môže byť zvýšený predchádzajúcou tekutinovou liečbou. Tieto hemodynamické zmeny sa môžu u pacientov s preexistujúcim kardiálnym ochorením stať klinicky významnými a treba ich v dostatočnom časovom limite liečebne podchytiť. Pozor na **vzduchovú embóliu**, nie je častá, ale je to závažná komplikácia.

### *Tekutinová reštrikcia*

Je to veľmi dôležité opatrenie, ktoré znižuje krvné straty od začiatku výkonu do kompletizácie resekcie; jeho limitujúcim faktorom je tolerancia hemodynamiky. Odporúčané hodnoty CVT 3 - 5 cm H<sub>2</sub>O pri resekcii pečene sú nízke z pohľadu konvenčného vedenia anestézie.

### *Pooperačná analgézia*

Platí podobný princíp ako pri výbere anestéziologickej techniky, či výbere jednotlivých anestetík. Nemáme k dispozícii dôkazy o výhodnosti niektorého postupu, ale pretrvávajú otázky vo vzťahu k výberu analgetika, postaveniu paracetamolu a morfinu. Pri voľbe techniky pooperačnej analgézie má významné postavenie epidurálna analgézia. Plazmatické koncentrácie morfinu a skóre (hladina sedácie) sú vyššie, odporúčaná je opatrnosť pri titrácii dávky. Metabolizmus paracetamolu je znížený, ale v bežnej dávke jeho hladiny neprekračujú toxikologicky významné hodnoty potrebné pre poškodenie pečenevých parenchýmu.

Kontinuálna epidurálna analgézia je vhodná vzhľadom na typ chirurgického výkonu, ale treba zvážiť otázky ohľadom bezpečnosti pre možný vznik pooperačnej koagulopatie. Ako alternatíva je odporúčaná jednorazová intratekálna analgézia v kombinácii so systémovou analgéziou.

## **Literatúra**

1. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension: in Child CGed: The liver and portal hypertension, Philadelphia Saunders, 1964:50-62.
2. Pugh RN, Murray-Lyon H. Transection of esophagus for bleeding oesophageal varices, Br J Surg 1973;60:928-931.
3. Kamath PS, Wiesner RH. A model predict survival im patients with end-stage liver disease, hepatology 2001;33:464-470.
4. Wiesner RH, McDiarmid SV. MELD a PELD: Application survival model to liver allocation. Liver Transpalntation 2013;7:567 -580.
5. Adelman D, Kronish K, Ramsay MA. Anesthesia for Liver Transplantation. Anesthesiol Clin 2017;35:491-508.
6. Dalal A. Anesthesia for liver transplantation. Transplant Rev 2016;30:51-60.
7. Crager S. Critically Ill Patients with End-Stage **Liver Disease**. Emerg Med Clin North Am 2019 37:511-527.
8. Schumann R, Mandell MS. Anesthesia for liver transplantation in United States academic centers practice. J Clin Anesth 2013;25:540-550.
9. Rahimzadeh P, Safari, S, Faiz, SH, Alavian, SM. Anesthesia for patients with liver disease. Hepat Mon 2014;14:e19881
10. Brentjens TE, Chadha R. Anesthesia for the Patient with Concomitant Hepatic and Renal Impairment Anesthesiol Clin 2016;34:645-658.
11. Walia A. Anesthetic Managment for liver resection. Journal Of Gastrointestinal Surgery 2006; 10:168-169.

12. Hoetzel A, Ryan H, Schmidt R. Anesthetic considerations for the patient with liver disease. *Curr Opin Anesthesiol* 2012;25:340-347.
13. Egger ME, Gottumukkala V, Wilks JA, et al. Anesthetic and operative considerations for laparoscopic liver resection. *Surgery* 2017;161:1191-1202.
14. Yoshino O, Perini MV, Christophi C, Weinberg L. Perioperative fluid management in major hepatic resection: an integrative review. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2017;15:458-469.

