

PROMÉTHEUS – EFEKTIVNÍ PODPORA PŘI AKUTNÍM SELHÁNÍ JATER EXPERIMENTÁLNÍ PRÁCE NA VELKÉM LABORATORNÍM ZVÍŘETI

^{1,2}Miroslav RYSKA, ^{2,3}Eva LÁSZIKOVÁ, ^{1,2}Tomáš PANTOFLÍČEK, ⁴Ondřej RYSKA,
⁵Josef PRAŽÁK, ^{1,2}Eva KOBLIHOVÁ, ⁶Jelena SKIBOVÁ

¹Chirurgická klinika 2. lékařské fakulty UK a Ústřední vojenské nemocnice Praha

²Centrum buněčné terapie a tkáňových náhrad, 2. lékařské fakulty UK, Praha

³Klinika anesteziologie a resuscitace Ústřední vojenské nemocnice Praha

⁴Chirurgická klinika 1. lékařské fakulty UK a Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví,
Fakultní nemocnice Na Bulovce, Praha

⁵Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní péče 2. lékařské fakulty UK, Praha

⁶Oddělení statistiky Institutu klinické a experimentální medicíny, Praha

Souhrn

Úvod: V posledním období dochází k rozvoji eliminačních metod, které by umožňovaly efektivně léčit nemocného s akutním jaterním selháním (ASJ) v době, kdy čeká na transplantaci jater, či po dobu, než dojde ke spontánní regeneraci jaterního parenchymu.

Cíl studie: Zhodnotit účinky nebiologické eliminační metody FPSA (fractionated plasma separation and adsorption) u ASJ v experimentu na velkém laboratorním zvířeti.

Metodika: Provedení chirurgického devaskularizačního modelu ASJ u prasete hmotnosti 25–40 kg a následné monitorace markerů ASJ (AST, ALT, bilirubin, amoniak, glykémie, Quickův test) včetně intrakraniálního tlaku (ICP). Vytvoření kontrolní skupiny bez léčby ASJ. U 14 prasat hmotnosti 35 kg (35 ± 5 kg) jsme k léčbě ASJ použili přístroj Prométheus (FPSA). Výsledky jsme porovnali se skupinou kontrolní a statisticky zpracovali pomocí T-testu a Mann-Whitneyovým neparametrickým testem použitím tabulátoru EXCEL a QUATRO.

Výsledky: Hladina bilirubinu byla v experimentální skupině oproti kontrolní signifikantně nižší v 6. hodině $12,81 \pm 6,54$ vs. $29,84 \pm 9,99$, v 9. hodině $11,94 \pm 4,14$ vs. $29,95 \pm 12,36$ a ve 12. hodině $13,88 \pm 6,31$ vs. $26,10 \pm 12,23$ mmol/l. Signifikanční rozdíl u hodnot amoniaku jsme nenašli. Hodnoty ICP se statisticky významně lišily od 9. hodiny po 12. hodinu ve prospěch skupiny léčené FPSA ($p < 0,05$): 9. hodina $19,1 \pm 4,09$ vs. $24,1 \pm 2,85$, 10. hodina $21,9 \pm 3,63$ vs. $25,1 \pm 2,19$, 11. hodina $22,5 \pm 3,98$ vs. $26,3 \pm 3,50$, 12. hodina $24,0 \pm 4,66$ vs. $29,8 \pm 5,88$ mm Hg sloupce.

Závěr: Na chirurgickém devaskularizačním modelu akutního selhání jater jsme v experimentu na velkém laboratorním zvířeti prokázali signifikantní snížení bilirubinu a ICP při použití metody FPSA – frakcionované plazmatické separace a adsorpce – přístrojem Prométheus. Metoda je vhodná k podpůrné léčbě akutního selhání jater na úrovni ROLE 3.

Klíčová slova: Akutní jaterní selhání; Velké laboratorní zvíře; FPSA; Monitorace.

Prométheus – an Effective Supportive Therapy of Acute Liver Failure Experimental Study on a Large Laboratory Animal

Summary

Introduction: Lately eliminative methods have developed which enable an effective treatment of patients with acute liver failure (ALF) waiting for liver transplantation or spontaneous liver parenchyma regeneration.

Aim of the study: To evaluate the effectiveness of non-biological method FPSA (Fractionated plasma separation and adsorption) in the treatment of experimental ALF on a big laboratory animal.

Methods: Surgical model of ALF with liver devascularization in pigs weighting 25–40 kg was provided following monitoring of ALF markers (AST, ALT, bilirubin, ammonia, glycaemia, INR) including intracranial pressure (ICP). A control group without treatment of ALF was performed. 14 pigs weighting 35 kg (35 ± 5 kg) with the identical ALF were treated by Prométheus (FPSA). Results were compared with the control group and statistically worked on by the T-test and Mann-Whitney non-parametric test using tabulator EXCEL and QUATRO.

Results: The level of bilirubin serum in the experimental group comparing with the control group was significantly lower ($p < 0.05$) within 6th hour 12.81 ± 6.54 vs. 29.84 ± 9.99 within 9th hour 11.94 ± 4.14 vs.

29.95 ± 12.36 and within 12th hour 13.88 ± 6.31 vs. 26.10 ± 12.23 mmol/l. The significant difference in ammonia serum level was not founded. ICP was significantly different from 9th hour to 12th hour in favour of FPSA group ($p < 0.05$): 9th hour 19.1 ± 4.09 vs. 24.1 ± 2.85, 10th hour 21.9 ± 3.63 vs. 25.1 ± 2.19, 11th hour 22.5 ± 3.98 vs. 26.3 ± 3.50 and 12th hour 24.0 ± 4.66 vs. 29.8 ± 5.88 mm Hg.

Conclusion: Using the FPSA method (Prométheus) the significant decrease of bilirubin and ICP was proved by the authors on a surgical devascularization model of acute liver failure in the experiment on a big laboratory animal. The method is suitable for a supportive therapy of the acute liver failure in ROLE 3.

Key words: Acute liver failure; Big laboratory animal; FPSA; Monitoring.

Úvod

Přežívání nemocných s akutním selháním jater (ASJ) při konzervativní terapii dosahuje pouhých 10–40 % (1). Akutně provedená ortotopická transplantace jater (TJ) výrazně toto přežití zlepšuje. Na straně druhé může u části nemocných dojít k úplné regeneraci jaterní tkáně bez TJ, a to dokonce při destrukci více než 80 % hepatocytů (2). Regenerace pak vede k plnému uzdravení nemocného. V době, po kterou pacient čeká na vhodného dárce jaterního štěpu či po kterou může dojít nebo dochází k spontánní regeneraci, je pacient akutně ohrožen na životě. Možnosti, jak pacienta přes toto období převést (tzv. bridging), jsou omezeny. Proto dochází v posledních dvou desetiletích k rozvoji biologických i nebiologických eliminačních metod, které by umožňovaly účinný bridging se zlepšením šance na přežití.

Cílem našeho sdělení je seznámit čtenáře s účinností FPSA (fractionated plasma separation and adsorption) v experimentu na velkém laboratorním zvířeti s navozeným chirurgickým modelem ASJ a diskutovat o použití metody v podmínkách ROLE 3.

Metodika

I. Experimentální chirurgický model ASJ

V experimentu jsme použili chirurgický model ASJ u prasete hmotnosti 25–40 kg (barevná příloha s. II, obr. 1). Metodu, kterou jsme použili k vyvolání ASJ, tj. provedení chirurgické devaskularizace jater s portokavální anastomózou (PCA – portocaval anastomosis), monitoraci hemodynamiky i laboratorních parametrů, jsme popsali v našich předchozích publikacích (3–6).

Vedení pooperačního období

Po chirurgické devaskularizaci jater jsme prase uložili na bok, zahřívali a ventilovali směsí kyslíku

se vzduchem s FiO₂ 0,5 (fractional concentration of oxygen in inspired gas – frakční koncentrace). Intravenózně jsme podávali analgosedaci s využitím farmak s převážně mimojaterní cestou eliminace: kombinaci propofolu v úvodní dávce 6 mg/kg/h (Recofol, Leiras, Finsko), remifentanilu v úvodní dávce 1 µg/kg/min (Ultiva, Glaxo Group, Velká Británie) a medetomidinu v úvodní dávce 3 µg/kg/h (Domitor, Phizer, USA). Podle potřeby jsme podávali krystaloidní a koloidní roztoky a noradrenalin (Noradrenalin, Léčiva, ČR), k forsírování diurézy bolusově furosemid (Furosemid, Hoechst – Biotika, SR) k udržení hemodynamické stability a diurézy.

Ventilace, monitorace vnitřního prostředí a markerů ASJ

U analgosedovaných zvířat byla umělá plicní ventilace vedena buď objemově (VCV – volume control ventilation), nebo tlakově (PCV – pressure control ventilation) s cílem udržet normoventilaci paCO₂ 4,6–5,3 kPa (paCO₂ – partial pressure CO₂, partiální tlak CO₂ v arteriální krvi). V pravidelných intervalech jsme vyhodnocovali parametry acidobazické rovnováhy (pH, paO₂, paCO₂, laktát) s možností včasného zjištění a ovlivnění hypoxémie a hyperkapnie. Zároveň jsme kontinuálně monitorovali parametry hemodynamiky, SpO₂ (pulsní dozimetrie, tj. perkutánně měřená saturace hemoglobinu kyslíkem v %), ETCO₂ (end-tidal CO₂ – koncentrace CO₂ ve vydechovaném vzduchu na konci výdechu) a hodinovou diurézu. V pravidelných intervalech jsme odebírali krevní vzorky na stanovení hodnot iontů, glykémie, krevního obrazu, parametrů hemokoagulace, jaterních testů a sérového kreatininu. Monitoraci intrakraniálního tlaku (ICP – intracranial pressure) jsme zahájili ihned po operaci zavedeným čidlem (fa Codman, Johnson and Johnson, USA). Kontinuálně jsme monitorovali tělesnou teplotu zvířat a udržovali ji na fyziologické hladině.

Monitoraci hodnot jednotlivých laboratorních ukazatelů ASJ a hodnot ICP jsme prováděli po ce-

lou dobu operace, rozvoje ASJ a eliminační léčby až do doby exitu zvířete.

Nástup ASJ

Nástup ASJ jsme zaznamenali v čase poklesu glykémie pod hodnoty 3,5 mmol/l (normální hodnota 4,0–6,9 mmol/l). Tento moment byl počátkem otevření tzv. terapeutického okna a napojením bioreaktoru. Normoglykémii jsme v dalším průběhu terapie udržovali adekvátní infuzí roztoku 40% glukózy.

II. Experimentální skupina – frakcionovaná plazmatická separace a adsorpce (FPSA)

K provedení eliminační metody jsme použili přístroj Prométheus firmy Fresenius, Německo (barevná příloha s. II, obr. 2).

Zapojení FPSA

Krev zvířete byla krevní pumpou přístroje vedena z pravé femorální tepny do Albu Flow filtru, ve kterém byl separován albumin a na něj vázané substance. Odtud byla sekundárním okruhem vedena do adsorbéru Prometh 1 a Prometh 2. Rychlost pumpy sekundárního okruhu je o 60 % vyšší než u pumpy krevní, což umožňuje vyšší očištění v sekundárním okruhu. Albumin zbavený navázaných substancí byl vrácen zpět do krve. Poté byla krev vedena do klasického dialyzátoru (HiFlux), který odstraní pomocí hemodialýzy látky rozpuštěné ve vodě. Očištěná krev byla cestou levé femorální žíly vrácena do těla zvířete. Jako antikoagulans jsme použili heparin nebo citrát sodný.

Statistické zpracování výsledků

Získané hodnoty laboratorních vyšetření v průběhu léčby ASJ připojením na FPSA jsme porovnali s parametry kontrolní skupiny zvířat, u níž bylo vyvoláno ASJ a která nebyla na eliminaci napojena (3). Získané údaje jsme statisticky zpracovali pomocí T-testu a Mann-Whitneyovým neparametrickým testem použitím tabulátoru EXCEL a QUATRO. Statisticky významný rozdíl jsme hodnotili při hodnotě $p < 0,05$.

Prohlášení

Předoperační přípravu, operaci a pooperační péči jsme prováděli v souladu se zákonem § 12 vyhlášky č. 311/97 Sb., o chovu a využití pokusných zvířat s povolením etické komise IKEM pro experimenty na zvířatech.

Výsledky

Přístroj Prométheus jsme použili k léčbě 20 prasat průměrné hmotnosti 35 kg (35 ± 5 kg), u kterých jsme vyvolali ASJ chirurgickou devaskularizací. Z tohoto celkového množství jsme 6 zvířat do sestavy nezařadili – použili jsme je k provedení nácviku metodiky.

U skupiny 14 zařazených zvířat jsme v průměru 3 h 17 min (rozmezí: 2 h 15 min až 4 h 20 min) po provedení devaskularizace zahájili léčbu FPSA, která trvala průměrně 5 h 54 min (rozmezí: 5 h 45 min až 6 h). Délka operace činila v průměru 1 h 40 min, časový interval na svorce při vytvoření PCA v průměru 18 min, celkový interval mezi časem naložení svorky a napojením přístroje Prométheus 3 h 17 min.

V tabulce 1 je uvedeno srovnání laboratorních hladin amoniaku a bilirubinu v séru zvířat s ASJ léčených pomocí FPSA s průměrnými hodnotami laboratorních ukazatelů kontrolní skupiny s ASJ bez léčby eliminační metodou včetně mediánu hodnot a zhodnocení významnosti rozdílu.

Hladina bilirubinu se v experimentální skupině oproti kontrolní významně lišila od 6. do 12. hodiny ve prospěch skupiny s léčbou FPSA ($p < 0,05$): v 6. hodině $12,81 \pm 6,54$ vs. $29,84 \pm 9,99$, v 9. hodině $11,94 \pm 4,14$ vs. $29,95 \pm 12,36$ a ve 12. hodině $13,88 \pm 6,31$ vs. $26,10 \pm 12,23$ mmol/l. Statisticky významný rozdíl ve srovnání laboratorních hodnot hladin amoniaku mezi kontrolní a experimentální skupinou nebyl nalezen.

ICP u obou skupin je vyčísleno v tabulce 2, opět s vyjádřením mediánu hodnot a významnosti rozdílu mezi kontrolní a experimentální skupinou zvířat. Průběh křivky hodnot ICP je znázorněn na grafu 1.

Hodnoty ICP ve skupině léčené pomocí FPSA a ve skupině kontrolní se v průběhu experimentu statisticky významně lišily od 9. hodiny po 12 hodinu ve prospěch skupiny léčené FPSA ($p < 0,05$): 9. hodina $19,1 \pm 4,09$ vs. $24,1 \pm 2,85$, 10. hodina $21,9 \pm 3,63$ vs. $25,1 \pm 2,19$, 11. hodina $22,5 \pm 3,98$ vs. $26,3 \pm 3,50$, 12. hodina $24,0 \pm 4,66$ vs. $29,8 \pm 5,88$ mm Hg sloupce.

Hodnoty dalších laboratorních hodnot – AST, ALT, kreatininu, albuminu a Quick – se v obou skupinách zvířat významně nelišily a v tabulce výsledků je proto neuvádíme.

Tabulka 1

Srovnání hodnot hladin amoniaku a bilirubinu ve skupině zvířat s ASJ léčeným FPSA a v kontrolní skupině (3) – průměr se směrodatnou odchylkou, hodnota mediánu a významnost rozdílu

Amoniak ($\mu\text{mol/l}$)

Hodiny od začátku pokusu	0	3	6	9	12
Kontrolní skupina (n = 8) medián	39,2 $\pm$ 14,80 46,20	212,4 $\pm$ 93,18 176,65	305,9 $\pm$ 21,83 284,27	414,3 $\pm$ 246,36 341,65	592,1 $\pm$ 387,49 508,65
Prometheus (n = 14) medián	59,3 $\pm$ 38,28 47,45	249,6 $\pm$ 73,83 228,69	258,2 $\pm$ 62,72 255,68	274,9 $\pm$ 91,78 270,83	391,4 $\pm$ 92,90 389,90
Významnost rozdílu	ns.	ns.	ns.	ns.	ns.

Bilirubin (mmol/l)

Hodiny od začátku pokusu	0	3	6	9	12
Kontrolní skupina (n = 8) medián	5,70 $\pm$ 4,43 4,15	22,70 $\pm$ 11,06 24,85	29,84 $\pm$ 9,99 33,60	29,95 $\pm$ 12,36 29,45	26,10 $\pm$ 12,23 21,40
Prometheus (n = 14) medián	5,42 $\pm$ 3,68 4,90	15,38 $\pm$ 7,39 13,30	12,81 $\pm$ 6,54 11,25	11,94 $\pm$ 4,14 12,00	13,88 $\pm$ 6,31 12,20
Významnost rozdílu	ns.	ns.	s.	s.	s.

ns. – neliší se, $p > 0,05$

s. – statisticky významný rozdíl, $p < 0,05$

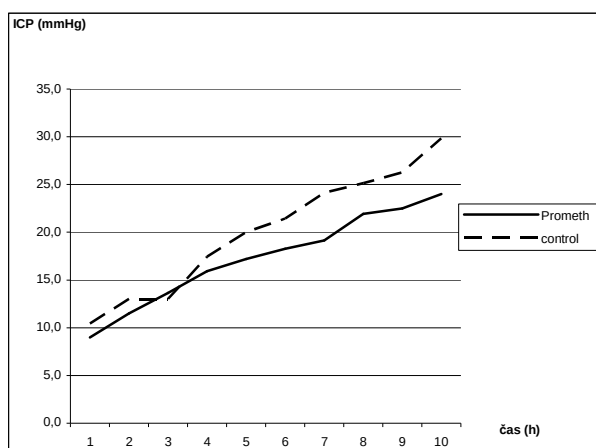
Tabulka 2

Srovnání hodnot ICP ve skupině zvířat s ASJ léčeným FPSA a v kontrolní skupině – průměr se směrodatnou odchylkou, hodnota mediánu a významnost rozdílu

ICP (mm Hg sloupce)

Hodiny od ukončení operace	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Kontrolní skupina (n = 8) medián	10,4 $\pm$ 1,51 11	13,0 $\pm$ 2,58 13	13,0 $\pm$ 2,16 13	17,4 $\pm$ 2,99 17	20,0 $\pm$ 2,20 21	21,4 $\pm$ 3,51 22	24,1 $\pm$ 2,85 24	25,1 $\pm$ 2,19 24	26,3 $\pm$ 3,50 27	29,8 $\pm$ 5,88 29
Prométheus (n = 14) medián	9,0 $\pm$ 3,82 8,5	11,5 $\pm$ 5,08 10	13,6 $\pm$ 5,87 13	15,9 $\pm$ 5,15 17	17,2 $\pm$ 4,71 16,5	18,3 $\pm$ 4,89 18,5	19,1 $\pm$ 4,09 19	21,9 $\pm$ 3,63 22	22,5 $\pm$ 3,98 23	24,0 $\pm$ 4,66 23,5
Významnost rozdílu	ns.	ns.	ns.	ns.	ns.	ns.	s.	s.	s.	s.

ns. – neliší se, $p > 0,05$ s. – statisticky významný rozdíl, $p < 0,05$



Graf 1: Křivky ICP u laboratorního zvířete s ASJ léčených FPSA a u kontrolní skupiny bez léčby (hodina 1 je 1 hodina po operačním výkonu, nikoli po nástupu ASJ)

Diskuse

Akutní selhání jater, často nazývané vzhledem k rychlému nepříznivému vývoji pro pacienta fulminantním, je poměrně řídké se vyskytující syndrom s vysokou mortalitou. Ta závisí na věku pacienta: u mladších je 65–70 %, u starších až 90 % (7). Zatímco u menší části nemocných dojde k regeneraci jaterního parenchymu a tím ke spontánnímu přežití, u větší části nemocných rozvoj onemocnění nepříznivě pokračuje (2). Za příznaků hrozící sepse při multiorgánovém selhání pacient většinou zemírá na ireverzibilní poškození mozku při zhoršující se perfuzi mozkové tkáně a narůstajícím intrakraniálním tlaku (8). U těchto nemocných je jedinou účinnou léčbou urgentní TJ. Té se však vzhledem k nedostatku vhodného dárce v daném momentu urgentní příjemce nemusí dočkat. Významné procento nemocných tak zemře na čekací listině, aniž by bylo možné TJ provést. K překlenutí kritického období, kdy vlastní játra nejsou schopna zajistit bazální metabolické potřeby organismu nemocného, tzv. bridging, a to jak při postupné spontánní regeneraci jaterní tkáně, tak i při čekání na TJ, byla navržena od 50. let minulého století celá řada postupů a zkonstruována řada eliminačních přístrojů. Od prosté hemodialýzy a výměnné krevní transfuze přes perfuzi krve přes živá prasečí či lidská kadaverózní játra, plazmaferézu, hemoperfuzi pomocí aktivního uhlí až k současným sofistikovaným biologickým či nebiologickým eliminačním přístrojům (9).

Z nebiologických metod klinické uplatnění našel v 90. letech minulého století systém MARS (molecular adsorbent recirculating system – molekulární adsorbující recirkulační systém) (10). Nověji se začal uplatňovat systém FPSA (11). Přístroj provádí detoxikaci organismu s ASJ frakcionovanou plazmatickou separací a adsorpcí – FPSA (fractionated plasma separation and adsorption) a umožňuje eliminovat jak toxické substance rozpuštěné ve vodě, tak i toxiny vázané na albumin. Přístroj se skládá z dialyzačního přístroje FMC 4008H rozšířeného o modul pro frakcionovanou plazmatickou separaci albuminovým filtrem a dvěma adsorbéry. Albumin s vázanými toxiny je přímo transportován na místo, kde jsou toxiny odstraněny. Proto není potřeba lidského albuminu a proces není limitován disociací z albuminu a difuzí tak, jak je tomu u předchozího nebiologického podpůrného přístroje MARS vyvinutého Stangem a Mitznerem na začátku 90. let minulého století (10).

Přístroj Prométhéus má tzv. Albu flow filtr s polysulfonovou membránou neutrálního pryskyřičného adsorberu – Prométh 01. Ten propouští molekuly do velikosti 250 kD. Tak pronikají filtrem i molekuly albuminu, zatímco fibrinogen nikoli. Tím dochází k adsorpci žlučových kyselin, aromatických aminokyselin, fenolických substancí a toxinů. Druhý adsorber Prométh 02 se styren-divinylbenzen kopolymerem s prostorovou sítí 100 µm vycytává negativně nabitě ligandy (nekonjugovaný bilirubin). Ve vodě rozpustné substance jsou odstraňovány hemodialýzou (11). Celý přístroj, založený na dialyzační jednotce 4008H, je „all – in – one“ extrakorporální podpůrný systém s FPSA a hemodialýzou integrován do jednoho celku.

Klinické zkušenosti s přístrojem Prométhéus potvrzují bezpečnost léčby u nemocných s ASJ a efektivitu při odstranění na albumin vázaných toxinů a ve vodě rozpustných substancí. Rifai se spoluautory (12) jako první na 11 nemocných s ASJ prokázal signifikantní snížení sérové hladiny konjugovaného bilirubinu, žlučových kyselin, amoniaku, cholinesterázy, kreatininu a urey. Také v prospektivní studii na 10 nemocných nezaznamenal komplikace metody při dvou po sobě následujících minimálně 4 hodiny trvajících eliminacích (13). V randomizované studii s malým počtem nemocných s ASJ Aleman se spoluautory (14) porovnal vliv albuminové dialýzy (MARS) a FPSA (Prométhéus) na hemodynamiku a vazoaktivní látky u nemocných s ASJ u chronického alkoholického poškození

jater. Oba postupy prokázaly srovnatelný vliv na hemodynamiku a hladinu vazoaktivních látek, ve snížení hladiny bilirubinu byl úspěšnější Prométheus. Stadlbauer se spoluautory (15) u pacientů s totožnou diagnózou prokázal, že cytokiny jsou eliminovány oběma přístroji srovnatelně, nicméně jejich hladina v séru ovlivněna není. In vivo provedená kvantifikace srovnání obou eliminačních metod prokázala na 8 nemocných signifikantně vyšší clearance jak albuminových ligandů, tak i ve vodě rozpustných substancí. Nekongugovaný bilirubin byl eliminován pouze FPSA (16). Z 31 nemocných zařazených v klasifikaci UNOS-1 (extraurgentní indikace k TJ) použil Prométheus s dobrými výsledky v rámci „bridging therapy“ u 8 nemocných Nycowski se spoluautory (17). I z dalších publikovaných studií (18, 19) vyplývá zlepšení biochemických markerů ASJ.

K prokázání účinnosti eliminační metody jsme v naší studii použili námi vyvinutý experimentální model u prasete, který prokázal standardní nástup ASJ po provedené jaterní devaskularizaci a portokavální anastomóze (3). Léčbu FPSA jsme zahájili v průměru 3 h 17 min po provedení devaskularizace. Hodnoty transamináz, Quickova testu, kreatininu a albuminu nebyly v obou skupinách signifikantně rozdílné. Signifikantní rozdíly v hladinách bilirubinu jsme dosáhli od 6. hodiny po zahájení léčby. Hodnoty amoniaku byly také u experimentální skupiny výrazně nižší, nicméně významnost rozdílu obou skupin jsme statisticky neprokázali. Příčinu vidíme v příliš velkých hodnotách SD u kontrolní skupiny a skutečnosti, že hladina sérového amoniaku není v korelaci se snížením hladiny extracerebrálního amoniaku v průběhu eliminační léčby (20). V souladu s literaturou jsme nepovažovali změny v hodnotě transamináz za směrodatné (21).

Za nejvýznamnější považujeme prokázání signifikantního vlivu FPSA na snížení ICP, který na rozdíl od kontrolní skupiny nepřekročil hodnotu 25 mm Hg sloupce a nedostal se na úroveň, při které již hrozí poškození mozkové tkáně (8). Vlivy, které by ovlivňovaly ICP v průběhu experimentu jsme udržováním stále tělesné teploty, hemodynamické stability a příznivých ventilačních poměrů, minimalizovali. V současné dostupné literatuře jsme tato měření provedená v experimentu nenašli.

Jednou z problematických součástí léčby přístrojem Prométheus je i zajištění správné antiko-

gulační terapie (22). Absence antikoagulační terapie může vyústit ve srážení v okruhu Prométhea, čímž je snižována efektivita léčby a zvyšovány celkové finanční náklady. V případě našeho pokusu jsme použili u 7 prasat jako účinné antikoagulans heparin, u druhých 7 prasat citrát sodný. Samotný heparin má minimální antikoagulační účinky. Jeho antikoagulační účinek je zprostředkován antitrombinem (vzniká komplex s heparinem a následně trombinem). Léčbu heparinem jsme monitorovali pomocí aktivovaného koagulačního testu (ACT). Prodloužení ACT je úměrné hladině heparinu. Účinky heparinu jsme rušili před návratem do systémové cirkulace infuzí protaminu. Citrát sodný svým chelačním účinkem působí významné snížení ionizovaného kalcia v krvi a tím hlubokou antikoagulaci. Dávku citrátu sodného jsme nastavili podle monitorace hodnot ionizovaného kalcia. Před návratem do systémové cirkulace je nutné ionizované kalcium, snížené ztrátou vápníku přes hemofiltr a vazbou na nemetabolizovaný citrát v oběhu, korigovat infuzí kalcia (CaCl_2).

Možnosti užití nebiologické eliminace v léčbě ASJ v podmínkách ROLE 3

Do nemocnice typu ROLE 3 jsou přijímáni pacienti, ať již vojáci či civilisté, s akutním selháním jater různé etiologie (otrava hepatotoxickými jedy, akutní selhání jater v terénu chronického jaterního postižení apod.). U části nemocných po rozsáhlých jaterních resekcích dochází též k projevům jaterního selhání. Nemocné je možné rozdělit do 2 skupin: A – u pacienta splňujícího indikační kritéria k provedení TJ by mělo být kontaktováno transplantační centrum, B – pacient nesplňující kritéria zařazení na čekací listinu k provedení urgentní TJ je léčen konzervativně.

U skupiny A a u části nemocných skupiny B je vhodné zahájit eliminační léčbu s cílem efektivního provedení „bridging therapy“. Ta by měla vést u skupiny A ke zlepšení šance přežití v době čekání na urgentní TJ nebo k překlenutí období regenerace jaterního parenchymu. U skupiny B k překlenutí období postupné regenerace chronicky postižených jater nebo zbytkového jaterního parenchymu po velké jaterní resekci.

S výše uvedeným postupem využívajícím léčby ASJ pomocí FPSA jsou uveřejněné klinické zku-

šenosti vyjádřeny formou kazuistických sdělení (12, 14,) či prospektivních sestav (13). Doposud nebyla provedena randomizovaná studie prokazující účinnost metody v rámci evidence – based medicine (EBM) tak, jak tomu bylo při hodnocení biologické eliminační metody (23). Vzhledem k tomu, že biologická metoda neprokázala prodloužení přežívání u nemocných s ASJ (23), současný trend upřednostňuje v klinickém experimentu eliminaci nebiologickou. Výsledky našeho experimentu s biologickou (24) a nebiologickou metodou (25) tento směr léčby ASJ podporují.

Závěr

Nebiologickou eliminací pomocí FPSA přístrojem Prométheus jsme prokázali signifikantní snížení hladiny bilirubinu a především ICP u skupiny zvířat s ASJ. Tato metoda tak prokázala léčebný efekt u ASJ a je vhodnou klinicko-experimentální metodou léčby ASJ v podmínkách ROLE 3.

Poděkování

Práce byla uskutečněna s podporou rozvoje a výzkumu 9140 a s podporou výzkumného centra LN00A065 – Centrum buněčné terapie a tkáňových náhrad 2. LF UK, Praha. Dále poděkování patří panu J. Čápovi z IKEM za předání poznatků při práci s Prométheem a panu prim. MUDr. B. Jurenkovi (ARO ÚVN Praha) za cenné rady týkající se ventilace a monitorace laboratorních zvířat.

Literatura

1. TREY, C. – DAVIDSON, CS. The management of fulminant hepatic failure. *Prog. Liver Dis.*, 1970, vol. 3, p. 282–298.
2. PANEK, L. – ANDREASEN, B. – TYGSTRUP, N. Galactosamine elimination capacity as a prognostic index in patients with fulminant hepatic failure. *Gut*, 1980, vol. 17, p. 959–964.
3. RYSKA, M. – KIESLICHOVÁ, E. – PANTOFLÍČEK, T. – RYSKA, O. – ZAZULA, R. – SKIBOVÁ, J. – HÁJEK, M. Devascularization Surgical Model of Acute Liver Failure in Minipigs. *Eur. Surg. Res.*, 2004, vol. 36, p. 179–184.
4. RYSKA, M. – KIESLICHOVÁ, E. – PANTOFLÍČEK, T. – RYSKA, O. – ZAZULA, R. – SKIBOVÁ, J. – HÁJEK, M. Chirurgický model akutního selhání jater u laboratorního miniprasete. *Čes. Slov. Gastroent. Hepatol.*, 2004, roč. 58, s. 83–88.
5. RYSKA, M. – KIESLICHOVÁ, E. – PANTOFLÍČEK, T. – RYSKA, O. – ZAZULA, R. – SKIBOVÁ, J. Model akutního selhání jater u miniprasete z hlediska chirurga a anesteziologa. *Rozhl. Chir.*, 2004, roč. 83, s. 436–442.
6. KIESLICHOVÁ, E. – RYSKA, M. – PANTOFLÍČEK, T. – RYSKA, O. – ZAZULA, R. – SKIBOVÁ, J. Hemodynamic Parameters in a Surgical Devascularization Model of Fulminant Hepatic Failure in the Minipig. *Phys. Res.*, 2005, vol. 54, p. 485–490.
7. HOOFNAGLE, JH., et al. Fulminant hepatic failure: summary of a workshop. *Hepatology*, 1995, vol. 21, p. 240–252.
8. DETRY, O., et al. Brain edema and intracranial hypertension in fulminant elativ failure: pathophysiology and management. *World J. Gastroenterol.*, 2006, vol. 12, p. 7405–7412.
9. WILLIAMS, R. The elusive goal of liver suport – quest for the Holy Gril. *Clin. Med.*, 2006, vol. 6, p. 482–487.
10. STANGE, J., et al. Dialysis against a recycled albumin solution enables the removal of albumin – bound toxins. *Artur Organs*, 1993, vol. 17, p. 809–813.
11. FALKENHAGE, D., et al. Fractionated plasma separation and absorption systém: a novel systém for blood purification to remove albumin bound substance. *Artur Organs*, 1999, vol. 23, p. 81–86.
12. RIFAI, K., et al. Prometheus – a new extracorporeal system for the treatment of liver failure. *J. Hepatol.*, 2003, vol. 39, p. 984–990.
13. RIFAI, K., et al. The Prometheus device for extracorporeal support of combined liver and renal failure. *Blood Purif*, 2005, vol. 23, p. 298–302.
14. ALEMAN, W., et al. Effect of the molecular adsorbent recirculating systém and Prometheus device on systemic haemodynamics and vasoactive agents in patiens with acute-on-chronic alcoholic liver failure. *Crit. Care*, 2006, vol. 10, R108.
15. STADLBAUER, V., et al. Effect of extracorporeal liver support by MARS and Prometheus on serum cytokines in acute-on-chronic liver failure. *Crit. Care*, 2006, vol. 10, R169.
16. KRISPER, P., et al. In vivo quantification of liver dialysis: comparison of albumin dialysis and fractionated plasma separation. *J. Hepatology*, 2005, vol. 43, p. 451–457.
17. NYCKOWSKI, P., et al. Orthotopic liver transplantation for fulminant hepatic failure. *Transplant. Proc.*, 2006, vol. 38, p. 219–220.
18. EVENEPOEL, P., et al. Detoxifying capacity and kinetics of Prometheus – a new extracorporeal systém for the treatment of liver failure. *Blood Purif*, 2005, vol. 23, p. 349–358.
19. SANTORO, A., et al. Prometheus system: a technological support in liver failure. *Transplant. Proc.*, 2006, vol. 38, p. 1078–1082.
20. ROSE, CH., et al. Association of reduced extracellular brain amonia, lactate, and Intracranial pressure in pigs with acute liver failure. *Hematology*, 2007, vol. 46, p. 1883–1892.
21. CARRARO, P., et al. Early prognostic biochemical indicators of fulminant hepatic failure. *Int. J. Clin. Lab. Res.*, 1998, vol. 28, p. 196–199.
22. MONCHI, M., et al. Citrate vs. heparin for anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration: a prospective randomized study. *Intensive Care Med.*, 2004, vol. 30, p. 260–265.
23. DEMETRIOU, AA., et al. Prospective, randomized, multicenter, controlled trial of a bioartificial liver in treating acute liver failure. *Ann. Surg.*, 2004, vol. 239, p. 660–670.

24. RYSKA, M. – KIESLICHOVÁ, E. – PANTOFLÍČEK, T. – RYSKA, O. – KOBLIHOVÁ, E. – TCHERENTSOVÁ, E. Bioeliminace v léčbě akutního selhání jater v experimentu na velkém laboratorním zvířeti. *Čes. Slov. Gastroent. Hepatol.*, 2006, roč. 60, s. 157–162.
25. RYSKA, M. – LÁSZIKOVÁ, E. – PANTOFLÍČEK, T. – RYSKA, O. – PRAŽÁK, J. – KOBLIHOVÁ, E. – SKIBOVÁ, J. Prométheus v léčbě akutního selhání jater v experimentu na velkém laboratorním zvířeti. *Čes. Slov. Gastroent. Hepatol.*, 2007, roč. 61, s. 297–303.

Korespondence: Plk. prof. MUDr. Miroslav Ryska, CSc.
Chirurgická klinika 2. LF UK a ÚVN Praha
U vojenské nemocnice 1200
160 00 Praha 6
e-mail: miroslav.ryska@uvn.cz

Do redakce došlo 4. 2. 2008

Zdravotní a sociální akademie Hradec Králové
Fakulta vojenského zdravotnictví UO
Společnost vojenských lékařů, farmaceutů a veterinárních lékařů ČLS JEP
Zdravotnická záchranná služba Královéhradeckého kraje
Zdravotnická záchranná služba hlavního města Prahy
Oblastní spolek Českého červeného kříže Hradec Králové
Fakulta informatiky a managementu UHK

pořádají

V. ročník celostátní konference

MEDICÍNA KATASTROF TRAUMATOLOGICKÉ PLÁNOVÁNÍ A PŘÍPRAVA

27. až 28. listopadu 2008 v Hradci Králové

Hlavní témata konference:

Koncepce rozvoje oboru medicíny katastrof
Problematika ZZS a centrálních příjmů
Příprava zdravotnických zařízení na mimořádné události
Právo a etika v mimořádné události
Řešení mimořádné události a kazuistiky, zkušenosti ze cvičení IZS
Problematika CRBNE
Asymetrická válka, zahraniční zkušenosti z mimořádných událostí
Psychologické aspekty mimořádné události
Média a komunikace
Příprava a vzdělávání
Svolávací systémy