

Pacienti s cirhózou pečene a elektívny chirurgický výkon

MUDr. Marcel Uhliar¹, MUDr. Ľubomír Skladaný, PhD.²

¹Oddelenie anestéziológie a intenzívnej medicíny, FNŠP F. D. Roosevelta, Banská Bystrica

²HEGITO – Hepatologické, gastroenterologické a transplantačné oddelenie, II. interná klinika SZU, FNŠP F. D. Roosevelta, Banská Bystrica

Úvod: Pacienti s cirhózou pečene nezriedka podstupujú elektívny invazívny výkon, ktorý nesie riziko dekompenzácie cirhózy pečene a zvyšuje pravdepodobnosť úmrtia pacienta. Na indikáciu pacienta sa využíva stratifikácia rizika (skórovacie kritériá). Voľba chirurgickej techniky a optimálneho anestéziologického-hemostazeologického manažmentu predstavujú modifikované rizikové faktory. Paradigma, že cirhotický pacient je krvácajúci, sa mení. Vývojom cirhózy pečene vzniká nestabilné equilibrium, fluidokoagulačná rovnováha, ktorej labilita aj po malom inzulte ohrozuje pacienta rizikom krvácajúcich, ale aj trombotických komplikácií.

Cieľ: Zhodnotenie efektu personalizovanej tromboelastometrickej riadenej liečby porúch hemostázy u rizikových pacientov s cirhózou pečene na perioperačný výskyt krvácajúcich, trombotických komplikácií a pooperačnej morbidity.

Pacienti a metódy: Retrospektívna analýza 108 pacientov s cirhózou pečene podstupujúcich operáciu s vysokým stupňom invazivity. Údaje boli čerpané zo zdravotnej dokumentácie a z nemocničného informačného systému Care Center. Výsledky boli spracovávané v programe Excel, na štatistické porovnanie sa použil Fisherov a Wilcoxonov test. Za štatisticky významné výsledky sme považovali hodnotu $p < 0,05$.

Výsledky: Zo 108 konzekutívnych pacientov s cirhózou pečene podstupujúcich operáciu s vysokým stupňom invazivity, transplantáciu pečene, boli identifikovaní rizikovní pacienti – 51 pacientov (46,3 %). Títo boli rozdelení do dvoch skupín: s perioperačným použitím tromboelastometrickej riadenej hemostázy a bez perioperačného použitia tromboelastometrie. Pacienti s využitím tromboelastometrie na liečbu porúch hemostázy mali oproti pacientom bez využitia tromboelastometrie významne nižšie intraoperačné krvné straty 5,0 litrov krvi verus 7,1 litra, kratší operačný čas 309,4 minút verus 436,6 minút, mali vyšší priemerný vek 53,4 verus 50,4, vyššie MELD skóre 17,4 verus 15,4, nižšiu spotrebu transfúzií 4,3 transfúzií jednotiek erytrocytov verus 6,4 transfúzií jednotiek erytrocytárnych mas, antifibrinolytickej terapie 37,5 % verus 52,6 %, nižšiu incidencia pooperačnej revízie pre krvácajúce, trombotické komplikácie 6,3 % verus 10,5 %, kratšie obdobie hospitalizácie na OAIM, 6,8 dní verus 7,6 dní a menšiu incidencia infekčných komplikácií, 43,8 % verus 52,6 % v pooperačnom období.

Záver: Personalizovaná tromboelastometrickej riadená hemoterapia u rizikových pacientov v terminálnom štádiu cirhózy pečene podstupujúcich veľký chirurgický výkon je efektívny a racionálny nástroj na zníženie perioperačnej morbidity.

Kľúčové slová: cirhóza pečene, chirurgický výkon, tromboelastometria, krvácanie, trombóza.

Patients with liver cirrhosis and invasive elective procedure

Introduction: Patients with liver cirrhosis (End Stage Liver Disease, ESLD) often undergo invasive elective procedure. Risk of decompensation ESLD increase by any elective surgery under general anaesthesia carries. To indicate the patient is used risk stratification (scoring criteria). The choice of surgical technique and optimal anaesthesia, management of abnormalities of haemostasis are modified risk factors. The paradigm of the ESLD, the cirrhotic patient is bleeding varies. The development of the ESLD arise unstable equilibrium, fluid-coagulopathy balance. The patient is then after a little insult subject to the risk of bleeding as well as thrombosis.

Objectives: The aim of this work is to highlight the major changes in the perioperative management of patients with the ESLD, identify risk group and to assess the effect of personalized thromboelastometry guided therapy on the incidence of perioperative bleeding, thrombotic complications and postoperative morbidity.

Methods: The work is a retrospective study, which enrolled 108 consecutive patients undergoing operation with high degree of invasivity. Data have withdraw from information health care system and used it in Excel table, due to statistics analysis by Fisher, Wilcoxonov test. Significant differences was $p < 0,05$.

Results: After identifying risk group of 51 patients (incidence of spontaneous bleeding/thrombosis in the past) 46,3 % (108/51) of these patients were divided into groups A – without using TEM controlled haemostasis, B – using TEM. Patients using TEM had lower intraoperative blood loss 5,0 l versus 7,1 l, lower operation time 309,4 min. versus 436,6 had higher average age 53,4 versus 50,4, higher MELD score 17,4 versus 15,4, lower consumption of the blood transfusion units 4,3 vs. 6,4 lower consumption antifibrinolytic therapy 37,5 % versus 52,6 %. In the same group was lower post-operative revision for bleeding, thrombotic complications 6,3 % versus 10,5 %, lower period in ICU 6,8 days versus 7,6 and lower incidence of septic complications 43,8 % versus 52,6 %.

Key words: liver cirrhosis, surgery, thromboelastometry, bleeding, thrombosis.

Úvod

Pacienti s cirhózou pečene (End Stage Liver Disease, ESLD) nezriedka elektívne podstupujú invazívny výkon (chirurgickú procedúru alebo intervenciu). Každý chirurgický výkon v anestézii nesie riziko **dekompenzácie ESLD** a zvyšuje pravdepodobnosť úmrtia pacienta. Na rizikový stratifikáciu pacienta s ESLD sa používajú skórovacie systémy. Voľba chirurgickej techniky a optimálneho anestéziologického-hemostazeologického manažmentu predstavujú modifikáciu rizikových faktorov. Paradigma ESLD, že cirhotický pacient je krvácajúci, sa mení. Vývojom ochorenia pečene vzniká **nestabilné equilibrium**, fluidokoagulačná rovnováha. Pacient je tak aj po malom inzulte ohrozený rizikom krvácaných, ale aj trombotických komplikácií (5, 11, 15).

Pacienti majú rôzne pokročilý stupeň cirhózy pečene, a tým aj odlišný stupeň hepatálnej dysfunkcie. Zároveň majú v rôznej intenzite prítomné syndrómy bezprostredne súvisiace so štádiom ochorenia pečene. Ide najmä o hepatopulmonálny syndróm, portopulmonálnu hypertenziu, hepatorenálny syndróm, hepatálnu encefalopatiu, portálnu hypertenziu s porto-kaválnymi skratkami, cirhotickú kardiomyopatiu, výskyt spontánnych hemorágií, trombózy, sarkopénie, polyneuropatie, získaný imunodeficit a iné. Ich prítomnosť pred operáciou vyjadruje priamou úmerou pravdepodobnosť morbiditu a mortality v bezprostrednom perioperačnom alebo neskorom pooperačnom období. Príčina, štádium a komplikácie ESLD sú rozhodujúce v indikácii a samotného správneho načasovania (timing) elektívneho operačného výkonu. Stupeň invazivity výkonu a znalosť možných komplikácií zohráva rovnako dôležitú úlohu pri indikovaní a samotnej príprave na chirurgický výkon. Rozdelenie plánovaných chirurgických výkonov u pacientov s cirhózou pečene podľa invazivity zobrazuje tabuľka 1.

Najčastejšími príčinami dekompenzácie ESLD a úmrtia v súvislosti s anestéziou a operačným výkonom sú **krvácanie, trombóza, poškodenie obličiek** (Acute Kidney Injury, AKI) a **sepsa** (8). Kumulatívna úmrtnosť do 30 dní po invazívnych výkonoch je 11,6 %, morbidita až 30,1 %. Najefektívnejším spôsobom prevencie pooperačných následkov pri ESLD je vysoký prah na indikáciu. Výsledky okrem toho závisia od chirurgickej techniky, dĺžky operácie, veľkosti krvných strát a tzv. hemostazeologického manažmentu.

Predoperačné vyšetrenia u pacienta s cirhózou pečene

V rámci panelu štandardných predoperačných vyšetrení sa okrem RTG hrudníka, EKG, krv-

Tabuľka 1. Prehľad chirurgických výkonov podľa stupňa invazivity

Výkony s minimálnym stupňom invazivity	povrchová kožná a orálna mukonazálna chirurgia biopsie revízie rán stomatologická liečba okrem extrakcie
Výkony so stredným stupňom invazivity („minor procedures“)	transluminálne kardiálne, tepenné a žilové intervencie pacemakerová chirurgia punkcie pleury a ascitu chirurgia katarakty artroskopia, endoskopia, laparoscopia orgánové biopsie dentálna extrakcia hernioplastika TACE, TIPS, meranie HVPG
Výkony s vysokým stupňom invazivity („major procedures“)	otvorená panvová, brušná a hrudná chirurgia chirurgia mozgu veľká ortopedická a traumatologická chirurgia cievna chirurgia resekcia pečene, segmentektómia, lobektómia transplantácia pečene

ného obrazu, overenia krvnej skupiny, konvenčných hemokoagulačných vyšetrení – PT, aPTT, TT, FBG, AT III, mineralogramu, biochémie so zameraním na hepatálne a renálne parametre realizuje aj ECHOKG. Ak je na **ECHOKG** potvrdená systolická dysfunkcia pravej alebo ľavej komory, alebo vysoké plniace tlaky, či suspekcia pľúcnej hypertenzie, vyšetrenie sa dopĺňa **koronarografiou** s cieľom stanoviť PAOP, mPAP, PVRI. Rovnako aj u pacienta s koronárnym syndrómom v minulosti (bez ohľadu na stentáž, bypassy). Koncept 80-tych rokov, že cirhotický pacient je chránený pred aterosklerotickými zmenami hypolipidémie v systémovej cirkulácii, sa štúdiami nepotvrdil. Hypolipidémia, hoci sa vyskytuje pravidelne u pacientov s cirhózou pečene, ich nechráni. Naopak, kompletne zmenená stavba lipidemického profilu a prítomný DM zvyšuje incidenciu aterosklerotických zmien. U **rizikových pacientov** (výskyt patologického krvácania, trombózy v minulosti) dopĺňame vyšetrenie hemokoagulácie vyšetrením **tromboelastometrie (TEM)**.

Stratifikácia rizika u pacienta s cirhózou pečene pred operáciou

Na rizikovú **stratifikáciu pacientov s ESLD** sa používajú viaceré **skórovacie systémy**, ktorých použitie racionalizuje perioperačný manažment.

Najpoužívanejšie je **CTPS** (Child-Turcotte-Pugh skóre), ktoré odhaduje prognózu pacientov s portálnou hypertenziou po chirurgickej intervencii. Počíta sa z hodnôt sérového albumínu, bilirubínu, INR (International Normalised Ratio), prítomnosti ascitu a encefalopatie. Rozdeľuje sa na kategórie A, B, C a úmrtnosť v závislosti od stupňa ESLD je A – 10 %, B – 31 % a C – 76 %. Vo všeobecnosti platí, že pacienti s CTPS A mô-

žu podstúpiť operačný výkon s predpokladom bezproblémového pooperačného priebehu (24).

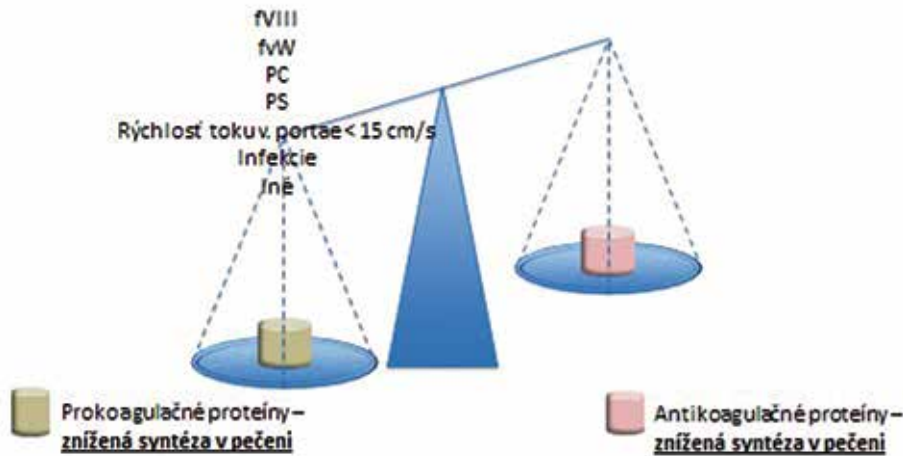
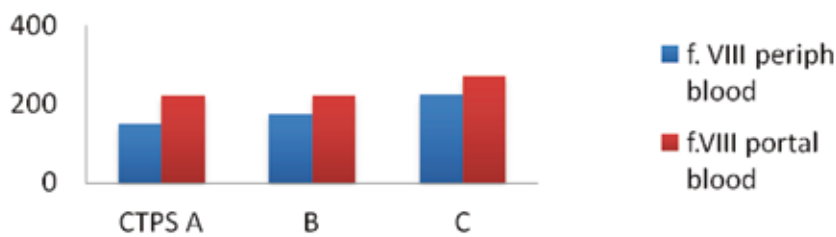
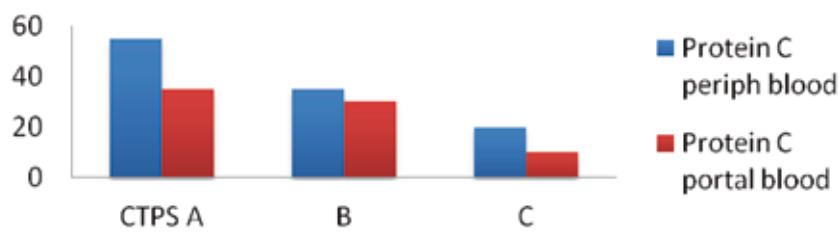
MELD (Model of End-stage Liver Disease) predpovedá trojmesačnú mortalitu pacientov plánovaných na operačný výkon. Tvorí ho hodnota sérového kreatinínu, bilirubínu a INR. MELD vyjadruje pravdepodobnosť mortality do 3 mesiacov od operačného výkonu, hodnota 40 a viac – 71,3 %; 30 – 39 – 52,6 %; 20 – 29 – 19,6 %; 10 – 19 – 6,0 %; < 9 – 1,9 % pravdepodobnosť úmrtia. Riziko pooperačnej úmrtnosti pri elektívnom abdominálnom chirurgickom výkone stúpa už od MELD skóre 9.

Pri hepatocelulárnom karcinóme (HCC) sa používa **BCLC** (Barcelona Clinic Liver Cancer).

Pacient, u ktorého sa v minulosti vyskytli spontánne krvácajúce prejavy (z pažerákových varixov, gingív, kože), alebo nadmerné krvácanie v súvislosti s minimálne invazívnym výkonom (kanylácia periférnych žíl, CVK, artérií, RFA, TIPS, ETI, extrakcia zubov a iné), alebo spontánne trombózy (najmä abdominálnych ciev, z toho najčastejšie vrátnicová žila), sa označuje ako **rizikový pacient** z hľadiska krvácania a trombózy.

Hemostáza pri cirhóze pečene

Štandardný prístup k pacientovi s ESLD pred invazívnym výkonom vychádzal z mnohoročného presvedčenia, že **ESLD je jednostranne krvácajúci stav**. Pozostával preto z 1) vyšetrenia hemostázy pomocou panelu štandardných in-vitro vyšetrení (PT, aPTT, TT, FBG, AT III, tromboocyty) a 2) korekcie odchýlok, ktoré sa pri vyšetrení zistili (21). V praxi sa u cirhotických pacientov najčastejšie zistil predĺžený INR, ktorý sa korigoval pomocou vypočítaného objemu plazmy (ČMP). Na pokles INR o 0,1 je potrebné 250 ml plazmy, 100 ml plazmy zvýši portálny tlak o 1

Obrázok 1. Fluidokoagulačná rovnováha pri ESLD vychýlená k trombóze**Graf 1.** Vzostup hladín prokoagulačných faktorov v periférnej a portálnej krvi**Graf 2.** Pokles hladín antikoagulačných faktorov v periférnej a portálnej krvi

mmHg (15, 24). Zvýšený portálny tlak priamou úmerou zvyšuje riziko krvácania. Ak bol objem podávanej plazmy priveľký (s ohľadom na kardiálne rezervy pacienta), bolo možné použiť koncentráty faktorov protrombínového komplexu. Ďalšími častými spôsobmi liečby je podávanie hemostyptík, antifibrinolytík, trombokonztrátov a fibrinogénu. Tento prístup je ekonomicky nákladný a výskyt s výkonom spojeného krvácania (Procedure Related Bleeding, PRB) je pri ňom približne 20 % (6, 20, 21). Paradigma „ESLD = zníženie syntézy prokoagulačných faktorov = odraz vo vyšetreniach in vitro = riziko krvácania“, sa však mení (21).

Počas obvykle mnohoročného vývoja ESLD vzniká „nové“ veľmi **krhké equilibrium**, nazývané tiež ako fluidokoagulačná rovnováha. Nová hemostatická rovnováha pri ESLD sa od rovnováhy zdravých ľudí líši svojou krehkosťou. **Vychýlenie na stranu trombózy** (obrázok 1) je nedostatkom inhibitorov koagulácie proteínu C, S, antitrombínu a funkčnou prevahou aktivovaných koagulačných

faktorov so zníženou hepatálnou klírens (ich aktívne pôsobky pretrvávajú a sú dlhšie aktívne v cirkulácii), navyše f. VIII a f. VW sa syntetizujú aj extrahepatálne (ich koncentrácie sú u cirhotických pacientov často zvýšené). Vzostup hladiny prokoagulačného f. VIII je rozdielny v periférnej a v portálnej krvi (tu je významnejší), pričom ich rozdiel sa znižuje pokročilou ochorenou definovanou stupňom CTPS skóre (graf 1). Rozdiely poklesu inhibitorov koagulačných faktorov v portálnej a periférnej krvi s ohľadom na pokročilosť ochorenia (definovanou stupňom CTPS skóre) zobrazuje graf 2. Typické u cirhotických pacientov sú preto trombózy portálnej žily, ale pokročilou ochorenou sa môžu objaviť aj na iných miestach. **Vychýlenie equilibria na stranu hemorágie** je spôsobené veľmi často výskytom dysfunkcie aktivovaných koagulačných faktorov – koagulopatiou (aj pri ich normálnom počte), trombocytopéniou, trombocytopatiou, hyperfibrinolýzou (predčasne lyticko naruší koagulum, čím výrazne skracuje jeho životnosť), prítomnosťou heparín like sub-

stancí, sepsou (často s chudobnými klinickými symptómami) a urémiou pri hepato-renálnom syndróme. Iatrogénne k tomuto stavu prispieva perioperačná hemodilúcia, podchladenie, nevyriešenie infekčných komplikácií (sepsy) pred elektívnym výkonom. Fluidokoagulačná rovnováha cirhotického pacienta je ľahko vychýliteľná aj minimálnym inzultom (napríklad akútne krvácanie, podchladenie, infekcia, volumexpanzia, hemodilúcia, AKI, chirurgická intervencia, anestézia) k **hemorágii alebo k trombóze** (1, 2, 5).

Príprava pacienta s ESLD na operačnú intervenciu (s ohľadom na stupeň invazivity) by mala zohľadňovať cirhotickú fluidokoagulačnú rovnováhu, pričom **personalizovaná hemostazeologická liečba riadená TEM** by mala byť vyhradená len pre **rizikóvu skupinu pacientov** (13, 14, 22, 23).

Personalizovanú hemostazeologickú liečbu tvorí:

- zhodnotenie **celkového klinického stavu**, štádia ESLD;
- **identifikácia rizikových pacientov** – výskyt krvácania/trombózy (anamnéza);
- **vyšetrenie hemostázy** (doplnenie konvenčných hemokoagulačných testov u rizikových pacientov o tromboelastometrické vyšetrenie, detekcia fibrinolýzy);
- **personalizovaný prístup** k preventívnej liečbe, zdržanlivosť u nerizikových pacientov;
- skorá, agresívna substitučná liečba u rizikových pacientov, ktorá je **personalizovaná, riadená tromboelastometricky** s ohľadom na stupeň invazivity operačného výkonu.

Vyšetrenie konvenčnej hemokoagulácie doplní, nenahrádza **tromboelastometria (TEM)**. Zobrazuje vnútornú aj vonkajšiu koagulačnú cestu, s možnosťou použitia konfirmačných testov na detekciu prítomnosti *heparínu, fibrinolytických enzýmov, trombocytopenie, koagulopatie a dysfibrinogenémie*. TEM umožňuje podrobnú detekciu porúch koagulácie z plnej krvi. Hodnotí viskozno-elastické vlastnosti koagula: **1. vznik** – čas začiatku zrážania (coagulation time CT), čas formovania, polymerizácie koagula (clot formation time CFT), **2. kvalitu** – amplitúda fibrínovej siete v čase (amplitude firmness at time x A5, A 10, A15, A20), je vyjadrená maximálnou hrúbkou koagula (maximum clot firmness MCF), **3. stabilitu** – maximálna lýza (maximum lysis ML), **4. fibrinolýzu** – index fibrinolýzy (lysis index LI) (19). TEM je komplexné, v čase ľahko opakovateľné vyšetrenie hemokoagulácie, ktorého použitie umožňuje aplikovať personalizovanú terapiu a sledovať efekt liečby (kontrolná TEM). Prvovýšetrenie TEM je u cirhotic-

kých pacientov často v medziach fyziologických hodnôt (equilibrium). Opakovanými vyšetreniami umožňuje odhadnúť veľkosť funkčnej rezervy hemokoagulácie. Vyšetrenie je vhodné používať u rizikových pacientov s ESLD, ktorí podstupujú chirurgické intervencie druhého a tretieho stupňa invazivity (tabuľka 1).

Použitie TEM riadenej hemostázy umožňuje (23):

- **optimalizovať a dynamicky personalizovať** hemostazeologickú liečbu;
- **znižovať spotrebu transfúzných derivátov a koncentrátov** koagulačných faktorov;
- **znižovať krvné straty** počas chirurgickej procedúry;
- **znižovať perioperačnú morbiditu aj mortalitu.**

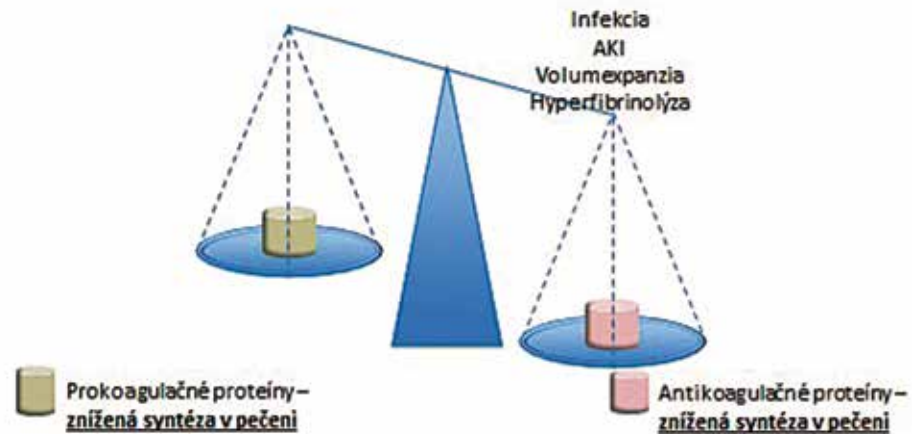
Z konvenčných hemokoagulačných parametrov je najčastejšie monitorovaný PT, ktorého predĺženie o 2,5 sekundy je sprevádzané 87 % mortalitou, ak pacient s ESLD podstupuje operačný výkon (21). PT je pri pokročilých formách ESLD úmerné poškodeniu pečeneového parenchýmu (Ch-P, MELD), ale tento parameter:

- **nereprezentuje koaguláciu in vivo** (vyšetrenie je bez trombocytov a iných krvných elementov, nezohľadňuje kľúčové bunkové interakcie v procese hemostázy);
- **hodnotí len niektoré** prokoagulačné faktory a nie účasť antikoagulačných faktorov;
- **test je veľmi málo citlivý** na detekciu znížených hladín jednotlivých koagulačných faktorov.

Pacienti a metódy

Do retrospektívnej štúdie bolo zaradených 108 konzekutívnych pacientov s ESLD podstupujúcich operáciu s vysokým stupňom invazivity, transplantáciu pečene (liver transplantation, LTx). Vylučovacími kritériami bola LTx pre akútne zlyhanie pečene a akútna retransplantácia pre zlyhanie pečeneového štepu. Zo 108 pacientov sme identifikovali 51 rizikových pacientov – 46,3 % (108/51) na základe výskytu spontánnej krvácanosti alebo trombózy v minulosti (47 pacientov malo incidenciu spontánneho krvácania pri hospitalizáciách, ktoré predchádzali realizácii chirurgického výkonu, z toho u 4 pacientov boli súčasne prítomné trombotické komplikácie, najčastejšie trombóza vena porte, a 4 pacienti boli s izolovaným výskytom spontánnej trombózy). Pacienti boli rozdelení do **skupiny A** 19 pacientov – 37,25 % (17 krvácanie, 2 trombóza) – **bez použitia personalizovanej TEM riadenej hemostázy, skupiny B** 32 pacientov – 62,74 % (30 krvácanie, 2 trombóza) – **s použitím TEM.**

Obrázok 2. Fluidokoagulačná rovnováha pri ESLD vychýlená k hemorágii



Tabuľka 2. Porovnanie rizikových pacientov podstupujúcich elektívny chirurgický výkon s vysokým stupňom invazivity (LTx) vo FNsp F. D. R., B. Bystrica. Skupina A bez použitia TEM riadenej hemostázy, skupina B s použitím TEM

	skupina A bez TEM	sd	skupina B s TEM	sd	P
vek (roky)	50,42	9,4476	53,40	12,1013	
MELD (body)	15,39	6,4089	17,44	4,6480	0,05264
čas operácie – LTx (minúty)	436,58	98,291	309,37	58,843	0,000031
transfúzia ERY počas operácie (TU)	6,42	3,7314	4,34	3,9644	0,024731
krvné straty počas operácie (liter)	7,08	2,9596	5,02	3,6991	0,001713
antifibrinolytiká počas operácie (pacienti v %)	52,63		37,5		
transfúzia ERY po operácii (TU)	5,06	4,5505	4,47	6,1797	
krvné straty po operácii (liter)	3,32	2,2091	3,16	3,3216	
hospitalizácia na OAIM (dni)	7,5	3,1325	6,8	3,0597	
UPV viac ako 24 hod. po operácii (pacienti v %)	15,78		12,50		
ATB pre potvrdenú infekciu po operácii (pac. v %)	52,64		43,75		
operačná revízia pre nechirurgické krvácanie (%)	10,52		6,25		
operačná revízia pre trombotické komplikácie (%)	5,26		3,10		

Štúdia hodnotila efektivitu personalizovanej liečby u skupiny pacientov, kde bola použitá TEM riadená hemostáza analýzou množstva krvných strát počas aj po operácii, spotrebou transfúzií erytrocytov a antifibrinolytik, obdobie hospitalizácie na OAIM, incidenciu infekčných komplikácií po operácii, potrebu operačnej revízie pre nechirurgické krvácanie. Údaje boli čerpané zo zdravotnej dokumentácie a z nemocničného informačného systému Care Center. Vybrané kvantitatívne dáta sme prezentovali ako priemer a veľkosť smerodajnej odchýlky (SD). Výsledky boli spracovávané v programe Excel, na štatistické porovnanie sa použil Fisherov a Wilcoxonov test. Za štatisticky významné výsledky sme považovali hodnotu p menšiu ako 0,05.

Výsledky

Súbor tvorilo 51 rizikových pacientov s ESLD podstupujúcich LTx. Priemerný vek v čase realizácie transplantácie pečene bol v skupine A 50,4

rokov ($\pm 9,44$), v skupine B 53,4 rokov ($\pm 12,10$). Priemerné intraoperačné krvné straty v skupine A boli 7,08 litrov krvi ($\pm 2,96$), v skupine B 5,02 litrov krvi ($\pm 3,69$) ($p = 0,001713$; CI 95 1,0001 3,9910). Priemerné MELD skóre v skupine A 15,39 ($\pm 6,40$), v skupine B 17,44 ($\pm 4,64$) ($p = 0,0526$; CI 95 -5,0001e+00 2,7653e-05). Priemerný čas transplantácie v skupine A bol 436,58 minút ($\pm 98,29$), v skupine B 309,37 minút ($\pm 58,84$) ($p = 3,051e-06$; CI 95 79,9998 – 169,9999). Množstvo podaných alogénnych transfúzií erytrocytárnych máš bolo v skupine A 6,42 transfúzných jednotiek ($\pm 3,73$) verzus 4,34 ($\pm 3,96$) v skupine B ($p = 0,02473$; CI 95 2,8465e-05 3,9998e+00). Použitie antifibrinolytickej terapie v jednotlivých prípadoch (diagnostikovaná pomocou euglobulínovej lýzy a TEM) vyjadruje priamo úmerne krvácanosť pacienta počas operácie. V skupine A bola použitá intraoperačne cieľená, kontinuálna antifibrinolytická terapia v 52,6 % verzus 37,5 % v skupine B ($p = 0,383$ CI 95 0,5043 6,8180). V po-

operačnom období (hodnotili sme prvých 48 hodín od ukončenia operácie, keď dochádza k najväčším a najčastejším pooperačným krvným stratám) boli v skupine A krvné straty 3,32 litrov krvi ($\pm 2,20$) verzus 3,16 litrov krvi ($\pm 3,32$) v skupine B. V tomto období dostali pacienti v skupine A 5,06 ($\pm 4,55$) transfúzných jednotiek erytrocytárnych más v porovnaní so skupinou B 4,47 ($\pm 6,17$). Počet dní celkovej hospitalizácie na lôžku OAIM po operácii bol 7,5 ($\pm 3,13$) u pacientov skupiny A verzus 6,8 ($\pm 3,05$) u skupiny B. V prípade výskytu infekčných komplikácií (sepsa) a mikrobiologickým potvrdením pôvodu infekcie boli pacienti liečení antiinfektívami (antibiotiká, antimykotiká) v skupine A v 52,64 % v porovnaní so skupinou B v 43,75 % (CI 95 0,19232,5359). V skupine A bola do 48 hodín po operácii v 10,52 % (2/19) potrebná revízia dutiny brušnej pre nechirurgické krvácanie (diagnostikované pomocou TEM a klinického stavu), v skupine B to bolo v 6,25 % (2/32) prípadov. Revízia pre trombotické komplikácie (vždy išlo o trombózu artéria hepatica) v skupine A v 5,26 % (1/19), v skupine B v 3,10 % (1/32). Počet pacientov, ktorí po operácii potrebovali UPV viac ako 24 hodín, bol vyšší v skupine A 15,7 % oproti skupine B 12,5 %. Porovnanie skupiny A a B je uvedené v tabuľke 2.

Diskusia

Pacienti s cirhózou pečene často podstupujú elektívny invazívny výkon (chirurgickú procedúru alebo intervenciu). Každý chirurgický výkon v anestézii nesie riziko dekompenzácie ESLD a zvyšuje pravdepodobnosť úmrtia pacienta. Napríklad pri chirurgickej liečbe cholecystolitíazy, ktorej výskyt ESLD zvyšuje 2,5-krát, je potrebné počítať s úmrtnosťou 7 – 20 % (3). Na správnu indikáciu operačného výkonu s ohľadom na riziká a stupeň pokročilosti základného ochorenia je nevyhnutné stratifikovať riziko pacienta s ESLD s použitím skórovacích systémov. Pacienti majú rôzne pokročilý stupeň cirhózy pečene, a tým aj odlišný stupeň hepatálnej dysfunkcie. Zároveň majú v rôznej intenzite prítomné syndrómy bezprostredne súvisiace so štádiom ochorenia pečene. Ide najmä o hepatopulmonálny syndróm, portopulmonálnu hypertenziu, hepatorenálny syndróm, hepatálnu encefalopatiu, portálnu hypertenziu s porto-kaválnymi skratkami, cirhotickú kardiomyopatiu, výskyt spontánnych hemorágií, trombóz, sarkopénié, polyneuropatie, získaný imunodeficit a iné. Ich prítomnosť pred operáciou vyjadruje priamou úmerou pravdepodobnosť morbiditu a mortality v bezprostrednom perioperačnom alebo neskorom pooperačnom

období. Voľba chirurgickej techniky a optimálneho anestéziologického-hemostazeologického manažmentu sú modifikované rizikové faktory. Desiatročia dominujúce presvedčenie, že cirhotický pacient je krvácajúci, sa pribúdajúcim nových poznatkov zmenilo. Vývojom ochorenia pečene vzniká nestabilné equilibrium, fluidokoagulačná rovnováha. Pacient je tak aj po malom inzulte ohrozený nielen rizikom krvácajúci, ale aj trombotických komplikácií. Najčastejšími príčinami dekompenzácie ESLD a úmrtí v súvislosti s anestéziou a operačným výkonom sú krvácanie, trombóza, poškodenie obličiek a sepsa. Kumulatívna úmrtnosť do 30 dní po invazívnych výkonoch je 11,6 %, morbidita až 30,1 % (22). Najefektívnejším spôsobom prevencie pooperačných následkov pri ESLD je vysoký prah na indikáciu. Výsledky okrem toho závisia od chirurgickej techniky, dĺžky operácie, veľkosti krvných strát a tzv. hemostazeologického manažmentu. Okrem stratifikácie rizika je nevyhnutné identifikovať **rizikových pacientov**, teda tých, u ktorých sa v predchádzajúcom období vyskytli spontánne krvácania, trombózy alebo nadmerné krvácanie, trombóza v súvislosti s predchádzajúcim operačným výkonom. Ak takýto pacient podstupuje operačný výkon stredného alebo vysokého stupňa invazivity, je nevyhnutné perioperačné použitie **personalizovanej TEM riadenej hemostazeologickej (hemosubstitučnej) terapie**.

Porovnaním rizikových pacientov podstupujúcich chirurgický výkon s vysokým stupňom invazivity, u ktorých bola použitá TEM riadená liečba porúch hemostázy, so súborom pacientov, u ktorých sme TEM riadenú terapiu nepoužili, sme zistili signifikantné rozdiely v krvných stratách počas operácie, rozdiely v množstve podaných alogénnych transfúzií erytrocytárnych más v prospech skupiny pacientov s použitím TEM. Zároveň mala táto skupina pacientov signifikantne kratší operačný čas (rovnaký typ operácie), vyššie MELD skóre a vyšší priemerný vek. Porovnávané súbory pacientov boli pomerne malé, no napriek tomu sme zistili aj rozdiely v perioperačnom použití antifibrinolytickej (kontinuálnej, vnútrožilne podávanej) terapie v prospech skupiny s TEM. Neopodstatnené používanie antifibrinolytík výrazne zvyšuje riziko perioperačných trombotických komplikácií. V pooperačnom období skupina pacientov s TEM riadenou hemostázou mala nižšiu incidenciu krvácajúci a trombotických komplikácií vyžadujúcich operačnú revíziu. Táto skupina pacientov mala nižšie krvné straty po operácii a nižšiu potrebu hemosubstitúcie alogénnymi erytrocytárnymi

masami. Pacienti s použitím TEM mali kratšie obdobie hospitalizácie na OAIM, a zároveň nižšiu incidenciu infekčných komplikácií vyžadujúcich cieľnú liečbu antiinfektívami (antibiotiká, antimykotiká). Frekvencia perioperačného použitia transfúzií erytrocytárnych más priamo úmerne zvyšuje pravdepodobnosť infekčných komplikácií. Množstvo podaných transfúzných jednotiek čerstvej zmrazenej plazmy je prediktorom TRALI. Potreba dlhodobej UPV (nad 24 hodín po operácii) bola vyššia v skupine bez TEM, zároveň však v žiadneho pacienta v tejto skupine nebola potvrdená TRALI.

Záver

Príprava pacienta s ESLD na operačnú intervenciu (s ohľadom na stupeň invazivity) by mala zohľadňovať cirhotickú fluidokoagulačnú rovnováhu. Voľba optimálneho anestéziologicko-hemostazeologického manažmentu predstavujú spolu so správnu indikáciu (stratifikácia rizika, timinig operácie) a voľbou chirurgickej techniky modifikované rizikové faktory. Personalizovaná TEM riadená hemoterapia by mala byť vyhradená pre rizikových pacientov v rôznom štádiu cirhózy pečene podstupujúcich veľký chirurgický výkon. Použitie TEM riadenej liečby porúch hemostázy zabezpečuje pacientovi počas operácie kvalitnejšiu hemostázu, chirurgovi prehľadnejšie operačné pole. Znižuje krvné straty a množstvo podávaných transfúzných derivátov perioperačne. Je to efektívny a racionálny nástroj na zníženie perioperačnej morbiditu, umožňujúci skrátenie operačného času aj celkovej hospitalizácie operovaného pacienta s ESLD na OAIM.

Literatúra

1. Amitrano L, Guardascione MA, Brancaccio VL. Risk factors and clinical presentation of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *J Hepatology*. 2004;40:736–41.
2. Amitrano L, Guardascione MA. Management of portal vein thrombosis in cirrhotic patients. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases*. 2009;3:112.
3. Aranha GV, Sontag SJ, Greenlee HB. Cholecystectomy in cirrhotic patients: a formidable operation. *Am J Surg*. 1982;143:55–60.
4. Caldwell L, Stephen H. Management of Coagulopathy in Liver Disease. *Gastroenterology & Hepatology*. 2014;10:330.
5. Fimognari FL, Violi F. Portal vein thrombosis in liver cirrhosis. *Internal and emergency medicine*. 2008;3:213–218.
6. Giannini E, Edoardo G. Incidence of bleeding following invasive procedures in patients with thrombocytopenia and advanced liver disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2010;8:899–902.
7. Gregušová A, Hrušovský Š, Žigrai M, Danninger F, Nemeč P, Ondrášek J, Christová E, Paulíny M. Hemodynamic Changes in the Liver and Kidney after Orthotopic Liver transplantation Using Piggy-Back Technique. *Hepato Int*. 2011;5:498.
8. Hrušovský Š, Žigrai M, Gregušová A, Piják MR, Ulický J, Kosnáčová J, Macková J. Sledovanie pacientov po transplantácii pečene na I. internej klinike SZU – analýza 52 prípadov. *Lekársky obzor*. 2009;58:141–144.

9. Kaul V, Munoz SJ. Coagulopathy of liver disease. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2000;3:433–438.
10. Kujovich JL. Hemostatic defects in end stage liver disease. *CritcareClin*. 2005;21:563–587.
11. Lisman T. Hemostasis and thrombosis in patients with liver disease: the ups and downs. *Journal of hepatology*. 2010;53:362–371.
12. Mannucci PM. Abnormal hemostasis tests and bleeding in chronic liver disease: are they related? *No. J Thromb Haemost*. 2006;4:721–723.
13. Matsushita T, Saito H. Abnormal hemostasis tests and bleeding in chronic liver disease: are they related? No but they need a careful look. *J Thromb Haemost*. 2006;4:2066–2067.
14. Mehta AB. Management of coagulopathy in patients with liver disease undergoing surgical intervention. *Indian J Gastroenterol*. 2006;25:19–21.
15. Northup PG, Caldwell SH. Coagulation in liver disease: a guide for the clinician. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2013;11:1064–1074.
16. Northup PG, McMahon MM, Ruhl AP. Coagulopathy does not fully protect hospitalized cirrhosis patients from peripheral venous thrombembolism. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:1524–1528.
17. Reverter JC. Abnormal hemostasis tests and bleeding in chronic liver disease: they are related? Yes. *J Thromb Haemost*. 2006;4:717–720.
18. Sallah M, Bobzien W. Bleeding problem in patients with liver disease. *Postgrad Med*. 1999;106:187–195.
19. Salooja N, Pery DJ. Thrombelastography. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2001;12:237.
20. Skladaný L, Šváč J, Molčan P. Procedure-related bleeding in liver transplant candidates with and without preemptive haematological therapy based on classical haemocoagulation tests. *ELITA, LiCAGE*. 2014;8:96.
21. Tripodi A, Primignani M, Mannucci PM. Abnormalities of hemostasis and bleeding in chronic liver disease: the paradigm is challenged. *Internal and emergency medicine*. 2010;5:7–12.
22. Trotter JF. Coagulation abnormalities in patients who have liver disease. *Clin Liver Dis*. 2006;10: 665–678.
23. Uhliar M, Skladaný L. Influence of thromboelastometry controlled prescription over function of liver allograft after liver transplantation in early postoperative period. *ELITA, LiCAGE*. 2014;8:97.
24. Ziser A, Plevak DJ, Weisner RH. Morbidity and mortality in cirrhotic patients undergoing anesthesia and surgery. *J Anesthesiology*. 1999;90:42–53.

MUDr. Marcel Uhliar

Oddelenie anestéziológie a intenzívnej medicíny, FNŠP F. D. Roosevelta
Nám. L. Svobodu 1,
975 17 Banská Bystrica
marceluhliar@gmail.com
