

Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové
Katedra vnitřního lékařství



MUDr. Tomáš Fejfar

Transjugulární intrahepatální portosystémová spojka v terapii refrakterního ascitu

Autoreferát disertační práce

Studijní obor: Vnitřní lékařství

Hradec Králové, 2006

Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové
Katedra vnitřního lékařství

MUDr. Tomáš Fejfar

**Transjugulární intrahepatální portosystémová spojka v terapii
refrakterního ascitu**

Autoreferát disertační práce

Studijní obor: Vnitřní lékařství

Hradec Králové, 2006

Disertační práce byla vypracována v rámci kombinované formy postgraduálního studia na katedře vnitřního lékařství Lékařské fakulty v Hradci králové, Univerzity Karlovy v Praze

- Uchazeč : MUDr. Tomáš Fejfar
II. interní klinika
Fakulní nemocnice Hradec Králové
- Školitel : prof. MUDr. Petr Hůlek, CSc.
Katedra vnitřního lékařství
Lékařská fakulta v Hradci Králové
Univerzita Karlova v Praze
- Oponenti : doc.MUDr. Jan Lata, CSc.
Interní gastroenterologická klinika
Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice Brno,
Masarykova univerzita v Brně
- doc.MUDr.Radan Brůha, CSc.
IV. interní klinika VFN
I. lékařská fakulta, Praha
Univerzita Karlova v Praze

Stanovisko k disertaci vypracovala katedra vnitřního lékařství, Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy v Praze

S disertační prací je možno se seznámit na děkanátu Lékařské fakulty UK v Hradci Králové, Šimkova 870, 500 38 Hradec Králové

prof.MUDr.Jan Bureš, CSc.
Předseda oborové rady pro vnitřní lékařství
Lékařská fakulta v Hradci Králové
Univerzita Karlova v Praze

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	transformig 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 presure)
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	plícní cévní rezistence (pulmonary vascular resistance)
MELD	Model for End stage Liver Disease
HPS	hepatopulmonální syndrom
PPH	portopulmonální hypertenze
RA	refrakterní ascites
HRS	hepatorenální syndrom

Obsah	
Úvod	5
Přehled problematiky	5
Cíle disertační práce	11
Materiál a metodika	12
Výsledky	12
Diskuze	19
Závěry disertační práce	27
Poděkování	28
Literatura	29
Seznam publikací a přednášek	33
Souhrn	42
Summary	43

Úvod

Transjugulární intrahepatální protosystémová spojka jako side to side portosystémová spojka indikovaná užívaná v terapii symptomatické portální hypertenze od roku 1988 je v České republice jako metoda zavedena od roku 1992. Prvním pracovištěm u nás, v němž ji bylo užito, byla Fakultní nemocnice v Hradci Králové. Hradecké pracoviště tedy poskytuje díky velkému zkušenostem s touto metodou užitou do současnosti v terapii více jak šesti set nemocných ty nejlepší možnosti. Tato práce pojednává o možnostech a limitacích léčby nemocných s refrakterním ascitem pomocí transjugulární intrahepatální portosystémové spojky. Retrospektivně hodnotí poměrně obsáhlý soubor léčených nemocných. V pododdílech se zabývá možnou predikcí dalšího osudu pacientů. Hlavní důraz je kladen na porovnání běžně užívaných skórovacích systémů (Childovy-Pughovy klasifikace, MELD skóre), vyhodnocení běžných laboratorních a anamnestických dat a parametrů systémové a plicní cirkulace získaných invazivním měřením.

Přehled problematiky

Nemocní s jaterní cirhózou jako konečným stádiem různých jaterních chorob jsou spolu s dysfunkcí vlastního orgánu ohroženi i komplikacemi plynoucími z asociované portální hypertenze. V případě jaterní léze dochází ke zhoršení průtoku krve játry, jak na podkladě pasivní rezistence, která je dána vlastní přestavbou jaterního parenchymu s histologickým nálezem jaterní fibrózy, nebo již cirhózy. Zejména v počátečních stádiích jaterního onemocnění ale velkou roli hraje i takzvaná rezistence aktivní, daná kontraktilitou hvězdícovitých buněk. V klidovém stádiu se tyto retinol střádající buňky nalézají v Disseho prostoru, v případě patologického inzultu však působením humorálních působků (zejména z trombocytů a endotelu) dochází k jejich transformaci na myofibroblasty, které jsou nadány kontraktilní schopností a současně produkují hlavní složky extracelulární matrix, což má za následek vzestup cévní rezistence a spolu s hyperplazií vlastních poškozených hepatocytů přestavbu jaterního parenchymu (19). Ve snaze o zachování jaterní perfúze pak dochází k rozvoji kompenzačních mechanismů s arteriální splanchnickou vasodilací, aktivací RAAS, sympatického nervového systému a tím stoupá tlak v portálním řečišti. Stoupá minutový srdeční výdej, klesá periferní vaskulární rezistence, v plicním řečišti rezistence klesá, nebo může i stoupat (dáno poměrem NO a endotelinu 1). Myokard nemocného je více

zatěžován. V úvodu je to jistě kompenzace pro organismus výhodná, ale záhy však mohou vznikat komplikace, které souvisí s takto zvýšeným tlakem. Nemocní jsou zejména ohroženi krvácením z formujících se jícnových či žaludečních varixů, které vznikají dilatací preexistujících podslizničních portosystémových spojek. Tyto spojky však mohou vznikat prakticky kdekoli v oblasti gastrointestinálního traktu, i když méně často jsou komplikovány závažným krvácením. Ataka krvácení z portosystémové spojky je stále závažnou, život ohrožující komplikací a i při dostupné endoskopické a farmakologické terapii má vysokou mortalitu. Ne vždy se podaří ataku krvácení zvládnout a též recidiva krvácení je častá (20).

Druhou závažnou komplikací je rozvoj ascitu, který vzniká zjednodušeně řečeno působením zvýšeného intravaskulárního tlaku ve splanchinickém řečišti a snížením onkotického tlaku v cévách na podkladě porušené proteosyntetické funkce jater. Detailněji je tento proces velice složitý a opět se na něm významně podílí aktivovaný RAAS, sympatický nervový systém, a řada dalších patologicky zvýšených či snížených humorálních působků. Vznikem ascitu se zabývá řada teorií (19,38). Nemocný s ascitem je vedle útlakového syndromu ohrožen zejména rozvojem spontánní bakteriální peritonitidy, která má vysokou mortalitu a vyžaduje intenzivní léčbu (25). V případě rozvoje refrakterity ascitu k diuretické terapii, což se týká asi 5% všech nemocných je prognóza těchto nemocných nedobrá a šest měsíců přežívá jen 50% pacientů. Hrozí též progresse do hepatorenálního selhávání, kdy se k jaternímu onemocnění přidružuje i funkční postižení renální. Tento stav je velice závažný a zejména u rychle progredujícího I. typu HRS je prognóza nemocného bez časně transplantace nedobrá.

Méně častou komplikací je i cirhotický hydrothorax, hepatopulmonální syndrom a portopulmonální hypertenze (23).

Terapie komplikací portální hypertenze je u nemocných s krvácením postavena na endoskopické léčbě a farmakoterapii vasoaktivními látkami (somatostatin, terlipresin). V případě selhání léčby je nemocný indikován k provedení portosystémové spojky (7). Nemocní s ascitem spolu s restrikcí sodíku jsou léčeni diuretiky (zejména spironalaktomem). S rozvojem refrakterity ascitu na diuretika jako léčebná možnost zůstává opět provedení portosystémové spojky, či opakované velkoobjemové paracentézy s náhradou intravaskulárního volumu, nejlépe albuminem (17,25,26,27,39). Definitivním řešením jaterního onemocnění a jeho komplikací je v indikovaných případech ortotopická transplantace jater (OLTx).

TIPS

Transjugulární intrahepatální portosystémová spojka (TIPS) jako side to side portosystémová anastomóza zasahuje přímo do patofyziologického mechanismu tvorby ascitické tekutiny. Po vytvoření zkratu spolu s vlastní redukcí portosystémového gradientu dochází k supresi RAAS a aktivity sympatického nervového systému. V oběhu sice dochází k dalšímu poklesu periferní cévní rezistence, přechodně stoupají plnicí tlaky levého srdce a tlaky v plicní tepně (21,24), srdeční selhání po zavedení zkratu je však poměrně vzácné. Výhodou TIPS je v porovnání s chirurgicky prováděnou spojkou malá invazivita. Výkon se provádí v analgosedaci. Nejčastějším cévním přístupem pro výkon je pravá vnitřní jugulární žíla. Pomocí speciálního katetru je po předchozí vizualizaci portálního řečiště pomocí ultrazvuku a počítačové tomografie provedena nepřímá portografie. Následuje punkce, nejčastěji z oblasti pravé větve jaterní žíly, směrem na pravou větev žíly portální. Po verifikaci pozice portogramem je následně pomocí balonkového katetru v jaterním parenchymu vytvořen kanál spojující portální a systémové řečiště. Závěrečným krokem je zavedení stentu do takto vytvořeného kanálu. Výkon probíhá v režimu operačního sálu a vytvoření spojky trvá v průměru 60 minut (20).

TIPS indikace a kontraindikace

Nepochybnou indikací k zavedení TIPS je v současné době endoskopicky a farmakologicky nestavitelné 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 (20,3,13), 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, sepsy a chronická trombóza portální žíly.

TIPS v terapii refrakterního ascitu

Refrakterní ascites patří spolu s varikózním krvácením k hlavním indikacím TIPS a v mnoha prospektivních randomizovaných studiích je jeho příznivý efekt dobře dokladován (18,24,26,34,36). Na podkladě těchto prací bylo prokázáno, že TIPS je jistě lepší metodou pro dlouhodobou kontrolu refrakterního ascitu v porovnání s LVP, 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 poněkud rozporuplné, zejména práce Lebreca (24) výsledkově z rámce výše jmenovaných studií vybočuje.

Skórovací systémy v indikaci a kontraindikaci k výkonu

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 rizikovitosti nemocných je Childova Pughova klasifikace. Prvně bylo použití Childova skóre popsáno v roce 1964 (6) a následně modifikováno Pughem v r. 1973 (28). Původně sloužilo k určení míry rizika výkonu pro chirurgické výkony u nemocných s jaterním onemocněním (portokavální spoje). Od roku 1989, kdy byl prvně TIPS s pomocí potahovaného stentu prvně použit Dr. Richterem (30) k léčbě akutního varikózního krvácení, pak i pro pacienty podstupující TIPS (30,31).

Následně byl tento systém do zavedení MELD skóre (15,42,10) preferován i transplantační hepatologií. Nevýhodou skórování dle Childa a Puga 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 (29). Někdy je z tohoto 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 (3,11,33).

Výše uvedené nevýhody vedly k hledání nových systémů založených spíše jen na laboratorních hodnotách. V poslední době se nejvíce uplatňuje právě MELD skóre (Model for End stage Liver Disease), 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 (4) , Emory score (37) 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 (37,35). I toto skórování muselo projít svým vývojem (15,22) až do současné podoby, kdy se již nezohledňuje etiologie jaterní cirhózy a výpočet je postaven pouze na rychle dostupných laboratorních hodnotách. Vzorec k výpočtu je v současnosti dobře dostupný na několika internetových adresách (<http://www.mayoclinic.org>, či <http://www.optn.org>). Zadávání hodnot se většinou provádí v jednotkách běžných v anglosaských zemích. Výpočet je možno provést i dle následujícího vzorce - $MELD = 9,6 * \ln(\text{kreat mg/dl}) + 3,8 * \ln(\text{bil v mg/dl}) + 11,2 * \ln(\text{INR}) + 6,4$. Výsledek se zaokrouhluje na celá čísla a k přepočtu hodnot bilirubinu či kreatininu z $\mu\text{mol/l}$ 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 (13).

Toto skóre bylo následně prospektivně validizováno a porovnáváno zejména s Childovou Pughovou klasifikací v pracích Salerno (35) či Ferrala (14) , kteří prokázali lepší prediktivní váhu MELD skóre v porovnání s Childovou Pughovou klasifikací. Na rozdíl například od práce Angermayra (2), 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 Bavenu 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 specifická 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.

Cíle

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 přežívání 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. Třicetidenní, 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, viz tabulka.

(n = 110)

Etiologie	OH	Virové hep.	kryptogenní	PBC/PSC	Budd-Chiari	AIH
Počet	67	16	15	2	8	2
%	60	15	14	2	7	2

OH – alkoholická, AIH – autoimunitní hepatitida, PBC – primární biliární cirhóza, PSC – primární sklerozující cholangitida

Funkčně 41 % nemocných patřilo do skupiny C dle Childa a Pugh, ostatní pak do skupiny B. 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 rozdílů 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 byla provedena Coxova multivarianní analýza 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 %).

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 : 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. Druhý nemocný byl 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 této skupiny nemocných byl 58 let, funkčně všichni před výkonem patřili do skupiny B dle Childa a Puga. Průměrné MELD skóre bylo 15. Všichni čtyři tito nemocní v průběhu sledování zemřeli, s průměrnou dobou přežití 22,3 měsíce. V těchto ukazatelích se tito nemocní od celého souboru tedy 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 nejvážnější 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. U 91 hodnocených nemocných jsme výskyt jaterní encefalopatie pozorovali v následujícím rozsahu: 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%. Za dobu sledování pět nemocných podstoupilo ortotopickou transplantaci jater.

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). V multivariantsní 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 multivariantsní analýzy byly zařazeny i hodnoty Child Pugh a MELD skóre. Hodnoty byly následně opakovaně zpracovány Coxovou multivariantsní analýzou k hodnocení předpovědi mortality. Proces byl postupně opakován. Na závěr bylo vybráno celkem 9 ukazatelů přinášejících největší informaci o riziku úmrtí. 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. Multivariantsní analýza byla následně též provedena pro proměnné používané k výpočtu MELD skóre, kde opět největší přínos měla logaritmičká hodnota sérového kreatininu. Pro Childovo Pughovo skóre měly největší prediktivní přínos hodnoty sérového bilirubinu a albuminu.

Porovnání MELD s Childovým-Pughovým skóre

Dalším cílem ve zpracování dat bylo porovnání prediktivní hodnoty 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 přeživali (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>. 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. 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. 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).

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	

MELD – Model for End stage Liver Disease, M – měsíc

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

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	

ChP – Childova-Pughova klasifikace M – měsíc

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

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 etiologii 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 katétru byly měřeny následující parametry : tlak v pravé síni, tlak v arteria pulmonális a zaklíněný tlak v arteria pulmonális. 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 Marquette 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 jsou shrnuty v následujících tabulkách.

Výsledky hemodynamických měření , celý soubor n = 19

Prum±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

Nemocní indikovaní pro refrakterní ascites n = 11

Prum±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

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

Prum±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

Zvýrazněny hodnoty, u kterých došlo k významné změně ($p < 0.05$)

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 multivariátní 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 (16,34,36,32,24,20). 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 (19).

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 (16,34,36,32,24,20).

Přežívání našich nemocných v období jednoho roku 53,6% po výkonu odpovídá spíše práci Rössleho a Ochse (26) (roční přežívání 69%) než Lebreca (24) (v jednom a dvou letech přežívalo pouze 29% nemocných s TIPS) či Ginese (16) (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 (1). Přesto nebylo jednoznačně prokázáno zlepšené přežívání nemocných, i když nesignifikantní tendence k delšímu přežívání v porovnání s nemocnými léčenými LVP je patrná (9). 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 Salerna 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 nejprínosnější 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 univariantní 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 multivariantní 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 Puga. 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 (24), ale naopak v souladu s prací italských autorů (34). 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 Childova Pughova 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 přihlídnutí 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 (5,13,37,35,22,2,14).

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 Salerno (35) či Ferrala (14), kteří prokázali lepší prediktivní váhu MELD skóre v porovnání s Childovou Pughovou klasifikací. Na rozdíl od práce Angermayra (2) 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 specifická 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%, specifická 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 (12). 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 (24,21,40,8). 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 současně normálních hodnot tlaků v zaklínění. Ani tyto dva nemocní však nespĺňovali všechna kritéria portopulmonální hypertenze. V našem souboru jsme tedy nemocného s jasnou portopulmonální hypertenzí nezaznamenali (literárně udáváno 1-4% nemocných se závažnou portální hypertenzí ve skupinách nemocných s jaterní cirhózou) (23).

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 (21). 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 (8), než opačnými nálezy Van der Lindena (41), který popisuje ve své práci vzestup plicní vaskulární rezistence, stejně tak jako Huonker (21), 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 (24,21,41,8) 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 multivariantské 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 (23).

Závěry

- 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.

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 Krajinovi, CSc., bez kterých by tato práce nemohla vzniknout..

Literatura :

1. 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.
2. 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.
3. Banares R, Casado M, Rodriguez-Laiz JM, et al. Urgent transjugular intrahepatic
4. 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.
5. 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.
6. Child III CG, Turcotte JG, Surgery and portal hypertension In: Child III CG, ed *The Liver and Portal Hypertension*. Philadelphia: Saunders. 1964:50.
7. 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.
8. 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.
9. Deltenre P, et al .Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in refractory ascites: a meta-analysis. *Liver Int.* 2005 Apr;25(2):349-356.
10. Edwards EB, Harper AM. Application of a continuous disease severity score to the OPTN liver waiting list. *Clin Transpl* 2001:19-24.
11. 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.
12. Fejfar T, Hulek P, Stefankova J. et al. TIPS in the treatment of alcoholic liver cirrhosis. *Alcohol and Alcoholism* 2003; 38(5): S04-04.

13. Ferral H, Patel NH. Selection Criteria for Patients Undergoing Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Procedures: Current Status. *J Vasc Interv Radiol* 2005; 16:449-445.
14. 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.
15. Forman LM, Lucey MR. Predicting the prognosis of chronic liver disease : an evolution from Child to MELD. *Hepatology* 2001; 33:473-475.
16. Gines P. et al. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunting Versus Paracentesis Plus Albumin for Refractory Ascites in Cirrhosis. *Gastroenterology* 2002; 123:1839-1847.
17. 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.
18. 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.
19. Hůlek P, Krajina A, et al. Pathophysiology of portal hypertension In *Current practice of TIPS Olga Štambergová*, 56-119.
20. Hůlek P, Krajina A, et al. TIPS technique In *Current Practice of TIPS. Olga Štambergová* 2001; 56-119.
21. 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.
22. 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.
23. Krowka JM. Hepatopulmonary Syndrome versus portopulmonary hypertension : distinction and dilemmas. *Hepatology* 1997;25(5):1282-1284.
24. Lebrech 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
25. 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.

26. Ochs A, Rösle M, Haasg K et al. The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt procedure for refractory ascites. *N Engl J Med* 1995; 332:1992-1197.
27. Planas R, et al. Paracentesis-induced circulatory dysfunction. Mechanism and prevention. Ascites In: *Advances in treatment of portal hypertension*. Massan 1999, Barcelona: 91-99.
28. 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.
29. 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.
30. Richter GM, Noeldge G, Palmaz JC, et al. Transjugular intrahepatic portocaval stent shunt: preliminary clinical results. *Radiology* 1990; 1974: 1027-1030.
31. 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.
32. 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
33. 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.
34. Salerno F. et al. Randomised Controlled study of TIPS versus paracentesis plus albumin in cirrhosis with severe ascites. *Hepatology* 2004;40:629-635.
35. 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.
36. Sanyal AJ. et al. The north american study for the treatment of refractory ascites. *Gastroenterology* 2003;124:634-641.
37. 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.

38. 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.
39. Sherlock S, Dooley J, et al. *Diseases of the Liver and Biliary System*. Blackwell Science 2002; 11th edition.
40. Vallance P, Moncada S. Hyperdynamic circulation in cirrhosis: a role for nitric oxide? *Lancet* 1991; 337:776-778.
41. 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.
42. Wiesner RH, McDiarmid SV, Kamath PS. Et al MELD and PELD: application of survival models to liver allocation. *Liver Transpl* 2001; 7:567-580.

Seznam publikací a přednášek autora

Původní práce

Fejfar T., Šafka V., Hůlek P., Vaňásek T., Krajina A., Jirkovský V. MELD skóre v predikci časné mortality u nemocných s refrakterním ascitem léčených pomocí TIPS. Vnitř Lék. 2006 (přijato k publikaci)

J. Lata, **T.Fejfar, T. Krechler** et al. Spontaneous bacterial peritonitis in the Czech Republic : prevalence and etiology. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2003 Jul;15(7):739-743.

Lata J., **Fejfar T.**, Krechler T et al. Spontánní bakteriální peritonitida v České republice. Vnitř Lék.2002;48(2): 100-104.

Štefánková J. **Fejfar T.**, Šafka V., Hůlek P., Krajina A., Fendrichova M. Jaterní encefalopatie po TIPS – retrospektivní studie. Vnitř Lék 2002;48(5):390-395

Štefánková J., Šafka V., **Fejfar T.**, Hůlek P., Dresslerová I., Krajina A. Vliv transjugulární intrahepatální portosystémové spojky na inzulinovou rezistenci. Vnitř Lék 2002;48(11):1017-1024.

Lata J., Hulek P, **Fejfar T.**, Spicak J., Drastich P., Marecek Z., Bruha R., Husova L., Senkerik M. Rifaximin in the treatment of hepatic encephalopathy. Vnitř lék.2002 Jun;48(6):578-582.

J. Lata, Z. Mareček, **T. Fejfar**, et al. Účinnost podání terlipressinu ve srovnání s albuminem v prevenci oběhových změn po paracentéze tenzního ascitu – randomizovaná multicentrická studie. Čes a Slov Gastroent a Hepatol 2005; 59 (6): 293-298.

Šafka V, Hůlek P, Krajina A, Dulíček P, **Fejfar T**, Jirkovský V, Pozler O, Vaňásek T. Buddův-Chiariho syndrom a TIPS – 12 let zkušeností. Časopis Lékařů českých, 2005, 144 (Suppl. 3), pp. 3S38-3S42.

Kapitoly v monografiích

Fejfar T. Poškození jater alkoholem. In Kritické stavy v hepatologii. Grada 2005. 53-57.

A.Krajina, M.Ložík, V.Chovanec, J.Raupach, P.Hůlek, **T.Fejfar**. Stent-grafts in TIPS. In Stenting in Gastrointestinal Tract. Olga Čermáková 2005. 103-120.

A. Krajina, P.Hůlek, M.Ložík, V.Chovanec, J.Raupach, **T.Fejfar**. Transjugulární itrahepatální portosystémová spojka (TIPS) In Intervenční radiologie, Olga Čermáková 2005, 623-636.

Přehledné články

Fejfar T. Ikterus a cholestáza. In Seminář z vnitřního lékařství XIII. Hradec Králové : HK Credit, 2004 s 4-6. ISBN 80-86780-05-8

T. Fejfar, V. Šafka, P. Hůlek, V. Jirkovský. Změny plicní cirkulace u nemocných s jaterní cirhózou. Léč zprávy. 2006 (v tisku).

Hůlek P, **Fejfar T.** TIPS. Postgraduální medicína. 2002; 8 (4): 828-830.

Krajina A., Hůlek P, Lojík M, **Fejfar T**, Vaňásek T. Transjugulární intrahepatální portosystémová spojka při léčbě krvácení v důsledku portální hypertenze. Buletin HPB 2000; 8 (4):153-156.

Vaňásek T, Hůlek P, Volfová M, Erben J, Fendrichová M, **Fejfar T.** Endoskopický obraz cévních lézí postihujících žaludek a duodenum. Česká a Slovenská gastroenterologie 2000; 54(6):A3-A4.

Abstrakta

T.Fejfar, P.Hůlek, A.Krajina et. al. TIPS in the Treatment of Refractory ascites (RA). Journal of Hepatology 2000. Supl. No.2.Vol. 32.. 157

Fejfar T, Hulek P, Stefankova J. et al. TIPS in the treatment of alcoholic liver cirrhosis. Alcohol and Alcoholism 2003; 38(5): S04-04.

P.Hulek, **T.Fejfar**, T.Vanasek, A.Krajina, M.Lojik, J.Zizka, P.Ryska, M.Volfova, V.Safka. Covered stents significantly reduce the incidence of instent stenosis of TIPS – results of RCT in humans. Journal of Hepatology 2001; 34 (suppl.1):68.

J.Dufincova, P.Hulek, T.Fejfar, V.Safka, I.Dresslerova, J.Stefanek, I.Hruba. Influence of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) on insulin resistance. Journal of Hepatology 2001; 34 (suppl.1):63.

Hulek P, Krajina A, Lojik M, Maskova J, **Fejfar T**, Zizka J. ePTFE – stentgrafts for TIPS creation and revision of TIPS stenoses: A clinical study. Cardiovascular and interventional radiology 1999; 22 (suppl.1): S56.

J. Lata, Z.Mareček, R.Bruha, **T.Fejfar**, Z.Hejda, J.Stehlik, I. Tozzi at al. The effect of albumin and terlipressin on postparacentesis circulatory dysfunction after paracentesis of tense ascites : A randomised multicentric study. Gut, Supl. No I. Vol 36 A257.

P.Hulek, A.Krajina, M.Lojik, **T.Fejfar** et al. TIPS created with ePTFE Covered Stentgrafts – prospective kontrol trial. Journal of Hepatology. Supl. No.2.Vol. 32. 2000. 156.

V.Šafka, P.Hůlek, A.Krajina, **T.Fejfar**. TIPS in acute Budd-Chiari syndrome. Journal of Hepatology. Supl. No.2.Vol. 32. 2000. 157.

T.Vaňásek, P.Hůlek, A.Krajina, V.Šafka, I.Niangová, J. Žizka, M.Volfová, **T.Fejfar**. Portal vein thrombosis in patients treated with TIPS for upper gastrointestinal bleeding. Journal of Hepatology. Supl. No.2.Vol. 32. 2000. 156

Fejfar T., Hůlek P., Štefánková J., Krajina A., et al Portosystémová encefalopatie – dlouhodobá komplikace po TIPS Čes Radiol 2004; 58(3). Příloha:14.

Fejfar T., Hůlek P., Papík Z. et al Klippelův-Trenaunayův syndrom – vzácná příčina krvácení do trávicího ústrojí. Česká a slovenská gastroenterologie a hematologie 2001; (Suppl.1):50-51.

Fejfar T., Hůlek P., Štefánková J., Šafka V., Jirkovský V., Krajina A. Změny systémové a plicní cirkulace u nemocných s portální hypertenzí a TIPS. Čes a Slov Gastroenterol a Hepatol 2005; 59 (Suppl. 2): 35.

T. Fejfar, T.Vaňásek, V.Šafka, P.Hůlek, A. Krajina. MELD skóre u nemocných s TIPS v predikci časné mortality. Čes a Slov Gastroenterol a Hepatol 2005; 59(5): 268.

Fejfar T., Hůlek P, Krajina A, Lojík M, Michl A, Ryška P, Šafka V, Loudová P, Jirkovský V. TIPS v terapii refrakterního ascitu. Lék. zprávy LF UK Hradec Králové, 2004, 49, supl. :11-12 ISSN 0457-4206

Fejfar T., Hůlek P., Krajina A., Šafka V., Vaňásek T., Volfová M., Pozler O., Erben J., Papík Z., Lojík M., Eliáš P., Michl A., Žizka J., Ryška P. 5. let TIPS v Hradci Králové. Lék zprávy 43; 1998, 7-8: 198-199.

A.Krajina, P.Hulek, M.Lojik, J.Maskova, **T.Fejfar**, J.Zizka, P.Ryska. Treatment of recurrent TIPS stenosis with PTFE tentgrafts. Eur radiol. 2000; 10 (2) (suppl. 1):125.

T.Vanasek, P.Dulicek, P.Hulek, P.Loudova, A.Krajina, J.Zizka, **T.Fejfar**, O.Pozler, M.Lojik, M.Volfova, I.Hruba. Erythrocyte sedimentation rate (ESR) as diagnostic test for Budd-Chiari syndrome ? Journal of Hepatology 2001; 34 (suppl.1): 64.

Lata J, Mareček Z, **Fejfar T.** et al. Účinnost podání terlipresinu ve srovnání s albuminem v prevenci oběhových změn po paracentéze tenzního ascitu. Randomizovaná multicentrická studie. Čes a Slov Gastroent a Hepatol 2005; 59 (Suppl 2). 47.

Lata J, Mareček Z, **Fejfar T.** et al. Účinnost podání terlipresinu ve srovnání s albuminem v prevenci oběhových změn po paracentéze tenzního ascitu. Randomizovaná multicentrická studie. Čes a Slov Gastroent a Hepatol 2005; 59(6): 293-298.

Hůlek P., Šafka V., **Fejfar T.** Patofyziologie portální hypertenze. Čes Radiol. 2004 roč.58 č. 3 Příloha str. 11.

Hůlek P., Vaňásek T., Lata J., **Fejfar T.** Léčba krvácení při portální hypertenzi. Čes. Radiol. 2004 roč.58 č. 3 Příloha str. 12.

Loudová P, Vaňásek T, Hůlek P, **Fejfar T**, Hrubá I. Remestypová noha – těžká periferní vazokonstrikce jako komplikace léčby terlipresinem. Česká a Slovenská gastroenterologie a hepatologie. 2001; (Suppl.1): 72.

Jirkovský V., Hůlek P., **Fejfar T.** et al Disfunkce TIPS a její řešení. Čes a Slov Gastroent a Hepatol 2005; 59 (Suppl 2): 90.

Hodková V., **Fejfar T.**, Tachecí I., Kopáčová M. Ligace jícnových varixů – úloha endoskopické sestry. Čes a Slov Gastroent a Hepatol 2005; 59 (Suppl 2). 103.

V.Šafka, P.Hůlek, A.Krajina, **T.Fejfar**, V.Jirkovský, O.Pozler. Buddův-Chiariho syndrom a TIPS – 12 let zkušeností. . Čes a Slov Gastroenterol a Hepatol 2005; 59(5): 262

V.Jirkovský, **T.Fejfar**, P.Hůlek, J.Žižka, J.Brožík, A.Krajina, V.Týčová. Mnohočetné ložiskové postižení jater u nemocných s Buddovým-Chiariho syndromem – Kazuistika.. Čes a Slov Gastroenterol a Hepatol 2005; 59(5): 273.

B.Kupková, **T.Fejfar**, P.Hůlek. Neobvyklá komplikace endovaskulární léčby subkardiálních varixů. In Sborník X.Hradecké gastroenterologické dny. Hradec Králové: BOS. Org S.r.o. ISBN 80-239-6810-6

Dufincová J., Dresslerová I., Šafka V., Hůlek P., **Fejfar T.** Změny inzulinové rezistence při jaterní cirhóze. Léč zprávy 44; 1999, 5-6:152.

V.Šafka, P.Hůlek, **T.Fejfar**, J.Baštecký, M.Volfová, A.Krajina, M.Lojík. Aktuální možnosti léčby hepatorenálního syndromu. III. Léč zprávy 44; 1999, 5-6:140.

Lata J., **Fejfar T.**, Krechler T et al. Spontánní bakteriální peritonitida v České Republice. Čes a Slov Gastroenterol a Hepatol 2001; (suppl.1): 71.

Sborníky z konferencí

Fejfar T, Hůlek P, Krajina A, Lojík M, Michl A, Ryška P, Šafka V, Jirkovský V. TIPS v terapii refrakterního ascitu v horizontu 11 let. In Sborník abstrakt XXXII. Májové hepatologické dny 2004. Praha : Česká hepatologická společnost, 2004. Nosič CD.

Fejfar T, Hůlek P, Krajina A, Lojík M, Michl A, Ryška P, Šafka V, Loudová P, Jirkovský V. TIPS v terapii refrakterního ascitu. In Sborník VIII. Hradecké gastroenterologické dny. Hradec Králové: BOS. Org. S.r.o., 2004: 36 ISBN 80-239-2272-6

Fejfar T, Hůlek P, Raupach J, Cyrany J, Papík Z. Duodenální varixy – neobvyklý zdroj krvácení do gastrointestinálního traktu. In Sborník abstrakt XXXII. Májové hepatologické dny 2004. Praha: Česká hepatologická společnost, 2004. Nosič CD

Fejfar T, Hůlek P, Šafka V, Jirkovský V. MELD skóre – prognostický nástroj u nemocných s TIPS ? In Sborník X.Hradecké gastroenterologické dny. Hradec Králové: BOS. Org S.r.o. ISBN 80-239-6810-6

T.Fejfar, P.Hůlek, V. Šafka, A.Krajina. TIPS in the Treatment of Refractory Ascites. I.Fakultní konference studentů doktorského studia (3.11.05)

Fejfar T, Hůlek P, Krajina A, et al. 5 let TIPS v Hradci Králové. XVIII. Májové Hepatologické dny. 19.-21.5.1998.

T. Fejfar, J. Štefánková, V.Šafka, P.Hůlek, V.Jirkovský, A.Krajina. Změny plicní a systémové cirkulace po provedení TIPS. XXXIV. májové hepatologické dny 2006 s mezinárodní účastí, Karlovy Vary. Sborník abstrakt.

V.Šafka, P.Hůlek, A.Krajina, **T.Fejfar.** Budd-Chiari syndrome – TIPS experience. 3rd.Scientific Conference of Polish Association for Study of the Liver., Mikołajki, Poland 6-8.5.1999. (publik Preceeding book, ISSN 1234-1010 – official journal of IMAR, str. 153-156).

V.Chovanec, A.Krajina, Z.Škrábková, **T.Fejfar.** Retrospective statistical analysis of potential factors influencing the TIPS patenty. 6th International workshop on interventional radiology, Prague, June 15-17, 2000: P37.

P.Hůlek, **T.Fejfar**, A.Krajina, M.Ložík TIPS v tomto miléniu. Aktuální gastroenterologie IX. Sborník abstrakt.

T. Fejfar, P.Hůlek, A.Krajina, V.Šafka, M.Ložík, J.Mašková, A.Michl, P.Ryška, T.Vaňásek. Stentgraft placement for TIPS creation – prospective controlled trial. XI international congress of liver disease, Falk Symposium No115, Basel, 22.-24.10.1999

T.Fejfar, P.Hůlek, A.Krajina, et al. TIPS v terapii refrakterního ascitu (RA). XXX Májové hepatologické dny. 17.-19.5.2000 . Sborník abstrakt.

Přednášky:

T. Fejfar, J. Štefánková, V.Šafka, P.Hůlek, V.Jirkovský, A.Krajina. Změny plicní a systémové cirkulace po provedení TIPS. XXXIV. májové hepatologické dny 2006 s mezinárodní účastí, Karlovy Vary. 3.-5.5.2006

T.Fejfar, P.Hůlek, V.Šafka, V.Jirkovský. MELD skóre – prognostický nástroj u nemocných s TIPS. X.Hradecké gastroenterologické dny. 17.-18.3.2006, Hradec Králové

Fejfar T. Klasifikace nemocných před TIPS (Child Pugh a MELD skóre). Kurz TIPS, 20.-21.2.2006, Hradec Králové.

B.Kupková, **T.Fejfar**, P.Hůlek. Neobvyklá komplikace endovaskulární léčby subkardiálních varixů. X.Hradecké gastroenterologické dny. 17.-18.3.2006, Hradec Králové.

Fejfar T, T.Vaňásek, V.Šafka, P.Hůlek, A. Krajina. MELD skóre v predikci časné mortality u nemocných s TIPS. XXXIII. Májové hepatologické dny, Karlovy Vary 4.-6.5. 2005.

T.Fejfar, P.Hůlek, V. Šafka, A.Krajina. TIPS in the Treatment of Refractory Ascites. I.Fakultní konference studentů doktorského studia (3.11.05).

Fejfar Tomáš, Hůlek Petr, Štefánková Jozefína, Šafka Václav Jirkovský Václav, Krajina Antonín. Změny systémové a plicní cirkulace u nemocných s portální hypertenzí a TIPS. Český gastroenterologický a hepatologický kongres s mezinárodní účastí, Hradec Králové 10.-12.11.2005.

Fejfar T, Šafka V, Hůlek P. Změny plicní cirkulace u nemocných s jaterní cirrhózou. 11. Hradecký den s kardiologickou problematikou. (16.11.05).

Fejfar T. Prognostic tools in patients undergoing TIPS. Are there any ?. International Course of TIPS, Hradec Králové, Czech Republic, 28-29 November 2005.

Fejfar T, Hůlek P, Štefánková J, Krajina A, et al. Portosystémová encefalopatie – dlouhodobá komplikace po TIPS. SIR 2004, Devět skal 4.6.2004.

Fejfar T, Hůlek P, Krajina A, Lojík M, Michl A, Ryška P, Šafka V, Jirkovský V. TIPS v terapii refrakterního ascitu v horizontu 11 let. XXXII. Májové hepatologické dny, Karlovy Vary, 12.-14.5.2004.

Fejfar T, Hůlek P, Raupach J, Cyrany J, Papík Z. Duodenální varixy – neobvyklý zdroj krvácení do gastrointestinálního traktu. XXXII. Májové hepatologické dny, Karlovy Vary, 12.-14.5.2004.

T.Fejfar. TIPS či neTIPS ?. VIII. Moravský podzimní gastroenterologický den. Kravsko 21.-22.11.2003.

P.Hůlek, **T.Fejfar**, A.Krajina, M.Lojík TIPS v tomto miléniu. Aktuální gastroenterologie IX. 18.10.2001.

Fejfar T, Dufincová J, Hůlek P, Krajina A, Jandík J, Kajzr J, Vaňásek T. Vliv transjugulární intrahepatální portosystémové spojky (TIPS) na některé hodnoty systémové a plicní cirkulace. Májový hepatologický den, 10.5.2001, IKEM, Praha.

Vaňásek T, Hůlek P, Volfová M, **Fejfar T**, Loudová P, Kohout A, Nožička J, Herman A, Hrubá I. Těžká periferní vazokonstrikce jako komplikace léčby terlipresinem. Májový hepatologický den, 10.5.2001, IKEM, Praha.

Vaňásek T, Dulíček P, Hůlek P, Loudová P, Krajina A, Žižka J, **Fejfar T**, Pozler O, Lojik M, Volfová M, Hrubá I. Sedimentace erytrocytů jako diagnostický test pro Buddův-Chiariho syndrom? Májový hepatologický den, 10.5.2001, IKEM, Praha..

Hůlek P, Krajina A, **Fejfar T**, Lojik M, Vaňásek T, Hrubá I, Loudová P, Žižka J, Volfová M, Potažené stenty významně snižují výskyt stenóz uvnitř stentu při TIPS – prospektivní kontrolovaná randomizovaná studie. Májový hepatologický den, 10.5.2001, IKEM, Praha.

Dufincová J, Hůlek P, **Fejfar T**, Šafka V, Dresslerová I, Štefánek J, Hrubá I. Vliv transjugulární intrahepatální portosystémové spojky (TIPS) na inzulinovou rezistenci. Májový hepatologický den, 10.5.2001, IKEM, Praha.

Šafka V, Červinková Z, Hůlek P, Žižka J, Dufincová J, **Fejfar T**, Urbanová E. Změny perfúze jater po TIPS a jejich patofyziologický dopad. Májový hepatologický den, 10.5.2001, IKEM, Praha

T.Fejfar, P.Hůlek, A.Krajina et al. TIPS v terapii refrakterního ascitu (RA). XXX. Májové hepatologické dny. 17.-19.5.2000.

Fejfar T. TIPS (transjugulární intrahepatální portosystémová spojka) v terapii refrakterního ascitu – vlastní zkušenosti. XIX. Dni mladých internistů, Martin 25.-26.5.2000.

Fejfar T, Hůlek P, Šafka V. Ascites při jaterní cirhose. Mezioborový klinický seminář východočeského regionu. Hrubá Skála 9.-11.6.2000..

T.Vaňásek, **T.Fejfar**, V.Šafka, P.Hůlek, A.Krajina, M. Lojik et al. Urgentní vs. Elektivní TIPS pro krvácení do GIT.4. krajský gastroenterologický seminář východočeského regionu. Milovy 2.-3.6.2000.

Dufincová J, Šafka V., **Fejfar T.**, Hůlek P. Portosystémová encefalopatie u nemocných po TIPS. XIX. Dni mladých internistů, Martin 25.-26.5.2000.

Fejfar T. Hůlek P., Krajina A. et al. 5 let TIPS v Hradci Králové. XXVIII. Májové Hepatologické dny. 19.-21.5.1998.

Fejfar T., Hůlek P., Krajina A., Šafka V., Vaňásek T., Volfová M., Pozler O., Erben J., Papík Z., Lojik M., Eliáš P., Michl A., Žižka J., Ryška P. 5 let TIPS v Hradci Králové. II. Krajský gastroenterologický seminář východočeského regionu. Milovy.

T. Fejfar, P.Hůlek, A.Krajina, V.Šafka, M.Lojik, J.Mašková, A.Michl, P.Ryška, T.Vaňásek. Stentgraft placement for TIPS creation – prospective controlled trial. XI. international congress of liver disease, Falk Symposium No115, Basel, 22-24.10.1999.

Šafka V., Hůlek P., **Fejfar T.**, Baštecký J et al. Treatment of renal failure in portal hypertension – experience with terlipressin and TIPS. XI international congress of liver disease, Falk Symposium No115, Basel, 22-24.10.1999.

V.Šafka, P.Hůlek, A.Krajina, **T.Fejfar**. Budd-Chiari syndrome – TIPS experience. 3rd.Scientific Conference of Polish Association for Study of the Liver., Mikolaiky, Poland 6.-8.5.1999.

Dufínková J., Dresslerová I., Šafka V., Hůlek P., **Fejfar T.** Změny inzulinové rezistence při jaterní cirhóze. Krajský gastroenterologický seminář východočeského regionu. 4.-5.6.1999, Milovy

V.Šafka, P.Hůlek, **T.Fejfar**, J.Baštecký, M.Volfová, A.Krajina, M.Lojik. Aktuální možnosti léčby hepatorenálního syndromu. III. Krajský gastroenterologický seminář východočeského regionu. 4.-5.6.1999, Milovy.

Hůlek P. Krajina A, **Fejfar T.**, Lojik M., Mašková J., Šafka V., Michl A. Vliv potažení stentu na výskyt časné okluze a stenózy TIPS. XXIX. Jarní hepatologické dny, 27.-29.4 1999, Karlovy Vary.

Šafka V., Hůlek P., **Fejfar T.**, Baštecký J., Volfová M., Krajina A., Lojik M. Terlipressin a TIPS v léčbě hepatorenálního syndromu. XXIX. Jarní hepatologické dny, 27.-29.4 1999, Karlovy Vary.

Dufínková J., Dresslerová I., Šafka V., Hůlek P., **Fejfar T.** Inzulínová rezistence a TIPS. XXIX. Jarní hepatologické dny, 27.-29.4 1999, Karlovy Vary.

Dufínková J, Šafka V, **Fejfar T.**, et al. Hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt. UEGW 2000, Brusel.

Fejfar T., Hůlek P, Štefánková J, Vaňásek T, Krajina A, et al. Symptomatická portální hypertenze v laboratorním obraze. XXXI. Májové hepatologické dny (15.-17.5.02).

Šafka V, Štefánková J, **Fejfar T.**, Vížka J, Hůlek P, Červinková Z. Scintigrafie jaterní perfúze a prognóza TIPS. XXXI. Májové hepatologické dny (15.-17.5.02) + sborník abstrakt

Štefánková J., **Fejfar T.**, Hůlek P. et al. Čím je ovlivněna inzulinová rezistence u pacientů s jaterní cirhózou. XXXI. Májové hepatologické dny (15.-17.5.02)

Loudová P, Vaňásek T, Dulíček P, Hůlek P, **Fejfar T.**, Volfová M, Hrubá I. Je hodnota sedimentace erytrocytů přínosná v diagnostice Buddova Chiariho syndromu? XXXI. Májové hepatologické dny (15.-17.5.02) + sborník abstrakt

Fejfar T. Hůlek P, Vaňásek T, Volfová M, Krajina A, Lojík M. Klippel-Trenaunay syndrom – vzácná příčina krvácení do gastrointestinálního traktu. Společný sjezd české gastroenterologické a české hepatologické společnosti. Liberec, 22.-24.11.2001.

Souhrn

Refrakterní ascites spolu s varikozním krvácením patří mezi nejvýznamnější komplikace jaterního onemocnění a transjugulární intrahepatální portosystémová spojka (TIPS) jako side to side portosystémová anastomóza je již dobře zavedenou metodou léčby těchto komplikací. Cílem práce bylo zhodnotit výsledky léčby refrakterního ascitu pomocí TIPS, analyzovat soubor s cílem nalézt eventuelní prognostické ukazatele rizika úmrtí.

Soubor a metodika : od září 1992 do prosince 2003 byl TIPS proveden u 110 nemocných s portální hypertenzí (60% nemocných s jaterní cirhózou etylické etiologie, 15 % posthepatické, u 4% biliární a autoimunitní, 14% nemocných s nezjištěnou příčinou a u 7% nemocných s Buddovým Chiariho syndromem). Funkčně 41 % nemocných patřilo do skupiny C dle Childa a Pugh, ostatní pak do skupiny B. Při hodnocení dle MELD skóre medián i průměr v souboru činil 16 bodů <6,31>. Data byla statisticky zhodnocena programem NCSS a Statistika. Pro vyhodnocení doby přežívání byla použita Kaplan Meirova křivka přežití. V retrospektivním hodnocení jsem se dále zaměřili na vypovědní hodnotu běžných laboratorních, anamnestických a v menší podkupině i invazivním měřením získaných hemodynamických dat k predikci přežívání. Pro všechny nemocné byla též provedeno porovnání vypovědní hodnoty Childovy-Pughovy klasifikace a MELD skóre.

Ke zhodnocení prediktivní síly jednotlivých laboratorních parametrů a anamnestických dat byla provedena Coxova multivariální analýza programem NCSS, pro posouzení prediktivní síly skórovacích systémů ROC analýza.

Výsledky : Technická úspěšnost výkonu činila 99%. Průměrná doba sledování činila 23 měsíců. U hodnocených nemocných klinicky významné mobilizace ascitu bylo dosaženo u 94% nemocných. Pouze u 4% nemocných ascites na danou léčbu nereagoval a u 2% nemocných byl efekt jen přechodný. 23% nemocných podstoupilo v průběhu sledování revizi zkratu pro recidivu ascitu na podkladě hemodynamicky významné stenózy. Nejvýznamnější komplikací portosystémových spojek je zhoršení či vznik jaterní encefalopatie (JE). V našem souboru jsme výskyt sledovali u 39% nemocných, klinicky významného stupně však dosáhla jen u 15% nemocných a u 4% nemocných musel být zkrat pro JE redukován. Jednoměsíční mortalita v souboru činila 10,9%, tříměsíční a dvanáctiměsíční 23,6% a 46,4%. Celkem za dobu sledování zemřelo 73,6% nemocných. Jaterní transplantaci podstoupilo pět pacientů.

Ze všech laboratorních dat nejsilnějším prediktorem úmrtí nemocných byla hodnota serového kreatinu, dále množství trombocytů. Z anamnestických dat nepříznivým faktorem byla jaterní encefalopatie a ženské pohlaví. Porovnání prediktivní síly Childovy-Pughovy klasifikace a MELD skóre ROC analýzou v predikci jedno a tříměsíční mortality vyznělo jednoznačně pro MELD skóre (AUC 0,73 a 0,73 vs. 0,62 a 0,67 v 1 a 3 měsících). Pro 12 měsíční období byla vypovědní hodnota nízká pro oba skórovací systémy (0,66 a 0,61). Z invazivně měřených parametrů systémové a plicní cirkulace s horší prognózou byly asociovány vyšší hodnoty plicní vaskulární rezistence.

Závěr : Transjugulární intrahepatální portosystémová spojka je vhodnou alternativou léčby nemocných s refrakterním ascitem na podkladě symptomatické portální hypertenze. Technická úspěšnost je vysoká. Nejzávažnější komplikací je zhoršení či rozvoj jaterní encefalopatie, který je však v klinicky významném stupni poměrně nízký. Negativním prognostickým ukazatelem je u nemocných zejména vysoká hladina kreatininu. Nepříznivým faktorem je i přidružená plicní hypertenze. K určení rizika časného úmrtí po výkonu je lepším nástrojem MELD skóre než Childova Pughova klasifikace.

Summary

Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) as side to side portosystemic anastomosis is now well established in the treatment of the main complications of portal hypertension such as variceal bleeding or refractory ascites.

Aims : To examine the outcome of the TIPS for the treatment of refractory ascites in patients with symptomatic portal hypertension in retrospective study. To analyze pre-TIPS laboratory, history data, and in the subgroup of the patients invasively measured parameters of pulmonary and systemic circulation to determine mortality risk factors. To compare mortality predictive power of two scoring systems (Child Pugh and MELD score).

Methods: From January 1999 to December 2003 TIPS procedure for RA was performed in 110 patients (mean age 54,7, 75% of men). According to Child Pugh classification the patients were divided (41% in C class) and MELD score was calculated (mean value 16). The clinical findings, response to treatment, complication and survival of the patients were analyzed. Pre-procedure laboratory, history and hemodynamic data were analysed by Cox regression and predictive power of MELD and Child Pugh score by ROC(AUC) analysis was done.

Results : TIPS was placed in 99% successfully. No mortality due to procedure was noted. Portosystemic gradient was reduced by 60% on average. The mean follow up period was 23 months. In 94% of the patients the treatment response was seen. Only in 4% of the patients no effect was seen and in 2% of the patients the effect was only temporary. In 23% of the patients for recurrence of ascites the PTA revision of the shunt was done successfully in the follow up period. New or worsening encephalopathy was in 39% of patients, but only in 19% was severe. 30 day mortality was 10,9%. Three and twelve month survival was 64% and 54%. During the whole follow up period 73,6% of the patients died. Analyzing laboratory data, serum creatinin was found as the strongest predictor of mortality. From history data the presence of JE and female gender was associated with the worse prognosis. From invasively measured parameters of pulmonary and systemic circulation, only high pulmonary vascular resistance was associated with a slightly worse prognosis. When comparing mortality predictive power of MELD and Child Pugh score, only MELD score had sufficient predictive power for one and tree month mortality (AUC 0,73 and 0,73 vs 0,62 and 0,67). For twelve months, the predictive power was low for both scoring systems.

Conclusion : Transjugular intrahepatic portosystemic shunt is effective in the indicated cases in the treatment of the refractory ascites caused by portal hypertension. Technically, it is feasible. Hepatic encefalopathy is the most common complication after the procedure. Serum creatinin was found as the strongest predictor of mortality. Patients with associated pulmonary hypertension have worse prognosis too. MELD score is superior to Child Pugh classification in prediction of early mortality.

