

Frakcionovaná plazmatická separace a adsorpce neovlivňuje hemodynamické parametry u experimentálního akutního selhání jater

Lásziková Eva^{1, 5}, Pražák Josef², Pantoflíček Tomáš^{3, 5}, Ryska Ondřej³, Koblihová Eva^{3, 5}, Jurenka Božetěch¹, Ryska Miroslav^{3, 5}

¹Anesteziologicko-resuscitační oddělení ÚVN Praha

²Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní péče 2. LF UK a ÚVN Praha

³Chirurgická klinika 2. LF UK a ÚVN Praha

⁴Chirurgická klinika 1. LF Praha UK, Nemocnice na Bulovce, Praha

⁵Centrum buněčné terapie a tkáňových náhrad 2. LF UK a ÚVN Praha

Souhrn

Cíl studie: Zhodnotit vliv frakcionované plazmatické separace a adsorpce (FPSA) na hemodynamiku u experimentálního modelu akutního jaterního selhání (ASJ) na velkém laboratorním zvířeti ve srovnání s kontrolní skupinou.

Typ studie: Experimentální studie.

Pracoviště: ARO – Ústřední vojenská nemocnice v Praze.

Materiál a metoda: Celkem u 21 laboratorních prasat, hmotnosti 25–45 kg jsme vyvolali ASJ metodou chirurgické devaskularizace. U 14 z nich jsme ASJ léčili pomocí FPSA. Další 7 zvířat jsme zařadili do kontrolní skupiny. Během pokusu jsme monitorovali parametry hemodynamiky v 0., 3., 6., 9. a 12. hodině, biochemické parametry a ICP. Data jsme statisticky analyzovali pomocí T-testu a Mannova-Whitneova neparametrického testu, za významný byl považován rozdíl $p < 0,05$.

Výsledky: V obou skupinách jsme zaznamenali signifikantní snížení indexované systémové vaskulární rezistence (SVRI) ve 3., 6., 9. a 12. hodině a signifikantní zvýšení tepové frekvence (HR) a indexovaného srdečního výdeje (CI) v 6., 9. a 12. hodině v porovnání s hodnotami na začátku pokusu. U skupiny zvířat s léčbou FPSA jsme nenašli signifikantní rozdíly středního arteriálního tlaku (MAP), indexované systémové vaskulární rezistence (SVRI) a laktátu ($p > 0,05$) ve srovnání s kontrolní skupinou. Významné snížení intrakraniálního tlaku (ICP) jsme pozorovali u skupiny léčené FPSA ($p < 0,05$). Ve 3. hodině jsme zaznamenali signifikantní snížení tepové frekvence (HR) ve skupině s FPSA. V 9. hodině bylo signifikantní zvýšení indexovaného srdečního výdeje (CI) a v 6. a 12. hodině signifikantní snížení tlaku v zaklínění (PAWP).

Závěr: Naše experimentální práce s léčbou akutního jaterního selhání pomocí přístroje Prometheus u velkého laboratorního zvířete neprokázala signifikantní změny hemodynamických parametrů.

Klíčová slova: experimentální akutní selhání jater – frakcionovaná plazmatická separace a adsorpce – hemodynamické parametry

Abstract

Fractionated plasmatic separation and adsorption has no influence on the haemodynamic parameters in experimental acute liver failure

Objective: Acute liver failure (ALF) is a relatively sparse disease with a very poor prognosis. Its onset is accompanied by haemodynamic instability. The aim of our study was to evaluate the influence of fractionated plasmatic separation and adsorption (FPSA) on the haemodynamics using an ALF experimental model in large laboratory animals, comparing the results of the experimental and control groups.

Design: Experimental study.

Setting: Department of Anaesthesiology and Resuscitation, Central Military Hospital, Prague.

Materials and methods: Our experiment included 21 laboratory pigs (25–45 kg) with ALF induced by surgical devascularization. The onset of ALF was documented by hypoglycaemia (< 3.5 mmol/l). FPSA therapy was commenced in 14 of the animals, the remaining animals were used as the control group. We reported the haemodynamic parameters at hour 0, 3, 6, 9 and 12 of our experiment, as well as the biochemical parameters and intracranial pressure (ICP). The results were statistically analysed using the T-test and Mann-Whitney's test. A difference greater than $p < 0.05$ was considered significant. The experiment was stopped 12 hours after the beginning of ALF.

Results: As compared with the values measured at the beginning of our experiment, a significant decrease of systemic vascular resistance index (SVRI) determined at hour 3, 6, 9, and 12 of our experiment, and a significant increase of the heart rate (HR) and cardiac index (CI) at hour 6, 9, and 12 of the experiment were noted in both the groups. Compared to the control group, we did not find any significant difference of

mean arterial pressure (MAP), systemic vascular resistance index (SVRI) and lactate ($p > 0.05$) in the experimental group of animals treated with FPSA therapy. A significant decrease of ICP ($p < 0.05$), a significant decrease of HR at hour 3, a significant increase of CI at hour 9 and a significant decrease of pulmonary artery wedge pressure (PAWP) at hours 6 and 12 were observed.

Conclusion: Our study did not show significant changes of the haemodynamic parameters during the treatment of acute liver failure using the Prometheus device in large laboratory animals.

Keywords: experimental acute liver failure – fractioned plasmatic separation and adsorption – haemodynamic parameters

Anest. intenziv. Med., 21, 2010, č. 4, s. 191–198

Úvod

Akutní selhání jater (ASJ) je relativně vzácné onemocnění s vysokou mortalitou. Kromě rozvoje encefalopatie a rizika fatálních infekčních komplikací bývá tento syndrom doprovázený hemodynamickou nestabilitou. Léčba pomocí FPSA – frakcionovaná plazmatická separace a adsorpce (přístroj Prometheus, Fresenius, Německo) – je novou metodou, která může být použita v terapii tohoto onemocnění [1, 2]. Eliminuje toxické substance rozpustné jak ve vodě, tak i vázané na albumin. Vliv FPSA na hemodynamiku při ASJ nebyl doposud prokázán. Cílem naší studie bylo zhodnotit vliv FPSA na hemodynamické parametry u velkého laboratorního zvířete, u kterého jsme ASJ navodili devaskularizační metodou (3).

Metody

I. Experimentální chirurgický model ASJ

V experimentu jsme použili celkem 21 laboratorních prasat o hmotnosti 25–45 kg, u kterých jsme navodili ASJ metodou devaskularizace s ligací *a. hepatica* a provedením portokavální anastomózy end-to-side (PCA) [3]. Nástup ASJ byl dokumentován hypoglykemií ($< 3,5$ mmol/l). Po nástupu ASJ byla celkem u 14 prasat zahájena terapie FPSA, zbylá zvířata sloužila jako kontrolní skupina. Pokus byl ukončen vždy 12 hodin po nástupu ASJ.

II. Anestezie

Zvířata jsme premedikovali 20 minut před chirurgickým výkonem intramuskulární injekcí směsi ketaminu 10 mg · kg⁻¹ (Narkamon, Léčiva, Česká republika), atropinu 0,2 mg (Atropin Biotika, Hoechst-Biotika, Slovensko), azaperonu 4 mg · kg⁻¹ (Stresnil, Janssen Pharmaceutica, Belgie) a medetomidinu 25 µg · kg⁻¹ (Domitor, Pfizer, USA). K úvodu do celkové anestezie jsme použili fentanyl 4 µg · kg⁻¹ (Fentanyl Torrex, Torrex Chiesi, Rakousko) a etomidát 0,3 mg · kg⁻¹ (Hypnomidate, Janssen Pharmaceutica, Belgie), poté jsme zvířata zaintubovali. Po intubaci jsme zahájili umělou plicní ventilaci (Servoventilator, Siemens – Elema D 900, Švédsko) v režimu tlakově řízené ventilace (PCV) s FiO₂ 0,4, PEEP 5 cm H₂O, F 16/min. s dechovým objemem 6–8 ml · kg⁻¹ (TV) a udržováním normokapnie (paCO₂ 4,6–5,3 kPa). Inhalačně během celkové anestezie byl podáván isofluran (Forane, Abbott La-

boratories, Velká Británie), intravenózně jsme podávali v kontinuální infuzi fentanyl 6–10 µg · kg⁻¹ · hod⁻¹ (Fentanyl Torrex, Torrex Chiesi, Rakousko) a medetomidin 1 µg · kg⁻¹ · min⁻¹ (Domitor, Pfizer, USA). Bolusově jsme také během operačního výkonu podávali svalová relaxantia – pipecuronium 0,02 mg · kg⁻¹ (Arduan, Gedeon Richter, Maďarsko). Amoxicillin 1,2 g i.v. (Amoksiklav, LEK PHARMACEUTICALS, Slovinsko) a famotidin 20 mg i.v. (Quamatel, Chemical Works of Gedeon Richter, Maďarsko) jsme použili jako antibiotickou profylaxi a prevenci stresového vředu. Punkční nebo preparační technikou jsme potom provedli kanylace *a. a v. femoralis* nutné pro připojení zvířete na přístroj Prometheus (FPSA) a k invazivnímu monitorování krevního tlaku. Chirurgickou preparací jsme detekovali *v. jugularis int.*, touto cestou byl zaveden termodiluční plicnicový katétr (7F Arrow, USA) k monitorování hemodynamických parametrů.

III. Pooperační péče

Po operačním výkonu bylo zvíře uloženo na levý bok a analgosedováno podáváním kontinuální infuze propofolu 8–12 mg · kg⁻¹ · hod⁻¹ (Recofol, Leiras, Finsko), fentanyl 6–10 µg · kg⁻¹ · hod⁻¹ (Fentanyl Torrex, Torrex Chiesi, Rakousko) a medetomidinu 1 µg · kg⁻¹ · hod⁻¹ (Domitor, Pfizer, USA) – medikamentů s extrahepatální cestou eliminace. K monitorování nitrolebního tlaku jsme zavedli do pravé mozkové hemisféry intraparenchymové čidlo ICP (Codman, Johnson and Johnson, USA). Zvíře bylo uměle plicně ventilováno v režimu tlakově řízené ventilace, s dechovým objemem (TV) 6–8 ml · kg⁻¹, s frekvencí 16/min a pozitivním přetlakem na konci výdechu (PEEP) 5 cm H₂O s cílem udržení stabilních ventilačních parametrů, především normokapnie (paCO₂ 4,6–5,3 kPa). Střední arteriální tlak (MAP) nad 60 mm Hg jsme udržovali kontinuální infuzí krystaloidních a koloidních roztoků. Pokud tato léčba byla neefektivní, přistoupili jsme ke kontinuálnímu přívodu noradrenalinu (Noradrenalin, Léčiva, ČR). Hypoglykémie $< 3,5$ mmol · l⁻¹ jako zásadní klinický projev ASJ [4] byla kompenzována k normoglykémii (3,5–5,0 mmol · l⁻¹) kontinuálním podáváním roztoku 40% glukózy.

IV. Monitorování

Základní hemodynamické parametry (HR, MAP, CVP) byly monitorovány kontinuálně. Se začátkem pokusu a poté v tříhodinových intervalech (0., 3., 6., 9. a 12. hodina) byl monitorován indexovaný srdeční výdej (CI), indexovaná systémová vaskulární rezistence

(SVRI), tlak v zaklínění (PAWP). Intrakraniální tlak (ICP) byl monitorován kontinuálně. Během celého pokusu byla sledována tělesná teplota (TT), parciální tlak oxidu uhličitého na konci výdechu (ETCO₂), saturace krve kyslíkem (SpO₂). V pravidelných intervalech jsme odebírali krevní vzorky ke stanovení acidobazické rovnováhy, glykémie, krevního obrazu, parametrů hemokoagulace a biochemických parametrů (jaterní testy, kreatinin, urea, amoniak).

V. Zapojení FPSA

Krev zvířete byla krevní pumpou přístroje Prometheus vedena z pravé femorální tepny do AlbuFlow filtru, ve kterém byla separována plazma včetně frakce albuminu a na něj vázaných substancí. Odtud byla sekundárním okruhem vedena do adsorbérů Prometh1 a Prometh2 (obr. 1). Albumin zbavený navázaných substancí byl následně vrácen zpět do krve. Plná krev byla mimoto vedena do klasického dialyzátoru (Hi-Flux), který odstranil pomocí hemodialýzy látky rozpustné ve vodě. Očištěná krev byla cestou levé femorální žíly vrácena do těla zvířete. Jako antikoagulant v průběhu léčby FPSA jsme použili heparin.



Obr. 1. Zapojení přístroje Prometheus k velkému laboratornímu zvířeti

S ukončením experimentu byla zvířata humánně usmrcena letální dávkou thiopentalu a roztoku chloridu draselného. Poté byla provedena pitva zvířete s vizualizací orgánů dutiny břišní a kontrolou polohy všech katétrů.

Statistické zpracování výsledků

Získané hodnoty laboratorních vyšetření v průběhu léčby ASJ připojením na FPSA jsme porovnali s parametry kontrolní skupiny zvířat, u které bylo vyvoláno ASJ a která nebyla na eliminaci napojena. Získané údaje jsme statisticky zpracovali pomocí T-testu a Mannovým-Whitneyovým neparametrickým testem, za významný byl považován rozdíl $p < 0,05$.

Prohlášení

Předoperační přípravu, operaci a pooperační péči jsme prováděli v souladu se zákonem č. 312/2008 Sb., na ochranu zvířat proti týrání, a v souladu s vyhláškou

č. 207/2004 Sb., o ochraně, chovu a využití pokusných zvířat. Protokol pokusu byl schválen odbornou i etickou komisí Institutu klinické a experimentální medicíny v Praze.

Výsledky

V rámci experimentu bylo použito celkem 25 laboratorních prasat, ze kterých bylo 21 statisticky hodnotitelných. Celkem 2 zvířata byla vyřazena pro předčasné úmrtí z důvodů nezvladatelného krvácení po chirurgickém výkonu. U dalších 2 zvířat nebylo ve druhé polovině pokusu možné sledovat ICP vzhledem k nitrolebnímu krvácení v místě zavedeného čidla. Všechna ostatní zvířata kontrolní i léčené skupiny přežila do 12. hodiny a byla plně monitorována. Průměrná délka operace byla 1 hodina a 40 minut. Léčba FPSA byla zahájena u 14 zvířat v průměru 3 hodiny 17 minut (rozmezí 2 hod. 15min. až 4 hod. 20 min.) po provedení devaskularizace a trvala průměrně 5 hodin 54 minut (rozmezí 5 hod. 45 min. až 6 hod.). Noradrenalin k udržení MAP nad 60 mm Hg byl podáván u 4 prasat léčených FPSA v malých dávkách 0,05–0,15 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$. Podávání noradrenalinu jsme zahájili ve všech čtyřech případech 3 hodiny po zahájení terapie FPSA. Ve třech případech jsme podávání noradrenalinu ukončili s ukončením terapie FPSA. V jednom případě jsme malé dávky noradrenalinu podávali do konce pokusu. Ve skupině kontrolní jsme podávali noradrenalin ve vyšších dávkách v průběhu celého pokusu ve všech případech. Statisticky byl rozdíl v dávkách noradrenalinu v kontrolní a skupině léčené FPSA nesignifikantní. Nepozorovali jsme žádné signifikantní rozdíly v MAP, SVRI a laktátu ($p > 0,05$) v průběhu pokusu v porovnání skupiny kontrolní se skupinou léčenou FPSA (tab. 1–3, grafy 1–3). V pokusu jsme nezaznamenali signifikantní rozdíl v HR ve srovnání s kontrolní skupinou v 6. hodině ($78,3 \pm 20$ vs $84,7 \pm 9,5$), v 9. hodině ($87,4 \pm 22,2$ vs $85,7 \pm 11$) a 12. hodině ($100,1 \pm 37,3$ vs $101,7 \pm 8,8$). Zaznamenali jsme signifikantní snížení HR ve 3. hodině pokusu ($75,3 \pm 10,9$ vs $64,3 \pm 12,5$) ve skupině léčené FPSA ($p < 0,05$). V 9. hodině pokusu jsme zaznamenali signifikantní snížení CI v kontrolní skupině v porovnání se skupinou léčenou FPSA ($3,5 \pm 0,5$ vs $4,7 \pm 1,5$). V pokusu jsme nezaznamenali signifikantní rozdíl v CI ve srovnání s kontrolní skupinou ve 3. hodině pokusu ($3,9 \pm 1$ vs $3,6 \pm 0,7$) v 6. hodině ($4,2 \pm 1,1$ vs $3,6 \pm 0,6$) a 12. hodině ($3,7 \pm 0,9$ vs $3,5 \pm 0,5$). V 6. hodině ($4,8 \pm 4,1$ vs $8,1 \pm 2,1$) jsme zaznamenali signifikantní snížení PAWP ve skupině kontrolní na rozdíl od skupiny léčené FPSA. V pokusu jsme nezaznamenali signifikantní rozdíl v PAWP ve srovnání s kontrolní skupinou ve 3. hodině pokusu ($5,9 \pm 3,8$ vs $7,3 \pm 2,9$), v 9. hodině ($6,4 \pm 4,1$ vs $9,3 \pm 4$) a 12. hodině ($4 \pm 2,9$ vs $7 \pm 2,9$) – tabulky 4–6, grafy 4–6.

Naopak jsme prokázali signifikantní snížení ICP u skupiny FPSA v porovnání s kontrolní skupinou ($p < 0,05$) od 9. hodiny po 12. hodinu: 9. hodina $19,1 \pm 4,09$

Tabulka 1. Srovnání průměrných hodnot MAP včetně SD ve skupině zvířat s ASJ léčeným FPSA a u kontrolní skupiny bez léčby

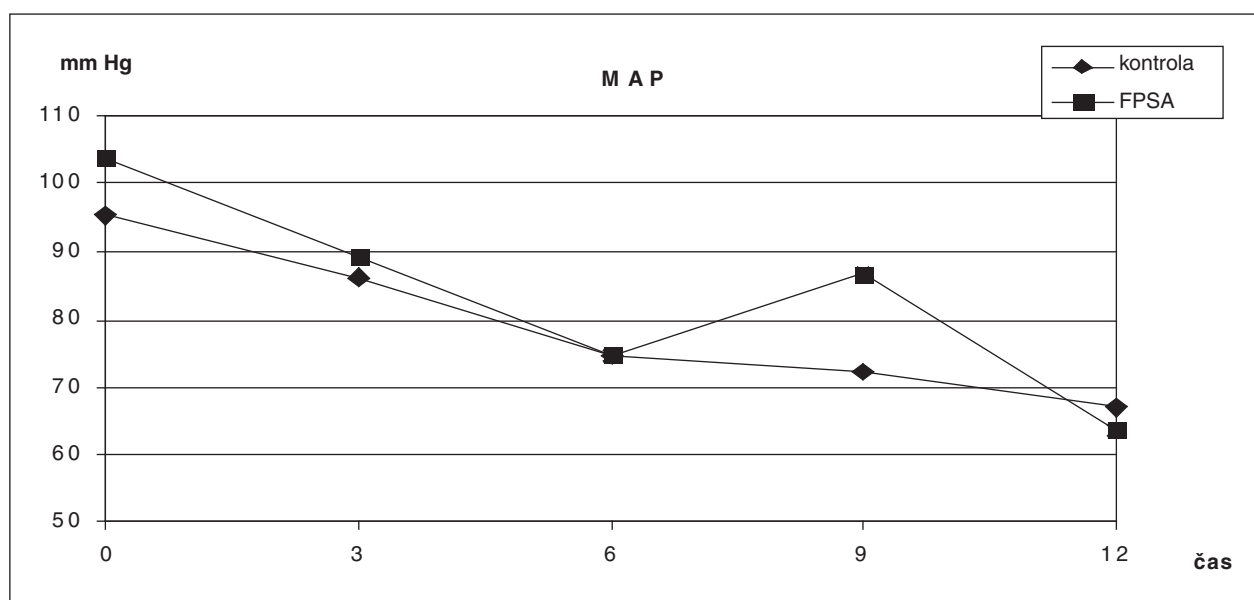
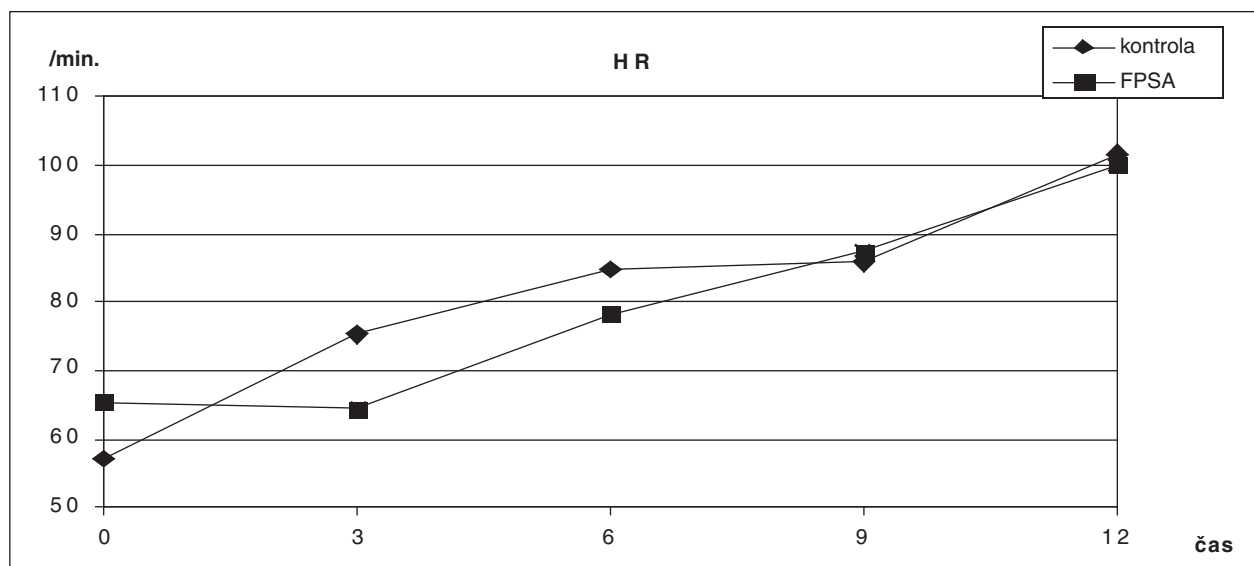
MAP (mm Hg)					
Hodiny od začátku pokusu	0	3	6	9	12
Kontrolní skupina (n = 7)	95 ± 13	86 ± 10	75 ± 15	72 ± 16	67 ± 8
Prometheus (n = 14)	104 ± 18	89 ± 19	75 ± 10	87 ± 27	64 ± 17
Statistický rozdíl	ns.	ns.	ns.	ns.	ns.

SD – standardní odchylka, ns. – neliší se, $p > 0,05$

Tabulka 2. Srovnání průměrných hodnot SVRI včetně SD ve skupině zvířat s ASJ léčeným FPSA a u kontrolní skupiny bez léčby

SVRI dyn.sec.cm ⁻⁵ /m ²					
Hodiny od začátku pokusu	0	3	6	9	12
Kontrolní skupina (n = 7)	2675 ± 451	1880 ± 583	1535 ± 322	1490 ± 492	1081 ± 116
Prometheus (n = 14)	2358 ± 700	1742 ± 559	1502 ± 693	1480 ± 577	1318 ± 467
Statistický rozdíl	ns.	ns.	ns.	ns.	ns.

SD – standardní odchylka, ns. – neliší se, $p > 0,05$

**Graf 1.** Srovnání hodnot MAP ve skupině zvířat s ASJ léčeným FPSA a u kontrolní skupiny bez léčby**Graf 2.** Srovnání hodnot HR ve skupině zvířat s ASJ léčeným FPSA a u kontrolní skupiny bez léčby

Tabulka 3. Srovnání průměrných hodnot laktátu včetně SD ve skupině zvířat s ASJ léčeným FPSPA a u kontrolní skupiny bez léčby

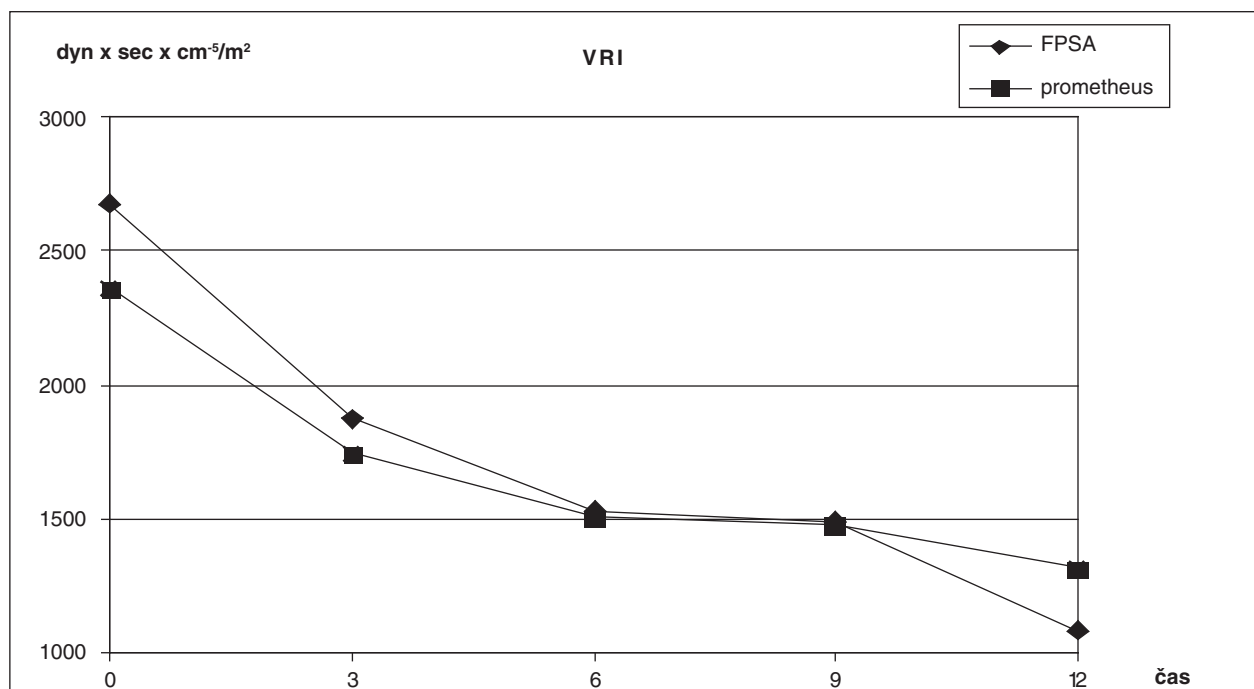
Laktát mmol/l					
Hodiny od začátku pokusu	0	3	6	9	12
Kontrolní skupina (n = 7)	4,4 ± 1,3	4,9 ± 2,1	3,3 ± 1,2	3 ± 1,2	3,8 ± 1,7
Prometheus (n = 14)	1,7 ± 1	3,1 ± 1,2	2,7 ± 0,7	3,8 ± 1,6	5,4 ± 3,5
Statistický rozdíl	ns.	ns.	ns.	ns.	ns.

SD – standardní odchylka, ns. – neliší se, $p > 0,05$

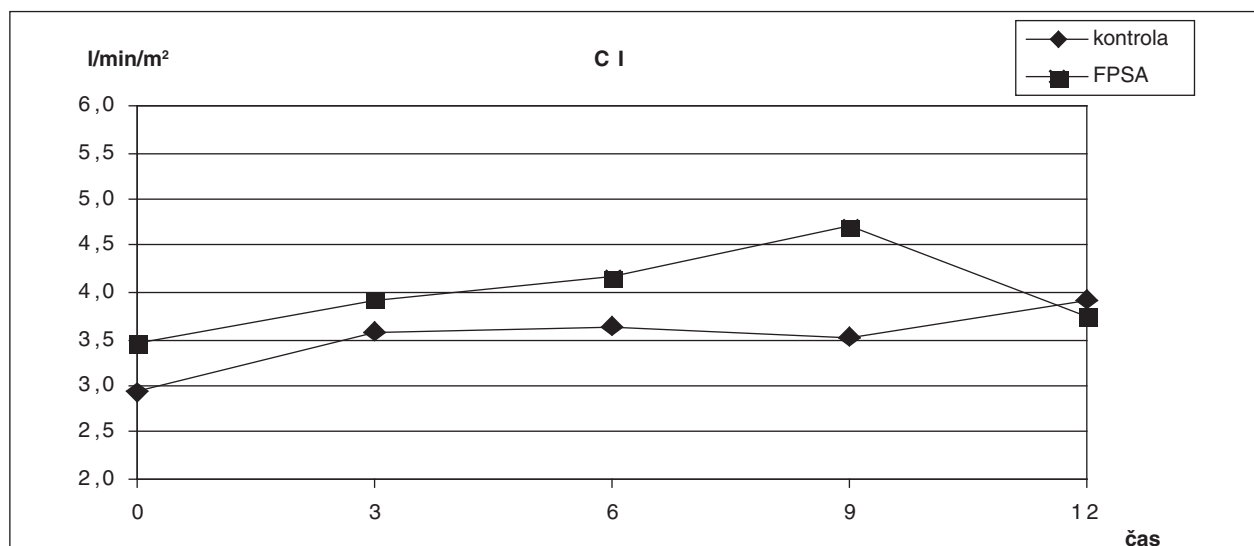
Tabulka 4. Srovnání průměrných hodnot HR včetně SD ve skupině zvířat s ASJ léčeným FPSPA a u kontrolní skupiny bez léčby

HR tep/min					
Hodiny od začátku pokusu	0	3	6	9	12
Kontrolní skupina (n = 7)	57 ± 6	75 ± 11	85 ± 10	86 ± 11	102 ± 9
Prometheus (n = 14)	65 ± 17	64 ± 13	78 ± 20	87 ± 22	100 ± 375
Statistický rozdíl	ns.	s.	ns.	ns.	ns.

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



Graf 3. Srovnání hodnot SVRI ve skupině zvířat s ASJ léčeným FPSPA a u kontrolní skupiny bez léčby



Graf 4. Srovnání hodnot CI ve skupině zvířat s ASJ léčeným FPSPA a u kontrolní skupiny bez léčby

Tabulka 5. Srovnání průměrných hodnot CI včetně SD ve skupině zvířat s ASJ léčeným FPSPA a u kontrolní skupiny bez léčby

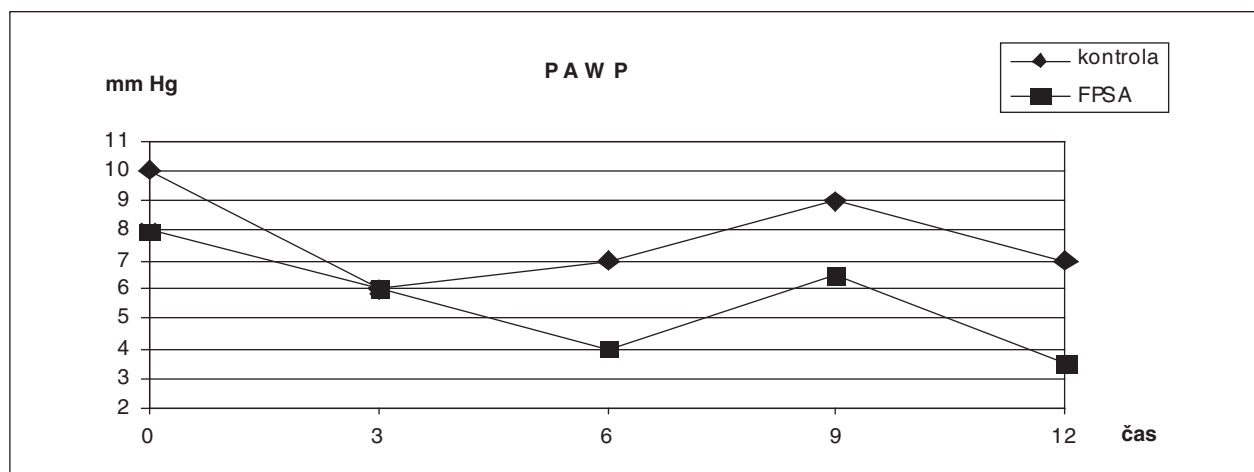
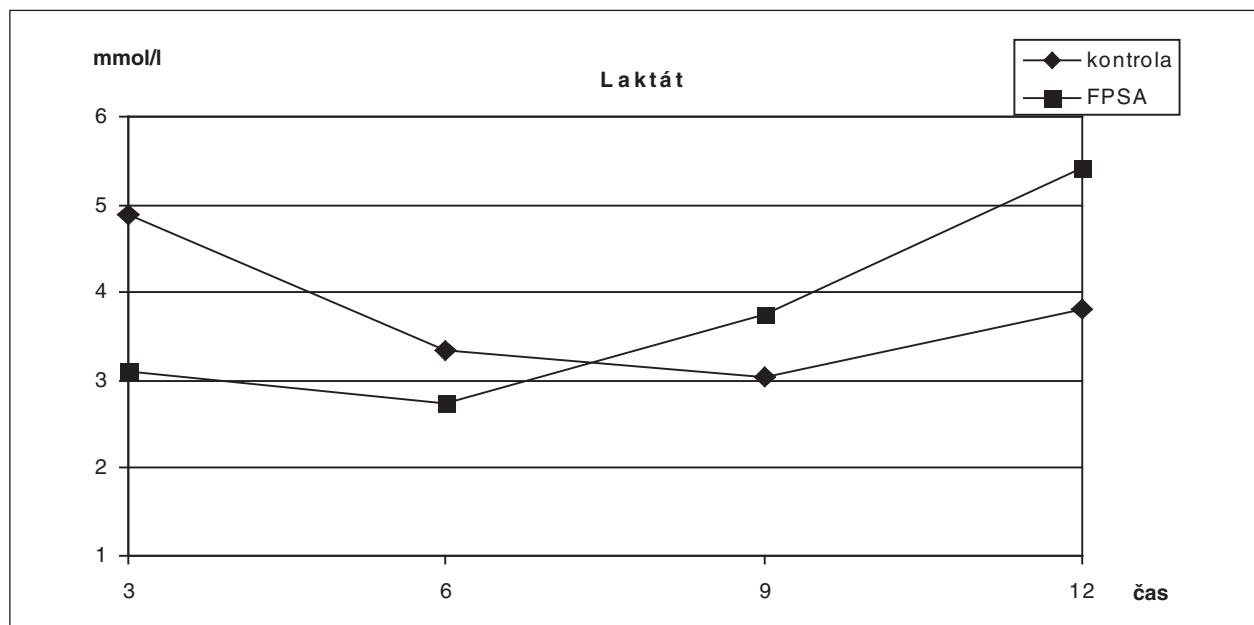
CI l/min/m ²					
Hodiny od začátku pokusu	0	3	6	9	12
Kontrolní skupina (n = 7)	2,9 ± 0,3	3,6 ± 0,7	3,6 ± 0,6	3,5 ± 0,6	3,9 ± 0,5
Prometheus (n = 14)	3,5 ± 0,9	3,9 ± 1	4,2 ± 1,1	4,7 ± 1,5	3,7 ± 0,9
Statistický rozdíl	ns.	ns.	ns.	s.	ns.

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

Tabulka 6. Srovnání průměrných hodnot PAWP včetně SD ve skupině zvířat s ASJ léčeným FPSPA a u kontrolní skupiny bez léčby

PAWP mm Hg					
Hodiny od začátku pokusu	0	3	6	9	12
Kontrolní skupina (n = 7)	11 ± 3	7 ± 3	8 ± 2	9 ± 4	7 ± 3
Prometheus (n = 14)	8 ± 5	6 ± 4	5 ± 4	6 ± 4	4 ± 3
Statistický rozdíl	ns.	ns.	s.	ns.	ns.

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

**Graf 5.** Srovnání hodnot PAWP ve skupině zvířat s ASJ léčeným FPSPA a u kontrolní skupiny bez léčby**Graf 6.** Srovnání hodnot laktátu ve skupině zvířat s ASJ léčeným FPSPA a u kontrolní skupiny bez léčby

vs 24,1 ± 2,85, 10. hodina 21,9 ± 3,63 vs 25,1 ± 2,19, 11. hodina 22,5 ± 3,98 vs 26,3 ± 3,5 a 12. hodina 24,0 ± 4,66 vs 29,8 ± 5,88 mm Hg.

Diskuse

Akutní selhání jater a jeho vliv na hemodynamiku

Akutní selhání jater je relativně vzácné onemocnění s velmi špatnou prognózou. Nástup ASJ je doprovázený rychlou systémovou hemodynamickou dysfunkcí a nestabilitou, která se manifestuje hyperkinetickou cirkulací s charakteristickou systémovou vazodilatací [5]. SVRI a MAP jsou sníženy, na druhé straně HR a CI jsou zvýšeny. Zvýšená nálož substancí s vazodilatačním potenciálem (NO) a uvolnění dalších vazoaktivních substancí (cytokinů) v rámci imunitní odpovědi na systémovou endotoxémii [6] spolu se sníženou citlivostí poškozených cév na vazokonstrikční agens hrají důležitou roli v rozvoji klinických projevů ASJ. Hypotenze a poškození endotelu se zvýšenou permeabilitou kapilár vedou k extravazaci tekutin do intersticia a k hypovolémii. Při progresi jaterního selhání dochází ke zhoršení hypoperfúze tkání, buněčné hypoxii a rozvoji multiorgánové dysfunkce. Nově bylo potvrzeno, že ASJ je spojeno s hypermetabolickým stavem v hepatosplachnické oblasti charakterizovaným zvýšenou glykolýzou a hyperlaktatémií. Právě hypermetabolický stav má vedle orgánové hypoxie největší vliv na hyperlaktatémii u ASJ [7, 8]. Na hyperlaktatémii se zjevně podílí i vážnoucí clearance laktátu selhávajícími játry. Přesná patofyziologie hyperkinetické cirkulace kombinované s mikrocirkulačním poškozením, které se vyskytuje u ASJ, není v současné době plně objasněna.

Model ASJ

Devaskularizační model s konstantní dobou nástupu ASJ na velkém laboratorním zvířeti je vhodný pro testování metody jako je FPSA. Jeho výhody spočívají v jednoduchosti provedení a spolehlivosti nástupu ASJ. Pouze 2 zvířata musela být ze studie vyloučena pro chirurgickou komplikaci. Další 2 prasata nemohla být hodnocena vzhledem k neúplnému monitorování ICP, když po 6 hodinách pokusu při koagulopatii vzniklé v rámci ASJ došlo ke krvácení v místě zavedeného parenchymatózního čidla. Vzhledem k předem stanovené délce pokusu na 12 hodin od nástupu ASJ jsme dobu přežití nezařadili mezi hodnocené parametry. Dalším důvodem jsou i literárně prokázané velké rozdíly v době přežívání s chirurgicky navozeným ASJ [9]. V rámci velkého rozptýlu by tudíž rozdíly mezi léčenou a kontrolní skupinou nebyly statisticky hodnotitelné.

Frakcionovaná plazmatická separace a adsorpce

Přístrojem Prometheus je prováděna na podkladě frakcionované plazmatické separace a adsorpce eliminace toxických substancí rozpustných ve vodě i vázaných na albumin. Přístroj se skládá z dialyzačního přístroje FMC 4008H rozšířeného o modul

pro frakcionovanou plazmatickou separaci albuminovým filtrem a dvěma adsorbéry (Prometh 01 a Prometh 02). Prometh 01 propouští molekuly do velikosti 250 kD. Tím dochází k adsorpci žlučových kyselin, aromatických aminokyselin a fenolických substancí. Prometh 02 se styrendivinybenzen kopolymerem s prostorovou sítí 100 um, vychytává negativně nabité ligandy (nekonjugovaný bilirubin). Právě eliminace některých vazoaktivních substancí vázaných na albumin by mohla mít vliv na výše uvedené patofyziologické procesy [1, 4]. Provedení FPSA nebylo provázeno technickými problémy. Podmínkou byly vhodné cévní vstupy, které umožňovaly dostatečně rychlou cirkulaci v primárním oběhu, a nedocházelo tak ke srážení krve. Jako antikoagulans jsme použili heparin. Ani v jednom případě nedošlo k přerušení či ukončení pokusu z důvodů srážení krve v systému. Výhodou metody FPSA, oproti jiným nebiologickým eliminačním metodám používaným u ASJ, je fakt, že albumin s vázanými toxiny je přímo transportován na místo, na kterém jsou toxiny adsorbovány. Albumin není třeba do systému přidávat, a proto proces není limitován disociací z albuminu a difuzí tak, jak je tomu u předchozího nebiologického podpůrného přístroje MARS (molecular adsorbent recirculating system). Provoz metody FPSA je proto jednodušší a levnější.

FPSA u experimentálního ASJ a její vliv na hemodynamiku

V naší studii jsme v průběhu pokusu pozorovali signifikantní snížení SVRI a zvýšení HR a CI v kontrolní i léčené skupině, což koreluje s obrazem hemodynamických změn u ASJ [10].

V některých pracích bylo zaznamenáno signifikantní zvýšení MAP v průběhu terapie MARS [11, 12]. V naší studii jsme nenašli statisticky významný rozdíl v žádném relevantním hemodynamickém parametru v porovnávání léčené a kontrolní skupiny, což odpovídá popsanému obrazu hemodynamických změn při léčbě ASJ metodou FPSA [13]. Vzhledem k potvrzenému snížení ICP v experimentální práci s léčbou ASJ u velkého laboratorního zvířete [14] však nelze vyloučit, že k ovlivnění hemodynamických parametrů metodou FPSA dochází. V průběhu léčby FPSA bylo nutné kontinuálně podávat noradrenalin k udržení MAP jen v malých dávkách oproti skupině bez FPSA, rozdíl však nebyl statisticky signifikantní. Stejně tak možná eliminace vazoaktivních substancí (NO, prozánětlivé cytokiny) zodpovědných za rozvoj MODS metodou FPSA [15] potvrzuje domněnku ovlivnění hemodynamických parametrů v průběhu léčby FPSA. K potvrzení tohoto tvrzení je třeba provést další studie.

Závěr

Naše experimentální práce s léčbou akutního jaterního selhání pomocí přístroje Prometheus u velkého laboratorního zvířete neprokázala signifikantní změny hemodynamických parametrů.

Literatura

1. Laleman, W., Wilmer, A., Devenepoel, P., Elst, I. V., Zee-
gers, M., Zaman, Z., Verslype, C., Fevery, J., Nevens, F.
Effect of the Molecular Adsorbent Recirculating System and
Prometheus device on Systemic hemodynamics and Vaso-
active Agents in Patients with Acute-on-Chronic Alcoholic Li-
ver Failure. *Crit. Care*, 2006, 10, 4, p. R108.
2. Rifai, K., Manns, M. P. Review Article: Clinical Experience
With Prometheus. *Ther. Apher. Dial*, 2006, 10, 2, p. 132–137.
3. Ryska, M., Kieslichová, E., Pantoflíček, T., Ryska, O., Za-
zula, R., Skibová, J., Hájek, M. Devascularization Surgical
Model of Acute Liver Failure in Minipigs. *Eur. Surg. Res.*,
2004, 36, p. 179–184.
4. Rahman, T., Hodgson, H. Clinical management of acute hep-
atic failure. *Intensive care Med.*, 2001, 27, p. 467–476.
5. Ytrebo, L. M., Sen, S., Pose, C., Davies, N. A., Nedredal, G.
I., Fuskevaag, O. M., Ten Have, G. A., Prinzen, F. W., Willi-
ams, R., Deutz, N. E., Jalan, R., Revhaug, A. Systemic and
regional hemodynamics in Pigs with acute Liver Failure and
the Effect of albumin Dialysis. *Scand. J. gastroenterol.*, 2006,
41, 11, p.1350–1360.
6. Kaptanoglu, L., Blei, A. T. Current status of liver support
system. *Clin. Liver. Dis.*, 2000, 4, p. 711–729.
7. Clemmesen, O., Ott, P., Larsen, F. S. Splanchnic Metabo-
lism in Acute Liver Failure and Sepsis. *Curr. Opin. Care*,
2004, 10, 2, p. 152–155.
8. Murphy, N. D., Kodakat, S. K., Wendon, J. A., Jooste, C. A.,
Muesan, P., Rela, M., Heaton, N. D. Liver and Intestine
Lactate Metabolism in Patients with Acute Liver Failure un-
dergoing Liver Transplantation. *Crit. Care Med.*, 2001, 29, 1,
p. 2111–2118.
9. Newsome, P. N., Plevris, J. N., Nelson, L. J. Animal models
of fulminant hepatic failure: A critical evaluation. *Liver. Trans-
plant.*, 2000, 1, p. 21–31.
10. Kieslichová, E., Ryska, M., Pantoflíček, T., Ryska, O., Za-
zula, R., Skibová, J. Hemodynamic Parameters in a Surgical

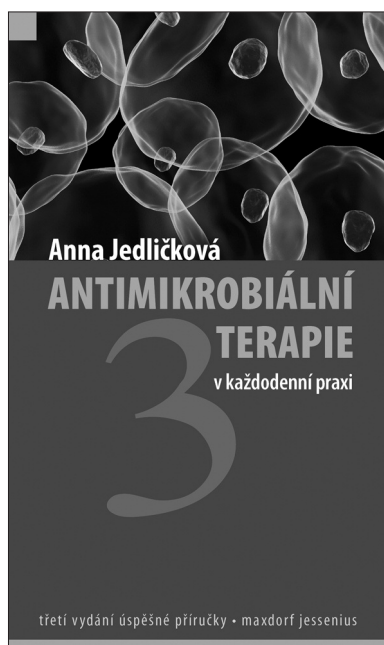
Devascularisation Model of Fulminant Hepatic Failure in the
Minipig. *Physiol. Res.*, 2005, 54, p. 485–490.

11. Steiner, C., Mitzner, S. Experiences with MARS Liver Sup-
port Therapy in Liver Failure: Analysis of 176 Patients of the
International MARS Registry. *Liver*, 2002, 22, p. 20–25.
12. Schmidt, L. E., Sorensen, V. R., Svendsen, L. B., Hansen,
B. A., Larsen, F. S. Hemodynamic Changes during a single
Treatment with the Molecular Adsorbents recirculating Sys-
tem in Patients with acute-on-chronic Liver Failure. *Liver
Transpl.*, 2001, 7,12, p. 1034–1039.
13. Dethloff, T., Tofteng, F., Frederiksen, H. J., Hojskov, M.,
Hansen, B. A., Larsen, F. S. Effect of Prometheus liver as-
sist system on hemodynamics in patients with cirrhosis:
a randomized controlled study. *World J. Gastroenterol.*, 2008,
14, 13, p. 2065–2071.
14. Ryska, M., Lásziková, E., Pantoflíček, T., Ryska, O., Pra-
žák, J., Koblihová, E. Prometheus Significantly Decreases
Intracranial Pressure on Acute Liver Failure. Experimental
Study. *Eur. Surg. Res.*, 2009, 42, 4, p. 230–235.
15. Stadlbauer, V., Krispen, P., Signet, B. et al. Effect of extra-
corporeal liver support by MARS and Prometheus on serum
cytokines in acute-on-chronic liver failure. *Crit. Care*, 2006,
10, 6, p. R169.

Práce byla uskutečněna s podporou výzkumného projektu
MO 8120 a Centra buněčné terapie a tkáňových náhrad
LN00A065 (vedoucí prof. MUDr. E. Syková, DrSc.).

Došlo dne 27. 7. 2009.
Přijato dne 24. 4. 2010.

Adresa pro korespondenci:
MUDr. Eva Lásziková
ARO ÚVN Praha
U Vojenské nemocnice 1200
169 00 Praha 6
e-mail: eva.laszikova@uvn.cz



ANTIMIKROBIÁLNÍ TERAPIE V KAŽDODENNÍ PRAXI, 3. ROZŠÍŘENÉ VYDÁNÍ

Anna Jedličková

Maxdorf 2009, 664 str., edice Jessenius

ISBN: 978-80-7345-208-7

cena: 695 Kč

formát: 120 X 205 mm, V2

Anotace:

Od zavedení prvního a dodnes nejznámějšího antibiotika – penicilinu – uplynulo více než 50 let. Počet běžně užívaných antibiotik dnes dosáhl několika set a je možné bez nadsázky říci, že lze najít antibiotikum proti každé bakterii. Z velkého počtu dostupných antibiotik však pro lékaře vyplývají zvýšené nároky na výběr, neboť užití nesprávného antibiotika přináší značná rizika. Již třetí vydání publikace naší přední odbornice v oblasti antimikrobiální terapie klade důraz na praktičnost a rychlou orientaci.

Objednávky zasílejte e-mailem nebo poštou: Nakladatelské a tiskové
středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz. Na objednávce las-
kově uveďte i jméno časopisu, v němž jste se o knize dozvěděli