

Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové
II. interní klinika

**Transjugulární intrahepatální portosystémová spojka (TIPS) v terapii
refrakterního ascitu**

MUDr. Tomáš Fejfar

Disertační práce

Hradec Králové

2006

Obsah

Úvod	
Fyziologie	
Portální cirkulace	4
Jaterní cirkulace a mikrocirkulace	4
Arteriální zásobení jater	5
Portální hypertenze	5
Intrahepatální příčiny portální hypertenze	5
Jaterní cirhóza	6
Změny systémové cirkulace	8
Necirhotické nodulární změny	8
Presinusoidální portální hypertenze	8
Postsinusoidální portální hypertenze	9
Komplikace portální hypertenze	9
Jícnové a žaludeční varixy	9
Jaterní encefalopatie	10
Hepatopulmonální syndrom a portopulmonální hypertenze	11
Ascites, refrakterní ascites	12
Hepatorenální syndrom	14
Terapie nemocných s ascitem	15
TIPS – historie	17
TIPS technika	18
TIPS indikace a kontraindikace	21
TIPS v terapii refrakterního ascitu	21
Hemodynamické změny po TIPS	25
Skórovací systémy v indikaci a kontraindikaci výkonu	26
Cíl práce	29
Soubor a metodika	30
Výsledky - souhrn celého souboru	30
MELD skóre vs. Childova Pughova klasifikace	32
Hemodynamika	33
Diskuze	35
Závěr	42
Literatura	43

Poděkování

Na tomto místě děkuji zejména svému školiteli prof. MUDr. Petru Hůlkovi, CSc. za veškeré připomínky a podporu během mé postgraduální práce a též všem kolegům I. a posléze II. Interní kliniky FN Hradec Králové, kteří se problematikou TIPS zabývají. Současně též nemalý dík patří všem pracovníkům radiologické kliniky zejména doc. MUDr. Antonínu Krajínovi, CSc., bez kterých by tato práce nemohla vzniknout. Též děkuji autorům publikace Current practice of TIPS za zapůjčení obrazové dokumentace.

Úvod

Fyziologie

Portální cirkulace

Portální systém

Za fyziologických okolností portální žíla drénuje a do jater odvádí krev ze zažívacího traktu, sleziny, slinivky a žlučníku. Anatomicky začíná v oblasti konfluens žíly slezinné (s přítoky pankreatických žil, krátkých žaludečních žil a levé gastroepiploické žíly) s horní a dolní mezenterickou žílou. Na své cestě do oblasti porta hepatis se k ní připojují dále dle variability horní pankreatikoduodenální žíla, pravá gastroepiploická žíla, pravá gastrická (pylorická) a levá gastrická (koronární) žíla. Po vstupu do jaterního hilu se ve tvaru T větví na silnější a krátkou pravou větev a slabší delší větev levou (tato zásobuje za patologických okolností umbilikální či paraumbilikální žíly). Následuje dělení na větve segmentální, které anatomicky definují jaterní segmenty, mající velký význam zejména pro jaterní chirurgii. Velký význam pro klinickou praxi mají i potenciální portosystémové kolaterály z embryonálního období. Do první skupiny patří spojky na rozhraní absorpčního a ochranného epitelu (gastroezofageální a hemoroidální plexy), dále za normálních okolností po narození uzavírané součásti fetální cirkulace (umbilikální či paraumbilikální žíly v oblasti falciformního ligamenta) a v neposlední řadě spojky formující se v oblasti retroperitoneálních orgánů či břišní spojky při nefyziologických stavech (Retsiusovy spojky, portorenální spojky, spojky v okolí stomií a další).

Jaterní cirkulace a mikrocirkulace

Nitrojaterní portální cirkulace je tvořena preterminálními a terminálními portálními venulami. Tyto cévy nejsou nadány kontraktílní schopností. Dělí se na septální, perilobulární a lobulární větve zásobující jaterní sinusoidy. Na této úrovni již můžeme najít jakýsi kontraktílní mechanismus regulující krevní přítok do jaterních sinusoid, tvořený prstencem endoteliálních buněk na hranici sinusoid. Obdobný regulační mechanismus lze nalézt i při počátku jaterní žíly. Nejdůležitější oblastí vlastní cirkulace, kde se odehrává veškerá výměna mezi cirkulující krví a jaterní buňkou, jsou jaterní sinusoidy. Vlastní hepatocyt je oddělen od krevního proudu unikátní fenestrovanou endoteliální membránou s póry až do velikosti do 2 um, která je průchozí pro většinu plasmatických makromolekul. Fenestrace přitom tvoří až 10% celkového povrchu. Za fyziologických okolností je tlak v sinusoidech nízký (2-3 mmHg). Mezi krevním pólem hepatocytu a fenestrovanou mebránou se nalézá menší Disseho prostor. V této oblasti se za normálních okolností nalézá jen řídká extracelulární matrix tvořená převážně kolagenem IV. typu, Kupferovy buňky, patřící k monocytomakrofágovému

systemu a dále takzvané Itovy buňky. Tyto buňky, které se někdy nazývají též hvězdicovité, arachnocyty či retinol strádající buňky jsou v současné době pojímány jako jeden z hlavních prvků aktivní portální hypertenze a jaterní fibrogenese.

Arteriální zásobení

Cestou jaterní arterie, větve z celiakálního trunku, je přiváděno do jater 20-30% krevního objemu a slouží pro potřeby oxygenace jak stromálních, tak parenchymových buněk. Vstup do jaterních sinusoid se odehrává na různých místech, zejména však v zóně 1. a 2. jaterního acinu. V zóně 3. již nebyly spojky prokázány. Arteriální perfuze je jemně regulována a je odvislá i od portálního průtoku. V případě portální hypertenze arteriální perfuze stoupá bez ohledu na etiologii onemocnění a odráží tíži jaterního postižení (108).

Portální hypertenze

Portální hypertenze (PH) je syndrom, který se vyvíjí v případě kdy dochází ke zhoršení odtoku krve z portální žíly. Za fyziologických okolností je portální řečiště nízkoodporové a za fyziologických poměrů se mění výrazně průtok portálním řečištěm bez větší změny tlaku. Zvýšení portálního tlaku provází řadu patologických stavů, při kterých dochází k bloádě průtoku na úrovni portální žíly, jaterního parenchymu či jaterních žil. Další možné dělení portální hypertenze na presinusoidální, postsinusoidální a sinusoidální, je z praktického hlediska, zejména pro potřeby TIPS, méně vhodné. Normální hodnoty portálního tlaku se pohybují do 4 mmHg. Portální hypertenze je definována jako zvýšení tohoto tlaku nad 5 mmHg. Ke klinické manifestaci však dochází až při vzestupu nad hodnoty 8-12 mm Hg.

Bez ohledu na různou etiologii tohoto stavu, se v konečném důsledku, u nemocných se symptomatickou portální hypertenzí do popředí dostávají zejména komplikace vyplývající ze zvýšeného portálního tlaku. Dochází k obcházení ještě funkčního jaterního parenchymu cestou kolaterálního řečiště, rozvoji hyperdynamické systémové cirkulace, poruše renálních funkcí. K nejzávažnějším pak patří masivní krvácení do gastrointestinálního traktu při ruptuře v oblasti kolaterálního řečiště, jaterní encefalopatie, ascites s hrozbou rozvoje spontánní bakteriální peritonitidy a hepatorenální syndrom. Portální hypertenze a vlastní jaterní onemocnění se podílí i na dalších méně specifických komplikacích jako je srdeční selhání, sepse či infekční komplikace.

Intrahepatální příčiny portální hypertenze

Jsou různé příčiny vedoucí ke zhoršení průtoku krve jaterním parenchymem a k rozvoji „hepatální portální hypertenze“. I v tomto případě je možno PH rozdělit podle místa postižení na presinusoidální, sinusoidální a postsinusoidální. Z pohledu patofyziologie vlastního procesu pak na nodulární procesy a to buď cirhotické či necirhotické, či nenodulární procesy,

jako třeba trombóza či infiltrativní proces. Stále nejčastější příčinou portální hypertenze je v našich podmínkách jaterní cirhóza, vedoucí k rozvoji sinusoidálního typu portální hypertenze.

Jaterní cirhóza

V roce 1994 byla jaterní cirhóza jedenáctou nejčastější příčinou úmrtí v USA (98). Morfologicky je definována jako difuzní proces s fibrózou a tvorbou uzlů. Nutno zdůraznit, že jaterní fibróza není synonymem jaterní cirhózy. Fibróza vzniká například při srdečním selhávání, kdy je postižena zejména 3. zóna jaterního lalůčku či při kongenitální jaterní fibróze postihující zase zejména oblast 1. Naopak tvorbu uzlů bez jaterní cirhózy nalézáme u fokální nodulární hyperplazie či Buddova Chiariho syndromu.

Podstatné je, že jaterní cirhóza je výsledným stavem mnoha onemocnění. Játra mají omezenou možnost vypořádání se s trvale či s přechodně působícím inzultem. Vždy dochází alespoň k částečné nekróze, ztrátě architektiky jaterního lalůčku, novotvoření vaziva s následnou již neorganizovanou regenerací. Dochází ke změnám vlastní cirkulace, sinusoidy zůstávají na okrajích regenerativních uzlů, tvoří se arteriovenózní spojky.

Ve vlastní fibrogenezi dle současných informací hrají významnou úlohu zejména hvězdčovitě buňky. Podstatná je nejen kvantitativní, ale i kvalitativní změna extracelulární matrix. Tyto změny jsou výsledkem nejen zvýšené tvorby, ale i sníženého odbourávání pojivové tkáně. Za normálních okolností jemná, fenestrována bazální membrána oddělující Disseho prostor a lumen sinusoidy zaniká. Extracelulární matrix normálně obsahující zejména kolagen typu IV (nefibrilární), glykoproteiny a proteoglykany je za patologického stavu nahrazována intersticiálním typem vaziva s kolegenem I. a III. typu, fibronektinem a hyaluronovou kyselinou. Vedle změny charakteru matrix stoupá i celková tvorba pojiva. Jako hlavní činitel jaterní fibrogenezy, hvězdčovitá buňka, je parakrinně aktivována faktory produkovanými při poškození sousedních buněk, ať už hepatocytů, Kupferových buněk, endotelií či následně i trombocytů. Mezi hlavní aktivační mediátory patří endoteliemi produkovaný růstový faktor (TGF-beta1, EDF) či destičkový růstový faktor (PDGF), ale i endotelin 1(ET-1), trombin či inzulinu podobný růstový faktor (ILGF). Po aktivaci nastupuje i regulace autokrinní, která může udržovat proces i po odeznění vlastního spouštěcího mechanismu. Aktivace hvězdčovitých buněk je provázena proliferací, zvětšením, ztrátou charakteristických retinolových kapének a expresí alfa-aktinu typického pro hladký sval. Buňky se stávají kontraktilními. Uvolňují řadu cytokinů, chemotaktických faktorů, extracelulární hmotu, metaloproteinázy, exprimují buněčnou formu prionové bílkoviny.

Hvězdicovité buňky do místa poškození i migrují (monocytární chemotaktický peptid). Aktivovaná buňka se pak stává hlavním producentem extracelulární matrix, k čemuž je stále stimulována i dalšími působky jako TGF-beta1, IL1beta, TNF, produkty peroxidace či acetaldehydem. Významnou úlohu hraje již i zmíněná nerovnováha mezi degradací a novotvorbou. Hlavní roli zde hraje nepoměr mezi metaloproteinázami (MMP) a jejich tkáňovými inhibitory (TIMP). Hvězdicovité buňky produkují MMP2, stromelyzin i TIM1 a 2. Výsledkem při interakci s Kupferovými buňkami je pak zvýšené odbourávání kolagenu bazální membrány a naopak snížená tvorba typu intersticiálního. Je například známo, že u transgenních myši s nadměrnou expresí lidského TIMP-1 dochází po poškození chloroformem k mnohonásobně rychlejšímu rozvoji jaterní fibrózy (122).

Ruku v ruce s fibrogenním potenciálem aktivovaných hvězdicovitých buněk jde i jejich kontraktilní schopnost. Tyto buňky hrají jednu z hlavních rolí v rozvoji takzvané aktivní složky portální hypertenze, mohou totiž působit lokální konstriktci sinusoid a regulovat krevní průtok. Na aktivaci se v prvopočátku v ložiscích zánětu vedle již zmiňovaných faktorů podílí i serotonin a histamin. Silným vazokonstrikčním podnětem je zejména endotelin 1, arginin-vasopresin, angiotensin II, noradrenalin. Citlivost na tyto působky je po aktivaci též výrazně zvýšena, což vysvětluje i experimentálně prokázanou vyšší senzitivitu cirhotických jater k vazokonstrikčním mediátorům (44,84). Hvězdicovité buňky naopak produkují i silný vazodilatátor oxid dusnatý (NO). I ve splachnické cirkulaci stoupá produkce NO. Endotoxin (60) přispívá k aktivaci endoteliální a hladkosvalové NO syntetázy (46,119,69). Glukagon a další mediátory, jako jsou prostaglandiny, vasointestinální polypeptidy, přispívají též k arteriolární vazodilataci (12) a prohloubení systémové a splachnické hypercirkulace.

U nemocných s jaterní cirhózou stoupá v porovnání s necirhotickou populací exprese AT1 receptorů, mRNA, Angiotenzinu II v myoblastech cévní stěny a ve stelátových buňkách fibrozních sept. Celková exprese AT1 v porovnání se zdravými játry je naopak snížena. I zde exprese koreluje s tíží portální hypertenze. Dochází tedy k jakémusi shiftingu v lokalizaci receptorů. Je zřejmé, že dochází k dysregulaci portálního průtoku a za patologického stavu v oblasti jaterních sinusoid převažuje efekt působků vazokonstrikčních (91) a ve splachniku naopak výrazná arteriolární vazodilatace s hypercirkulací.

Samotný vzestup portálního tlaku v nemocných játrech je kompenzačním mechanismem zajišťujícím za změněných cirkulačních poměrů dostatečnou efektivní jaterní perfuzi.

Do budoucna by bylo možné tuto aktivní součást portální hypertenze farmakologicky ovlivnit, či ji snížit odstraněním primárního inzultu. To ukazuje příklad nemocných s alkoholickou jaterní cirhózou, u kterých abstinence a zlepšení stádia jaterní choroby vede i

k poklesu portosystémového gradientu (83). Vedle aktivní komponenty má portální hypertenze komponentu pasivní, tvořenou vlastní redukcí efektivního jaterního řečiště při přestavbových změnách a též růstem odporu, který je do značné míry dán i kapilarizací řečiště zbývajícího. V období akutního zánětu je pasivní rezistence jen minimální, při rozvinuté jaterní cirhóze tvoří již asi 50%. (45)

Změny systémové cirkulace

Již od padesátých let je známo, že jaterní cirhóza je spojena se změnami systémové cirkulace. U nemocných s jaterní cirhózou a portální hypertenzí v důsledku splachnické vasodilatace a s tím spojenou aktivací kompenzačních mechanismů v neurohumorální ose dochází k poklesu systémové vaskulární rezistence a ke zvýšení minutového srdečního výdeje (68). Charakteristickým rysem je zvýšení preloadu a snížení afterloadu.

Zdá se, že latentní dysfunkce, a to jak systolická, tak zejména diastolická, je přítomna zejména u nemocných s alkoholickou jaterní cirhózou (7,29,23). Manifestní srdeční selhávání je však díky sníženému afterloadu vzácné, ale v případech zvýšeného stresu, či vytvoření portosystémového zkratu se může latentní „cirhotická kardiomyopatie“ (25,62) manifestovat (15,48, 49).

Necirhotické nodulární změny

Necirhotické nodulární změny postihují jaterní cirkulaci obdobně jako jaterní cirhóza, vlastní jaterní funkci však narušují jen minimálně. Podkladem patologických změn je nodulární regenerativní hyperplazie, která způsobuje kompresi terminálních větví portální žíly. Nalézáme je u systémových chorob pojiva, jako je revmatoidní artritida či Feltyho syndrom, u myeloproliferativních onemocnění či chorob spojených s hyperviskózním syndromem nebo při dlouhodobém užívání anabolických steroidů.

Presinusoidální portální hypertenze

Společným rysem chorob působících presinusoidální portální hypertenzi je jen minimální postižení vlastní jaterní funkce, nebo je toto postižení až příznakem pozdním. U těchto nemocí dochází k postižení v oblasti portálních polí, které v některých případech progreduje do postižení sinusoid. Postižení se obvykle vyvíjí pomalu. K typickým chorobám patří jaterní forma schistosomiázy, kongenitální jaterní fibróza, primární biliární cirhóza v počátečních stádiích onemocnění či sarkoidóza. Též některé hematologické malignity s infiltrací portálních prostor či spojená s trombózou malých větví portální žíly mohou způsobit obdobný obraz. I v případě přímého toxického postižení pericytů a endotelu dochází k vzestupu portální vaskulární rezistence. Mezi tyto toxiny patří například anorganický arsen, měď,

vinylchlorid, vitamín A či některá cytostatika (112). Hepatoportální skleróza či arterioportální zkraty jsou další možnou příčinou presinusoidální portální hypertenze.

Postsinusoidální portální hypertenze

Tento typ portální hypertenze nejčastěji provází Buddův Chiariho syndrom, jehož etiologie je značně heterogenní. Syndrom je charakterizován poruchou jaterní cirkulace způsobenou trombotickou obstrukcí jaterních žil na různých úrovních, od malých jaterních venul až po oblast dolní duté žily. Může provázet rozličná onemocnění. Nejčastěji myeloproliferativní stavy (polycytémia vera) či primární hyperkoagulační stavy. Další příčinou může být venookluzivní choroba často komplikující hematoonkologickou terapii.

Komplikace portální hypertenze

V případě rozvoje komplikací souvisejících s portální hypertenzí již mluvíme o klinicky signifikantní portální hypertenzi (CSPH). Mezi hlavní projevy patří rozvoj jícnových a žaludečních varixů, portální gastropatie s nebezpečím krvácení, jaterní encefalopatie, ascites a hepatorenální syndrom. Méně častými komplikacemi pak jsou jaterní hydrothorax, hepatopulmonální syndrom či portopulmonální hypertenze.

Jícnové a žaludeční varixy

Jícnové varixy jsou typicky nalézány v oblasti distálního jícnu, v místě kolateralizace mezi portálním a systémovým oběhem. Žilní spojky v této lokalizaci přecházejí přes vrstvu svaloviny do submukózy, kde v případě zkratové cirkulace bez odporu vytvářejí varikózní pleteně a protlačují se přes lamina muscularis mucosae. Je známo, že portosystémový gradient musí přesahovat 10 mm Hg. Endoskopická klasifikace do stupně I.-IV se odvíjí od velikosti varixu, prominence do lumina jícnu a přítomnosti varovných známek krvácení (červené skvrny). Již v době diagnózy jaterní cirhózy asi u 20% nemocných nalézáme jícnové varixy II. až IV. stupně (72) a u více než 80% nemocných se vyvinou v období dalšího sledování (117). V případě vzestupu portosystémového gradientu nad 12 mmHg rapidně stoupá riziko ruptury varixu s masivním krvácením. I při současné moderní endoskopické terapii (opich sklerotizační látkou či ligace u jícnových varixů nebo aplikace histoakrylu u varixů žaludečních) v kombinaci s farmakoterapií (terlipresin, somatostatin) je mortalita první ataky varikózního krvácení stále 30-50% (111)

K popisu žaludečních varixů se v současné době nejvíce využívá klasifikace dle Sarina. Obecně žaludeční varixy jsou zdrojem krvácení do zažívacího traktu méně často než varixy jícnové, ale krvácení bývá významnější. Riziková jsou zejména nemocní s horší jaterní funkcí (B a C dle Childa a Pugh) a velikostí varixů nad 5 mm s červenými skvrnami (108).

Portální hypertenzní gastropatie při endoskopickém vyšetření patrná jako mozaika může být zdrojem, jak akutního krvácení, tak chronických ztrát a příčinou mikrocytární anemie. Dalším možným zdrojem, jak akutního, tak chronického krvácení jsou varixy ektopické, varixy rektální či portální kolopatie.

Jaterní encefalopatie (Tab 1)

Portosystémová encefalopatie (PSE), nyní označovaná jako jaterní encefalopatie (JE), je soubor neuropsychiatrických příznaků provázející jaterní onemocnění, jak v akutním, tak chronickém stádiu. Hlavním predisponujícím faktorem vedle snížené jaterní funkce je přítomnost portosystémových kolaterál obcházejících jaterní buňku a vedoucí portální krev se všemi i toxickými metabolity přímo k buňkám nervového systému. Jednu z hlavních rolí zřejmě hraje zvýšení hladin amoniaku v systémovém řečišti. Nepoměr mezi intracerebrální koncentrací glutamátu a glutaminu (deplece glutamátu) s následnou poruchou funkce astrocytů, stejně tak jako zvýšená nabídka falešných neurotransmiterů, vznikajících bakteriálním štěpením v tračniku (tyramin a octopamin), či produkce endogenních benzodiazepinu je pak další možnou teorií. V současné době je zřejmé, že etiologie vzniku JE je jistě multifaktoriální a významnou úlohu hraje zejména poškození funkce astrocytů.

Ani klinická terminologie není zcela jednotná. Jako Typ A (acute) se označuje encefalopatie provázející akutní jaterní selhání, typ B (bypass) chronické jaterní onemocnění ještě se zachovanou funkční kapacitou jater. Nejčastější je pak typ C (chronic) spojený s jaterní cirhózou a portální hypertenzí, která je příčinou tvorby spontánních postosystémových kolaterál. V klinice pak rozlišujeme 4 stupně. Od mírných poruch spánku, poruch paměti a neklidu při I. stádiu, po koma (IV. stádium) K prvotním příznakům během vyšetření patří zejména konstrukční apraxie a flapping tremor.

Léčba spočívá vedle redukce příjmu bílkovin v podávání nevstřebatelných disacharidů (lactulosa), nevstřebatelných ATB(59), větvených aminokyselin. V experimentu se zkouší efekt benzodiazepinových antagonistů. U nemocných se zavedeným TIPS je u rezistentních případů metodou volby zúžení zkratu. Jedinou léčbou v konečném stádiu jaterního onemocnění však zůstává jaterní transplantace (OLTx).

U nemocných léčených metodou TIPS, i při bedlivé indikaci k výkonu, se výskyt JE pohybuje od 20 do 50%. (39,51,62,61,95,103,115) Z pohledu klinika je tedy důležité předem určit riziko rozvoje JE již před vlastním zavedením zkratu a eventuálně volit jiný terapeutický postup. Z literárních údajů plyne, že hlavním rizikem pro rozvoj JE je věk pacienta nad 60 let, jiná než toxonutritivní etiologie jaterní cirhózy a nízká hodnota serového albuminu. Zdá se, že rizikovější je výkon pro ženy. Naproti tomu samotná Childova-Pughova klasifikace

nekoreluje s výskytem JE. Riziko není úměrně zvýšeno ani větším průměrem použitého stentu či celkovým poklesem HVPG zavedením zkratu (115).

Hepatopulmonální syndrom a portopulmonální hypertenze (55)

Jaterní cirhóza, portální hypertenze či akutní jaterní selhání může být spojeno i s komplexními změnami plicní cirkulace. Výsledné změny se mohou ve svém důsledku projevit ve dvou formách. A to jako hepatopulmonální syndrom (HPS), pro který je charakteristická prekapilární a kapilární vazodilatace v plicním řečišti, nebo portopulmonální hypertenze (PPH) naopak s převažující složkou vazokonstrikce a posléze i obstrukce kapilárního řečiště. Z toho též plynou i zásadně odlišné klinické projevy obou syndromů, původně spojené jedním jmenovatelem a tím je vlastní chronické či akutní jaterní onemocnění. Pro HPS je typická porucha výměny plynů na podkladě zkratové cirkulace s projevy těžké hypoxemie, pro PPH naopak hemodynamické změny vyplývající z těžké plicní hypertenze s projevy pravostranného srdečního selhávání. Proč se jedno jaterní onemocnění může projevovat odlišným způsobem není zcela jasné. Zdá se, že u HPS převažuje nedostatečnost kompenzačních mechanismů udržujících plicní průtok, u PPH naopak přemrštěná reakce.

HPS je charakterizován těžkou hypoxemií často s $\text{PaO}_2 < 50$ mmHg. Pro diagnózu je nutno splnit následující 3 kritéria. Přítomnost pokročilého jaterního onemocnění, přítomnost plicní vaskulární dilatace a arteriální hypoxemie s $\text{PaO}_2 < 80$ mmHg či alveolo-arteriální gradient > 15 mmHg. (55,92). Vasodilatace je nejvýznamnější na úrovni prekapilární a kapilární (Typ I.), oxygenace se však zhoršuje i otevírání AV zkratů obcházejících plicní sklípky (Typ II). Ve svém důsledku pak vzniká perfúzně-difúzní defekt. Při vyšetření kontrastní echokardiografií či scintigrafií pomocí techneciem značeného makroagregovaného albuminu lze dobře tuto zkratovou cirkulaci a vasodilataci dokumentovat, protože partikule pro echo kontrastní vyšetření veliké 10 μm či u albuminu 20 μm procházejí volně plicním oběhem a jsou záhy detekovány v levé síni při UZ vyšetření, či při vyšetření albuminem je nejčastěji sledován zvýšený záchyt v CNS. Důležitým faktem je, že odstranění primární příčiny provedením jaterní transplantace vede ve vysokém procentu k omezení zkratové cirkulace a perfúzně – difúzní porucha se upravuje (92).

Syndrom PPH je svým charakterem blízký primární plicní hypertenzi a je naopak definován zvýšeným tlakem v plicní tepně (střední tlak v plicní tepně > 25 mmHg) se vzestupem plicní vaskulární rezistence nad 240 dyne.s.cm^{-5} při normální hodnotě zaklíněného tlaku v plicní tepně ($\text{APWP} < 15$ mmHg). Příčina tohoto stavu je jistě multifaktoriální. Jistě se na ní podílí vlastní hyperdynamické cirkulace provázející portální

hypertenzi, vazokonstrikční mediátory produkované splachnickým řečištěm a nedostatečně odbourávané játry i nadprodukce vazokonstrikčních působků retukuloendotelovým systémem plic, zejména endotelinu 1. Následně dochází i k anatomickým změnám, pro které je charakteristická hypertrofie a fibroza medie cévní stěny s tvorbou mikrotrombů v arteriálním řečišti (77). Výskyt PPH je uváděn u 1-4% nemocných s pokročilou jaterní cirhózou. Diagnóza může být vedle klinických projevů a UZ vyšetření srdce stanovena pravostrannou srdeční katetrizací. Ta má význam zejména v případě rozhodování o transplantačním řešení, jelikož na rozdíl od nemocných s HPS jsou výsledky transplantační léčby nemocných s PPH výrazně horší a je spojena s vysokou potransplantační mortalitou. (19).

Ascites , refrakterní ascites

Ascites, volná tekutina v dutině břišní, je další častou komplikací symptomatické portální hypertenze provázející jaterní cirhózu. Formace ascitické tekutiny je již většinou příznakem pokročilejšího jaterního onemocnění. Přesné patofyziologické mechanismy formace ascitu nejsou dosud do detailu rozpoznány a o popis se pokouší řada teorií.

Overfill theory : Tato teorie na první místo patofyziologického mechanismu staví rozvíjející se intrahepatální portální hypertenzi, mající, jak bylo již dříve uvedeno, složku pasivní, vznikající na podkladě vlastní cirhotické přestavby se změnou cirkulace, tak složku aktivní danou zejména aktivitou hvězdicovitých buněk v oblasti jaterních sinusoidů. Zdá se, že právě tato aktivní portální hypertenze zejména v počátku onemocnění hraje významnou roli. V souvislosti se vzestupem sinusoidálního tlaku dle dané teorie dochází k aktivaci baroreceptorů ve splachnické oblasti vedoucí k přímé retenci natria a volné vody. Se vzestupem intravaskulárního volumu při zvýšení hydrostatického tlaku ve splachniku a často přítomné hypoalbuminémii dochází k transudaci tekutiny do volné dutiny břišní. Následuje pak již vlastní aktivace humorální osy udržující stálý intravaskulární objem. (51).

Underfill theory (110): V tomto případě je jako hlavní mechanismus chápána periferní vasodilatace, která spolu s hypoalbuminémií vede primárně ke snížení efektivního intravaskulárního volumu s následnou renální hypoperfuzí a aktivací humorální kaskády. Dochází k aktivaci sympatického nervového systému a zejména osy renin – angiotenzin – aldosteron. Stoupá hladina antidiuretického hormonu, produkce natriuretických peptidů v přímé korelaci s tíží portální hypertenze (70). Klesá hladina bradykininu a PGE2. V závislosti na stupni aktivace dochází ke zhoršení renálních funkcí a při současném portálním přetlaku k formaci ascitické tekutiny.

Teorie periferní vasodilace spíše doplňuje teorii předchozí s akcentem na splachnickou vazodilataci, s otevíráním mikroskopických AV spojek jako hlavním patofyziologickým mechanismem.

V průběhu přirozeného vývoje choroby v důsledku sníženého vylučování nejen natria, ale i volné vody dochází k rozvoji diluční hyponatremie signalizující již výrazně vystupňovanou sekreci ADH. Ta je spouštěna neosmotickými baroreceptory hypotalamu, které reagují na snížení efektivního intravaskulárního volumu (80).

V klinické praxi se ascites objevuje u více jak 50% pacientů se známou jaterní cirhózou během 10 let a jeho manifestace by nás vždy měla přimět ke zvažování vhodnosti jaterní transplantace. Pouze 50% těchto nemocných totiž přežívá 2 roky a v případě refrakternosti ascitu 50% nemocných umírá do půl roku (14). Ascites však často bývá i prvním příznakem dosud nediodagnostikovaného jaterního onemocnění. Vždy je však nutno pomýšlet i na jinou etiologii (25% malignita, 10% srdeční selhání, 3% pankreatitida, 1% TBC, 2% ostatní). Každý nemocný s ascitem je vždy indikován, vedle použití zobrazovacích metod (UZ, CT), k provedení punkce ascitu s cytologickým vyšetřením a stanovením základních biochemických hodnot.. Závažnější komplikace punkce, jako rozsáhlý hematom stěny břišní vyžadující krevní převody, či hemoperitoneum, jsou vzácné (pod 1 %) (98) a krom rozvinuté DIC není běžná koagulopatie provázející každé jaterní onemocnění (70% pacientů) kontraindikací výkonu, ani indikací k hematologické přípravě před punkcí (65,101). Dříve akcentované vyšetření na stanovení celkové bílkoviny s uznávanou hranicí pro transudát či exsudát se z dnešního pohledu jeví jako méně výtěžné (100). I u nemocných s cirhotickým ascitem můžeme asi v 15% nalézt hodnoty proteinu nad 25 g/l a naopak nízké hodnoty nevylučují maligní etiologii (1). I cytologické vyšetření má poměrně nízkou senzitivitu (101) a ne vždy je doporučováno jako vyšetření prvního kroku (97) . K diagnostice ascitu spojeného s portální hypertenzí se jeví jako výhodnější stanovení koncentrace albuminu s výpočtem SAAG (serum-ascites albumin gradient), který má vyšší senzitivitu i specifitu než prosté stanovení koncentrace celkové bílkoviny k rozlišení ascitu provázející sinusoidální portální hypertenzi (gradient>11 g/l, 97% accuracy) (50,66,75,99). I dříve doporučovaná stanovení nádorových márků v ascitu se nejeví jako senzitivnější metoda oproti stanovení sérových hodnot. Těž záchyt mykobakterií při suspekci na tuberkulózní ascites je poměrně nízký (senzitivita kultivačního vyšetření 50%) (63) U všech nemocných s cirhotickým ascitem má však velký význam stanovení počtu leukocytů, polymorfonukleárů v ascitické tekutině k vyloučení závažné, život ohrožující komplikace, kterou je spontánní bakteriální peritonitida (dg. viz tab 3.) (SBP - počet PMN nad $0,25 \cdot 10^9/l$). V tomto případě má mikroskopické vyšetření jen

malou senzitivitu (66). K mikrobiologickému vyšetření je v tomto případě místo klasické kultivace někdy doporučován spíše odběr do media pro hemokulturu (66,98) s vyšetřením metodou Bact-Alert, i když ne všechny práce prokazují vyšší senzitivitu vyšetření oproti běžné kultivaci (58). Nemocní s prokázanou SBP jsou do přeléčení infektu k TIPS kontraindikováni. Tato komplikace vyžaduje aktivní terapeutický přístup s antibiotickou terapií (viz Tab 4) se současnou substitucí albuminu k prevenci rozvoje cirkulační dysfunkce a hepatorenálního selhání (88). Spontánní bakteriální peritonitida je závažnou a bohužel častou komplikací u nemocných s jaterní cirhózou. Může postihnout každého nemocného s ascitem, bez ohledu na množství výpotku. Výskyt u hospitalizovaných nemocných je uváděn v rozmezí od 10-35% (58,17,9).

Pro klinické potřeby je ascites dělen do dvou skupin.

Nekomplikovaný ascites charakterizován přítomností různého množství tekutiny bez průkazu infekce. Při *stupni 1* pouze ultrazvukově detekovatelný, ve *stupi 2* prokazatelný fyzikálně s patrnou distenzí břišní stěny a ve *stupni 3* již působící obtíže nemocnému z výrazné abdominální distenze.

Refrakterní ascites, jasně definovaný mezinárodním konsensem (6,66);(viz tab 2.) je označován takový ascites, který nelze dostatečně kontrolovat farmakoterapií a režimovými opatřeními. Z celkového počtu nemocných s ascitem se tento stav objevuje u 5-10% (104). Opět rozeznáváme dvě formy : ascites rezistentní na diuretickou terapii a druhou, takzvaný ascites intraktabilní, kdy není doporučená dávka diuretika tolerována pro minerálovou dysbalanci či horšení renálních funkcí.

Hepatorenální syndrom

Hepatorenální selhání je definováno jako čistě funkční postižení ledvin objevující se u nemocných s jaterním onemocněním. Tento stav je nyní přesně definován konsensem International Ascitic club.(6). Rozlišujeme dva základní typy . Typ I - rychle progredující se vzestupem hodnoty kreatininu na dvojnásobek během 2 týdnů a typ II – chronický, kdy jsou hodnoty kreatininu stabilní i po několik týdnů. Podstatou renálního selhání je v tomto případě vystupňovaná vasokonstrikce na podkladě enormní aktivace RAA systému a sympatického nervového systému, která provází portální hypertenzi, a vede spolu dalšími faktory k rozvoji refrakterního ascitu. Při překročení kapacity kompenzačních vazodilatačních mechanismů dochází při enormní renální vasokonstrikci a při výrazné systémové vasodilataci k funkčnímu renálnímu selhání. Prognóza je závažná. Léčba musí být započata časně a vedle vyloučení eventuální vyvolávající příčiny (infekce, NSAID, krvácení) je založena na podávání

volumexpanze a analogů vasopresinu (118). Svou úlohu může mít i TIPS (47) Jedinou konečnou léčbou však zůstává stále jaterní transplantace.

Terapie nemocných s ascitem

Základem terapie je vždy léčba základního onemocnění a každý nemocný s ascitem by měl být zvažován jako kandidát transplantačního řešení. Intenzita léčby vlastního ascitu se pak odvíjí od jeho stupně. Pro nekomplikovaný ascites je většinou doporučován klidový režim, který díky supresi reninového systému zlepšuje odpověď na diuretickou terapii (90). Ne všichni autoři však toto opatření akcentují (98).

Terapie spironolaktonem, působícím blokádu zpětného vychytávání natria v distálním tubulu a sběrném kanálku je vzhledem ke klíčovému patofyziologickému mechanismu, kterým je vystupňovaná aktivita reninového systému se sekundárním hyperaldosteronismem základním kamenem (4,36,38,76,80) . K nečastějším nežádoucím účinkům vedoucím k přerušení terapie je rozvoj gynekomastie, méně často rozvoj hyperkalemie či metabolické acidózy. V tomto případě může být použit amilorid jako další kalium šetřící diuretikum, který je však méně efektivní než spironolakton (4). Kličková diuretika v monoterapii jsou méně efektivní než spironolakton (76), ale jednoznačně vhodná, vzhledem k jinému způsobu účinku, ke kombinované terapii. Pověštinou je doporučovaný poměr spironolaktonu a Furosemidu 2,5:1 (100 mg spironolaktonu a 40 mg furosemidu) se současným zvyšováním obou dávek (98). K nežádoucím účinkům furosemidu vedle časté hypokalemie či hyponatremie patří metabolická hypochloremická alkalóza. Cílem diuretické terapie je postupná mobilizace ascitu. Tato mobilizace, vzhledem k riziku rozvoje encefalopatie, hyponatremie, eventuelně renálního selhání, nesmí být příliš rychlá a maximální doporučený pokles hmotnosti by neměl za dvacetčtyři hodin přesahovat 0,5 kg, či 1 kg u nemocných se současnými periferními otoky. (66,98). Tato léčba je úspěšná téměř u 90% nemocných. V případě, že selhává, mluvíme již o ascitu refrakterním.

Velkoobjemové paracentézy jsou v současnosti zřejmě nejčastěji používanou metodou v terapii refrakterního ascitu. Stran hemodynamických změn, ani efektu na rekurenci ascitu není rozdíl v opakovaném provádění paracentéz s odběrem menšího množství tekutiny a paracentéz velkoobjemových (74,116). Provedení velkoobjemové paracentézy (více jak 5 litrů) lze provést ambulantně a jejich provádění snižuje celkovou dobu hospitalizace. Provedení velkoobjemové paracentézy je vždy spojeno s hemodynamickými a humorálními změnami. Dochází ke zvýšení srdečního výdeje,

klesá krevní tlak, tlak v pravé síni a zaklíněný tlak v plicní tepně (74). V humorální ose dochází k prohloubení aktivace RAAS na podkladě centrální hypovolemie a rozvoji takzvané postparacentezní oběhové dysfunkce (PCD – postparacentesis circulatory dysfunction) (78). Preventivně je proto doporučováno každé provedení velkoobjemové paracentézy doplnit náhradou intravaskulárního volumu. Existuje randomizovaná studie Ginese porovnávající terapeutickou paracentezu s a bez náhrady intravaskulárního objemu pomocí albuminu. Nežádoucí účinky (renální selhání, hyponatremie) byly zaznamenány u 30% nemocných, kteří volumexpanzi nedostali, v porovnání se 16% ve skupině nemocných s albuminovou substitucí (41). Nejvhodnější se jeví použití právě albuminu, i když byly zkoušeny i další volumexpandéry. Existuje pět kontrolovaných studií porovnávajících albumin s dextrans, koloidními roztoky na bázi kolagenu a další, u kterých byly výsledky co do vzniku klinicky markantních komplikací jako renální selhání a závažná hyponatremie srovnatelné (3,78,105,30). Avšak opět Gines ve své studii prokázal, že oběhové dysfunkci po paracentéze hodnocené vzestupem reninové aktivity a koncentrací aldosteronu lze signifikantně efektivněji předejít nejlépe použitím albuminu (42). V současné době se objevují práce prokazující, že rozvoj PCD je možné ovlivnit srovnatelným způsobem jako podáním albuminu, podáním terlipresinu (57,67) působícím splanchnickou vasokonstrikci. Dosud neexistuje žádná práce, ve které by byly nalezeny faktory predikující rozvoj PCD. Ke kontrole ascitu se současným podáváním redukované dávky diuretika je paracentézu nutno obvykle provádět jednou za 2-4 týdny.

Peritoneovenózní shunt je další z možností terapie refrakterního ascitu. Jedná se o vytvoření arteficiální komunikace peritoneální dutiny s centrálním žilním systémem, nejčastěji v oblasti podklíčkové či femorální žíly, pomocí speciálního katetru. Dříve zaváděný Le Veenův shunt pracoval na podkladě peritoneovenózního gradientu, který musel dosahovat alespoň 4 mmHg (14). Pozdější katetry již byly vybaveny mechanickou pumpou umožňující nemocnému ascitickou tekutinu aktivně přečerpávat (Denverský zkrat). Vzhledem ke komplikacím, které jsou často spojeny s používáním katetru (lokální infekce, sepse, rozvoj DIC, mechanické problémy),(40) není tato léčba v současné době preferována a zůstává jako záloha pro nemocné nevhodné k transplantaci, TIPSu či velkoobjemovým paracentézám (66).

Jaterní transplantace je jedinou léčebnou intervencí řešící vlastní jaterní onemocnění a u každého nemocného s rozvojem refrakterního ascitu musí být vždy zvážena vhodnost transplantačního řešení v prvním kroku. Ostatní terapeutické přístupy ponechat

pro nemocné nevhodné k tranplastaci, nebo jich užít ke zlepšení kvality života (TIPS) na čekací listině. V naší republice je nyní čekací doba k transplantaci jater kolem 90 až 120 dnů.

TIPS

Historie

Transjugulární intrahepatální portosystémová spojka (TIPS) je perkutánní, minimálně invazivní metoda vytvoření side to side portosystémové spojky, přes jaterní parenchym mezi intrahepatickou větví portální žíly a žílou jaterní, sloužící k dekompresi portální hypertenze. První myšlenka vytvořit tímto způsobem portosystémový zkrat vznikla ve druhé polovině šedesátých let. Pro nás má význam zejména fakt, že hlavní autor myšlenky J.Rösch s kolektivem tuto práci započal ještě v Praze a posléze pokračoval spolu s W. Hanafem, R. Rossem a H. Snowem v USA a byl i dále hlavním průkopníkem této techniky (93,94) . Tato myšlenka vznikla při experimentu na zvířatech při pokusech o provedení transjugulární cholangiografie, v jejímž rozvoji se dále nepokračovalo, ale dostupnost punkce portálního systému přes jaterní parenchym se zdála mnohem přínosnější. Ve své době vzhledem k minimální dostupnosti intravaskulárních akcesorií a zejména chybění stentů byla tato myšlenka v humánní medicíně nerealizovatelná. Až postupem doby s rozvojem akcesorií byl TIPS uveden do klinického experimentu Colapintem (21) v roce 1982, kdy pomocí již 9 mm katetrizačního balonu byla spojka provedena u 26 pacientů s uspokoivým poklesem portosystémového gradientu, avšak jen s krátkodobou průchodností a časnou recidivou krvácení. Přelom přineslo až použití expandibilních stentů udržujících předdilatovaný zkrat průchodný po delší dobu. Prvním z nich byl Palmazův balonem expandovaný stent (73).

První transjugulární intrahepatální portosystémová spojka u člověka s použitím stentu byla provedena Dr.Richterem v Německu v roce 1988. Tehdy šlo o 49 letého pacienta s jaterní cirhózou a nekontrolovatelným varikozním krvácením v klasifikační třídě Child Pugh C, s těžkou jaterní encefalopatií, ascitem a rozvíjející se DIC a následně respiračním selháním. Tento nemocný posléze 11. den po výkonu zemřel na jaterní a respirační selhání, i když TIPS byl i dle pitevnického nálezu zcela funkční (85). Posléze, v Evropě zejména zásluhou freiburského univerzitního pracoviště (M.Richter, M.Rössle, A.Ochs) došlo k rychlému rozšíření tohoto přístupu a postupnému rozšiřování indikačních skupin. V České republice byl TIPS poprvé zaveden ve Fakultní nemocnici v Hradci Králové v září 1992 (A.Krajina, P.Hůlek).

TIPS technika

TIPS je v současné době výkon dostupný na několika pracovištích v České republice, a na všech pracovištích je prováděn zkušeným intervenčním radiologem. Procento fatálních komplikací z různých pracovišť je uváděno kolem 1,7% (0,6-4,3%) (11,22) a je výrazně závislé na celkovém počtu výkonů v centru prováděných. Výrazně se snižuje v centrech, kde již bylo provedeno více jak 150 výkonů. Před vlastním výkonem je indikována počítačová tomografie či magnetické rezonance (obě vyšetření jsou zcela ekvivalentní) k ozřejmění anatomie v oblasti portální žíly a jejímu uložení v rámci jaterního parenchymu. Vždy nutno před výkonem vyloučit jak akutní, tak chronický uzávěr portální žíly (podání kontrastní látky při CT vyšetření či ultrasonografie s dopplerovským mapováním). Nemocný je při výkonu sedován (midazolam) a dle stavu jsou podávána opioidní analgetika (fentanyl), profylakticky je v den výkonu podáno antibiotikum. Provádí se běžná monitorace EKG a neinvazivní měření arteriálního krevního tlaku. Nemocný a výkon provádějící personál je v režimu operačního sálu. Jen v případech hemodynamické nestability, či při výrazném neklidu nemocného (alkoholická encefalopatie, delirantní stavy) je vyžadována přítomnost anesteziologa. Vlastní výkon se dá rozdělit do několik základních kroků (52).

Prvním krokem je kanylace pravé vnitřní jugulární žíly standardní Seldingerovou technikou, nejčastěji po předchozím označení průběhu žíly pomocí ultrazvuku. Nejčastěji se používá přední přístup k jugulární žíle (viz obr.1). Následuje katetrizace jaterních žil. Pomocí vodiče a Röschova celiakálního katétru umožňujícího změnu zakřivení flexibilního

zakončení je sondována nejčastěji pravá jaterní žíla. Vodič a katétr je pak umístěn hluboko v jaterní žíle. Následuje měření tlaků ve volné a zaklíněné jaterní žíle, k čemuž je někdy použit balonový katétr. Dalším a nejobtížnějším krokem je transhepatální punkce hlavní, nejčastěji pravé větve portální žíly. Punkce je

prováděna vlastně naslepo pod fluroskopickou kontrolou polohy jehly při znalosti anatomických poměrů z CT vyšetření. Na některých pracovištích je i dosud tato punkce prováděna pod ultrazvukovou kontrolou. Další pomocí k upřesnění směru punkce je provedení nepřímé CO₂ portografie. Při vlastní punkci hrozí zejména protržení jaterního pouzdra, punkce větve jaterní tepny či většího žlučovodu s nebezpečným krvácením. Po dosažení hlavní větve portální žíly (nejčastěji pravá větev, méně často bifurkace portální žíly, viz obr 2.) se zavádí vodič a katétr do portálního povodí (slezinná žíla) a provádí se přímá portografie. Po znázornění anatomických poměrů, dle stavu je prováděna embolizace portokaválních spojek k prevenci krvácení. Dalším krokem je vytvoření vlastního kanálu mezi větví jaterní a portální žíly pomocí balonového katétru. (obr. 3 a 4)

Posledním krokem je zavedení stentu do predilatovaného kanálu. Typ použitého stentu závisí od úhlu kanálu. Pro přímé zkraty lze použít Z stent s menší ohebností(obr. 5), pro periferněji lokalizovaný zkrat pak nitinolový Wall stent s vyšší flexibilitou (obr. 6).

V současné době jsou dostupné stenty potažené expandovaným polytetrafluoroethylenem (ePTFE). Nepotažený konec se zavádí do portální žíly a potažená část vytváří kanál až do žíly jaterní.(obr. 7).

Po zavedení je stent balonem dodilatován na požadovaný průměr 8, 10 či 12 mm) (obr. 8 a 9).

V případě trombózy jaterních žil u Buddova Chiariho syndromu se punkce provádí přímo z dolní duté žíly (DIPS – direct intrahepatic portosystemic shunt) (obr.10).

TIPS indikace a kontraindikace :

Nepochybnou indikací k zavedení TIPS je v současné době endoskopicky a farmakologicky nestaviteľné krvácení do trávicí trubice v důsledku symptomatické portální hypertenze, nejčastěji z jícnových či subkardiálních varixů, či akutní Buddův Chiariho syndrom.

U nemocných indikovaných k výkonu elektivně je to recidivující krvácení v důsledku symptomatické portální hypertenze, kdy TIPS jednoznačně snižuje výskyt recidivy krvácení (52), ale nebylo však prokázáno delší přežívání nemocných. Dále je indikací refrakterní ascites, o němž bude pojednáno níže a jaterní hydrothorax. Indikace z důvodu hepatorenálního a hepatopulmonálního syndromu je stále diskutována.

Absolutní kontraindikací k výkonu je manifestní srdeční selhávání, sepse a chronická trombóza portální žíly.

TIPS v terapii refrakterního ascitu.

Transjugulární intrahepatální portosystémová spojka (TIPS), jako side to side portosystémová anastomóza, zasahuje přímo do patofyziologického mechanismu formace ascitické tekutiny při jaterní cirhóze provázené portální hypertenzí. Po zavedení spojky nedochází pouze k poklesu vlastního intravaskulárního tlaku, ale též k modulaci mnoha působků endokrinního systému (ADH, RAAS) a sympatického nervového systému. Refrakterní ascites, tedy spolu s krvácením do zažívacího traktu, patří mezi základní indikace TIPS (61,95,107,39,103,52,66). Z úvodních prací se TIPS jevil pro nemocné jako výhodná možnost léčby. Po zavedení zkratu dochází u většiny nemocných k rychlé mobilizaci ascitické tekutiny. Během jednoho až tří měsíců je většina nemocných již bez klinicky manifestního

ascitu, zlepšuje se nutriční stav a kvalita života nemocných. Otázkou však je, zda vede i k prodlouženému přežívání v porovnání s ostatními metodami, zejména v porovnání s velkoobjemovou paracentézou. Od roku 1996 do roku 2004 proběhlo postupně pět prospektivních randomizovaných studií porovnávajících velkoobjemovou paracentézu jako metodu volby terapie refrakterního ascitu se zavedením TIPS. Na podkladě těchto prací bylo prokázáno, že TIPS je jistě lepší metodou pro dlouhodobou kontrolu refrakterního ascitu, vyžaduje kratší hospitalizační dobu. Je však spojen s vyšším výskytem jaterní encefalopatie, je metodou spíše dražší a neprodlužuje přežívání nemocných. Výsledky jednotlivých studií jsou však rozporuplné.

První z publikovaných studií byla práce z Clichy D.Lebreca.(61) Bylo randomizováno 25 pacientů, 13 ve skupině TIPS a 12 ve skupině s velkoobjemovou paracentézou (LVP) (75% etylické etiologie). 4 nemocní v každé skupině byly ve stadiu C dle Childa Pugh.. Sledování trvalo od 9 do 34 měsíců. Byly měřeny hemodynamické parametry, jaterní a renální funkce v době před výkonem a s odstupem 4 měsíců po výkonu. V této studii byla technická úspěšnost provedení jen 77%. Pozitivní efekt na ascites byl pozorován v TIPSové skupině u všech nemocných v klasifikační třídě B. U nemocných ve skupině C ke zlepšení nedošlo. V skupině LVP došlo ke zlepšení jen u jednoho nemocného ve skupině B ($p < 0.05$). Po dvou letech celkové přežívání činilo $29 \pm 13\%$ (mean \pm SE) a $56 \pm 17\%$ (LVP) ($p < 0.05$). U pacientů, kteří byli primárně před randomizací ve skupině B, rozdíl v mortalitě však nebyl. Z měřených parametrů ve 4. měsíci přetrvával signifikantní pokles portosystémového gradientu, došlo k vzestupu atriálního natriuretického peptidu a supresi hladiny reninu a noradrenalinu. Autory bylo konstatováno, že TIPS má sice lepší efekt na ascites v porovnání s velkoobjemovou paracentézou, ale jen u nemocných ve funkční třídě B dle Childa a Pugh, zřejmě díky ovlivnění humorálních působků (RAAS a ANP), ale celkové přežití u nemocných ve skupině B nebylo zlepšeno a u nemocných ve skupině C bylo naopak horší. Tato studie byla následně poměrně výrazně kritizována zejména pro malý počet nemocných, nízkou technickou úspěšnost výkonu a nestandardní podávání albuminu (pokud měli nemocní clearance kreatininu nad 60 ml/min substituci albuminem nedostali). Též velkoobjemová paracentéza byla provedena u všech nemocných bez ohledu na další randomizaci a otázkou je možný podíl rozvoje cirkulační dysfunkce u nemocných, kteří substituci nedostali a pak následně ještě v krátké době podstoupili TIPS, který krátkodobě ještě perfuzi jater zhoršuje. Zároveň však přinesla ucelenou informaci o humorálních a hemodynamických změnách po zavedení TIPS.

Prakticky opačné výsledky přinesla studie freiburských autorů pod vedení M. Rössleho a A.Ochse (71). V této studii bylo k TIPSu a paracentéze z celkem screenovaných 155 nemocných během více jak čtyř let randomizováno 60 pacientů (29 vs. 31 nemocných). Téměř třetina nemocných (30%) byla ve stadiu C dle Childa a Pugh, 83 a 74 % nemocných v obou skupinách měli jaterní cirhózu na podkladě abúzu alkoholu. Vylučovacím kritériem byla jaterní encefalopatie 2. st. a vyšší, hodnoty kreatininu nad 265 $\mu\text{mol/l}$ a bilirubinu nad 86 $\mu\text{mol/l}$. Pravděpodobnost přežití jednoho a dvou let bez transplantace byla 69 a 58% v TIPSované skupině oproti 52 a 32% ve skupině s LVP ($p=0,11$). V multivariantní analýze bylo provedení TIPSu spojeno s vyšším přežíváním ($p=0,02$). Opět byl prokázán pozitivní efekt na ascites (zlepšení do 3 měsíců u 61% vs. 18% nemocných). Výskyt jaterní encefalopatie byl srovnatelný.

Po roce 2000 pak byly publikovány další tři studie.

Studie španělských autorů pod vedením P.Ginése přinesla další protikladné výsledky (39). Autoři během 4 let z 119 celkem vyšetřovaných nemocných posléze do studie zařadili 70 nemocných. Po 35 v obou skupinách (51% vs. 60% nemocných s jaterní cirhózou etylické etiologie). Vyřazovací kritéria byla poměrně volná. Hodnoty bilirubinu nad 171 $\mu\text{mol/l}$ (10 mg/dl), protrombinový čas nad 40% (INR nad 2,5), počet trombocytů pod 40 tis., hodnoty kreatininu nad 3 mg/dl (265 $\mu\text{mol/l}$), HCC, bakteriální infekce, manifestní srdeční selhání. Všichni nemocní s renálním selháním měli HRS II. typu, nebyl zařazen žádný nemocný HRS1. Ve skupině LVP nemocní dostávali albumin v dávce 8g/l vypuštěného ascitu. Technická úspěšnost byla 97%. Redukce HVPG pod 12mm Hg bylo dosaženo u všech nemocných v TIPSové skupině. Přežívání nemocných ve 12 a 24 měsících bylo zcela srovnatelné v obou skupinách. (41% a 26% vs. 35% a 30%). Nebyl též rozdíl v přežívání u nemocných prvotně s renálním selháváním na podkladě HRS II. typu a u nemocných v Childově Pughově skupině B či C (na rozdíl od práce Lebreca). V multivariantní analýze pouze vstupní hodnota urey a Childovo Pughovo skóre byly nezávislými prediktory přežití. Rekurence ascitu a množství terapeutických paracentéz byla jednoznačně nižší ve skupině TIPS ($p=0,003$) a recidiva ascitu zde byla spojena v naprosté většině případů s dysfunkcí zkratu (v 86%). U ostatních nemocných bylo příčinou rekurence ascitu srdeční selhání. TIPS se ukázal jako účinná prevence rozvoje HRS ($p=0,02$) a i zde došlo k signifikantní supresi osy RAAS a vzestupu átriálního natriuretického peptidu. Výskyt jaterní encefalopatie byl v obou skupinách stejný, ve skupině TIPS pak byl vyšší výskyt encefalopatie těžkého stupně (st. III-IV) a vstupní hodnota urey byla nezávislým prediktivním faktorem. V této studii byla

hodnocena i cena léčby. Dražší byla ve skupině TIPS (o 44% pro kalkulaci ve Španělsku a o 103% pro kalkulaci v USA).

Největší dosud uveřejněná studie, North American study, byla publikována v roce 2003 v *Gastroenterology* (107). V multicentrické studii se během 3 let z 525 screenovaných nemocných podařilo zařadit 109. Randomizováno bylo 52 (TIPS) vs. 57 (LVP) pacientů. V této studii byla poměrně přísná selekce nemocných s ohledem k hodnotě kreatininu. Byli zařazováni pouze nemocní s hodnotou pod 1,5 mg/dl (133 umol/l). Na druhou stranu horní hranice bilirubinu k vyřazení byla nad 5 mg/dl (85 umol/l). V obou skupinách byl podíl jaterní cirhózy alkoholického původu 30% a ani v dalších parametrech se nemocní nelišili. Technická úspěšnost výkonu byla 94% (3 nemocní byly dále léčení konzervativně). Naopak dva nemocní randomizovaní k paracentézám podstoupili TIPS pro rupturu umbilikální hernie a varikozní krvácení. Primární průchodnost zkratu byla 47 respektive 30% v 6. a 12. měsíci. Statisticky významný rozdíl byl pozorován v efektu na ascites (rekurence vyžadující další paracentézy u 48 nemocných ve skupině LVP vs. 22 u nemocných s TIPS). Výskyt závažné JE byl vyšší ve skupině nemocných s TIPS na hladině významnosti $p=0,058$. Nebyl zaznamenán statisticky významný rozdíl v následných hospitalizacích a frekvenci akutních kontrol.. Počet úmrtí v obou skupinách byl shodný (21 vs. 21). Doba přežívání bez transplantace byla poněkud vyšší ve skupině nemocných s TIPS 19,6 proti 12,4 měsíce, nedosáhla však statisticky významného rozdílu. V dalším sledování nebyl nalezen rozdíl v základních laboratorních hodnotách (sérový albumin, bilirubin, INR, kreatinin). U nemocných s TIPS byl pozorován signifikantní pokles hodnot reninové aktivity a aldosteronu, což bylo provázeno zvýšením exkreční frakce natria. V kvalitě života, jak ve skóre fyzické, tak psychické aktivity nebyl zaznamenán rozdíl.

Poslední dosud publikovaná práce vychází ze tří pracovišť italských autorů (103). V období více než 6 let bylo z 137 nemocných zařazeno 66 (33 vs. 33). Vyloučení byli nemocní s anamnézou JE vyššího stupně (2 a více) hodnotou bilirubinu nad 6 mg/dl (103 umol/l), kreatininu $> 3\text{mg/dl}$ (267 umol/l), Childovým Pughovým skóre nad 11, SAAG $< 11\text{ g/l}$, trombózou porty, manifestním srdečním selháváním a sepsí. Ve skupině nemocných léčených velkoobjemovou paracentézou byla podávána substituce albuminu v dávce 8 g/l vypuštěného ascitu. TIPS byl zaveden úspěšně 29ti nemocným (jeden nemocný zemřel po randomizaci ještě před zavedením zkratu). Průměrná doba sledování byla 18,2 měsíce. U nemocných podstoupivších TIPS byla signifikantně delší doba přežívání v 1. i 2. roce (77% a 59% vs. 52 a 29%), lepší efekt na ascites, srovnatelný výskyt jaterní encefalopatie a srovnatelný výskyt hospitalizací. Ze sledovaných laboratorních parametrů došlo ke zhoršení

hodnot bilirubinu a INR ve skupině TIPS, ve skupině LVP ke zhoršení hodnot bilirubinu a kreatininu. Toto zhoršení, zejména hodnot kreatininu vysvětluje i celkové zhoršení MELD skóre u nemocných ve skupině LVP. V multivariantní analýze bylo provedení TIPS a MELD skóre nezávislým predikčním ukazatelem mortality.

Již záhy po vydání poslední jmenované práce byla zpracována metaanalýza všech pěti předchozích studií (330 pacientů), tentokrát opět francouzskými autory z okolí Lebreca, ve které rozdíl v přežívání (62% vs. 57% v jednom a 50% vs. 42% ve dvou letech) nebyl signifikantně rozdílný (26).

Hemodynamické změny po provedení TIPS

TIPS z hemodynamického pohledu, jak již bylo řečeno, funguje jako side to side portosystémová anastomóza. Okamžitě po vytvoření zkratu dochází po snížení portokaválního gradientu a přesunu velkého krevního objemu ze splachnického řečiště do systémové cirkulace. Zpočátku dochází k překročení přečerpávací kapacity pravého srdce a přechodně stoupá tlak v pravé síni. U většiny nemocných je též snížena plnicí rezerva levého srdce a stoupá i tlak v zaklínění, což vede k odezvě v plicním řečišti se vzestupem plicní vaskulární rezistence a tlaku v pulmonální tepně. (53). Během krátké doby v řádech hodin však u většiny nemocných dochází k návratu k původní hodnotám a objemové přetížení se snižuje. Dalším faktorem přispívajícím k hemodynamickým změnám může být celkové snížení betaadrenergických receptorů u nemocných s jaterní cirhózou na podkladě celkově zvýšeného sympatického tonu a elevace noradrenalinu u těchto nemocných (13,89), přičemž elevace noradrenalinu pozitivně koreluje s tíží jaterního onemocnění (43). Často je též diskutována otázka snížení jaterní clearance pro vasoaktivní působky ze splachnického řečiště, která se po provedení zkratu též snižuje. Názory na význam glukagonu, vasointestinálních peptidů, prostaglandinů či endotoxinů, které mohou aktivovat endoteliální syntézu oxidu dusnatého a dalších působků na prohloubení efektu na cirkulaci, se různí (53). Vliv zavedení zkratu na plicní cirkulaci není též zcela jasný a zřejmě je do jisté míry ovlivněn i pokročilostí vlastního jaterního onemocnění. Van der Linden (120) popisuje ve své práci okamžitě po vytvoření zkratu vzestup plicní vaskulární rezistence, stejně tak jako Huonoker (53) u nemocných s alkoholickou jaterní cirhózou, v čase pak s tendencí k návratu k výchozím hodnotám. To je rozdíl od práce Colombata, ve které byl naopak zaznamenán pokles PVR (23).

Obdobné výsledky se vzestupem tlaků v pravé síni, tlaků v plicní tepně a zaklíněného tlaku v plicní tepně ihned po výkonu zaznamenal i Lebrece (61) , ale v jeho práci tyto rozdíly nedosahovaly statistické významnosti.

Skórovací systémy v indikaci a kontraindikaci k výkonu

Jak již bylo zmíněno výše, první transjugulární intrahepatální portosystémová spojka u člověka byla provedena Dr. Richterem (86) v Německu v roce 1988. Tehdy šlo o 49 letého pacienta s jaterní cirhózou v klasifikační třídě C dle Childa-Pugha a nekontrolovatelným varikozním krvácením, s těžkou jaterní encefalopatií, ascitem a rozvíjejícím se DIC a respiračním selháním. Tento nemocný posléze 11. den po výkonu zemřel na jaterní selhání. V dnešní době by takový nemocný k výkonu indikován zřejmě nebyl. S rozvojem metody TIPS po zvládnutí prvotních technických potíží a zavedení nových potahovaných stentů, výrazně zlepšujících primární průchodnost zkratu, se do popředí zájmu dostává otázka vhodného výběru nemocných k výkonu. Co zejména limituje nemocného vedle přidružených kardiovaskulárních, eventuelně respiračních onemocnění spojených s plicní hypertenzí, je pokročilost vlastní jaterní choroby. Po zavedení zkratu dochází ke změnám nitrojaterní cirkulace, která spolu s poklesem portálního tlaku vede u většiny pacientů sice k přechodnému, ale patrnému zhoršení jaterních funkcí s nebezpečím progresu do ireverzibilního jaterního selhání. Dosud nejčastěji užívaným prediktivním skórovacím systémem k posouzení rizikovosti nemocných je Childova Pughova klasifikace (viz. Tab.5) Prvně bylo použití Childova skóre popsáno v roce 1964 (20) a následně modifikováno Pughem v r. 1973 (81). Původně sloužilo k určení míry rizika výkonu pro chirurgické obory u nemocných s jaterním onemocněním indikovaných k chirurgické portokavální spojce. Od roku 1989 pak i pro pacienty podstupující TIPS (86,87).

Následně byl tento systém do zavedení MELD skóre (37,121,27, viz tab. 6) preferován i transplantační hepatologií. Nevýhodou skórování dle Childa a Pugh se časem ukázala zejména neschopnost dále diferencovat nemocné s hodnotou bilirubinemie nad 51 $\mu\text{mol/l}$. Přiřazuje stejnou závažnost nemocnému s hodnotou například 60 či 300 $\mu\text{mol/l}$, přičemž hladina celkového bilirubinu je významným prognostickým ukazatelem (82). Někdy je tomuto systému vytýkáno i částečně subjektivní přiřazování hodnot pro jaterní encefalopatii nebo ascites. Stále je však nejpoužívanějším a časem prověřeným prediktivním skórovacím systémem. Obecně většina autorů považuje skóre 12 a vyšší za vysoce rizikové pro TIPS (10,28,97).

Výše uvedené nevýhody vedly k hledání nových systémů založených spíše jen na laboratorních hodnotách. V poslední době se nejvíce uplatňuje právě MELD skóre (**M**odel for **E**nd stage **L**iver **D**isease), ale během času vznikly i mnohé další.

Pro urgentní TIPS byl například používán v intenzivní medicíně dobře známý APACHE II , či pak přímo pro nemocné s jaterním onemocněním vyvinuté, jako Bonn TIPS Early Mortality Score (16) , Emory score (109) nebo Prognostic Index, který vedle laboratorních hodnot (INR, kreat, Thr, Leu,) pracuje s údajem o přítomnosti ascitu a umělé plicní ventilaci (6 týdenní mortalita 100% při hodnotě nad 18,52).

U elektivních výkonů širšího uplatnění dosáhlo však jen MELD skóre (109,106). I toto skórování muselo projít svým vývojem (37,54) až do současné podoby, kdy se již nezohledňuje etiologie jaterní cirhózy a výpočet je postaven pouze na rychle dostupných laboratorních hodnotách, policy OPTN (Organ Procurement and Transplantation Network). Vzorec k výpočtu je v současnosti dobře dostupný na několika internetových adresách (<http://www.mayoclinic.org/gi-rst/models.html>) včetně demonstrace vzorového případu. (<http://www.optn.org>). Zadávání hodnot se většinou provádí v jednotkách běžných v anglosaských zemích. Výpočet je možno provést i dle následujícího vzorce - **MELD = 9,6 *ln(kreat mg/dl) + 3,8*ln (bil v mg/dl)+ 11,2*ln(INR)+6,4**. Výsledek se zaokrouhluje na celá čísla a k přepočtu hodnot bilirubinu či kreatininu z umol/l na mg/dl se hodnoty dělí 17 potažmo 89. Při hodnotách pod 1,0 se pro kreatinin či bilirubin do vzorce dosazuje 1. Pro hodnoty kreatininu nad 4 pak 4,0. Ve více studiích byla následně verifikována uspokojivá prediktivní hodnota jak pro krátkodobé, tak dlouhodobé přežívání nemocných (34).

Toto skóre bylo následně prospektivně validizováno a porovnáváno zejména s Childovou Pughovou klasifikací v pracích Salerna (106) či Ferrala (35) , kteří prokázali lepší prediktivní váhu MELD skóre v porovnání s Childovou Pughovou klasifikací. Na rozdíl například od práce Angermayra (5), v níž statisticky významný rozdíl nebyl pro krátkodobou mortalitu nalezen, naopak v šestiměsíčním horizontu byla lepší predikce přežití stanovena na podkladě Childova Pughova skóre. Podle posledních prací (Baveno IV) je však zejména u nemocných s dekompenzovanou jaterní chorobou, kam patří nemocní s refrakterním ascitem, výpovědní hodnota obou skóre již velice nízká. Jako dalším prognostickým ukazatelem by mohla být některá hemodynamická data, jako například hodnota portosystémového gradientu, kdy měření HVPG při atace krvácení má prognostický význam pro krátkodobou mortalitu, měření po kompenzaci má prediktivní význam naopak pro dlouhodobou prognózu. U nemocných s ALD má význam měření v době abstinence, farmakologická redukce nepředurčuje lepší přežívání, což bylo opět prezentováno v Baveno v roce 2005.

Hlavním cílem všech skórovacích systémů by mělo být stanovení cutoff hranice pro nemocné, kteří by k výkonu již indikováni být neměli. Z předchozích prací vyplývá, že velice riziková jsou nemocní s hodnotou MELD skóre nad 25 (časná mortalita 42%). Senzitivita a

specificita této hranice pro vyloučení nemocného z TIPS je však nízká. Nutno též zmínit, že jen menšina nemocných s jaterní cirhózou umírá v souvislosti s dekompenzací vlastního jaterního onemocnění (jaterní selhání 14%, HCC 6%, krvácení z jícnových varixů 18%, sepse 5%, jiná malignita než HCC 12%, CMP 11%, a další neurčené - Baveno IV). Dlouhodobé přežívání nemocných po první atace krvácení v porovnání s nemocnými s ascitem je obdobné. Nezanedbatelná je však i otázka indikace nemocného přímo k transplantačnímu řešení bez zavedení TIPS, či v případě zhoršování funkční kapacity po výkonu. Dle současných doporučení by měli být zvažováni k OLTx všichni nemocní s MELD skóre nad 15 bodů.

Cíl práce

Cílem práce bylo převážně retrospektivně zhodnotit výsledky léčby nemocných s refrakterním ascitem léčených metodou transjugulární intrahepatální portosystémové spojky (TIPS). Spolu s hodnocením efektu TIPS na mobilizaci ascitu, vyhodnotit hlavních komplikace procedury a přežití nemocných. Určit rizikové faktory zejména periprocedurální a krátkodobé mortality. V tomto ohledu jsme se ve sledování zaměřili na parametry epidemiologické, anamnestické, laboratorní a v menší podskupině nemocných i na invazivně měřené parametry systémové a plicní cirkulace.

Vyhodnotit vhodnost použití Childova-Pughova a MELD skóre k určení prognózy nemocných po výkonu.

Sledovali jsme následující parametry :

- Věk, pohlaví, etiologii jaterního onemocnění.
- Stadium jaterního onemocnění hodnocené dle Childovy Pughovy klasifikace a MELD skóre (Model for End stage Liver Disease dle současného protokolu OPTN).
- Hodnoty portosystémového gradientu a míru redukce gradientu při výkonu.
- Technickou úspěšnost a komplikace výkonu.
- Efekt na ascites
- Dlouhodobé komplikace po výkonu
- Periprocedurální mortalitu. Tricetidenní, tříměsíční, roční mortalitu a mortalitu za celé období sledování.
- U vybrané skupiny nemocných základní hemodynamické parametry systémové a plicní cirkulace před zavedením portosystémového zkratu, první a sedmý den po výkonu.

U těchto nemocných byly naměřené hodnoty porovnávány s kontrolní skupinou nemocných indikovaných elektivně k výkonu pro recidivující krvácení z jícnových varixů.

Soubor a metodika

Od ledna 1993 do prosince 2003 ve Fakultní nemocnici v Hradci Králové podstoupilo zavedení TIPS pro refrakterní ascites 110 nemocných průměrného věku 54,7 let . Nejmladší nemocný byl osmnáctiletý, nejstarší téměř 80 letý. 75% nemocných byli muži. Jaterní cirhóza byla u 61 % pacientů původu toxonutritivního, 15% posthepatického, ze 13% tvořili soubor nemocní s kryptogenní jaterní cirhózou a ostatních 11% pak nemocní s PBC, PSC, autoimunitní hepatitidou a dalšími menšinovými diagnózami (*graf 1*)

Funkčně 41 % nemocných patřilo do skupiny C dle Childa a Pugh, ostatní pak do skupiny B. (*graf 2*). Při hodnocení dle MELD skóre medián i průměr v souboru činil 16 bodů <6;31 >.

Ke statistickému zhodnocení byl použit program NCSS a Statistika. Pro vyhodnocení doby přežívání byla použita Kaplan Meirova křivka přežití. Porovnání rozdílu mezi jednotlivými skupinami nemocných bylo provedeno Log Rank testem, Coxovým F testem a Wilcoxonovým testem. Ke zhodnocení prediktivní síly jednotlivých laboratorních parametrů a anamnestických dat na přežití byla provedena Coxova multivariantní analýza a ROC analýza (výpočet polohy pod křivkou) programem NCSS.

Výsledky

Zkrat se podařilo vytvořit u 99% indikovaných pacientů bez vážnějších komplikací. U jednoho nemocného pro abnormální konfiguraci porty bylo indikováno chirurgické provedení portosystémové spojky. Vytvořením zkratu došlo k redukci portosystémového gradientu průměrně z 20 mmHg na 8 mmHg (o 60 %). (*graf 3*)

Hlavním klinickým sledovaným parametrem byl efekt zavedení TIPS na mobilizaci ascitu. Z hodnocení bylo vyřazeno 17 pacientů (15%), kteří zemřeli do jednoho měsíce, či se nedostavili na první plánovanou kontrolu, a z dalšího sledování vypadli. Efekt na ascites byl definován jako zmenšení či úplné vymizení ascitu bez nutnosti provádět paracentézu dále od třech měsíců po zavedení zkratu. Jako nemocní s částečným efektem byli hodnoceni ti, u kterých zprvu došlo k uspokojivé mobilizaci ascitu, ale během sledování i bez zřejmého rozvoje stenózy zkratu došlo k opětovné manifestaci významného ascitu. Selhání terapie bylo definováno jako přetrvávající přítomnost tenzního ascitu i při funkčním TIPS s nutností provádění velkoobjemových paracentéz. Zaznamenali jsme tyto výsledky (*graf 9 a 10*) : Z 93 hodnocených nemocných byl efekt na ascites celkem pozorován u 94% nemocných. U těchto pacientů ve 23% případů došlo k recidivě ascitu v souvislosti s rozvojem hemodynamicky významné stenózy zkratu s opětovnou mobilizací pro provedení revize.

U dvou nemocných došlo k recidivě tenzního ascitu i při funkčním TIPS. U jednoho z těchto dvou nemocných na podkladě generalizovaného hepatocelulárního karcinomu. U druhého nemocného nebyla příčina jasná, tento nemocný byl i posléze indikován k jaterní transplantaci a menší ascites přetrvával i po transplantaci.

U čtyř nemocných (4%) bylo zavedení TIPS bez klinicky patrného efektu, žádný z těchto nemocných neměl v době výkonu známky spontánní bakteriální peritonitidy, hepatocelulárního karcinomu či jiného maligního onemocnění. Jeden nemocný měl současně ischemickou chorobu srdeční, jeden nemocný diabetes melitus. Průměrný věk těchto nemocných byl 58 let, funkčně všichni před výkonem patřili do skupiny B dle Childa a Puga. Průměrné MELD skóre bylo 15. Všichni tyto čtyři nemocní v průběhu sledování zemřeli, s průměrnou dobou přežití 22,3 měsíce. V těchto ukazatelích se tedy tyto nemocní od celého souboru nelišili. Hodnota HVPG před výkonem byla u těchto nemocných v průměru 23 mmHg a bylo dosaženo redukce o 36% (v základním souboru 60%) na hodnoty výsledného gradientu v průměru 15 mmHg. Hodnoty výsledného portosystémového gradientu v porovnání se základním souborem byly na hranici statistické významnosti ($p = 0,049$).

Z klinického pohledu nejzávažnější dlouhodobou komplikací po zavedení TIPS bývá rozvoj nebo zhoršení jaterní encefalopatie. Z celkového souboru 110 nemocných bylo hodnoceno 91 pacientů. 19 bylo vyřazeno pro úmrtí do jednoho měsíce či absenci klinického údaje v dalším sledování (*graf 11*) U 91 hodnocených nemocných jsme výskyt jaterní encefalopatie pozorovali v následujícím rozsahu (*graf 12*):. U 61% nemocných jsme klinicky manifestní JE nepozorovali vůbec. U 8% nemocných pouze krátce během hospitalizace po zavedení zkratu, nikoli již při následujících kontrolách (přechodná JE). Ve 12% se opakovaně vyskytla jaterní encefalopatie (st. 1-2) vyžadující konzervativní terapii, nikoli však hospitalizaci (mírná). U 15 % nemocných jsme zaznamenali závažnou jaterní encefalopatii vyžadující trvalou farmakoterapii a přechodně i jednu či více hospitalizací při stadiu 3-4 st. Celkem u 4 nemocných (4%) musel být zkrat pro těžkou encefalopatii redukován, u všech nemocných s dobrým efektem.

Hodnocení přežívání bylo uzavřeno k 1.6.2005. Průměrná doba sledování činila 23 měsíců. Jednoměsíční mortalita v našem souboru činila 10,9 %, tříměsíční a roční pak 23,6% a 46,4 %. Celková mortalita za dobu sledování byla 73,6%. *Graf 4*. V období sledování pět nemocných podstoupilo ortotopickou transplantaci jater a k datu transplantace bylo jejich další sledování ukončeno.

K hodnocení mortality nemocných v jednotlivých podskupinách byli nemocní rozděleni dle Childovy Pughovy klasifikace, věku, pohlaví a etiologie jaterního onemocnění na skupinu

s toxonutritivní etiologií a ostatní. Významný rozdíl mezi skupinami v přežívání byl zaznamenán při hodnocení jednorozměrným Log-Rank či Cox-F testem u nemocných mladších 60 let a u nemocných s alkoholickou jaterní cirhózou (lepší prognóza). *grafy 5-8* V multivariantní analýze však prognostický příspěvek přineslo pouze ženské pohlaví (horší prognóza).

V dalším hodnocení jsme se zaměřili na stanovení prediktivních faktorů mortality nemocných. Vedle výše uvedených epidemiologických dat byly zpracovány i anamnestický údaj o výskytu jaterní encefalopatie před výkonem a základní běžně dostupné laboratorní hodnoty (hodnoty leukocytů, trombocytů, INR, sérové hladiny kreatininu, bilirubinu, albuminu, ALT, AST, celkové bílkoviny, cholesterolu). Do multivariantní analýzy byly zařazeny i hodnoty Child Pugh a MELD skóre. Hodnoty byly následně opakovaně zpracovány Coxovou multivariantní analýzou k hodnocení předpovědi mortality. Proces byl postupně opakován. Na závěr bylo vybráno celkem 9 ukazatelů přinášejících největší informaci o riziku úmrtí (*tabulka 7*). Jednoznačně nejvýznamnějším ukazatelem je sérová hodnota kreatininu. Dále pak ženské pohlaví, sérová hodnota bilirubinu, hodnota trombocytů a přítomnost jaterní encefalopatie před výkonem. Ostatní vybrané parametry již měly jen minimální přínos. Multivariantní analýza byla následně též provedena pro proměnné používané k výpočtu MELD skóre, kde opět největší přínos měla logaritmická hodnota sérového kreatininu (*tabulka 7*). Pro Childovo Pughovo skóre měly největší prediktivní přínos hodnoty sérového bilirubinu a albuminu (*tabulka 7*).

Porovnání MELD s Childovým-Pughovým skóre

Dalším cílem ve zpracování dat bylo porovnání prediktivní síly MELD skóre a Childova-Pughova skóre pro krátkodobou mortalitu (jedno a tříměsíční). U všech nemocných bylo dle protokolu OPTN (Organ Procurement Translant Network) spočítáno MELD skóre a stejně tak vyhodnoceno bodově skóre dle Childa a Pugh. Hodnocena byla postupně data nemocných zemřelých do jednoho měsíce (třicetidenní mortalita 10,9 %), třech měsíců (23,6% celého souboru) či jednoho roku (46,4% celého souboru) a byla porovnávána s nemocnými kteří danou časovou hranici prokazatelně přežívali (zbylí nemocní souboru). Porovnání bylo provedeno vždy pro oba skórovací systémy. Pro hodnocení výsledného skóre v daných podskupinách byl použit nepárový T test. MELD skóre i Childovo Pughovo skóre bylo korelováno pomocí korelační matice s celkovou dobou přežívání.

K porovnání prediktivní hodnoty obou skóre pro jedno, tříměsíční a roční mortalitu byla použita ROC analýza (Receiving Operating Characteristic) s výpočtem plochy pod křivkou (AUC – area under the curve).

Výpočty přinesly následující výsledky : Průměrné MELD skóre v celé skupině bylo 16 <6;31> (*tabulka 8*). Hodnoty u nemocných zemřelých do 1, 3 a 12 měsíců (průměr 21, 20 resp. 18) byly na hladině významnosti $p < 0.05$ v porovnání se skupinou prokazatelně tuto časovou hranici přežívající vyšší (*graf 13-15 a tabulka 8*). Při hodnocení nemocných pomocí Childova Pughova skóre rozdíl hodnot skóre mezi oběma skupinami statistické významnosti dosáhl až při hodnocení nemocných zemřelých do třech , respektive dvanácti měsíců. (*graf 16-18, tabulka 9*).

Korelace MELD skóre s celkovou dobou přežívání se blížila statistické významnosti na hladině $p = 0,05$, pro Childovu Pughovu klasifikaci této významnosti nedosahovala.

Hodnocení pomocí ROC analýzy (*graf 19-24, tabulka 8 a 9*) vyznělo v prvním i třetím měsíci pro MELD skóre (AUC 0,73 pro 1. i 3.měsíce u MELD a 0,62 a 0,67 u Child Pugh skóre). Pro dvanáctiměsíční mortalitu nebyl zaznamenán větší rozdíl a prediktivní hodnota obou skóre byla nízká (AUC 0,66 u MELD a 0,61 u ChP).

Hemodynamická měření

Cílem našeho měření bylo určit základní hemodynamické parametry plicní a systémové cirkulace před zavedením zkratu a porovnat změny, ke kterým dochází po vytvoření TIPS za 24 hodin a sedm dní. Záměrem bylo porovnání těchto změn u nemocných indikovaných k zavedení zkratu pro refrakterní ascites se skupinou nemocných, kteří výkon podstoupili elektivně pro recidivující krvácení z jícnových varixů. Měření bylo provedeno u 11 nemocných s refrakterním ascitem a 8 nemocných indikovaných pro recidivující GI krvácení. V této podskupině bylo 15 nemocných, kteří měli jaterní cirhózu na podkladě abúzu alkoholu, u dvou nemocných se etiologií nepodařilo zjistit a poslední dva nemocní měli jaterní cirhózu na podkladě chronické hepatitidy C a M. Wilson.

Metodika

24 hodin před výkonem byl všem nemocným cestou levé vnitřní jugulární či levé podklíčkové žíly zaveden 7F. Swanův-Ganzův katetr v modifikaci umožňující i termodiluční měření minutového srdečního výdeje. Zavedení bylo provedeno klasickou Seldingerovou technikou do povodí horní duté žíly a po insuflaci balonu za kontroly tlakové křivky dále do plicní tepny. Poloha katétru byla zkontrolována u všech nemocných skiaskopicky. Měření bylo prováděno u všech nemocných v 7 hodin ráno, v den výkonu, den po výkonu a 7. den od

výkonu vždy po nočním lačnění a klidu na lůžku. Tlaková kapsle byla umístěna v úrovni pravé síně. Žádný z nemocných neužíval v době měření betablokátor. Diuretika u nemocných s refrakterním ascitem byla ponechána ve stejné dávce během celé doby sledování. Ve stejném čase byl neinvazivně rtuťovým tonometrem měřen arteriální krevní tlak, tepová frekvence byla odečítána z kontinuálního EKG záznamu. Pomocí SwG katetru byly měřeny následující parametry : tlak v pravé síni, tlak v arteria pulmonalis a zaklíněný tlak v arteria pulmonalis. Termodiluční metodou byl měřen minutový srdeční výdej. Všechna měření byla při jednom sezení prováděna třikrát a k výpočtům byly použity průměrné hodnoty. Hodnoty systémové, plicní vaskulární rezistence a srdeční index byly dopočítány dle platných vzorců (*tabulka 10*).

K měření byl použit monitor Marquete Eagle. Ke statistickému zpracování a hodnocení byl použit k porovnání mezi jednotlivými skupinami Studentův párový oboustranný T test, pro opakovaná měření byla významnost změny porovnávána Dunnettovým opět oboustranným a posléze jednostranným testem. Pro PVR byla spočítána i neparametrická varianta Friedmanova ANOVA testu. K ověření vlivu jednotlivých hemodynamických parametrů na přežívání nemocných byla provedena Coxova multivariantní analýza. Porovnání hemodynamických změn bylo následně provedeno i pro obě podskupiny nemocných s refrakterním ascitem a recidivujícím krvácením z jícnových varixů.

Výsledky

Výsledky jsou shrnuty v tabulkách 11-13 přílohy. Tlak v pravé síni, který byl v obou podskupinách před vytvořením zkratu při horní hranici normy, se po výkonu za 24 hodin ani za 7 dní významně nezměnil. Hodnoty tlaků v plicní tepně byly před výkonem v celém souboru mírně zvýšené, poněkud více v podskupině nemocných s refrakterním ascitem, ale tento rozdíl mezi skupinami nedosahoval statistické významnosti ($p=0,09$). Po výkonu došlo v obou podskupinách ke statisticky významnému vzestupu hodnot. Při třetím měření za 7 dní již byla patrna tendence k návratu k výchozím hodnotám a na hladině významnosti $p=0,05$ se výsledky před výkonem a 7 dní po výkonu nelišily. Zaklíněný tlak v plicní tepně 24 hodin po výkonu statisticky významně stoupl, opět s tendencí k poklesu k výchozím hodnotám. 7. den ještě přetrvávalo zvýšení na hranici významnosti (při použití jednostranného testu $p<0,05$). V porovnání obou podskupin, u nemocných s GI krvácením byl významný vzestup jen 24 hodin po výkonu, u nemocných s refrakterním ascitem vzestup za 24 hodin přetrvával i 7. den po výkonu, ale významnost byla nižší (v obou měřeních jen pro jednostranný test).

Jednoznačný vzestup po zavedení TIPS byl zaznamenán pro hodnoty minutového srdečního výdeje na hladině významnosti $p<0,005$, a to i v obou podskupinách a přetrvával i 7. den po výkonu. (ve skupině nemocných s refrakterním ascitem byla významnost 7. den již

jen při použití jednostranného testu). Hodnoty minutového srdečního výdeje přepočítané na povrch těla (srdeční index) byly na hladině významnosti $p < 0.005$ vyšší 24 hodin i 7 dní po výkonu v obou podskupinách. Hodnoty tepové frekvence stouply významně jen 24 hodin po výkonu a 7. den se již nelišily od bazálních hodnot. Hodnoty středního arteriálního tlaku se od bazálních hodnot nelišily 24 hodin ani 7. den. Následující hodnoty plicní vaskulární rezistence (PVR) a systémové vaskulární rezistence (SVR) byla dopočítány z měřených veličin (viz *tabulka 10*). Hodnoty plicní vaskulární rezistence po výkonu poklesly statisticky významně 7. den od výkonu. 24 hodin po výkonu byl pokles v celé skupině významný jen při hodnocení jednostranným testem. V podskupině s refrakterním ascitem byl významný pokles zaznamenán v sedmém dnu. Ve skupině nemocných s GI krvácením k poklesu SVR došlo též, avšak nedosáhl statistické významnosti. Hodnoty SVR významně, na hladině významnosti ($p < 0.0005$), klesly v celém souboru. U nemocných s GI krvácením byl pokles 7. den od výkonu významný již jen při hodnocení jednostranným testem.

Následně pro vstupní hodnoty systémové a plicní cirkulace byla provedena multivariantní Coxova analýza ke zhodnocení prediktivní síly na přežívání nemocných. Z uvedených hodnot se jen hodnoty R-squared pro plicní vaskulární rezistenci částečně blížily významnosti.

Diskuze :

V porovnání s dosud publikovanými pracemi, zejména randomizovanými studiemi, jsou naše výsledky srovnatelné. Parametry souboru našich nemocných jsou obdobné, snad kromě spíše vyššího zastoupení nemocných ve funkční třídě dle Childa a Pugh (41%). Technická úspěšnost výkonu 99% na našem pracovišti byla velice vysoká v porovnání s ostatními centry (77-94%) a nebyla zaznamenána žádná závažná periprocedurální komplikace. Pozorovaný efekt na ascites v 94% případů byl také vysoký. Tyto výsledky jsou v souladu s publikovanými údaji a ukazují na velice dobrý efekt dané léčby (39,103,107,95,61,52). Pouze u 4 nemocných v celém souboru (u dvou nemocných, což činilo další 2 %, byl efekt jen přechodný) nebylo dosaženo mobilizace ascitu ani do 3 měsíců od výkonu. I když i u těchto nemocných bylo dosaženo redukce portosystémového gradientu o 36% a literárně je uváděno, že dostatečnou redukcí HPVPG je snížení 20-25% (Baveno IV) proti výchozím hodnotám, otázkou zůstává, zdali by mobilizace nebylo dosaženo větším rozšířením zkratu s další redukcí HVPG. U těchto čtyř nemocných, v porovnání s celým souborem byla redukce portosystémového gradientu na hladině významnosti ($p=0,05$) skutečně nižší (36% vs. 60%), a je známo, že u nemocných s portální hypertenzí a s hodnotou HVPG 8mmHg a

nižší ascites nevzniká. Obecně závažné komplikace vznikají při hodnotách HVPG nad 12 mmHg (51).

Druhým klinickým ukazatelem byl výskyt jaterní encefalopatie v našem souboru pozorovaný u 39% nemocných. U 19% nemocných činila významné potíže s nutností hospitalizace. I tyto výsledky jsou naprosto srovnatelné s literaturou (39,103,107,95,61,52).

Přežívání našich nemocných v období jednoho roku 53,6% po výkonu odpovídá spíše práci Rössleho a Ochse (71) (roční přežívání 69%) než Lebreca (61) (v jednom a dvou letech přežívalo pouze 29% nemocných s TIPS) či Ginese (39) (přežívání 41% v prvním a 26% druhém roce).

Z mnoha studií vyplývá, že efekt zavedení TIPS je hlubší a postihuje podstatu rozvoje ascitu. Po vytvoření zkratu dochází k supresi osy RAAS, vzestupu atriálního natriuretického peptidu, stoupá exkreční frakce natria. Ascites je TIPSem v porovnání s LVP lépe kontrolován, zlepšuje se nutriční stav nemocného (2). Přesto nebylo jednoznačně prokázáno zlepšené přežívání nemocných, i když nesignifikantní tendence k delšímu přežívání v porovnání s nemocnými léčenými LVP je patrná (26). Možnou příčinou by vedle prospěchu pro nemocného v ovlivnění základních patofyziologických mechanismů mohlo být i vždy přítomné zhoršení jaterních funkcí po výkonu dané změnou portální perfuze a přece jen vyšší výskyt jaterní encefalopatie ovlivňující i kvalitu života a predisponující k dalším komplikacím (aspirační bronchopneumonie, traumata, poruchy výživy).

Rozdíly v přežívání v jednotlivých studiích mohou být ovlivněny též různými vylučovacími kritérii (zejména pro hodnoty bilirubinu a kreatininu) i nestandardním podáváním albuminu ve skupinách léčených LVP. Významné může být též poměrně velké a různé zastoupení nemocných s alkoholickou jaterní cirhózou (od 45% v práci Salerno po 83% v práci Rössleho) a z toho vyplývající procento nemocných dodržujících v té či které skupině abstinenci, jako základní podmínku k zastavení progresu jaterní choroby. Ale o tom lze jistě bez patřičných dat pouze spekulovat.

Stále jsou vedle ustanovených skórovacích systémů hledány prediktory přežití, které by více zlepšily výběr nemocných. U Rössleho to bylo v multivariantní analýze provedení TIPS, hodnoty bilirubinu pod 3 mg/dl, ženské pohlaví, věk pod 60 let, sérová hladina Na nad 125 mmol/l. Naopak v největší NAS nebyl v multivariantní analýze takový ukazatel nalezen. Autoři NAS si toto vysvětlují poměrně velkou heterogenitou německého souboru.

V naší práci bylo multivariantní analýzou hodnoceno celkem 15 laboratorních a klinických ukazatelů. Jako nejpřínosnější k predikci přežívání se ukázala hodnota sérového kreatininu, která též tvoří i největší celkový přínos ve výpočtu MELD skóre. Z laboratorních hodnot měla

význam ještě hladina bilirubinu. Negativním faktorem z klinických ukazatelů byla anamnéza jaterní encefalopatie před výkonem a ženské pohlaví, což je zcela protikladný výsledek proti Rössleho studii, kde bylo ženské pohlaví naopak výhodou. Při hodnocení univariantaí analýzou, Log rank testem nebyl vliv pohlaví významný, naopak na hladině významnosti ($p = 0,01$) déle přežívali nemocní s věkem pod 60 let. Otázkou však zůstává, při negativním výsledku v multivariantaí analýze, zdali není tento fakt způsoben jen obecně vyšší rizikovostí starších nemocných k jakémukoli invazivnímu zákroku. Při hodnocení Log rank testem též alkoholická jaterní cirhóza byla spojena s lepším přežíváním na hladině $p = 0,05$, ale opět je tu otázka vlivu prosté abstinence u nemocných, kteří jsou po výkonu, jako je TIPS, pravidelně sledováni a motivováni k abstinenci. Autoři NAS se zamýšlejí i nad selháním MELD skóre v predikci mortality a domnívají se, že tento fakt může být dán vyloučením nemocných s výraznější alterací renálních funkcí. To podporuje i naše výsledky, že právě hodnota sérového kreatininu hraje podstatný význam v predikci mortality. Zajímavý je fakt, že přínos hodnoty INR ke stanovení rizika úmrtí, která je používána jak pro výpočet MELD skóre, tak v Childově Pughově klasifikaci byl velice malý.

Stran přežívání je i stále diskutována otázka správnosti indikace nemocných ve skupině C dle Childa a Pugh. Dle našich výsledků nebyl statisticky významný rozdíl v časné ani dlouhodobé mortalitě v porovnání mezi skupinami nemocných patřících do skupiny B či C. To je proti výsledkům práce Lebreca (61), ale naopak v souladu s prací italských autorů (103). Tato studie na podstatně větším počtu nemocných dokladuje lepší přežívání nemocných s TIPS v porovnání se skupinou LVP i ve skupině nemocných patřících do funkční třídy C. Na druhou stranu je však třeba kriticky připomenout, že do studie byli zařazeni jen nemocní s Child Pugh skóre do 11 bodů. Je tedy možné, že právě tato skupina nemocných s ještě celkem zachovanou jaterní funkcí, a přitom s rozvinutými komplikacemi portální hypertenze, může ze zavedení zkratu významněji profitovat vzhledem k hlubšímu zásahu TIPS do patofyziologických mechanismů portální hypertenze. V našem souboru nemocných z 10 pacientů majících v době výkonu Childovo Pughovo skóre 12 a více přežívali více jak 3 měsíce 4 nemocní s průměrnou dobou přežívání 21 měsíců a dva nemocní na konci sledování ještě žili. Ze 4 nemocných se skóre nad 13 dosud žije jeden nemocný. Pokud bychom se drželi rigidního pravidla o indikaci jen na základě Childova Pughova skóre, bez přihlédnutí k dalším faktorům, tento nemocný by k TIPS indikován nebyl, přestože měl u něho dobrý efekt.

I ve většině studií zmiňovanou nevýhodou u všech nemocných se zavedeným TIPS je cena výkonu a též nutnost pravidelných klinických a ultrazvukových kontrol zkratu k časnému odhalení stenózy v intervalech 3-6 měsíců.

V našem souboru k datu ukončení sledování podstoupilo ortotopickou transplantaci jater pět nemocných. Možným důvodem spolu s vysokým zastoupením nemocných s alkoholickou jaterní cirhózou, u kterých není abstinence vždy dodržována je poněkud horší dostupnost OLTx v devadesátých letech. Procento nemocných indikovaných k OLTx by mělo jednoznačně narůstat a to zejména právě ve skupině nemocných s refrakterním ascitem. Na druhou stranu se domníváme, že pro některé nemocné může být TIPS i definitivním řešením.

MELD vs. ChP. skóre

Velkým problémem u nemocných indikovaných k zavedení TIPS zatím zůstává tedy určení rizika časně mortality. Jednoměsíční mortalita v našem souboru se blíží jedenácti procentům. V porovnání s literaturou (8-10%) toto číslo není nikterak vysoké, ale snahou je odlišit nemocné, kteří z výkonu neprofitují. Vedle výše uvedených prognostických faktorů jsme se u našich pacientů zaměřili na porovnání prediktivní hodnoty dvou nejčastěji používaných skórovacích systémů. Childovo Pughovo, stále nejpoužívanější, a MELD skóre, které je vedle hlavního použití v transplantologii doporučováno a validizováno i pro nemocné indikované k TIPS (18,34,109,106,54,5,35).

V našem hodnocení jsme se zaměřili zejména na otázku časně mortality a ve výsledcích porovnávacích hodnoty MELD a ChP skóre T testem v jednotlivých podskupinách je patrný rozdíl favorizující MELD skóre. K lepšímu určení prediktivní hodnoty byla použita ROC analýza s výpočtem plochy pod křivkou. Abychom mohli mluvit alespoň o uspokojivé prediktivní síle, měly by se hodnoty AUC pohybovat od 0,7 do 0,8 a dobrá predikce je spojena s hodnotou nad 0,8. Z našich výsledků je patrné, že pro krátkodobou, a to jedno či tříměsíční mortalitu, uspokojivou výpovědní hodnotu přináší jen MELD skóre. To podporuje spíše závěry práce Salerna (106) či Ferrala (35), kteří prokázali lepší prediktivní váhu MELD skóre v porovnání s Childovou Pughovou klasifikací. Na rozdíl od práce Angermayra (5) v níž statisticky významný rozdíl nebyl pro krátkodobou mortalitu nalezen, naopak v šestiměsíčním horizontu byla lepší predikce přežití stanovena na podkladě Childova Pughova skóre.

Pro roční přežívání jsou však již hodnoty AUC obou skórovacích systémů, jak MELD skóre, tak Child Pugh skóre, neuspokojivé. Tato nízká výpovědní hodnota obou skóre by mohla souviset s charakteristikou souboru nemocných, kdy nemocní s refrakterním ascitem

mají již značně pokročilou jaterní chorobu a přicházejí v dekompenzovaném stavu. Obdobně neuspokojivé výsledky byly prezentovány na italském fóru (Baveno IV - 2005).

Jistě platí, že časná jednoměsíční mortalita nemocných s vysokým MELD skóre je vysoká a v našem souboru u nemocných s hodnotou nad 25 bodů činila 33%. Pokud bychom však chtěli na základě MELD skóre stanovit určitou cutoff hranici ke kontraindikaci výkonu, domnívám se, že senzitivita a specificita je velice nízká (pod 50%). Na druhou stranu nemocný s hodnotou MELD skóre pod 25 má jen malou pravděpodobnost časného úmrtí. V našem souboru 9% (senzitivita 95%, specificita 90%), proto nám MELD může přinést i opačnou informaci, kterého nemocného indikovat ještě můžeme. V opačném případě nemocného kontraindikovat k TIPS pouze na podkladě skórování by bylo zřejmě chybou. Vždy je nutno zohledňovat i další faktory, jako pohlaví, věk nemocných, přidružená, zejména kardiovaskulární onemocnění, další laboratorní parametry či etiologii jaterní cirhózy. Z našeho pohledu absence etiologie jaterní cirhózy, která byla dříve k výpočtu MELD skóre používána, se může u nemocných s alkoholickou jaterní cirhózou jevit jako nevýhodná. V dlouhodobém sledování je přežívání nemocných, kteří abstinují, lepší v porovnání s nemocnými s jinou etiologií jaterního onemocnění a velká část z těchto nemocných není ani posléze k transplantaci indikována (31). Nezanedbatelná je však i otázka indikace nemocného přímo k transplantačnímu řešení bez zavedení TIPS. V současné době by k jaterní transplantaci měli být zvažováni nemocní s MELD skóre nad 15. MELD skóre se v současnosti jeví k určení prognózy nemocných jako výhodnější, ale i tak bohužel nedokonalý ukazatel dalšího osudu nemocných. Jednoznačně lepší nástroj však dosud nemáme k dispozici.

Hemodynamika

Je známo, že významná portální hypertenze provázející jaterní cirhózu je spojena se změnami systémové a plicní cirkulace (61,53,119,23). Dominují zejména známky hyperdynamické cirkulace způsobené periferní, zejména splachnickou vazodilatací se vzestupem minutového srdečního výdeje. Výsledky našich měření jsou v souladu s pracemi již dříve publikovanými. Před výkonem jsme zaznamenali zvýšené hodnoty minutového srdečního výdeje, srdečního indexu, snížené hodnoty středního arteriálního tlaku a hodnoty systémové vaskulární rezistence při dolní hranici normy (či též snížené), jako hlavní znaky hyperdynamické cirkulace. Hodnoty středního tlaku v plicní tepně byly zvýšené u 7 nemocných, přičemž plicní hypertenze byla přítomna u dvou nemocných za současné normálních hodnot tlaků v zaklínění. Ani tyto dva nemocní však nespĺňovali všechna kritéria portopulmonální hypertenze. V našem souboru jsme tedy nemocného s jasnou

portopulmonální hypertenzi nezaznamenali (literárně udáváno 1-4% nemocných se závažnou portální hypertenzi ve skupinách nemocných s jaterní cirhózou) (55).

TIPS z hemodynamického pohledu funguje jako side to side portosystémová anastomóza. Okamžitě po vytvoření zkratu dochází po snížení atrio-portálního gradientu a přesunu velkého krevního objemu z dilatovaného splachnického řečiště do systémové cirkulace. V souvislosti s tímto faktem je popisován okamžitý vzestup tlaků v pravé síni (53). V našem souboru došlo sice k vzestupu hodnot, ale tento nebyl významný. Důvodem může být fakt, že měření byla prováděna až za 24 hodin, kdy došlo již k rychlému návratu k výchozím hodnotám, což též dokladuje u všech nemocných dobrou funkční rezervu pravého srdce. U nemocných s jaterní cirhózou, zejména na podkladě abúzu alkoholu, je popisována snížená plnicí rezerva levého srdce. U našich nemocných v obou podskupinách došlo opravdu k přechodnému vzestupu zaklíněného tlaku v plicní tepně současně s přechodným vzestupem tlaků v plicnici. Následný pokles opět signalizoval dobrou kompenzační schopnost levé komory, neboť u žádného nemocného nedošlo ke klinicky manifestní levokomorové dysfunkci. Vzestup srdeční frekvence časně po výkonu, i u našich pacientů zaznamenaný, je pak odrazem snahy kompenzovat právě zvýšený srdeční preload.

Současný pokles plicní vaskulární rezistence odráží zřejmě vystupňovanou hyperdynamickou cirkulaci a je spíše v souladu s výsledky práce Colombata (23), než opačnými nálezy Van der Lindena (120), který popisuje ve své práci vzestup plicní vaskulární rezistence, stejně tak jako Huonker (53), u nemocných s čistě alkoholickou jaterní cirhózou. Otázkou je, zda tato diskrepance souvisí s vystupňovanou hyperdynamickou cirkulací při větší pokročilosti vlastního jaterního onemocnění, která byla u našich nemocných poměrně velká. Tomuto by mohly odpovídat i naše výsledky při porovnání skupiny nemocných s GI krvácením a ascitem. Těžší pacienti s ascitem měli v porovnání s nemocnými s krvácením hodnoty tlaků v plicní tepně před výkonem vyšší, i když rozdíl nedosahoval statistické významnosti a naopak pokles PVR po výkonu byl, na rozdíl od skupiny krvácejících nemocných, významný. I hodnoty systémové vaskulární rezistence byly u nemocných s refrakterním ascitem vstupně nižší, opět však rozdíl nedosahoval statistické významnosti a další pokles po výkonu byl významnější též ve skupině nemocných s refrakterním ascitem.

Po vytvoření zkratu došlo, též v souladu s literárními údaji, k očekávanému (61,53,120,23) významnému poklesu systémové vaskulární rezistence, který přetrvával i 7 dní od výkonu. V našem sledování jsme bohužel neměřili hodnoty vasoaktivních působků v pravém srdci, a tak o často diskutované otázce významnosti snížení jaterní clearance pro

vasoaktivní působky ze splachnického řečiště (NO, glukagonu, vasoaktivních intestinálních peptidů, prostaglandinů či endotoxinů), která se po vytvoření zkratu též snižuje, lze jen spekulovat. Mohli bychom uvažovat o vyšší aktivitě vasodilatačních působků působících na plicní řečiště u nemocných s refrakterním ascitem, kteří též v průměru měli nižší hodnoty periferní cévní rezistence a aktivita vazodilatačních působků by mohla být u nich vyšší. Vzhledem k poklesu ostatních hodnot jako je tepová frekvence s poklesem tlaků v pravé síni i tlaků v zaklínění se zdá, že ne pouze samotný vzestup srdečního preloadu je oním stimulem periferní vasodilatace.

Cílem našich měření a následného klinického sledování v následujících 4 letech (průměrná doba sledování 19 vybraných pacientů byla 29 měsíců) bylo též hodnocení vlivu neměřených hemodynamických parametrů na přežívání nemocných s určením prediktivní síly. V multivariantní analýze však jen hodnoty plicní vaskulární rezistence přinášely určitou výpověď (jen blížící se statistické významnosti), ale pro klinické použití i tak velice malou. Otázkou je, zdali by lepší ověření nepřinesl větší soubor nemocných. Z literárních údajů v soulase s naším výsledkem je totiž známo, že nemocní s významnou plicní hypertenzí mají při eventuelním transplantačním řešení základní choroby významně horší přežívání (55).

Závěr :

- Technická úspěšnost výkonu byla v našem souboru 99%
- Ke zlepšení ascitu po TIPS došlo u 94 % nemocných
- Výskyt závažné jaterní encefalopatie byl poměrně nízký – 19%
- Jednoměsíční přežívání nemocných v našem souboru bylo 89,1%, roční pak 53,6%
- Z laboratorních parametrů ke stanovení rizika úmrtí po TIPS v našem souboru měla největší význam hladina sérového kreatininu, sérová hodnota bilirubinu a dále počet trombocytů
- Horší prognóza je spojena s přítomností jaterní encefalopatie před TIPS a s ženským pohlavím.
- MELD skóre je vhodnějším nástrojem k posouzení rizika časného úmrtí (jednoměsíční a tříměsíční mortality) u nemocných indikovaných k provedení TIPS pro refrakterní ascites než Childova Pughova klasifikace.
- U nemocných s refrakterním ascitem indikovaných k TIPS ani MELD skóre ani Childova Pughova klasifikace v našem souboru nepřinesla uspokojivou předpovědní informaci pro určení pravděpodobnosti přežívání v horizontu jednoho roku.
- Tíže hyperdynamické cirkulace by mohla odrážet pokročilost vlastního jaterního onemocnění
- V našem sledování stanovení hemodynamických parametrů, krom hodnot plicní vaskulární rezistence, nepřineslo další příspěvek ke stanovení dlouhodobé prognózy nemocných.
- U nemocných s refrakterním ascitem na podkladě portální hypertenze patří TIPS vedle velkoobjemové paracentézy k léčbě volby a měl by být preferován s přihlédnutím ke specifickým okolnostem jako je stupeň jaterního postižení, anamnéza současného varikozního krvácení, dostupnost lékařské péče či eventuelní aktivní zájem nemocného. Vždy je třeba takového nemocného též zvažovat primárně k transplantačnímu řešení a TIPS pak použít k překlenutí doby do transplantace.

Literatura :

1. Alexandrakis MG, Moschandrea JA, Koulocheri SA, Kouromalis E, Eliopoulos GD. Discrimination between malignant and nonmalignant ascites using serum and ascites fluid proteins in a multivariate analysis model. *Dig Dis Sci* 2000; 45:500-508.
2. Allard JP, et al. Effect of ascites resolution after successful TIPS on nutrition in cirrhotic patients with refractory ascites. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:2442-2447.
3. Altman C, Bernard B, Roulot D, Vitte RL, InkO. Randomised comparative multicenter study of hydroxyethyl starch versus albumin as a plasma expander in cirrhotic patients with tense ascites treated with paracentesis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10:5-10.
4. Angeli P, Poria MD, De bei E, Albino G, Caregaro L, Merkel C, Ceolotto G, et al. Randomised clinical study of the efficacy of amiloride and potassium cancreonate in nonazotemic cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 1994; 19:72-79.
5. Angermayr B, Cejna M, Karnel F, et al. Child-Pugh versus MELD score in predicting survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Gut* 2003; 52:879-885.
6. Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, Reynolds TB, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club. *Hepatology* 1996; 23:164-176.
7. Askanas A, Udoshi M, Sadjadi SA. The heart in chronic alcoholism: a non invasive study. *Am Heart J* 1980; 99:9-16.
8. Azoulay D, Castaing D, Majno P, et al. Salvage transjugular intrahepatic portosystemic shunt for uncontrolled variceal bleeding in patients with decopensated cirrhosis. *J Hepatol* 2001;35:590-597.
9. Bac DJ, Siersema PD, Mulder PGH, DeMarie S, Wilson JPH. Spontaneous bacterial peritonitis:outcome and predictive factors. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1993; 5:635-640.
10. Banares R, Casado M, Rodriguez-Laiz JM, et al. Urgent transjugular intrahepatic portosystemic shunt for control of acute variceal bleeding. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:75-79.
11. Barton RE, Rösch J, Saxon RR, Lakin PC, Petersen BD, Keller FS. TIPS: short and long term results : a survey of 175 patients. *Semin Intervent Radiol* 1995; 12:364-367.
12. Benoit JM, Zimmermann B, Premen AJ. Role of glucagone in splanchnic hyperemia of chronic portal hypertension. *Am J Physiol* 1987; 251:G 674.
13. Bichet DG, Van Putten VJ, Schrier RW. Potential role of increased sympathetic activity in impaired sodium and water excretion in cirrhosis. *N Engl J Med* 1982; 307:1552-1557.

14. Bories P, Garcia-Compean D, Michel M, Bourel M, Capron JP, Gauthier A, Lafon J. et al. The treatment of refractory ascites by the LeVeen shunt: a multi-center controlled trial (57 patients). *J Hepatol* 1986; 3:212-218.
15. Braverman AC, Steiner MA, Picus D, et al. High-output congestive heart failure following transjugular intrahepatic portal-systemic shunting. *Chest* 1995; 107:1467-1469.
16. Brensing KA, Raab P, Textor J, et al. Prospective evaluation of a clinical score for 60-day mortality after transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt: Bonn TIPSS early mortality analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14:723-731.
17. Caly WR, Strauss E. A prospective study of bacterial infections in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1993; 18:353-358.
18. Chalasani N, Clark WS, Martin LG, et al. Determinants of mortality in patients with advanced cirrhosis after transjugular intrahepatic portosystemic shunting. *Gastroenterology* 2000; 118:138-144.
19. Cheng EY, Woehlck HJ. Pulmonary artery hypertension complicating anesthesia for liver transplantation. *Anesthesiology* 1992;77:389-392.
20. Child III CG, Turcotte JG, Surgery and portal hypertension In: Child III CG, ed *The Liver and Portal Hypertension*. Philadelphia: Saunders. 1964:50.
21. Colapinto RF, Stronell RD, Birch SJ, et al. Creation of an intrahepatic portosystemic shunt with a Grüntzig ballon catheter. *Can Med Assoc K* 1982; 126:267-268.
22. Coldwell DM, Ring EJ, Rees CHR, et al. Multicenter investigation of the role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in management of portal hypertension. *Radiology* 1995; 196: 335-340.
23. Colombato LA, Spahr L, Martinet JP, et al. Hemodynamic adaptation two months after transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in cirrhotic patients. *Gut* 1996; 39:600-604.
24. Dancy M, Bland JM, Leech G, et al. Preclinical left ventricular abnormalities in alcoholics are independent of nutritional status, cirrhosis and cigarette smoking. *Lancet* 1985;1:1122-1125.
25. Darsee JR, Heymsfield SB, Miklozek CL. Cirrhotic cardiomyopathy: the hyperdynamic-unloaded-failing heart. *Circulation* 1979; 60(suppl II):38.
26. Deltenre P, et al .Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in refractory ascites: a meta-analysis. *Liver Int.* 2005 Apr;25(2):349-356.
27. Edwards EB, Harper AM. Application of a continuous disease severity score to the OPTN liver waiting list. *Clin Transpl* 2001:19-24.

28. Encarnacion CE, Palmaz JC, Rivera FJ, et al Transjugular intrahepatic portosystemic shunt placement for variceal bleeding: predictor of mortality. *J Vasc Interv Radiol* 1995; 6:687-694.
29. Estruch R, Fernandez-Sola J, Sacanella E, et al. Relationship between alcoholic cardiomyopathy and liver disease in chronic alcoholism. *Hepatology* 1995; 22: 532-538.
30. Fassio E, Terg R, Landeira G, Abecasis R, Salemne M, Podesta A, Rodriguez P et al. Paracentesis with dextran 70 vs paracentesis with albumin in cirrhosis with tense ascites. Result of an randomised study. *J Hepatol* 1992; 14:310-316.
31. Fejfar T, Hulek P, Stefankova J. et al. TIPS in the treatment of alcoholic liver cirrhosis. *Alcohol and Alcoholism* 2003; 38(5): S04-04.
32. Fejfar T, Hulek P, Krajina A, Safka V, Lojik M, Maskova J, Michl A, Ryska P, Vanasek T, Niangova I. TIPS in the treatment of refractory ascites (RA). *J Hepatol* 2000;32 suppl No 2:157.
33. Fejfar T, Hulek P, Stefankova J, Krajina A, Lojik M, Raupach J, Ryska P. Portosystémová encefalopatie – dlouhodobá komplikace po TIPS. *Ces Radiol* 2004;58(3), suppl :14.
34. Ferral H, Patel NH. Selection Criteria for Patients Undergoing Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Procedures: Current Status. *J Vasc Interv Radiol* 2005; 16:449-445.
35. Ferral H, Gamboa P, Postoak DW, et al. Survival after elective transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation: prediction with model for end stage liver disease score. *Radiology* 2004; 231:231-236.
36. Fogel MR. Sawhney WK, Neal EA, Miller RG, Knauer CM, Gregory PB. Diuresis in the ascitic patients: a randomised controlled trial of three regimens. *J Clin Gastroenterol* 1981;3(Supl 1):73-80.
37. Forman LM, Lucey MR. Predicting the prognosis of chronic liver disease : an evolution from Child to MELD. *Hepatology* 2001; 33:473-475.
38. Gatta A, Angeli P, Caregato L, Menon F, Sacerdoti D, Merkel C. A pathophysiological interpretation of unresponsiveness to spironolactone in a stepped care approach to the diuretic treatment of ascites in nonazotemic cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 1991; 14:231-236.
39. Gines P. et al. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunting Versus Paracentesis Plus Albumin for Refractory Ascites in Cirrhosis. *Gastroenterology* 2002; 123:1839-1847.
40. Gines P, Arroyo V, Vargas V, et al. Paracentesis with intravenous infusion of albumin as compared with peritoneovenous shunting in cirrhosis with refractory ascites. *N Engl J Med* 1991; 325: 829-835.

41. Gines P, Tito L, Arroyo V, Planas R, Panes J, Viver J, Torres M, et al. Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis. *Gastroenterology* 1988; 94:1493-1502.
42. Gines A, Fernandez-Esparrach G, Monescillo A, Villa C, Domenech E, Abecasis R, Angeli P, et al. Randomised trial comparing albumin, dextran 70 and polygeline in cirrhotic patients with ascites treated by paracentesis. *Gastroenterology* 1996; 111:1002-1010.
43. Grose RD, Nolan J, Dillon JF, et al. Exercise-induced left ventricular dysfunction in alcoholic and non-alcoholic cirrhosis. *J Hepatol* 1995; 26:326-332.
44. Grossman HJ, Grossman VL, Bhathal PS. Enhanced vasoconstrictor response of isolated perfused cirrhotic rat liver to humoral vasoconstrictor substances found in portal venous blood. *J Gastroenterol Hepatol* 1992;7:283-287.
45. Grossman HJ, Grossman VL, Bhathal PS. Intrahepatic vascular resistance. In: Bosch J, Groszman RJ (eds) *Portal Hypertension: Pathophysiology And Treatment*. Oxford: Blackwell scientific publications, 1994.
46. Guarner C, Soriano G, Tomas A. Increased serum nitrite and nitrate levels in patients with cirrhosis: relationship to endotoxemia. *Hepatology* 1993; 18:1139-1143.
47. Guevara M, Gines P, Rodes J et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrome : effect on renal function and vasoactive systems. *Hepatology* 1998; 28:426-422.
48. Hadengue A, Moreau R, Sogni P, et al. Risk of adverse hemodynamic effect after intrahepatic shunts (TIPS): preliminary results (abstract). *Hepatology* 1992; 62:244A.
49. Helton WS, Belshaw A, Althaus S, et al. Critical appraisal of the angiographic portocaval shunt. *Am J Surg* 1993; 5:566-571.
50. Hoefs JC. Serum protein concentration and portal pressure determine the ascitic fluid protein concentration in patients with chronic liver disease. *J Lab Clin Med* 1983; 102:260-273.
51. Hůlek P, Krajina A, et al. Pathophysiology of portal hypertension In *Current practice of TIPS Olga Štambergová*, 56-119.
52. Hůlek P, Krajina A, et al. TIPS technique In *Current Practice of TIPS. Olga Štambergová* 2001; 56-119.
53. Huonker M, Schumacher YO, Ochs A, et al . Cardiac function and haemodynamics in alcoholic cirrhosis and effect of the transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt. *Gut* 1999;44:743-748.

54. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al A Model to Predict Survival in Patients With End Stage Liver disease. *Hepatology* 2001; 33: 464-470.
55. Krowka JM. Hepatopulmonary Syndrome versus portopulmonary hypertension : distinction and dilemmas. *Hepatology* 1997;25(5):1282-1284.
56. Lange PA, Stoller JK. The hepatopulmonary syndrome. *Ann Intern Med* 1995; 122:521-529.
57. Lata J, Marecek Z, Bruha R, Fejfar T, Hejda V, Stehlik J, Tozzi I, Zdenek P, Klabenesova V. The effect of albumin and terlipressin on postparacentesis circulatory dysfunction after paracentesis of tense ascites: a randomised multicentric study. *Gut* 2004; 53(suppl VI) A257.
58. Lata J, Fejfar T., Krechler T, Musil T, Husova I, Senkyrik M, Dolina J, Vanasek T. Spontaneous bacterial peritonitis in the Czech Republic: prevalence and aetiology. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2003; 15(7): 739-743.
59. Lata J, Hulek P, Fejfar T, Spicak J, Drastich P, Marecek Z, Bruha R, Husova I, Senkerik M. Rifaximin in the treatment of hepatic encephalopathy. *Vnitr Lek* 2002 Jun; 48(6): 578-582.
60. Lumsden AB, Henderson JM, Kutner HM. Endotoxin levels measured by a chromogenic assay in portal, hepatic and peripheral blood in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1988;8:232-236.
61. Lebrec D, Giuil N, Hadengue A et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts – comparison with paracentesis in patients with cirrhosis and refractory ascites – a randomized trial. *J Hepatol* 1996; 25(2):135-144
62. Ma Z, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy: getting to the heart of the matter. *Hepatology* 1996; 24:451-459.
63. Manohar A, Simjee AA, Pettengill KE. Symptoms and investigative findings in 145 patients with tuberculous peritonitis diagnosed by peritoneoscopy and biopsy over five year period. *Gut* 1990; 31:1130-1132.
64. Mark W.R. et al Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt for Refractory Ascites : An Analysis of the Literature on Efficacy, Morbidity and Mortality. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2521-2527.
65. McVay PA, Toy PTCY. Lack of increased bleeding after paracentesis and thoracentesis in patients with mild coagulation abnormalities. *Transfusion* 1991; 13:164-171.
66. Moore K.P. et al. The Management of Ascites in Cirrhosis : Report on the consensus conference of the international ascites club. *Hepatology* 2003; 38: 258-266.

67. Moreau R, Asselah T, Condat B, et al . Comparison of the effect of terlipressin and albumin on arterial blood volume in patients with cirrhosis and tense ascites treated by paracentesis: a randomised pilot study. *Gut* 2002;50:90-94.
68. Murray JG, Dawson AM, Sherloc S. Circulatory changes in chronic liver disease. *Am J Med* 1958; 24:358-367.
69. Moncada S, Higgs A. The arginin-nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 1993;27:200-212.
70. Moreau R, Hadengue A, Pussard E, Soubrane O, Sogni P, Gaudin C, Lebrech D. Relationships between plasma atrial natriuretic peptide concentrations and hemodynamics and hematocrit in patient with cirrhosis. *Hepatology* 1991; 14(6): 1035-1039.
71. Ochs A, Rösle M, Haasg K et al. The transjuglar intrahepatic portosystemic stent-shunt procedure for refractory ascites. *N Engl J Med* 1995; 332:1992-1197.
72. Pagliaro L, D'Amico G, Pasta L et al. Portal hypertension in cirrhosis: natural history. In: Bosch J, Groszman RJ, eds. *Portal hypertension: Pathophysiology and Treatment*. Oxford: Blackwell Scientific Publications 1992; 72-92.
73. Palmaz JC, Garcia F, Sibbitt RR, et al. Expandable intrahepatic portacaval shunt stents in dogs with chronic portal hypertension. *Am J Radiol* 1986; 147:1251-1254.
74. Panos MZ, Moore K, Vlavianos P, Chambers JB, Anderson JV, Gimson AES, Slater JHD, et al. Single, total paracentesis for tense ascites: sequential hemodynamic changes and right atrial size. *Hepatology* 1990; 11:662-667.
75. Pare P, Palbot J, Hoefs JC. Serum-ascites albumin concentration gradient: a physiological approach to the differential diagnosis of ascites. *Gastroenterology* 1983; 85:240-244.
76. Perez-Ayuso RM, Arroyo V, Planas R, Gaya J, Bory F, Rimola A, Rivera F. Et al. Randomised comparative study of efficacy of furosemide vs. Spironolactone in nonazotemic cirrhotic patients with ascites. *Gastroenterology* 1983; 84:961-968.
77. Pietra GG, Edwards WD, Kay MJ, Rich S, Kernis J, Schloo B, Ayres SM et al. Histopathology of primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1989;80:1198-1219.
78. Planas R, et al. Paracentesis-induced circulatory dysfunction. Mechanism and prevention. *Ascites In: Advances in treatment of portal hypertension*. Massan 1999, Barcelona: 91-99.
79. Planas R, Gines P, Arroyo V, Liach J, Panes J, Vargas V, Salmeron JM, et al Dextran 70 versus albumin as plasma expander in cirrhotic patients with ascites, treated with total paracentesis. Result of randomised study. *Gastroenterology* 1990; 99:1736-1744.
80. Porcel A, Diaz F, Rendon P, Macias M, Martin-Herrera L, Giron-Gonzalez JA. Dilutional hyponatremia in patients with cirrhosis and ascites. *Arch Intern Med* 2002; 162: 323-328.

81. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices *Br J Surg* 1973 (60):646-649.
82. Rajan DK, Haskal ZJ, Clark TW. Serum bilirubin and early mortality after transjugular intrahepatic portosystemic shunts: results of multivariate analysis. *J Vasc Interv Radiol* 2002; 13:155-161.
83. Reynolds TB. et al. Spontaneous decrease in portal pressure with clinical improvement in cirrhosis *N Engl J Med* 1960; 263: 734-739.
84. Richardson PDI, Withrington PG. Liver blood flow.II. Effects of drug and hormones on liver blood flow. *Gastroenterology* 1981; 81:356-375.
85. Richter GM, Palmaz JC, Nöldge G, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt (TIPSS): a new non-operative, transjugular percutaneous procedure. *Radiology* 1989; 29:406-411.
86. Richter GM, Noeldge G, Palmaz JC, et al. Transjugular intrahepatic portocaval stent shunt:preliminary clinical results. *Radiology* 1990; 1974: 1027-1030.
87. Richter GM, Noeldge G, Palmaz JC, Rössle M The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt(TIPSS): result of a pilot study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1990; 13:200-207.
88. Rimola A et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. *J Hepatol* 2000;32: 142-153.
89. Ring-Larsen H, Hesse B, Henriksen JH, et al. Sympathetic nervous activity and renal and systemic hemodynamics in cirrhosis: plasma norepinefrine concentration, hepatic extraction and renal release. *Hepatology* 1982;2:304-310.
90. Ring-Larsen H, Henriksen JH, Wilken C, Clausen J, Pals H, Christensen NJ. Diuretic treatment in decompensated cirrhosis and congestive heart failure: effect of posture. *Br Med J* 1986; 292: 1351-1353.
91. Rockey D. The cellular pathogenesis of portal hypertension : stellate cell contractility, endotelin, and nitric oxide. *Hepatology* 1997;25:2-5.
92. Rodríguez-Roisin R, M.J.Krowka et al. Highlights of the ERS Task Force on pulmonary-hepatic vascular disorders (PHD). *Journal of Hepatology* 2005; 42: 924-927.
93. Rösch J, Hanafee WN, Snow H. Transjugular portal venography and radiologic portacaval shunt: an experimental study. *Radiology* 1969; 92: 1112-1114.
94. Rösch J, Hanafee W, Snow H, et al. Transjugular intrahepatic portacaval shunt. *Am J Surg* 1971 121:588-592.

95. Rössle M. et al. A Comparison of paracentesis and transjugular intrahepatic portosystemic shunting in patients with ascites. *N Engl J Med* 2000; 342: 1701-1707
96. Rössle M, Haag K, Ochs A, et al. The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt procedure for variceal bleeding. *N Engl J Med* 1994;330: 165-171.
97. Rubin RA, Hascal ZJ, O'Brien CB, Cope C, Brass CA. Transjugular intrahepatic portosystemic shunting: decreased survival for patients with APACHE II scores. *Am J Gastroenterol* 1995; 90:556-563.
98. Runyon BA. AASLD Practice Guidelines. Management of adult patients with ascites caused by cirrhosis. *Hepatology* 1998; 27: 264-272.
99. Runyon BA, Montano AA, Akriviadis EA, Antilon MR, Irving MA, McHutchinson JG, The serum ascites albumin gradient is superior to the exudate-transudate concept in differential diagnosis of ascites. *Ann Intern Med* 1992; 117:215-220.
100. Runyon BA. Cardiac ascites: a characterization. *J Clin Gastroenterol* 1988; 10: 410-412.
101. Runyon BA, Paracentesis of ascitic fluid: a safe procedure. *Arch Intern Med* 1986; 146:2259-2261.
102. Runyon BA, Hoefs JC, Morgan TR, Ascitic fluid analysis in malignancy related ascites. *Hepatology* 1988; 8:1104-1109.
103. Salerno F. et al. Randomised Controlled study of TIPS versus paracentesis plus albumin in cirrhosis with severe ascites. *Hepatology* 2004;40:629-635.
104. Salerno F, Borroni G, Moser P, Badalamenti S, Cassara L, Maggi A, Fusini M, et al. Survival and prognostic factors of cirrhotic patients with ascites: a study of 134 outpatients. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 514-519.
105. Salerno F, Badalamenti S, Lorenzano E, Moser P, Incerti P. Randomized comparative study of hemacel vs. albumin infusion after total paracentesis in cirrhotic patients with refractory ascites. *Hepatology* 1991; 13:707-713.
106. Salerno F, Merli M, Cazzaniga M, et al MELD score is better than Child-Pugh score in predicting 3-month survival of patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *J Hepatol* 2002; 36:494-500.
107. Sanyal AJ. et al. The north american study for the treatment of refractory ascites. *Gastroenterology* 2003;124:634-641.
108. Sarin S.K, Lahoti D, Saxena S.P et al, Prevalence, classification and natural history of gastric varices : long-term follow up study in 568 patients with portal hypertension. *Hepatology* 1992; 16:1343-1349.

109. Schepke M, Roth F, Fimmers R, et al. Comparison of MELD, Child Pugh and Emory model for prediction of survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunting. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:1167-1174.
110. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein , Henriksen JH, Rodes J. Peripheral arterial vasodilatation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988; 8(5): 151-157.
111. Shahi HM, Sarin SK. Prevention of first variceal bleed: an appraisal of current therapies. *Am J Gastroenterol*; 1998; 93:2348-2357.
112. Sherlock S, Dooley J, et al. *Diseases of the Liver and Biliary System*. Blackwell Science 2002; 11th edition.
113. Shikare SV, Bashir K, Abraham P, Tilve GH. Hepatic perfusion index in portal hypertension of cirrhotic and non-cirrhotic aetiologies. *Nus Med Comm* 1996; 17: 520-522.
114. Ševčík P, Černý V, Vítovec J. et al. *Základy monitorování v intenzivní medicíně* In: *Intenzivní medicína*, Galén 2000;22-25.
115. Stefankova J, Fejfar T, Safka V, Hulek P, Krajina A, Fendrichova M. Hepatic encephalopathy after TIPS – retrospective study. *Vnitr Lek*. 2002 May; 48(5): 390-395.
116. Tito L, Gines P, Arroyo V, Planas R, Panes J, Rimola A, Llach J, et al. Total paracentesis associated with intravenous albumin management of patients with cirrhosis and ascites. *Gastroenterology* 1990; 98:146-151.
117. The North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. *NEJM* 1988;13:983-989.
118. Uriz J, Gines P , Rodes J et al. Terlipresin plus albumin infusion : an effective and safe therapy of hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 2000; 33:43-48.
119. Vallance P, Moncada S. Hyperdynamic circulation in cirrhosis: a role for nitric oxide? *Lancet* 1991; 337:776-778.
120. Van der Linden P, Le Moine O, Ghysels M, et al. Pulmonary hypertension after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: effect on right ventricular function. *Hepatology* 1996;23:982-987.
121. Wiesner RH, McDiarmid SV, Kamath PS. Et al MELD and PELD: application of survival models to liver allocation. *Liver Transpl* 2001; 7:567-580.

122. Yoshiji H, Kuriyama S, Miyomoto Y et al. Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 promotes liver fibrosis development in transgenic mouse model. *Hepatology* 2000; 32:1248.

Tabulka 1

Klasifikace jaterní encefalopatie (112)

Stupeň

- I. Zkrácení doby pozornosti, poruchy nálady. Zpomalení psychomotorického tempa, spánková inverze
- II. Ospalost a letargie, větší poruchy duševní činnosti. Jasně změny osobnosti, neadekvátní chování. Občasná dezorientace v čase.
- III. Somnolence, trvalá dezorientace, výrazná zmatenost, neschopnost duševní činnosti
- IV. Kóma s reakcí (IVa) a bez reakce (IVb) na bolestivé podněty

Tabulka 2

Diagnostická kritéria pro refrakterní ascites

Doba trvání terapie : Intenzivní diuretická terapie (Spironolakton 400 mg/d a Furosemid 160 mg/d) nejméně po dobu 1 týdne za současné restrikce sodíku v dietě na 90 mmol/d (5,2 g NaCl/d)

Selhání terapie : pokles hmotnosti o méně než 0,8 kg během 4 dnů a 24 hod. odpad sodíku menší než perorální příjem.

Časná rekurence ascitu : návrat objemu do stupně 2 či 3 během 4 týdnů po předchozí mobilizaci

Komplikace diuretické terapie : Diuretiky indukovaná encefalopatie (vyloučeny další možné precipitující faktory). Diuretiky indukované renální selhání – vzestup kreatininu o více jak 100% na hodnoty nad 178 umol/l (2 mg/dl) u pacientů odpovídajících na léčbu. Diuretiky indukovaná hyponátemie – pokles natremie o více jak 10 mmol/l na serové hodnoty pod 125 mmol/l. Diuretiky indukovaná hypo či hyperkalémie 3.0 mmol/> kalémie>6.0 mmol/l.

Tabulka 3

Doporučení pro diagnostiku SBP (88)

Diagnóza SBP

Diagnostická paracentéza u nemocného s jaterní cirhózou a ascitem

- při přijetí !
- kdykoli při rozvoji příznaků
 - lokální známky peritonitidy (bolest, zvracení, průjem, ileozní příznaky)
 - systémové známky infekce (zvýšená teplota, leukocytoza, zn. septického šoku)
 - jaterní encefalopatie bez jasně jiné příčiny
 - horšení renálních funkcí bez jasně jiné příčiny
- před zahájením ATB profylaxe u nemocných s gastrointestinálním krvácením

U nemocných s příměsí krve odpočet 1 PMN na 250 RBC

Kultivace – inokulace do media pro hemokultury

Sekundární peritonitida

Suspekce pokud :

- nedostatečný efekt ATB terapie
- izolace více jak jednoho mikroorganismu (zejména anaeroby a plísně)
- nález 2 parametrů z ascitu :
 - glukóza < 50 mg/dl
 - bílkovina > 10 g/l
 - LDH > sérová hodnota LDH (pokud je v normě)

Léčebná intervence – RTG vyšetření, ATB na anerobní spektrum a enterokoky

Tabulka 4

Doporučení léčby SBP (88)

Empirická antibiotická terapie musí být zahájena u všech nemocných s počtem PMN nad $0,25 \times 10^9$

Doporučená empirická terapie

- cefotaxim, minimální dávka 2g/12 hod., minimálně 5 dní
- ceftriaxon, ceftazidin, amoxicilin s kys. klavulanovou
- u nemocných s nekomplikovanou SBP dosud neléčených – ofloxacin
- u nemocných dosud léčených chinolony – cefotaxim
- u nemocných s alergií na betalaktamová ATB – chinolony
- aminoglykosidy jsou kontraindikovány

Určení odpovědi na terapii

Pravidelné klinické vyšetření, provádění diagnostické punkce každé 2 dny ke stanovení PMN

Selhání terapie – zhoršení klinického stavu, menší pokles PMN než o 25% při kontrolní punkci.

- změna ATB terapie, vyloučení sekundární peritonitidy.

Tabulka 5

Childova-Pughova klasifikace (112)

Body	1	2	3
Encefalopatie (stupeň)	0	1-2	3-4
Ascites	není	reagující na diuretika	refrakterní
Bilirubin	<34	34 – 51	>51
INR	1.7	1.7 – 2.3	> 2.3
Albumin	>35	28 – 35	<28

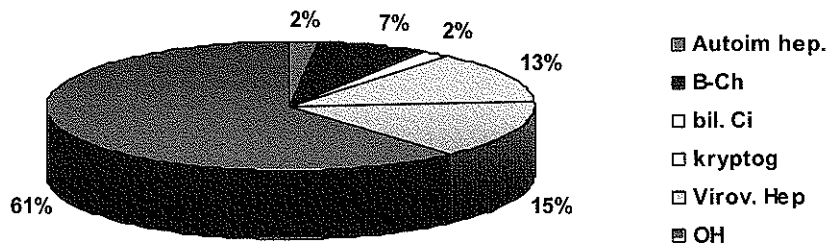
Tabulka 6

MELD skóre dle OPTN

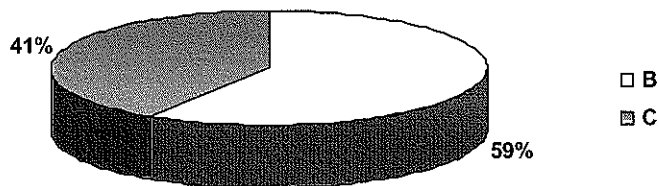
MELD Score = $0.957 \times \text{Log}_e(\text{creatinine mg/dL}) + 0.378 \times \text{Log}_e(\text{bilirubin mg/dL}) + 1.120 \times \text{Log}_e(\text{INR}) + 0.643$. Výslednou hodnotu násobit deseti a zaokrouhlit na celá čísla

Převod hodnot - kreatinin z mg/dl na umol/l – násobit hodnotu 88, Bilirubin z mg/dl na umol/l – násobit 17,1

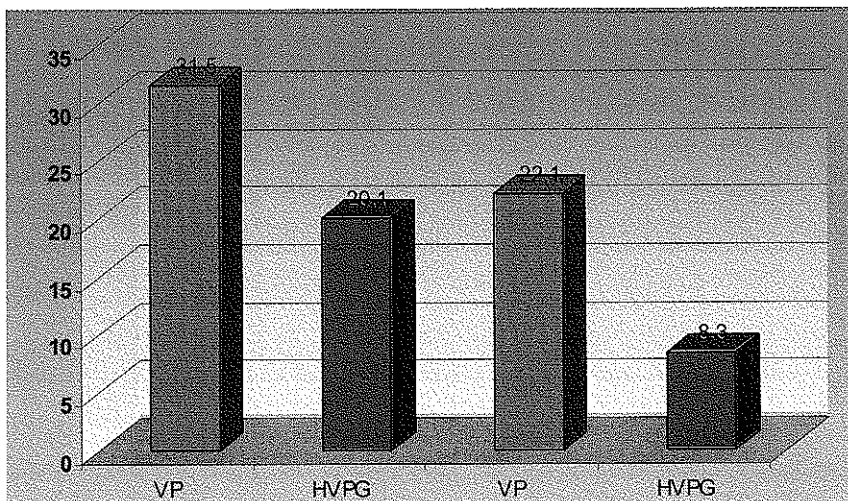
Graf 1
Etiologie jaterní cirhózy



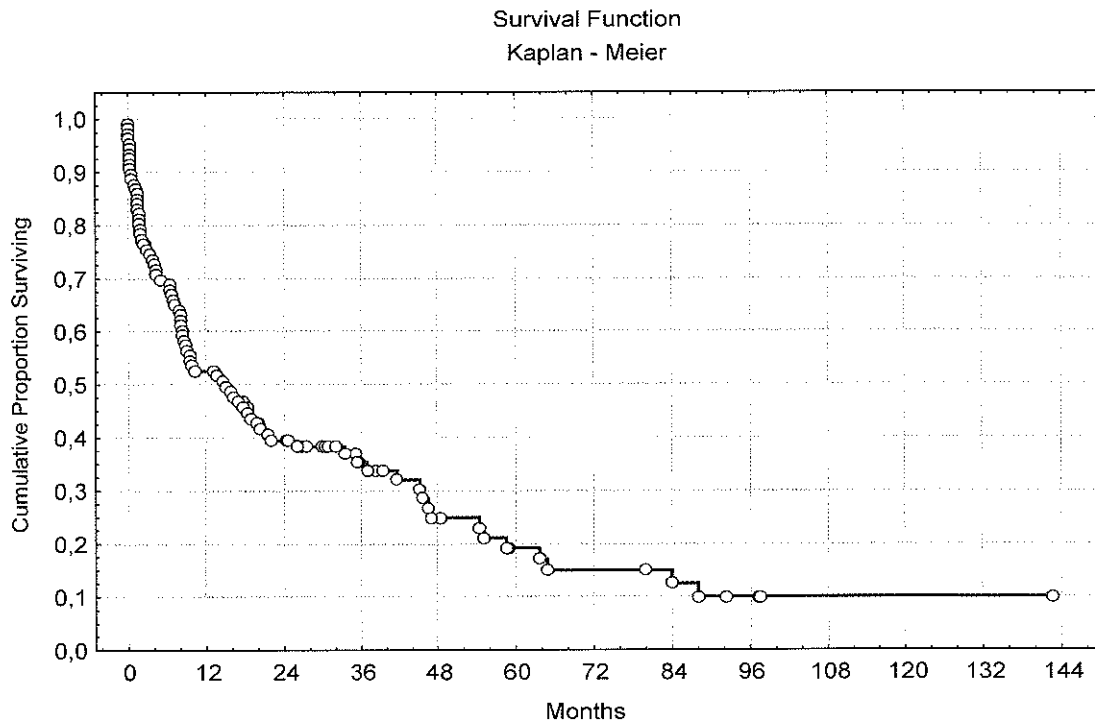
Graf 2
Rozdělení nemocných dle Childovy Pughovy klasifikace



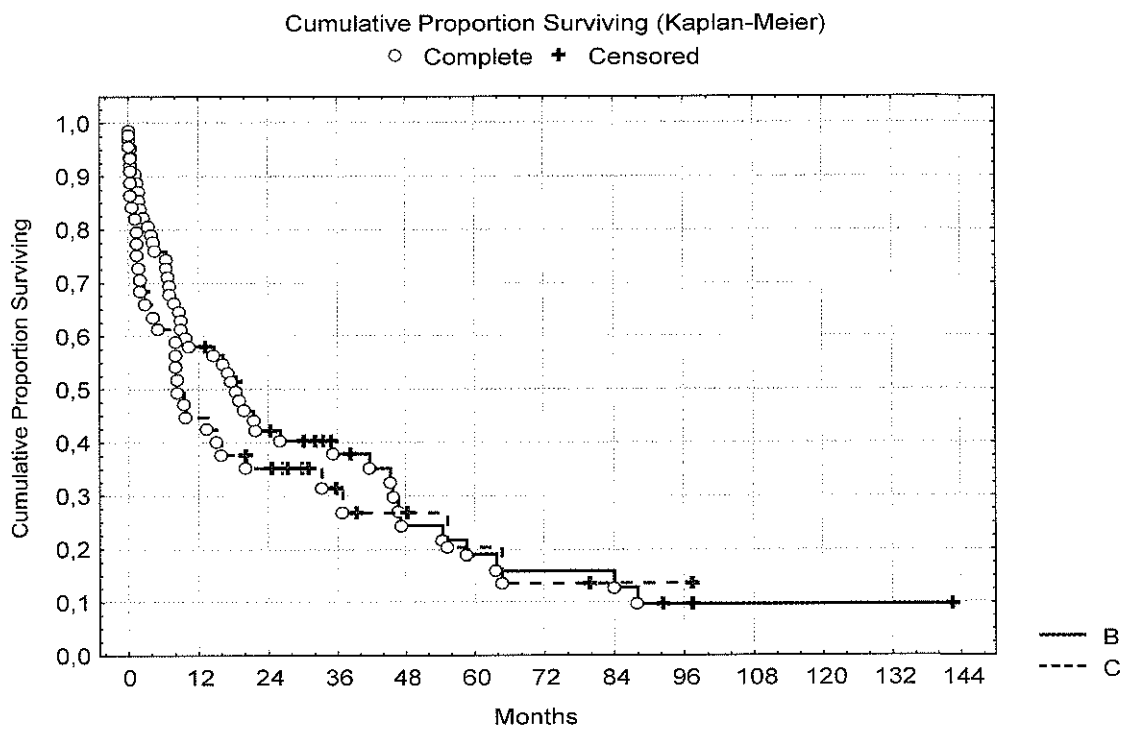
graf 3
Hodnoty portálního tlaku a portosystemového gradientu (HVPG) před a po výkonu



Graf 4
Přežívání nemocných n = 110



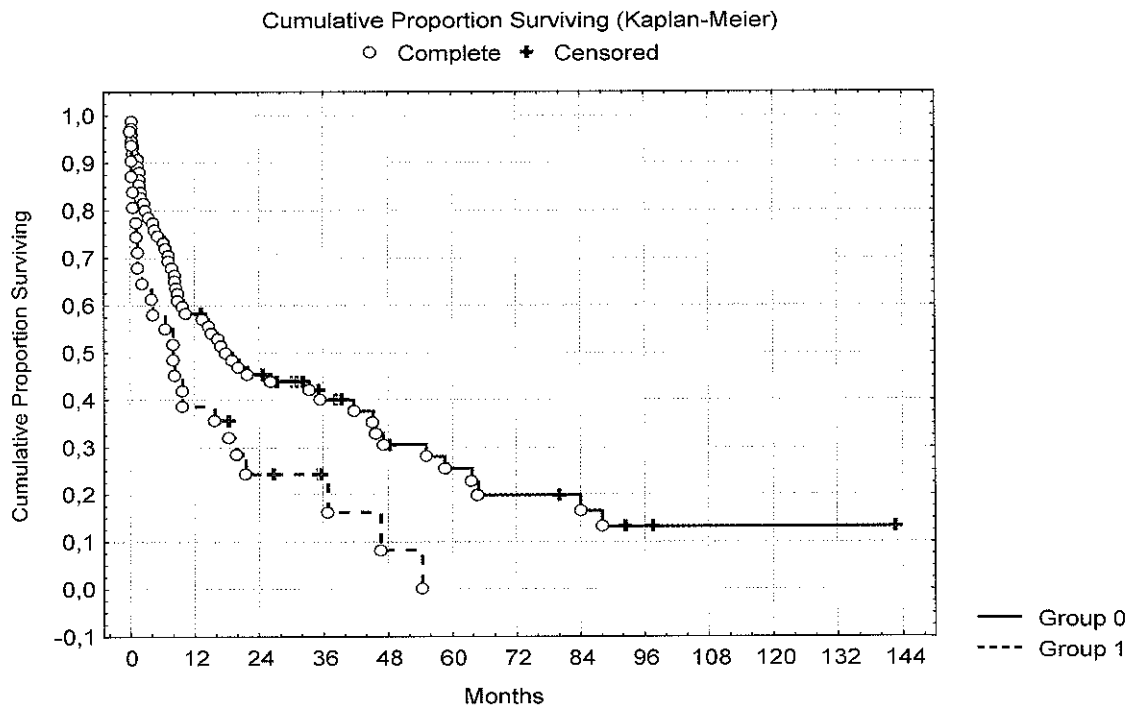
Graf 5
Přežívání nemocných vzhledem k Childově Pughově klasifikaci



p = NS

Graf 6

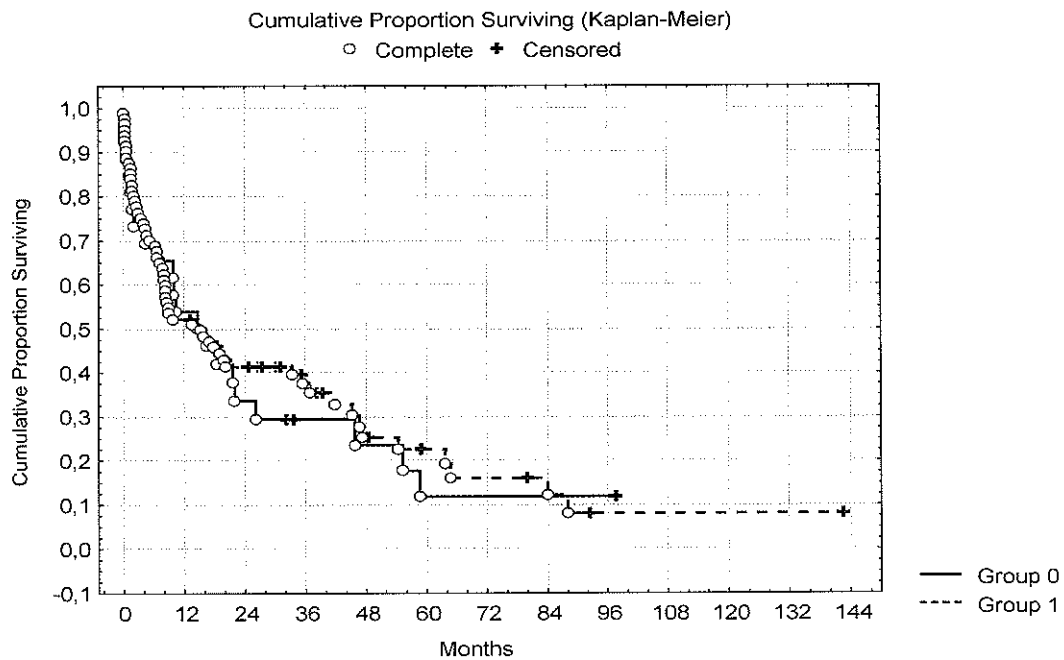
Přežívání nemocných vzhledem k věku



0 – nemocní 60 let a mladší 1- nemocní nad 60 let
Log – Rank test $p = 0,018$ Cox - F test $p = 0,022$

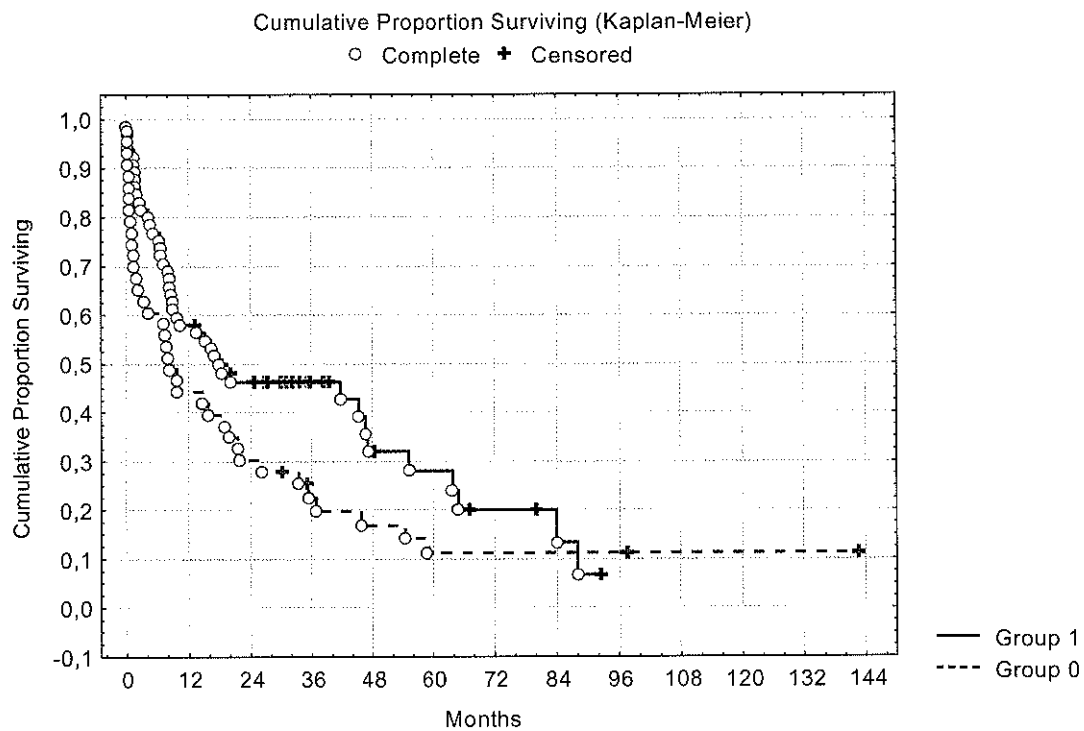
Graf 7

Přežívání nemocných vzhledem k pohlaví



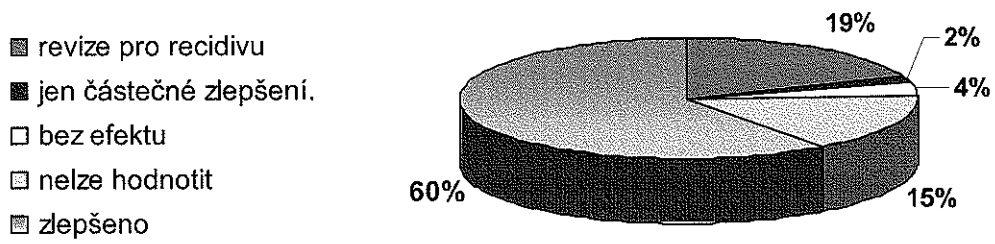
1 - muži 0 – ženy
 $p = NS$

Graf 8
Přežívání nemocných vzhledem k etiologii jaterního onemocnění

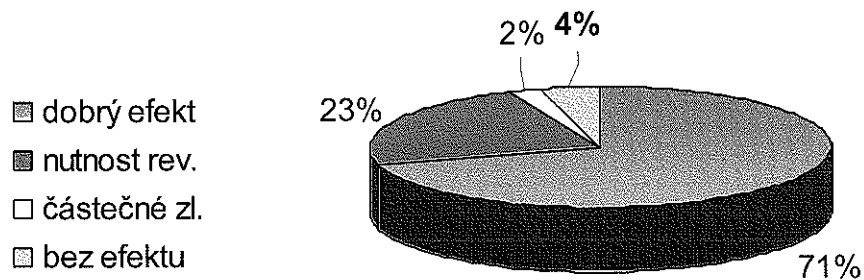


1 - nemocní s alkoholickou etiologií jaterní cirhózy 2 - ostatní nemocní
Log - Rank test $p = 0,065$ Cox - F test $p = 0,0049$ Gehans - Wilcox. Test $p = 0,029$

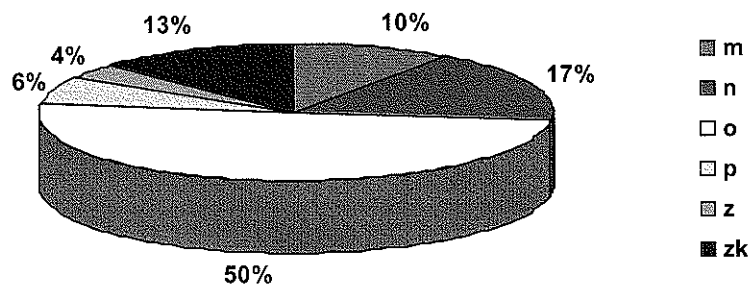
Graf 9
Efekt zavedení TIPS na ascites n = 110



Graf 10
Efekt zavedení TIPS na ascites n = 93

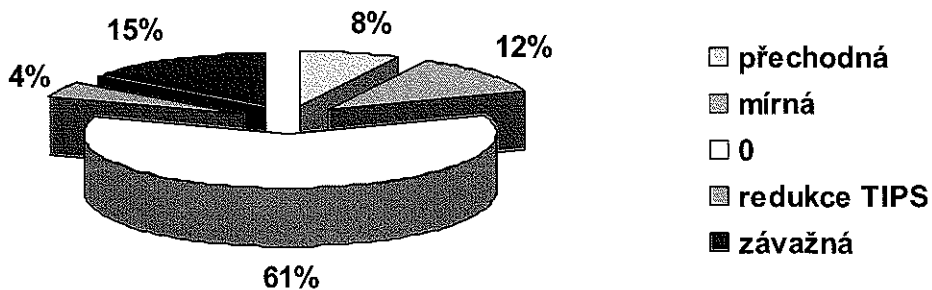


Graf 11
Rozvoj jaterní encefalopatie po zavedení TIPS n = 110



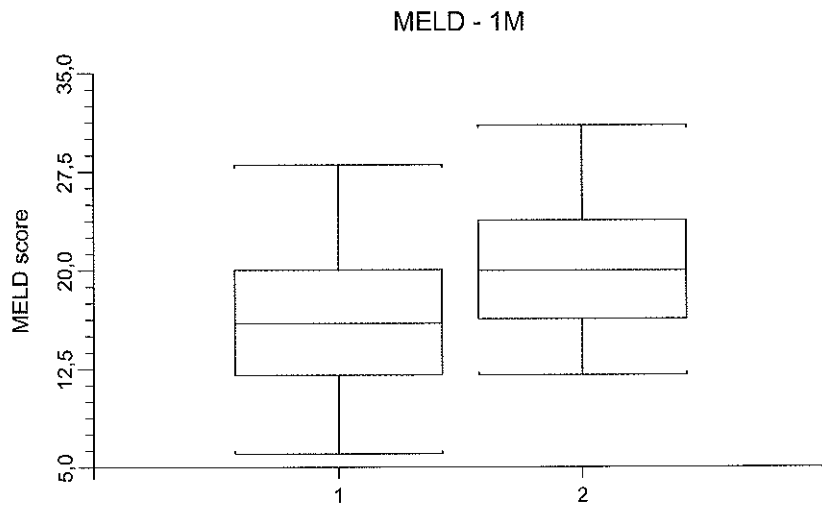
Hodnocení encefalopatie n – nelze hodnotit m – mírná o – žádná p – přechodná
z – závažná, provedena redukce zkratu zk – závažná, řešeno konzervativně

Graf 12
Rozvoj jaterní encefalopatie po zavedení TIPS n = 91



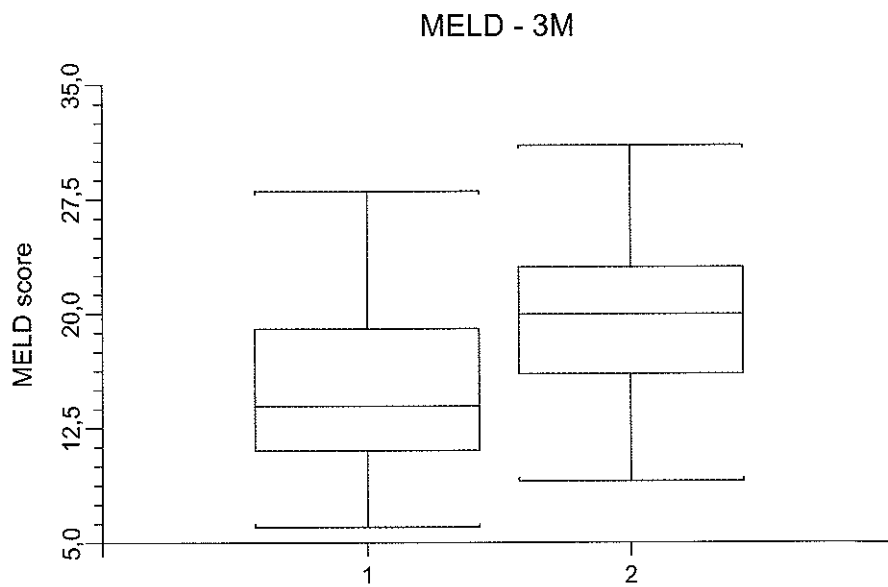
Graf 13

MELD skóre nemocných prežívajících jeden měsíc a zemřelých do jednoho měsíce



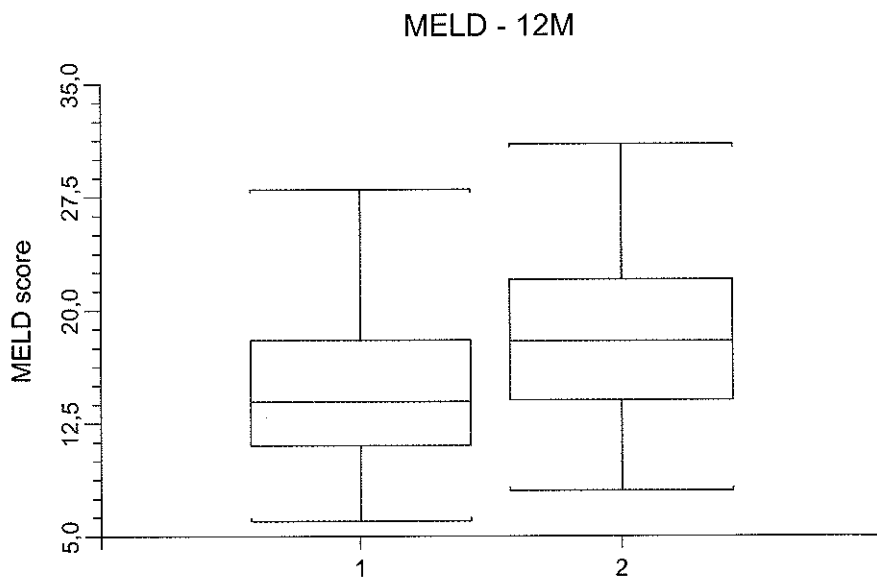
Graf 14

MELD skóre nemocných prežívajících tři měsíce a zemřelých do tří měsíců



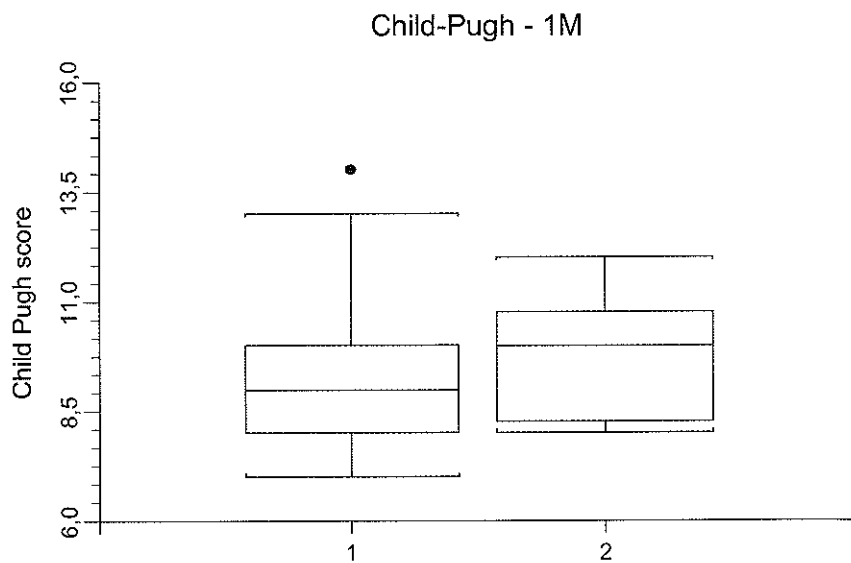
Graf 15

MELD skóre nemocných prežívajících dvanáct měsíců a zemřelých do dvanácti měsíců



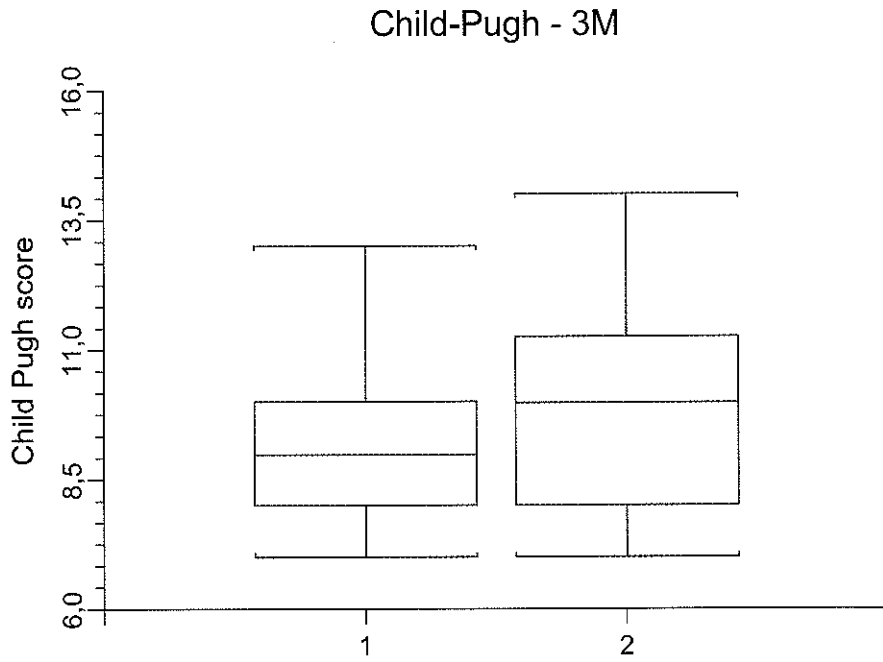
Graf 16

Ch-P skóre nemocných prežívajících jeden měsíc a zemřelých do jednoho měsíce



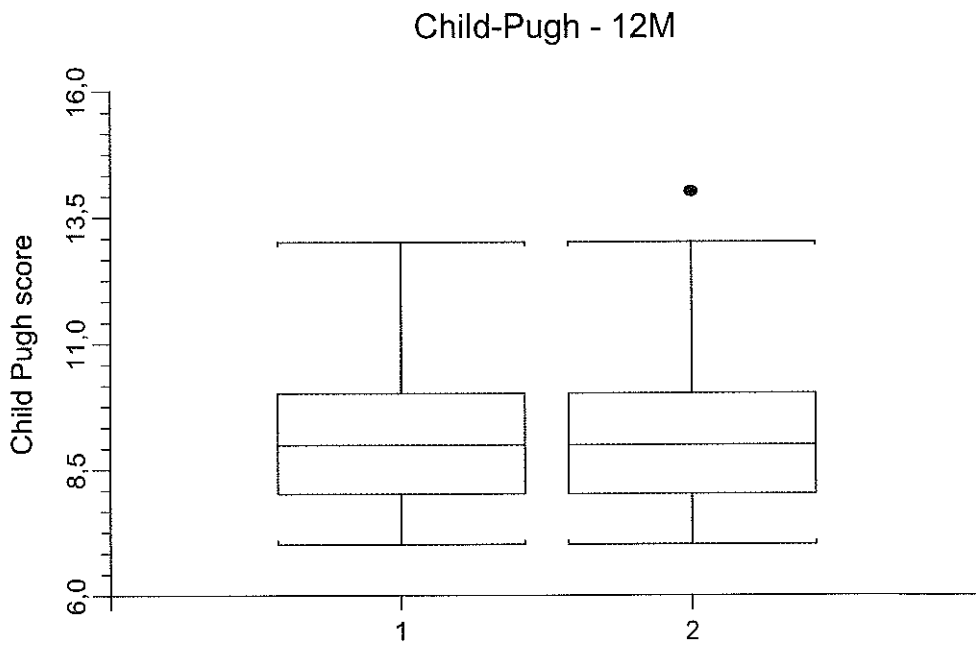
Graf 17

Ch-P skóre nemocných prežívajících tři měsíce a zemřelých do tří měsíců



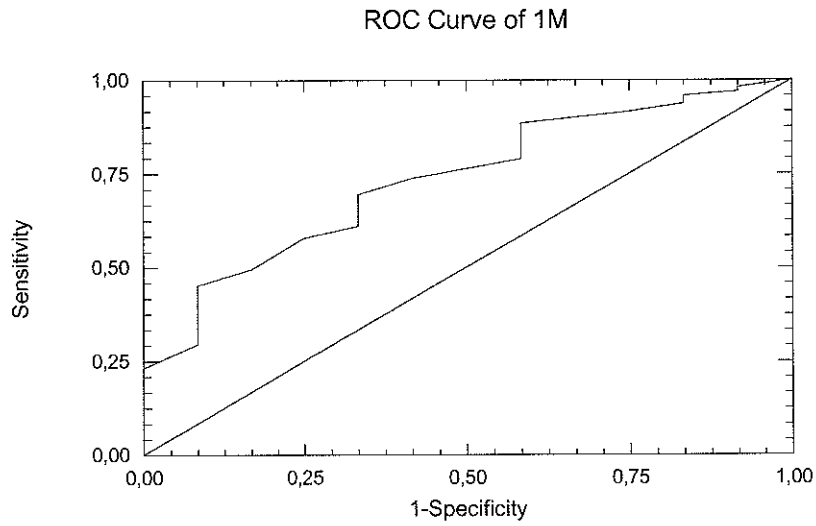
Graf 18

Ch-P skóre nemocných prežívajících dvanáct měsíců a zemřelých do dvanácti měsíců



Graf 19

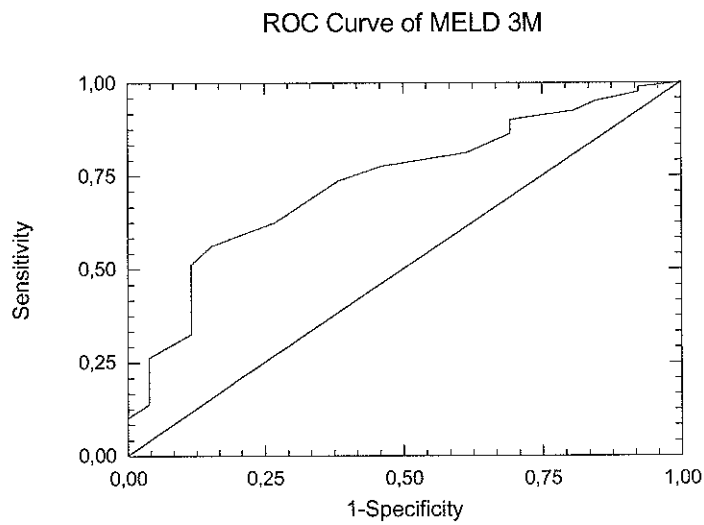
ROC analýza MELD pro jeden měsíc



AUC – 0,73

Graf 20

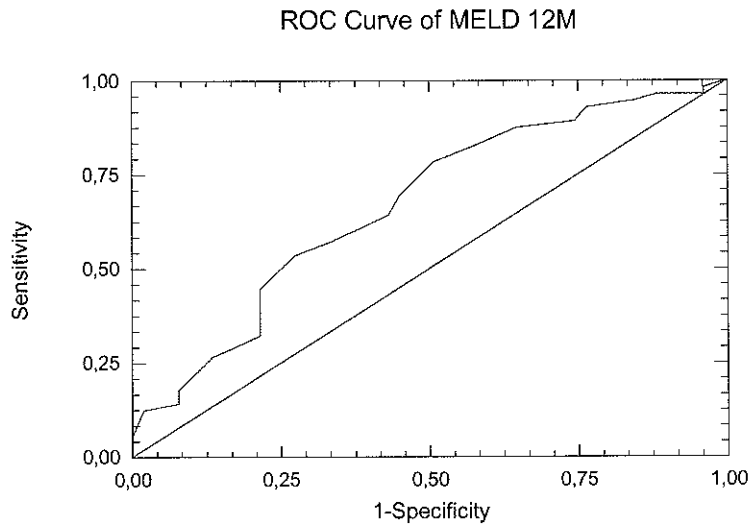
ROC analýza MELD pro tři měsíce



AUC – 0,73

Graf 21

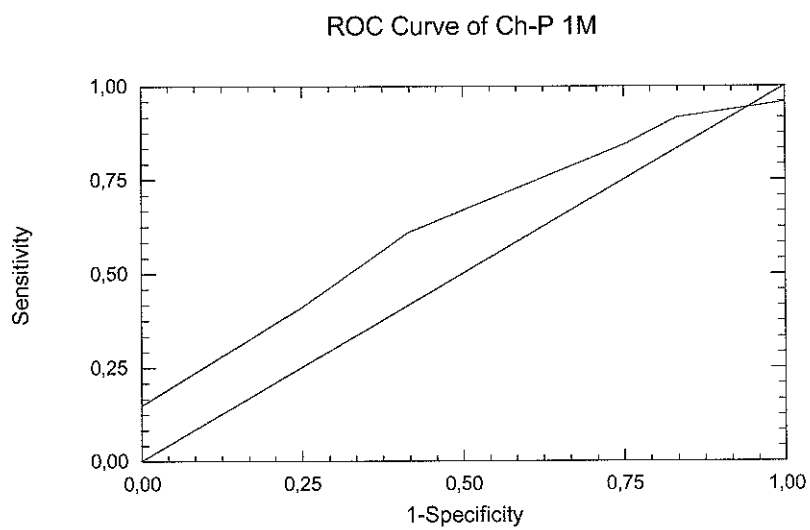
ROC analýza MELD pro dvanáct měsíců



AUC – 0,66

Graf 22

ROC analýza Ch-P jeden měsíc

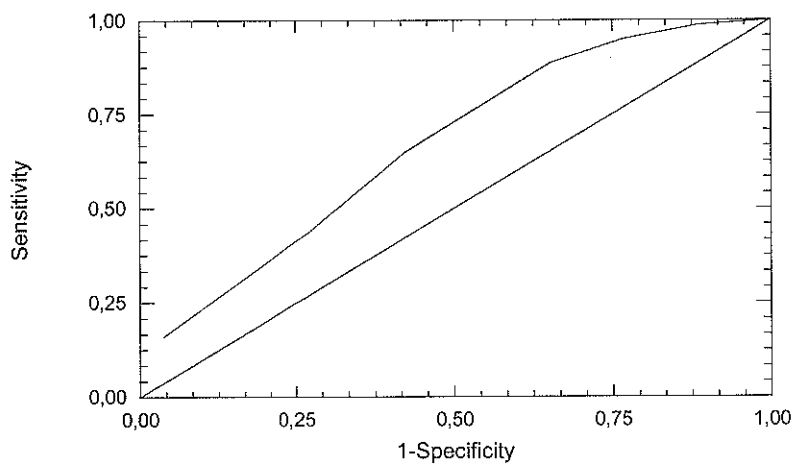


AUC – 0,62

Graf 23

ROC analýza Ch-P pro tři měsíce

ROC Curve of Ch-P 3M

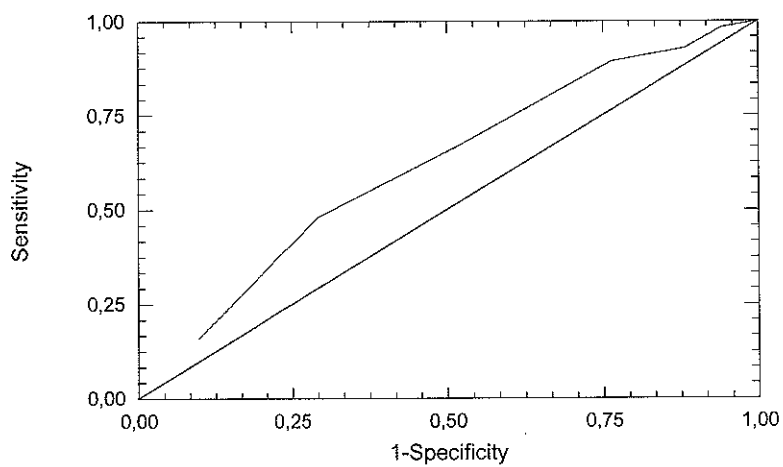


AUC - 0,67

Graf 24

ROC analýza Ch-P pro dvanáct měsíců

ROC Curve of Ch-P 12M



AUC - 0,61

Tabulka 7

Cox Regression Report

Independent Variable	Regression Coefficient (B)	Standard Error of B	Risk Ratio Exp(B)	Mean	Wald Z-Value	Prob Level	Pseudo R2
B1 Alb	-0.083991	0.047582	0.9194	30.6276	-1.7652	0.0775	0.0574
B2 ALT	0.221120	0.126663	1.2475	0.8262	1.7457	0.0809	0.0562
B3 Bilirubin	0.015446	0.007581	1.0156	41.2658	2.0373	0.0416	0.0751
B4 Ch_P	-0.262445	0.228947	0.7692	9.2405	-1.1463	0.2517	0.0251
B5 (encefal +)	0.902795	0.468421	2.4665	0.1519	1.9273	0.0539	0.0677
B6 kreatinin	0.006083	0.001686	1.0061	139.9494	3.6068	0.0003	0.2028
B7 (pohl=F)	0.786239	0.347557	2.1951	0.2658	2.2622	0.0237	0.0910
B8 Trombocyty	-0.003493	0.001732	0.9965	186.6076	-2.0174	0.0437	0.0737
B9 Inbil	-0.419762	0.391482	0.6572	3.4694	-1.0722	0.2836	0.0220

Confidence Limits Section

Independent Variable	Regression Coefficient (B)	Lower 95.0% Confidence Limit of B	Upper 95.0% Confidence Limit of B	Risk Ratio Exp(B)	Lower 95.0% C.L. of Exp(B)	Upper 95.0% C.L. of Exp(B)
B1 Alb	-0.083991	-0.177251	0.009269	0.9194	0.8376	1.0093
B2 ALT	0.221120	-0.027135	0.469375	1.2475	0.9732	1.5990
B3 Bilirubin	0.015446	0.000586	0.030305	1.0156	1.0006	1.0308
B4 Ch_P	-0.262445	-0.711172	0.186282	0.7692	0.4911	1.2048
B5 (encefal=2)	0.902795	-0.015293	1.820882	2.4665	0.9848	6.1773
B6 kreatinin	0.006083	0.002777	0.009388	1.0061	1.0028	1.0094
B7 (pohl=0)	0.786239	0.105040	1.467438	2.1951	1.1108	4.3381
B8 Trombocyty	-0.003493	-0.006887	-0.000099	0.9965	0.9931	0.9999
B9 Inbil	-0.419762	-1.187052	0.347527	0.6572	0.3051	1.4156

Cox Regression Report

Independent Variable	Regression Coefficient (B)	Standard Error of B	Risk Ratio Exp(B)	Mean	Wald Z-Value	Prob Level	Pseudo R2
B1 Inbil	0.603237	0.201511	1.8280	3.5167	2.9936	0.0028	0.1065
B2 lnINR	-1.222834	0.656294	0.2944	0.3526	-1.8632	0.0624	0.0441
B3 lnkreat	1.030543	0.247275	2.8026	4.8466	4.1676	0.0000	0.1877

Confidence Limits Section

Independent Variable	Regression Coefficient (B)	Lower 95.0% Confidence Limit of B	Upper 95.0% Confidence Limit of B	Risk Ratio Exp(B)	Lower 95.0% C.L. of Exp(B)	Upper 95.0% C.L. of Exp(B)
B1 Inbil	0.603237	0.208282	0.998192	1.8280	1.2316	2.7134
B2 lnINR	-1.222834	-2.509146	0.063477	0.2944	0.0813	1.0655
B3 lnkreat	1.030543	0.545892	1.515194	2.8026	1.7261	4.5503

Tabulka 7 - pokračování

Cox Regression Report

Regression Coefficients Section

Independent Variable	Regression		Risk		Wald Z-Value	Prob Level	Pseudo R2
	Coefficient (B)	Standard Error of B	Ratio Exp(B)	Mean			
B1 Alb	-0.047121	0.024798	0.9540	30.4969	-1.9002	0.0574	0.0470
B2 Bilirubin	0.008532	0.003496	1.0086	43.1923	2.4406	0.0147	0.0753
B3 (encefal=2)	0.214108	0.352291	1.2388	0.1442	0.6078	0.5433	0.0050
B4 INR	-0.285232	0.358553	0.7518	1.4838	-0.7955	0.4263	0.0086

Confidence Limits Section

Independent Variable	Regression Coefficient (B)	Lower 95.0% Confidence Limit of B	Upper 95.0% Confidence Limit of B	Risk Ratio Exp(B)	Lower 95.0% C.L. of Exp(B)	Upper 95.0% C.L. of Exp(B)
		B1 Alb	-0.047121	-0.095724	0.001482	0.9540
B2 Bilirubin	0.008532	0.001680	0.015383	1.0086	1.0017	1.0155
B3 (encefal=2)	0.214108	-0.476370	0.904586	1.2388	0.6210	2.4709
B4 INR	-0.285232	-0.987984	0.417519	0.7518	0.3723	1.5182

Tabulka 8

Hodnoty MELD skóre v jednotlivých podskupinách s výsledky statistického hodnocení

MELD	nad 1M	do 1M	nad 3M	do 3M	nad 12M	do 12 M
průměr	16	21	15	20	15	18
min	6	12	6	9	6	8
max	28	31	28	31	28	31
ROC(AUC)	0,73		0,73		0,66	
T test	0,0119		0,0004		0,0025	

Uspokojivá prediktivní síla MELD skóre k určení rizika úmrtí do jednoho a třech měsíců, již neuspokojivá hodnota do dvanácti měsíců - při hodnocení ROC.

Tabulka 9

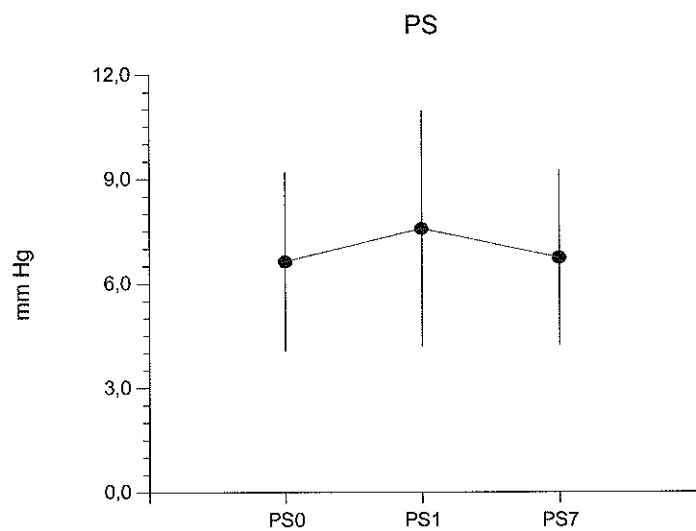
Hodnoty Childova-Pughova skóre v jednotlivých podskupinách s výsledky statistického hodnocení

ChP	nad 1M	do 1M	nad 3M	do 3M	nad 12M	do 12 M
průměr	9	10	9	10	9	10
min	7	8	7	7	7	7
max	14	12	13	14	13	14
ROC(AUC)	0,62		0,67		0,61	
T test	0,1789		0,0103		0,0381	

Neuspokojivá prediktivní síla Ch.P. skóre k určení rizika úmrtí do jednoho, třech i dvanácti měsíců - při hodnocení ROC.

Graf 25

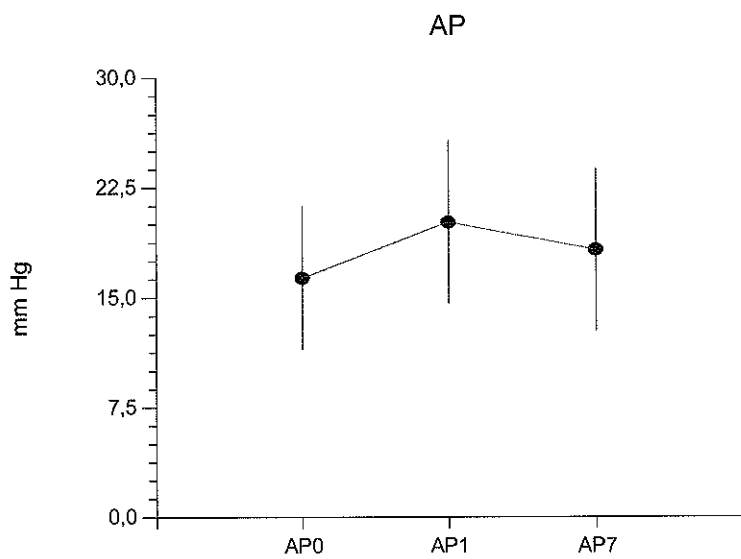
Hodnoty tlaků v pravé síni



NS

Graf 26

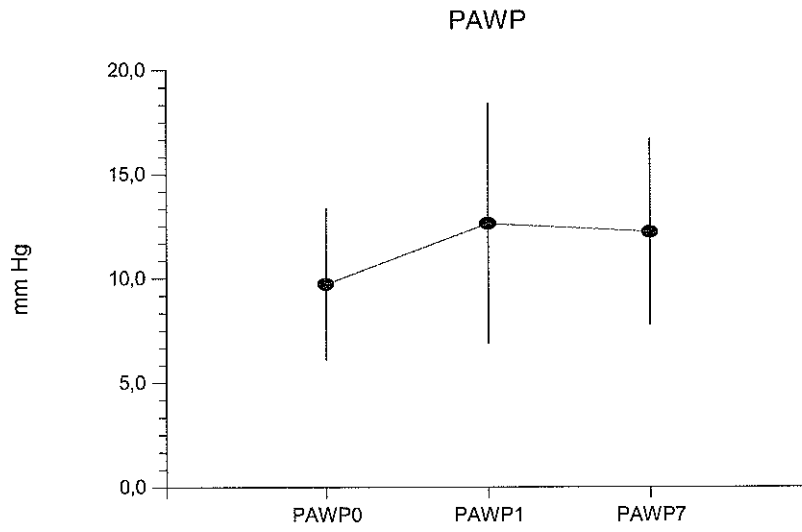
Hodnoty tlaků v plicní tepně



AP0 vs. AP1 $p < 0.05$ AP0 vs. AP7 $p = NS$

Graf 27

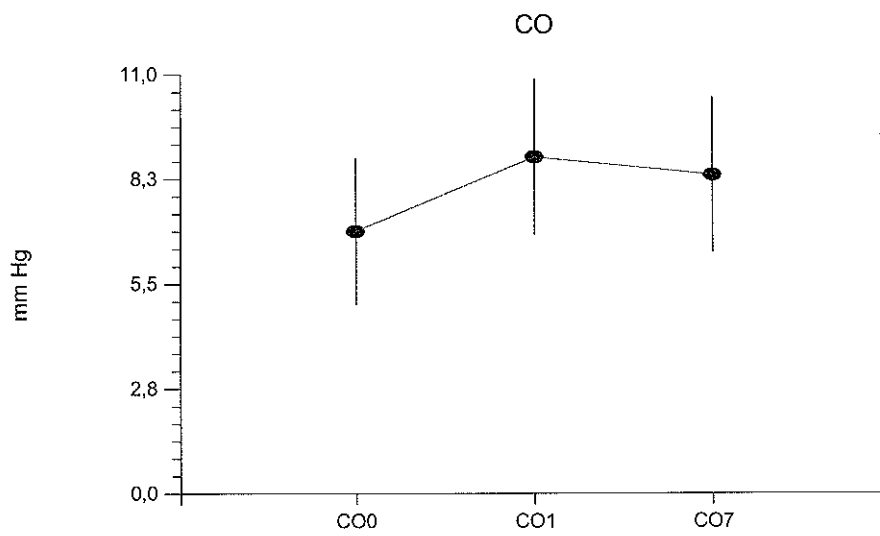
Hodnoty tlaků v zaklínění



PAWP0 vs. PAWP1 $p < 0.05$ PAWP0 vs. PAWP7 $p < 0.05$

Graf 28

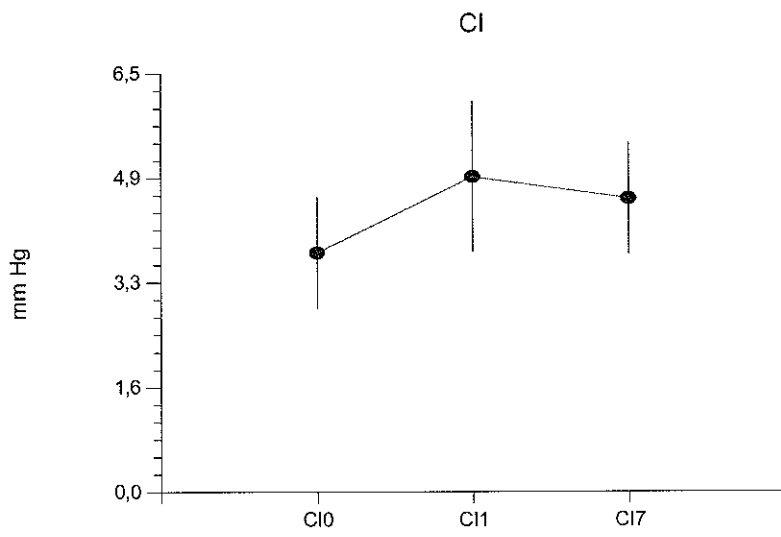
Hodnoty minutového srdečního výdeje



CO0 vs. CO1 $p < 0.05$ CO0 vs. CO7 $p < 0.05$

Graf 29

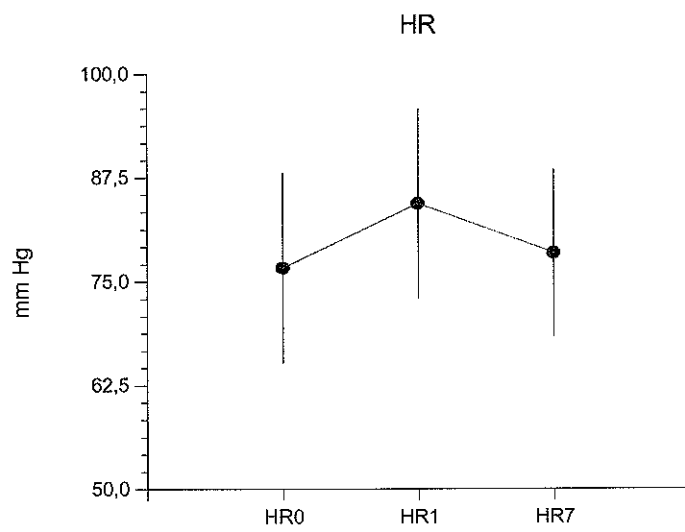
Hodnoty srdečního indexu



CI0 vs. CI1 $p < 0.05$ CI0 vs. CI7 $p < 0.05$

Graf 30

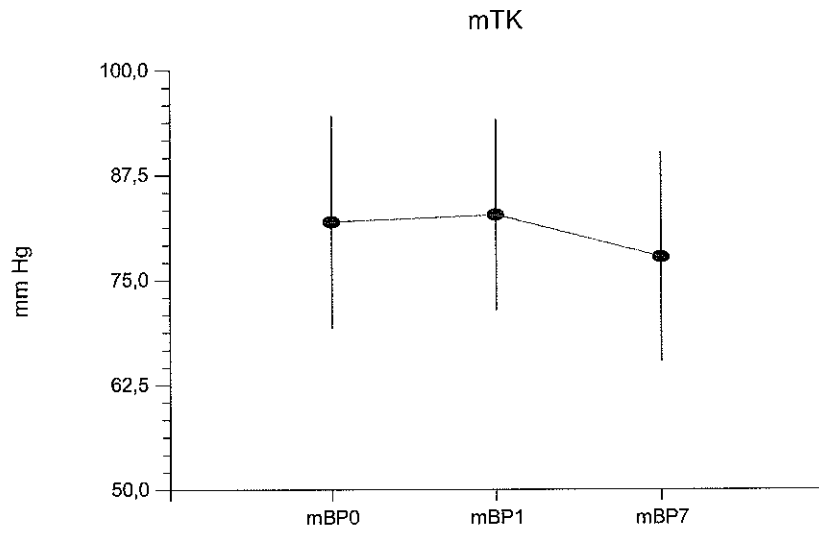
Hodnoty tepové frekvence



HR0 vs. HR1 $p < 0.05$ HR0 vs. HR7 $p = NS$

Graf 31

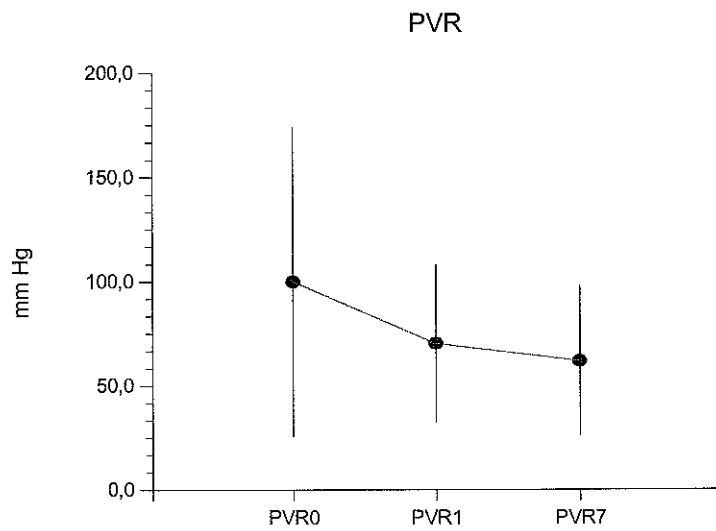
Hodnoty středního arteriálního krevního tlaku



NS

Graf 32

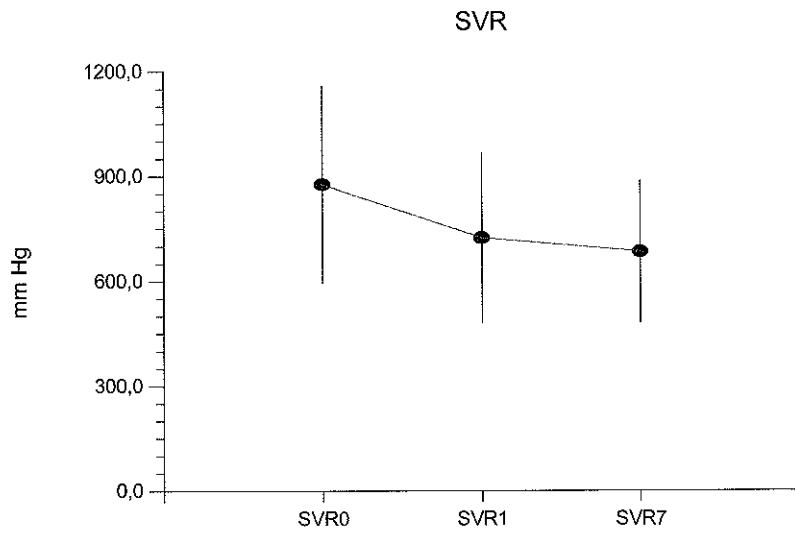
Hodnoty plicní vaskulární rezistence



PVR0 vs. PVR1 $p < 0.05$ PVR0 vs. PVR7 $p < 0.05$

Graf 33

Hodnoty systémové vaskulární rezistence



SVR0 vs. SVR1 $p < 0.05$ SVR0 vs. SVR7 $p < 0.05$

Tabulka 10

Název	Zkratka (mezin.)	Jednotky	Výpočet	Norma
tepová frekvence	TF (HR)	puls/min	-	60 - 90
krevní tlak	TK (BP)	Torr	-	120 / 80
tlak v pravé síni, centrální žilní tlak	PS,CŽT (RAP,CVP)	Torr	-	2 - 8
tlak v pravé komoře	PK (RVP)	Torr	-	20-25 / 2-8
tlak v plicnici	AP (PAP)	Torr	-	20-25 / 8-12
střední tlak v plicnici	SAP	Torr	-	9 - 16
tlak v zaklínění v plicnici	ZTAP (PCWP)	Torr	-	8 - 12
minutový srdeční výdej	MV (CO)	l/min	-	4,5 - 5,5
srdeční index	SI (CI)	l*min ⁻¹ *m ⁻²	CO/BSA	2,5 - 3,5
tepový objem	TO (SV)	ml	CO/TF	> 70
systémová cévní rezistence	SCR (SVR)	dyn*s*cm ⁻⁵	80*(sTK-PS)/CO	800 - 1600
plicní cévní rezistence	PCR (PVR)	dyn*s*cm ⁻⁵	80*(sPA-WP)/CO	80 - 160

BSA (Body surface area) = hmotnost (v kg) * výška (v cm) * 0,007174

střední tlaky výpočtem - k diastolické hodnotě přičítáme 1/3 systolicko-diastolického rozdílu

Tabulka 11

Výsledky hemodynamických měření, celý soubor n = 19

Prům±sd	PS	AP	APWP	CO	CI	PVR	SVR	HR	TK
0	7±2,6	16±4,9	10±3,6	6,9±1,9	4±0,9	100±70	878±282	77±11	82±13
24 hodin	8±3,4	20±5,6	13±5,8	8,8±2,0	5±1,2	70±36	724±242	84±11	83±11
7.den	7±2,5	18±5,5	12±4,5	8,3±2,0	5±0,9	62±36	684±204	78±10	78±12

Tabulka 12

Nemocní indikovaní pro refrakterní ascites n = 11

Prům±sd	PS	AP	APWP	CO	CI	PVR	SVR	HR	TK
0	7±2,6	18±4,8	10±3,3	6,9±2,2	3,7±1,0	123±83	804±247	77±11	82±13
24 hodin	8±3,7	21 ± 6,1	13±6,7	8,8±2,5	4,7±1,1	81±41	694±267	84±11	83±11
7.den	7±3,0	19±6,9	13±5,6	8,2±2,2	4,5±0,9	66±42	620±162	78±9	78±9


Tabulka 13

Nemocní indikovaní elektivně pro recidivující krvácení z jícnových varixů n = 8

Prům±sd	PS	AP	APWP	CO	CI	PVR	SVR	HR	TK
0	6±2,5	14±4,3	9±4,2	6,9±2,6	3,7±0,6	70±41	996±296	72±11	88±9
24 hodin	7±3,0	19 ± 4,6	13±4,6	8,8±1,4	5,1±1,3	54±23	794±216	82±12	87±11
7.den	6±1,5	17±1,7	11±1,7	8,5±1,9	4,6±0,8	54±18	789±242	76±11	84±15

Významný vzestup (p < 0.05)

Významný pokles (p < 0.05)

 Významný vzestup nebo pokles jen v jednostranném testu

Seznam použitých zkratk

HCC	hepatocelulární karcinom
CMP	cévní mozková příhoda
ALD	alcoholic liver disease
LVP	large volume paracentesis (velkoobjemové paracentézy)
SE	standard error
SD	standard deviation
TGF	transforming growth factor
EDP	edotelial derived factor
PDGF	platelete derived growth factor
ET	endotelin
ILGF	insulin like growth factor
IL	interleukin
TIPS	transjugulární intrahepatální portosystémová spojka
AP	arteria pulmonalis
APWP	zaklíněný tlak v plicní tepně (arteria pulmonalis wedged pressure)
PS či RA	pravá síň (right atrium)
CO	srdeční výdej (cardiac output)
CI	srdeční index (cardiac index)
SVR	systémová cévní rezistence (systemic vascular resistance)
PVR	plicní cévní rezistence (pulmonary vascular resistance)
MELD	Model for End stage Liver Disease
HPS	HepatoPulmonary syndrome
PPH	PortoPulmonary hypertension
RA	refrakterní ascites
HRS	hepatorenální syndrom