

**UNIVERZITA KARLOVA**  
**1. lékařská fakulta**



**TERAPEUTICKÝ PŘÍSTUP  
K AKUTNÍMU SELHÁNÍ JATER**

**MUDr. Eva Kieslichová, Ph.D.**

**Habilitační práce**

**Obor: Anesteziologie a resuscitace**

**Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní péče  
Transplantcentrum  
Institut klinické a experimentální medicíny**

**Praha, 2017**

## **Poděkování**

Velice děkuji za aktivní spolupráci a podporu kolegům v Transplantačním centru IKEM, především svým nejbližším spolupracovníkům na Klinice anesteziologie, resuscitace a intenzivní péče, kteří se mnou zaváděli protokol péče o pacienty s akutním selháním jater do klinické praxe, a to jak lékařům, tak zdravotním sestřám. Děkuji řadě vynikajících specialistů, s nimiž jsem měla možnost spolupracovat, a kteří mě inspirovali a podporovali v mé práci. Děkuji vedení IKEM, bez jehož podpory by se mé experimentální i klinické projekty nemohly realizovat. Mé velké poděkování patří samozřejmě celé mé rodině za podporu, pomoc a toleranci.

# Obsah

Obsah.....	2
Seznam zkratk.....	4
Souhrn.....	6
Summary.....	8
Úvod.....	10
1 Akutní selhání jater: uvedení do problematiky .....	12
1.1 Definice a incidence .....	12
1.2 Klasifikace.....	12
1.3 Etiologie.....	14
1.4 Diagnostické postupy a diferenciální diagnostika .....	15
1.4.1 Typy jaterního selhání .....	17
1.5 Patofyziologie akutního selhání jater .....	19
1.5.1 Kardiovaskulární systém .....	19
1.5.2 Respirační systém.....	20
1.5.3 Renální komplikace.....	20
1.5.4 Metabolické komplikace.....	20
1.5.5 Infekční komplikace.....	20
1.5.6 Koagulopatie .....	21
1.5.7 Encefalopatie a nitrolební hypertenze .....	21
2 Konzervativní terapie akutního selhání jater .....	25
2.1 Monitorace.....	25
2.2 Specifická terapie.....	25
2.3 Podpůrná terapie .....	27
2.3.1 Stabilizace hemodynamiky .....	27
2.3.2 Péče o respirační systém.....	27
2.3.3 Podpora a náhrada renálních funkcí.....	28
2.3.4 Řešení metabolických komplikací.....	29
2.3.5 Profylaxe a terapie infekce.....	29
2.3.6 Korekce koagulopatie.....	29
2.3.7 Prevence a terapie neurologických komplikací.....	30
3 Podpůrná přístrojová terapie jaterního selhání.....	34
3.1 Bioartificiální (hybridní) systémy (BAL: bioartificial liver).....	34
3.2 Artificiální (nebiologické) systémy .....	36
3.2.1 SPAD (Single Pass Albumin Dialysis, jednorázová albuminová dialýza) .....	36
3.2.2 Systém MARS .....	37
3.2.3 Systém Prometheus, FPSAD (frakcionovaná plazmatická separace a adsorpce s dialýzou) .....	38
3.2.4 Vysokoobjemová výměna plasmy (HVP: high volume plasmapheresis) .....	39
3.2.5 Bezpečnost a účinnost přístrojové podpory jater .....	40
4 Transplantace jater: specifické aspekty u pacientů s akutním selháním jater .....	41
4.1 Hodnocení prognózy akutního selhání jater .....	42
4.2 Hepatektomie .....	43
4.3 Auxiliární transplantace jater .....	43
4.4 Transplantace hepatocytů.....	44

5	Analýza souboru pacientů s akutním selháním jater: vlastní výsledky.....	45
5.1	Metodika.....	45
5.1.1	Statistické hodnocení .....	46
5.2	Terapeutický protokol u pacientů s akutním selháním jater .....	46
5.3	Charakteristika souboru pacientů s akutním selháním jater, terapeutické postupy a výsledky terapie.....	50
5.3.1	Vstupní parametry.....	50
5.3.2	Zastoupení jednotlivých etiologií akutního selhání jater v souboru .....	51
5.3.3	Podpora funkce orgánů v souboru pacientů s akutním selháním jater.....	52
5.3.4	Analýza skupiny pacientů s akutním selháním jater a monitorací nitrolebního tlaku	52
5.3.5	Podpurná terapie selhávajících jater FPSAD (Prometheus) .....	56
5.4	Analýza pacientů zařazených na čekací listinu a pacientů transplantovaných .....	60
5.4.1	Pacienti, zařazení na čekací listinu a následně vyřazení pro zlepšení stavu.....	60
5.4.2	Pacienti, zemřelí při čekání na transplantaci jater.....	61
5.4.3	Pacienti s urgentní transplantací jater .....	62
5.5	Pacienti s akutním selháním jater, nezařazení na čekací listinu k transplantaci jater ...	65
5.5.1	Pacienti nezařazení přeživší.....	65
5.5.2	Pacienti nezařazení zemřelí.....	66
5.6	Přežívání pacientů s akutním selháním jater .....	67
5.6.1	Přežívání pacientů po urgentní transplantaci jater a přežívání štěpů jater .....	67
5.7	Analýza skupin pacientů podle etiologie akutního selhání jater .....	68
5.7.1	Intoxikace paracetamolem .....	70
5.7.2	Polékové poškození.....	71
5.7.3	Virové hepatitidy.....	72
5.7.4	Amanita phalloides.....	74
5.7.5	Hypoxická hepatitida.....	76
5.7.6	Autoimunní hepatitida.....	77
5.7.7	Wilsonova choroba.....	77
5.7.8	Jiné virové infekce.....	77
5.7.9	Jiné etiologie.....	78
5.7.10	Buddův-Chiarriho syndrom.....	78
5.7.11	HELLP syndrom .....	79
5.7.12	Kryptogenní etiologie.....	79
6	Přístrojová podpora akutně selhávajících jater: komentář k vlastním publikacím.....	80
6.1	Model akutního selhání jater u miniprasete (publikace 3, 4) .....	80
6.2	Bioeliminace v léčbě akutního selhání jater v experimentu (publikace 5).....	81
6.3	Terapie přístrojem Prometheus v klinické praxi (publikace 6) .....	82
6.4	Vliv přístroje Prometheus na markery zánětu a regenerace u pacientů s akutním selháním jater (publikace 7).....	83
7	Diskuse.....	86
8	Závěr .....	95
9	Literatura.....	96
	Přílohy .....	113

## Seznam zkratek

ACLF	akutní selhání jater nasedající na chronické (acute on-chronic liver failure)
AKI	akutní poškození ledvin (acute kidney injury)
ASJ	akutní selhání jater
ALT	alaninaminotransferáza
AST	aspartátaminotransferáza
BAL	bioartifciální játra (bioartificial liver)
CO <sub>2</sub>	kysličník uhličitý
CT	počítačová tomografie (computed tomography)
CPP	cerebrální perfuzní tlak (cerebral perfusion pressure)
CRRT	kontinuální náhrada funkce ledvin (continuous renal replacement therapy)
CVVHD	kontinuální venovenózní hemodialýza (continuous venovenous hemodialysis)
CVVHDF	kontinuální venovenózní hemodiafiltrace (continuous venovenous hemodiafiltration)
DILI	drug-induced liver injury
EBV	virus Epstein-Barr
EKG	elektrokardiografie
ELAD	přístroj pro mimotělní podporu jater (extracorporeal liver assist device)
FFP	čerstvě zmrazená plazma (fresh frozen plasma)
FPSA	frakcionovaná plasmatická separace a adsorpce (fractionated plasmatic separation and adsorption)
FPSAD	frakcionovaná plasmatická separace a adsorpce s dialýzou (fractionated plasmatic separation and adsorption and dialysis)
GCS	Glasgow Coma Scale
HAV	virus hepatitidy A
HBV	virus hepatitidy B
HCV	virus hepatitidy C
HEV	virus hepatitidy E
HELLP syndrom	hemolysis elevated liver enzymes low platelets
HGF	human growth factor
HH	hypoxická hepatitida
HVP	humánní růstový faktor (high volume plasmapheresis)
HSV	herpes simplex virus
IASL	The International Association for the Study of the Liver
ICP	nitrolební tlak (intracranial pressure)
IHD	intermitentní hemodialýza
IL	interleukin
INR	mezinárodní normalizovaný poměr (international normalized ratio)
JIP	jednotka intenzivní péče
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
LT	transplantace jater (liver transplantation)
MARS	molecular adsorbent recirculating systém
MOF	multiorgánové selhání (multi organ failure)
MODS	syndrom multiorgánové dysfunkce (multi organ dysfunction syndrome)

n/N	počet/celkový počet
NAC	N-acetylcystein
PEEP	pozitivní endexpirační tlak
RCA	regionální citrátová antikoagulace
ROTEM	rotační trombelastometr
SPAD	jednorázová albuminová dialýza (single pass albumin dialysis)
TC	transplantační centrum
TIPS	transjugulární intrahepatální portosystémová spojka (transjugular intrahepatic portosystemic shunt)
TNF $\alpha$	tumor necrosis factor alfa
UPV	umělá plicní ventilace
VH	virové hepatitidy
VHA	virová hepatitida A
VHB	virová hepatitida B
VHC	virová hepatitida C
VHE	virová hepatitida E
WL	čekací listina k transplantaci jater (waiting list)

## Souhrn

Akutní selhání jater (ASJ) je řídce se vyskytující a vysoce devastující onemocnění, které je charakterizované náhlým nástupem závažné jaterní dysfunkce u jedinců bez předchozího onemocnění jater a špatnou prognózou. Cílem práce bylo hodnocení výsledků terapie pacientů s ASJ, léčených v transplantačním centru v letech 2005–2016 podle protokolu zahrnujícího specifickou a podpůrnou terapii včetně přístrojové podpory jaterního selhání a možnosti provedení urgentní LT. Do retrospektivní studie bylo zařazeno 167 pacientů s ASJ. Jednalo se spíše o pacienty nižšího a středního věku s mírnou převahou žen. Encefalopatie byla přítomna už při příjmu u 60,5 % pacientů, téměř v polovině případů vyššího stupně. U většiny pacientů byla identifikována příčina ASJ, a to ve vyšší míře, než je v literatuře běžně udáváno. Z hlediska etiologie převažovalo lékové poškození včetně intoxikace paracetamolem a virové hepatitidy, podobně jako v jiných evropských a severoamerických centrech. Oproti jiným centrům byl zaznamenán vyšší výskyt intoxikace muchomůrkou zelenou. Všichni pacienti dostávali kontinuálně NAC. Většina pacientů vyžadovala vazopresorickou podporu k udržení adekvátního perfuzního tlaku. U všech pacientů s progresí encefalopatie (50 %) byla zavedena UPV a sedace. U těchto pacientů se přistupovalo k monitoraci ICP k zachycení případného rozvoje nitrolební hypertenze. Bylo zaznamenáno malé procento komplikací spojených se zavedením čidla, žádná si nevyžádala neurochirurgický zákrok ani neměla trvalé neurologické následky. CRRT byla užita v polovině případů (50,3 %), indikací bylo AKI s retencí tekutin a acidózou a hyperamonémií. Terapie FPSAD byla provedena u 34,1 % pacientů s pokročilým ASJ. Byl prokázán statisticky významný rozdíl v prodloužení doby na WL oproti pacientům bez terapie FPSAD, což poskytuje vyšší šance na zotavení nebo provedení LT. K zařazení k urgentní LT byla užívána King's College kritéria; dosažené výsledky potvrzují dobrou prognostickou hodnotu těchto kritérií při indikaci urgentní LT. Urgentní LT byla provedena u 36 % pacientů v souboru, podíl urgentních LT z indikace ASJ byl 6 % z celkového počtu provedených LT v TC ve sledovaném období. Celkové přežívání pacientů s ASJ bylo 70 % (n = 117); přežívání po urgentní LT bylo 80 %.

Práce dokumentuje variabilitu fenotypů ASJ, rozdíly v prognóze u jednotlivých etiologií a výsledky terapie dle protokolu, srovnatelné s velkými evropskými centry.

Ačkoliv je ASJ vzácné onemocnění, je třeba na něj pomýšlet. Včasná identifikace ASJ a poskytnutí adekvátní terapie ve specializovaných centrech poskytuje šanci na přežití těchto pacientů.

**klíčová slova:** akutní selhání jater, transplantace jater, čekací listina, přístrojová podpora jaterního selhání, intenzivní péče, výsledky terapie



## Summary

Acute liver failure (ALF) is a rare and highly devastating disease, characterized by the sudden onset of severe hepatic dysfunction in individuals without previous liver disease and with poor prognosis. The aim of the study was to evaluate the results of the patients with ALF, treated in transplant center over 11-year period according to the protocol, including specific and supportive therapy, extracorporeal liver support and with the possibility of emergency LT. The retrospective study included 167 patients. The patients in the cohort were rather lower and middle-age with a slight predominance of women. Encephalopathy was present in 60.5% of patients, in almost in half of them it was 3rd and 4th grade of encephalopathy. In most patients, the cause of ALF was identified, more than it is commonly reported in the literature. The predominant cause was drug-induced liver injury and acetaminophen toxicity followed by viral hepatitis, similarly as in other European and North American centers. Compared with other centers, the incidence of amanita poisoning was higher. All patients received NAC continuously. Most patients required vasopressor therapy to maintain adequate perfusion pressure. In all patients with high grade of encephalopathy, UPV and sedation were introduced. In these cases, ICP was monitored to detect the potential development of intracranial hypertension. Only a small percentage of complications associated with the introduction of a sensor was documented; none of the patients required neurosurgery procedure, nor had permanent neurological consequences. CRRT was used in half of the cases (50.3%) because of AKI with fluid retention and acidosis, and hyperammonaemia. FPSAD therapy was performed in 34.1% of patients with advanced ALF. Compared to patients without FPSAD therapy, there here was a statistically significant difference in time on WL for patients receiving FPSAD therapy; longer time on WL provided a higher chance for recovery or LT. In selected patients with ALF and poor prognosis, urgent LT was indicated. Decision for urgent LT was based on King's College Criteria; the results of the study documented a good prognostic value of this criteria for indication of urgent LT. Urgent LT was performed in 36% of patients in the group, the proportion of urgent LTs due the ALF was 6% of the total number of LT performed in TC in the reference period. Overall survival of the patients with ALF was 70% (n = 117); survival after urgent LT was 80%. The study documents the variability of ALF phenotypes, the differences in the prognosis depending on etiology of ALF and the results of the therapy according to the protocol comparable to

the large European centers. Although ALF is a rare disease, it is necessary to take it in the account. Timely identification of ALF and early implementation of adequate therapy in specialized centers give a greater chance for survival of these patients.

**key words:** acute liver failure, liver transplantation, waiting list, extracorporeal liver support, critical care, outcome

## Úvod

Akutní selhání jater (ASJ) je vzácně se vyskytující onemocnění, které náhle a hluboce zasahuje do zdravotního stavu a osudu jedince, do té doby zdravého. Pacienti s ASJ bývají spíše mladšího věku, onemocnění probíhá rychle a dramaticky a o osudu pacienta rozhodují dny a hodiny. Podkladem ASJ je masivní poškození jater působením různých příčin s akutní nekrózou jaterního parenchymu. Nekróza jater a ztráta jaterní funkce vede k zánětlivé reakci a multiorgánové dysfunkci.

ASJ je zatíženo vysokou krátkodobou mortalitou, příčinou smrti je edém mozku a nitrolební hypertenze, sepse a multiorgánové selhání. Vzhledem k vysoké regenerační schopnosti jater je onemocnění potenciálně reverzibilní. Cílená specializovaná intenzivní péče přispívá k tomu, aby byl získán čas na regeneraci nativních jater nebo na možnost provedení transplantace jater (LT). Přes pokroky v podpůrné terapii představuje pro většinu pacientů s ASJ urgentně provedená LT jedinou šancí na přežití. Posouzení indikace k LT má zásadní význam a je nutné včas identifikovat pacienty, kteří mají jen minimální šanci na spontánní přežití. V současné době jsou dobře popsány přínosy urgentně provedené LT, stejně jako s ní spjatá omezení a komplikace. Mnozí pacienti však zemřou dříve, než je štěp jater k dispozici nebo vyvinou komplikace, pro které již není možné LT provést.

V průběhu posledních desetiletí došlo k významnému vývoji terapeutických postupů u pacientů s ASJ, jejichž zavedení s sebou přináší i větší šance na přežití. Jedná se o postupy intenzivní medicíny, zavedení specializovaných chirurgických technik při LT a specifické postupy perioperační péče, které umožnily provádění i nestejnokupinových nekompatibilních LT. Značný zájem je soustředěn na použití novějších forem podpory jater, které mohou napomoci překlenutí doby do LT nebo spontánního zotavení jater.

Vzhledem k nízké frekvenci výskytu ASJ je jeho komplexní studium obtížné a možnosti doporučení založených na důkazech omezené. V rámci kontrolovaných klinických studií bylo hodnoceno pouze několik málo specifických intervencí. Podpůrné strategie vycházejí spíše z analýzy dostupných údajů, klinických zkušeností a z extrapolace doporučení z jiných kritických onemocnění.

Strategie koordinovaného managementu nejsou dobře prostudovány a léčba ASJ je často specifická pro určité centrum. Vzhledem ke vzácnosti, závažnosti a heterogenitě

fenotypu představuje ASJ unikátní výzvu, zejména v souvislosti se studiem jeho patofyziologie a vývojem efektivních způsobů léčby.

Téma své habilitační práce jsem si vybrala na základě svého dlouholetého aktivního zájmu o problematiku ASJ jak v klinice, tak v experimentu. Cílem práce je retrospektivní analýza výsledků terapie ASJ v našem centru od roku 2005 do současnosti se zvláštním zaměřením na přístup k nitrolební hypertenzi a na podpůrnou přístrojovou terapii jaterního selhání, kterou jsme na našem pracovišti zavedli do klinické praxe jako první v České republice. Časový interval byl zvolen proto, že v roce 2005 byl na našem pracovišti postupně zaveden a užíván v praxi specifický protokol péče o tyto pacienty včetně farmakoterapie, indikací a provedení eliminačních metod a dostupnosti podpůrné přístrojové podpory selhávajících jater. V téže době byly rovněž zavedeny a zdokonaleny nové specifické chirurgické postupy LT.

Výsledky jsou porovnávány s publikovanými údaji ze zahraničních center. V České republice nebyly v době zpracovávání habilitační práce údaje o hodnocení terapie pacientů s ASJ k dispozici.

# 1 Akutní selhání jater: uvedení do problematiky

## 1.1 Definice a incidence

Akutní selhání jater (ASJ) je definováno jako náhle vzniklé, rychle progredující a život ohrožující onemocnění s vysokou mortalitou. Je charakterizováno náhlým nástupem závažné jaterní dysfunkce u jedinců bez předchozího onemocnění jater, kdy do 26 týdnů od počátečních příznaků dochází k rozvoji koagulopatie (protrombinový čas >15 sekund nebo mezinárodní normalizační poměr [INR]  $\geq 1,5$ ) a jaterní encefalopatie (1, 2). Vzhledem k vysoké regenerační schopnosti jater je onemocnění potenciálně reverzibilní.

Předpokladem pro definování ASJ je absence předchozího chronického onemocnění jater.

V některých případech, kdy jde o dosud asymptomatický stav a vyvíjí se de novo jaterní encefalopatie v kontextu s příslušnými abnormalitami v jaterních testech, koagulačním profilu a s přítomností ikteru, není absence preexistujícího jaterního onemocnění závazná. Jedná se případy Wilsonovy choroby, akutní prezentace autoimunitní hepatitidy, Buddova-Chiariho syndromu a reaktivace hepatitidy B.

Definice ASJ u velmi malých dětí je založena pouze na koagulopatii (INR >4) při náhle vzniklé jaterní dysfunkci, protože u těchto pacientů nemusí být jaterní encefalopatie vyjádřena, přichází později nebo není dobře rozpoznatelná (3).

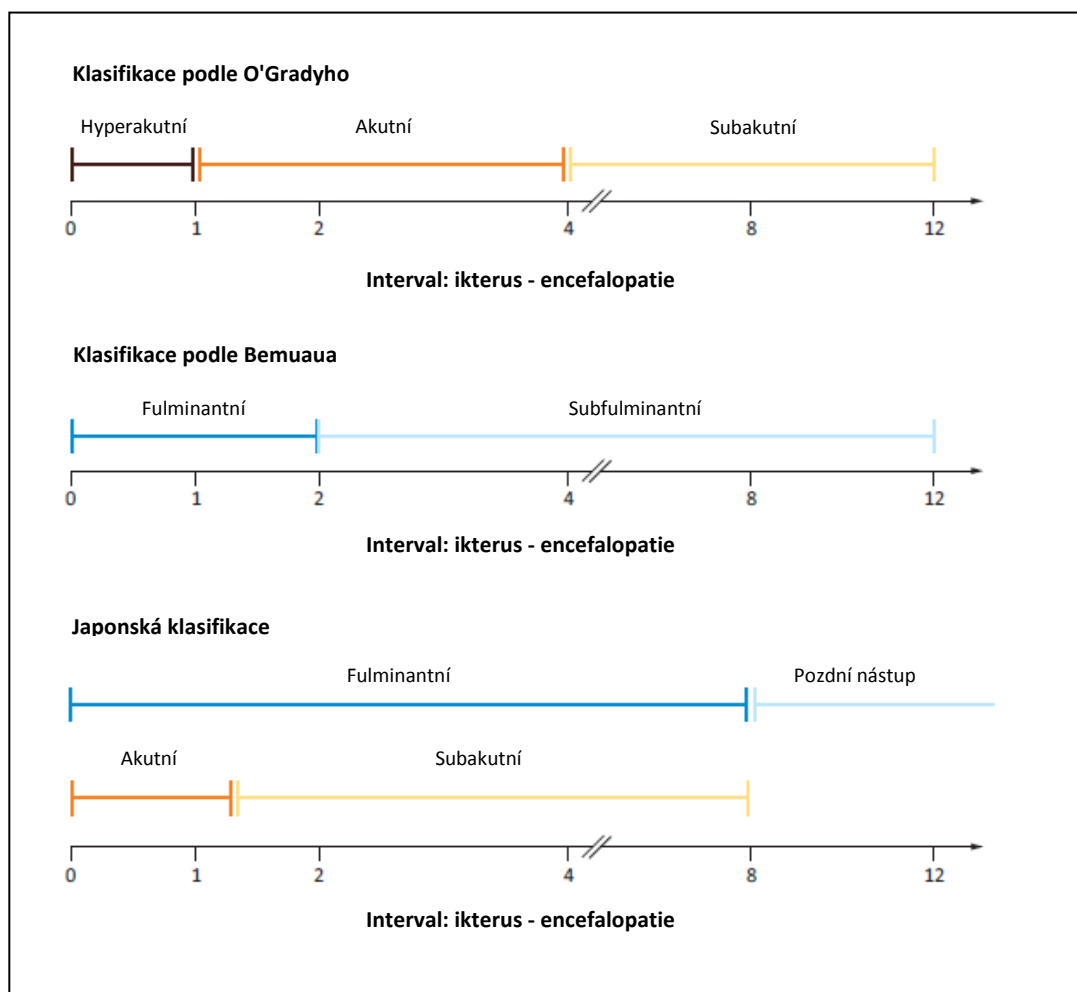
Mortalita pacientů s ASJ dosahuje bez možnosti provedení urgentní transplantace jater (LT: liver transplantation) i při nejlepší podpůrné péči až 80 %. Pacienti s ASJ umírají v důsledku nitrolební hypertenze nebo multiorgánové dysfunkce a multiorgánového selhání (MODS: multi-organ dysfunction syndrome, MOF: multiorgan failure) (4).

Onemocnění se vyskytuje se řídce s incidencí cca 1–8 případů na milion obyvatel ročně, přesná evidence ale chybí (5).

## 1.2 Klasifikace

V literatuře i v klinické praxi se lze setkat s různým způsobem klasifikace ASJ (6). Obvykle se užívají termíny fulminantní a akutní selhání jater. Je ale možné najít pojmy jako akutní nebo fulminantní hepatitida nebo nekróza, fulminantní a subfulminantní jaterní selhání atd.

K vytváření terminologie ASJ vedlo poznání významu délky intervalu mezi ikterem a encefalopatií (Obr. 1), který se ukázal pro prognózu onemocnění významnější než interval od začátku příznaků do nástupu encefalopatie.



Obr. 1. Klasifikační systémy ASJ. Časový interval je udáván v týdnech. (podle Blackmore L, Bernal W. Acute liver failure. Clin Med 2015;5:468-72).

V současnosti je nejvíce užívána klasifikace ASJ podle O'Gradyho a spol. z roku 1993 (7). Na základě této klasifikace jsou podle intervalu mezi ikterem a nástupem encefalopatie rozlišovány 3 subkategorie ASJ: hyperakutní, akutní a subakutní. Hyperakutní selhání je spojováno s edémem mozku, jeho prognóza je ale lepší než u akutního a subakutního typu (Tab. 1).

Podle stanoviska Mezinárodní asociace pro studium jater (The International Association for the Study of the Liver: IASL) z roku 1999 je ASJ klasifikováno jako hyperakutní ASJ při intervalu mezi ikterem a encefalopatií menším než 10 dní, fulminantní ASJ, je-li tento interval 10–30 dní a subakutní ASJ s intervalem 5–24 týdnů (8).

	<b>hyperakutní typ</b>	<b>akutní typ</b>	<b>subakutní typ</b>
<b>encefalopatie</b>	ano	ano	ano
<b>ikterus-encefalopatie</b>	0–1 týden	1–4 týdny	4–12 týdnů
<b>nitrolební hypertenze</b>	++	++	+/-
<b>závažnost koagulopatie</b>	+++	++	+
<b>elepace bilirubinu</b>	+	++	+++
<b>přežití bez transplantace</b>	35 %	10 %	15 %
<b>typická příčina</b>	paracetamol, HAV, HEV	HBV	léky (ne paracetamol)

Tab. 1. Klasifikace ASJ dle O'Gradyho.

(HAV: virus hepatitidy A, HBV: virus hepatitidy B, HEV: virus hepatitidy E).

### 1.3 Etiologie

Příčiny ASJ jsou hepatální nebo extrahepatální inzulty (9), které vedou k hepatocelulárnímu poškození a nekróze hepatocytů (Tab. 2). Infekce viry hepatitid, intoxikace paracetamolem a idiosynkratické lékové reakce patří k hlavním příčinám ASJ (4). Celosvětově nejčastější příčinou ASJ jsou virové hepatitidy. Ve Spojených státech a Evropě je hlavní příčinou ASJ intoxikace paracetamolem a polékové poškození (DILI: drug-induced liver injury). Intoxikace paracetamolem je výrazně četnější ve Velké Británii než v kontinentální Evropě.

Stanovení příčiny ASJ je velmi důležité, protože souvisí s průběhem onemocnění: určuje histologický typ jaterního poškození, ovlivňuje progresi klinického obrazu i prognózou (10). Je zásadní i pro terapeutickou rozvahu včetně zvažování zařazení k urgentní LT. Zatímco akutně probíhající Wilsonova choroba má bez LT 100% mortalitu, u ASJ při intoxikaci paracetamolem a na podkladě hepatitidy typu A je pravděpodobnost spontánního přežití vyšší než 50 %.

Podíl kryptogenní etiologie se s časem postupně snižuje, obvykle je udávána u cca 17–33 % všech případů ASJ, přičemž u dětí je tento podíl větší.

<b>viry</b>	virové hepatitidy: A, B, E herpes simplex virus, Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, paramyxovirus, influenzavirus B, parvovirus
<b>léky</b>	acetaminofen (paracetamol), antituberkulóza, rekreační drogy (extáze, kokain), antibiotika (amoxicilin s kyselinou klavulanovou), protiplísňové látky (terbinafin, azoly), antiepileptika (valproát, phenytoin), nesteroidní antiflogistika, acylpyrin, statiny, disulfiram, 3,4 metylendioxyamfetamin, dříve halotan
<b>toxické látky</b>	amanita phalloides, organická rozpouštědla (tetrachlórmetan), žlutý fosfor, bakteriální toxiny (Bacillus cereus), aflatoxin, některé rostlinné extrakty
<b>kardiovaskulární příčiny</b>	srdeční tamponáda, pravostranné srdeční selhání, šok, ischemie, hypertermie, rhabdomyolýza venookluzivní nemoc, Buddův-Chiariho syndrom
<b>metabolické příčiny</b>	autoimunní hepatitida, Wilsonova choroba, deficit alfa-1-antitrypsinu, hereditární tyrosinémie, hemochromatóza
<b>gravidita</b>	akutní steatóza jater, HELLP syndrom (Haemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets)
<b>jiné příčiny</b>	nádory jater (lymfom, karcinom jater, metastatické postižení), extenzivní resekce jater, primární afunkce štěpu po transplantaci jater
<b>kryptogenní</b>	

Tab. 2. Příčiny ASJ.

#### 1.4 Diagnostické postupy a diferenciální diagnostika

ASJ je kritický stav a je třeba ho rychle identifikovat (Tab. 3). Diagnózu ASJ je třeba zvažovat při náhlém rozvoji encefalopatie, koagulopatie a ikteru u jedinců bez předchozího onemocnění jater. Další příznaky jsou často nespecifické a mohou se lišit v souvislosti s etiologií onemocnění a rozvojem systémové zánětlivé reakce. Může být přítomna únava, nauzea, zvracení, bolesti břicha a průjemy. Krevní tlak v časných stádiích bývá normální, později progreduje hypotenze, charakteristická je hypoventilace a rozvoj oligoanurie.

pátrání po známkách jaterní encefalopatie
vyločení jaterní cirhózy, alkoholového poškození jater a malignity
pátrání po etiologii ASJ a nasazení podpůrné/specifické terapie
provedení prognostické stratifikace
časné převedení do specializovaného pracoviště
zvažování indikace a kontraindikace k transplantaci jater

Tab. 3. Základní opatření při identifikaci pacienta s ASJ.



Základem diagnostiky je pečlivá anamnéza (Tab. 4), doplněná laboratorním vyšetřením (Tab. 5), toxikologickým, sérologickým vyšetřením a zobrazovacími metodami. Provádí se toxikologické vyšetření, kompletní virologické vyšetření k vyloučení virových hepatitid, imunologické vyšetření pro potvrzení autoimunní hepatitidy, je nutno zvažovat metabolicky a geneticky podmíněnou náhlou jaterní dysfunkci (11,12).

intoxikace: muchomůrka zelená, toxické houby, paracetamol, drogy
pobyt v rizikových oblastech: virové nákazy
farmakologická anamnéza: chronická i aktuální medikace
psychický stav: sebevražedné jednání, deprese
průběh gravidity
náročný sportovní výkon: hypertermie, rhabdomyolýza
srdeční selhání, šokový stav
trombotické komplikace
imunologické poruchy, imunosupresivní terapie, chemoterapie
gastrointestinální obtíže

Tab. 4. Zaměření anamnézy při ASJ.

hyperbilirubinémie
elevace aminotransferáz
snížená aktivita cholinesterázy, hypalbuminémie
prodloužený protrombinový čas
snížené hodnoty koagulačních faktorů II, V, VII, IX, X
aktivovaná fibrinolýza, snížená hodnota antitrombinu a fibrinogenu
elevace sérové koncentrace urey a kreatininu
hyperlaktatémie v arteriální krvi
hypoglykémie
hypo nebo hyperkalémie, hyponatrémie
hyperamonémie
leukocytóza, trombocytopenie
anémie

Tab. 5. Typické laboratorní nálezy při ASJ.

Náhle vzniklá a rychle progredující extrémní hyperbilirubinémie s hemolytickou anémií u mladých žen by měla vést k úvaze o fulminantní formě Wilsonovy choroby. Toto onemocnění je bez urgentní transplantace jater zatíženo 100% mortalitou. K potvrzení diagnózy slouží vyšetření obsahu mědi v moči (24hodinový sběr) a obsah mědi v sušině z jaterní biopsie. Typickým příznakem Wilsonovy choroby je Kayserův-Fleischerův prstenec v oku. Je prokazatelný oftalmologickým vyšetřením šterbinovou lampou, vyšetření je rychlé a neinvazivní. Jeho nález potvrzuje diagnózu Wilsonovy choroby, může se však přehlédnout.

Laboratorní obraz polycytémie může vést k diagnóze Buddova-Chiariho syndromu (trombotický uzávěr velkých jaterních žil obvykle na podkladě trombofilního stavu nebo lymfoproliferace). V šokových stavech s ischemií splachniku může dojít k rozvoji ASJ na podkladě hypoxické hepatitidy. Důsledkem náročného sportovního výkonu může být hypertermie a rhabdomyolýza. Důležité jsou údaje o průběhu gravidity.

Vždy musí být pomýšleno na možnost intoxikace. Jde zejména o předávkování paracetamolem buď náhodně, nebo v sebevražedném úmyslu. K poškození jater dochází i jinými léky, rostlinnými přípravky a houbami.

Pro otravu muchomůrkou zelenou (*Amanita phalloides*) je typický průběh ve čtyřech stádiích: asymptomatická fáze, gastrointestinální příznaky, odeznění symptomatologie a stadium ASJ. Toxické houby mohou po požití vyvolat profuzní průjmy, vedoucí k těžké dehydrataci a k rozvoji ASJ na podkladě ischemie splachniku.

### **Další vyšetření**

Je třeba mít na paměti rozvoj nitrolební hypertenze při progresi encefalopatie. Oční vyšetření papily nemá příliš velký význam, protože edém papily je pozdním příznakem nitrolební hypertenze a často není přítomen. CT vyšetření nemusí edém mozku prokázat, protože nález bývá proměnlivý; význam CT je především v identifikaci jiných příčin nitrolební hypertenze jako např. hematom nebo event. tumor.

Při vyšetřování pacienta s ASJ mají důležitou roli zobrazovací metody, ultrazvuk s Dopplerem, počítačová tomografie (CT), magnetická rezonance (13).

V případě pochybností o etiologii onemocnění a o diagnóze ASJ by měla být provedena biopsie jater, preferenčně transjugulární cestou. Hlavním přínosem biopsie je vyloučení jaterní cirhózy, malignity a alkoholového poškození jater. V řadě případů může být na základě charakteristického histologického obrazu objasněna etiologie ASJ. Biopsie jater u pacientů s ASJ je však potenciálně riziková, měla by být prováděna zkušeným klinikem a hodnocena zkušeným patologem.

Všechny pacienty s ASJ je vždy nutno vyšetřovat s ohledem na možnost provedení LT.

#### **1.4.1 Typy jaterního selhání**

Jaterní selhání je výsledkem překročení prahu kritické hmoty fungujících jaterních buněk. K projevům jaterního selhání patří: ikterus, jaterní encefalopatie, koagulopatie, hyperkinetická cirkulace, hepatorenální syndrom, sklon k infekci a rozvoj multiorgánové dysfunkce. Přes podstatný přesah v klinické prezentaci se jednotlivé typy jaterního

selhání liší závažností stavu, rychlostí vývoje a potenciálem pro regeneraci (Tab. 6). Rozpoznání jednotlivých typů jaterního selhání má zásadní význam pro stanovení prognózy a zahájení terapie včetně indikace urgentní LT (14, 15, 16).

<b>akutní selhání jater</b> ASJ je definováno jako náhlý nástup závažné jaterní dysfunkce u jedinců bez předchozího onemocnění jater s vysokou krátkodobou mortalitou, charakterizované encefalopatií, koagulopatií a rozvojem ikteru. Je vyvolané hepatální nebo extrahepatální příčinou. Onemocnění je potenciálně reverzibilní.
<b>akutní selhání nasedající na chronické (ACLF: acute on-chronic liver failure)</b> ACLF je syndrom charakterizovaný akutním zhoršením již existujícího chronického onemocnění jater, který obvykle souvisí se spouštějící příčinou a je spojen se zvýšenou krátkodobou mortalitou v důsledku multiorgánového selhání. Rozsah tkáňového poškození závisí nejen na intenzitě zánětlivé reakce jako takové, nýbrž také na vlastní kapacitě orgánů hostitele účinky zánětlivé reakce tolerovat. ACLF je dynamický proces, který má potenciál reverzibility a úpravy do stavu, v němž se pacient nacházel před akutním zhoršením funkce jater.
<b>chronické selhání jater</b> Je typické pro pacienty s jaterní cirhózou a je charakterizováno postupným úbytkem metabolických funkcí jater a u většiny pacientů i projevy portální hypertenze. Závažnými komplikacemi chronického selhání jater, které vyžadují hospitalizaci, jsou ascites, encefalopatie, gastrointestinální hemoragie a bakteriální infekce.

Tab. 6. Typy jaterního selhání.

Je nutno pátrat po příznacích chronického onemocnění jater se zaměřením na trvání onemocnění, spouštěcí příčinu, známky chronického selhání jater a portální hypertenze (jícnové varixy, pavoučkové névy, splenomegalie, ascites, svalová slabost, malnutrice).

Diferenciální diagnostika mezi akutním a chronickým jaterním selháním má však četná úskalí. Klinické nálezy i výsledky zobrazovacích metod mohou být podobné. U části pacientů s ASJ je přítomen ascites a spontánní bakteriální peritonitida (17). U pacientů s ASJ s rozvojem příznaků v průběhu 1–4 týdnů, bývají přítomny známky portální hypertenze a noduly na povrchu jater jako odraz masivní nekrózy jater se zvrásněním jaterního povrchu. Zobrazovací vyšetření mohou prokázat noduly, ascites, splenomegalii a kolaterální cévy.

Některá systémová onemocnění a patologické stavy jsou provázeny sekundárním poškozením jater, které se může projevovat koagulopatií, elevací sérových aminotransferáz a bilirubinu a alterací úrovně vědomí, i když se primárně nejedná o ASJ.

## **1.5 Patofyziologie akutního selhání jater**

Při ASJ dochází k úbytku masy funkčních jaterních buněk na podkladě masivní nekrózy hepatocytů; je redukována funkční kapacita jater. Klinické projevy závisí na stupni poškození syntetické, biotransformační a antiendotoxinové aktivity jater, na systémových účincích toxinů uvolňovaných z nekrotických jater a na rozsahu a rychlosti možné regenerace jaterního parenchymu (18, 19, 20).

Masivní nekróza hepatocytů při ASJ vede k zánětlivé reakci a rozvoji MODS a MOF (2, 4). Vzhledem ke komplexní úloze jater v organismu dochází při jejich selhání k ovlivnění funkce ostatních orgánů (kardiovaskulární systém, nervový systém, respirační systém, ledviny, metabolické procesy, koagulační rovnováha a imunitní systém).

### **1.5.1 Kardiovaskulární systém**

Pro ASJ je typická systémová a splanchnická vazodilatace a hyperkinetická cirkulace (nízký systémový tlak, vysoký srdeční výdej, nízká systémová vaskulární rezistence). Pro pacienty s ASJ je typická hemodynamická nestabilita a progredující hypotenze. Nízký systémový tlak je prohlubován přítomnou adrenokortikální insuficiencí, která se vyskytuje u více než 50 % pacientů s ASJ. Mohou být zachyceny síňové i komorové arytmie, obvykle spojené s elektrolytovou dysbalancí. Mohou se vyvinout i změny v myokardu jako tuková degenerace myocytů, fokální nekróza srdečního svalu a dilatace levé komory, subendokardiální nekróza a fokální infiltrace myokardu neutrofilů, což je důsledkem toxického působení některých nox (intoxikace paracetamolem) nebo šokového stavu (21, 22).

V patogeneze poruchy mikrocirkulace se uplatňují vazoaktivní látky uvolněné z nekrotických jater, cytokiny produkované makrofágy v reakci na systémovou endotoxémii a poškození endotelu volnými kyslíkovými radikály. Dochází k uzavírání kapilár mikrotromby, které vznikají v důsledku aktivace a konzumpce trombocytů a zvýšené endoteliální adheze leukocytů.

### **Akutně vzniklá portální hypertenze**

Portální hypertenze je typická pro jaterní cirhózu, ale může se vyskytnout i v případě ASJ. V tomto případě je jejím podkladem zánět a edém akutně selhávajících jater. Provází ji zvýšená translokace střevních bakterií. Portální hypertenze se v případě ASJ vyskytuje zejména u subakutního klinického průběhu ASJ (např. DILI).

### **1.5.2 Respirační systém**

S progresí encefalopatie souvisí porucha ventilace: je přítomna hypo- nebo hyperventilace a je zvýšeno riziko aspirace. V důsledku ventilačně-perfuzního nepoměru, narušené hypoxické plicní vazokonstrikce, plicního edému nebo pneumonie se rozvíjí hypoxémie. Může dojít k vývoji akutního poškození plic (23).

### **1.5.3 Renální komplikace**

Akutní poškození ledvin (AKI: acute kidney injury) se vyskytuje až u 70 % pacientů s ASJ. AKI při ASJ je důsledkem cirkulačních změn i přímých renálních inzultů, např. toxického vlivu některých léků a toxinů (paracetamol, amanitiny). Při ASJ dochází k arteriální vazodilataci ve splachnickém řečišti, která má za následek aktivaci systému renin-angiotenzin-aldosteron a intrarenální vasokonstrikci. Klesá efektivní průtok krve ledvinami, roste preglomerulární rezistence, klesá glomerulární filtrace. Pokles perfúze může vést až k ischemickému poškození ledvin (24, 25).

Při těžkém ASJ je klinicky významná uremie vzácná. Extrémní stupeň poškození jater nevyhnutelně vede k velkému poklesu produkce urey v důsledku poklesu aktivity močovinového cyklu v játrech.

### **1.5.4 Metabolické komplikace**

Při ASJ je narušen metabolismus glykogenu, snižuje se úroveň glukoneogeneze a zvyšuje se odbourávání svalové i tukové tkáně. Je zvýšena hladina cirkulujícího inzulínu při jeho neadekvátní clearanci v poškozených jaterních buňkách. Hypoglykémie je významný prognosticky nepříznivý příznak selhání jater.

V játrech klesá syntéza inzulín-like růstového faktoru 1, jehož funkcí je zvýšení syntézy proteinů a snížení jejich degradace v kosterních svalech.

Často je zachycena hyponatrémie, hypofosfatémie, hypomagnezémie a metabolická acidóza. Odrazem zvýšené produkce a snížené clearance laktátu je hyperlaktatémie, která je markerem špatné prognózy (26).

### **1.5.5 Infekční komplikace**

Pacienti s ASJ mají zvýšené riziko infekce. Je porušena fagocytární aktivita neutrofilů a Kupfferových buněk, snížena hladina komplementu. Hypoperfuze splachniku je provázena zvýšenou translokací střevní flóry. Riziko infekce zvyšují invazivní zásahy a délka hospitalizace na JIP. Mohou se vyvinout plicní infekce, močové infekce, infekce

krevního řečiště a spontánní bakteriální peritonitida (27, 28). Vyšší vnímavost je i vůči mykotickým infekcím. Fungální infekce, především rodem *Candida*, postihují více než 30 % pacientů, zejména v pokročilejších stádiích onemocnění. *Aspergillus* je příčinou infekčních komplikací při ASJ méně často. Rozvoj septického stavu je pro většinu pacientů fatální komplikací, dochází ke kolapsu oběhu, tkáňové hypoxii a rozvoji MOF.

Diagnostika infekce u ASJ je komplikována v souvislosti se závažnou hepatocelulární nekrózou a zánětlivou reakcí. Klinický obraz infekce může být modifikován, leukocytóza a febrilie nemusí být přítomny, hladina prokalcitoninu může být zvýšena nejen v souvislosti s infekcí, ale i v důsledku splanchnické hypoperfuze.

### **1.5.6 Koagulopatie**

Koagulopatie je pro ASJ typickým nálezem. Syntéza koagulačních a antikoagulačních faktorů v játrech (faktory II, V, VII, IX, X, inhibitory koagulace, antitrombin, protein C a S, fibrinogen, plazminogen a inhibitor plazminogenu) je snížena, často je přítomna aktivovaná fibrinolýza. Vyvíjí se trombocytopenie i trombocytopatie. Počet trombocytů klesá v důsledku jejich konsumpce a poruchy jaterní syntézy faktorů nezbytných pro jejich dozrávání a uvolňování (trombopoetin). Abnormální koagulační testy mají vztah k prognóze, ale nekorelují s rizikem krvácení. Ustavuje se nová „koagulační rovnováha“ a mnozí pacienti s ASJ jsou přes prodloužení protrombinového času a INR v normálním nebo hyperkoagulačním stavu (29, 30, 31). Konvenční laboratorní testy tedy nemusí u pacientů s ASJ odrážet reálnou situaci v koagulační rovnováze. Aktuální stav koagulace je vhodné monitorovat pomocí trombelastometrie (ROTEM: rotační trombelastometr) (32).

K anemizaci dochází v rámci krevních ztrát při koagulační poruše, v důsledku hemolýzy (Wilsonova choroba) nebo iatrogeně při tekutinové terapii.

### **1.5.7 Encefalopatie a nitrolební hypertenze**

Pro pacienty s ASJ je typickým nálezem encefalopatie, u níž se rozlišují 4 klinická stadia podle kritérií West Haven (Tab. 7). Stav vědomí se hodnotí podle glasgowské klasifikace (Glasgow Coma Scale: GCS) jako lehká (GCS: 15–13), střední (GCS: 12–9) a těžká porucha vědomí (GCS: 8–3) (Tab. 7a). Encefalopatie je plně reverzibilní, dojde-li k úpravě základního onemocnění (33, 34).

Patogeneze jaterní encefalopatie je multifaktoriální. Při ASJ je narušena hematoencefalická bariéra, dochází k akumulaci neurotoxických substancí v mozku, je porušena syntéza a

metabolismus neurotransmiterů a energetický obrat v mozku. Autoregulace průtoku krve mozkiem je narušena nebo zcela vyřazena. Produkce laktátu v mozku je obvykle zvýšena, protože dodávka kyslíku nepokrývá metabolické požadavky mozku. Stav je dále akcelerován přítomností hyponatrémie, hyperkapnie a zánětlivou reakcí.

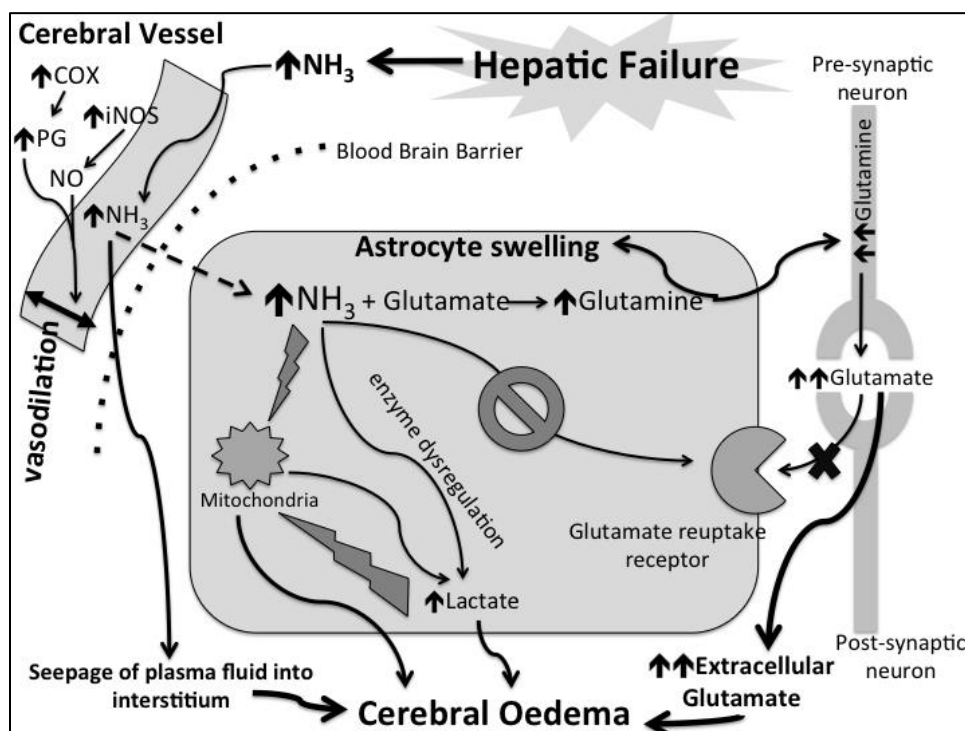
Rozvíjí se otok mozku, nitrolební hypertenze, bývá zachycena subklinická epileptiformní aktivita. Edém mozku je prokazován u 80 % pacientů s encefalopatií 4. stupně, je kombinací edému vazogenního a cytotoxického. Hlavním důsledkem mozkového edému je zvýšení nitrolebního tlaku a porucha průtoku krve mozkiem (35, 36).

K toxinům, působícím na rozvoj edému mozku, patří amoniak ( $\text{NH}_3$ ), merkaptany, kyselina gama-aminomáselná, fenoly, endogenní benzodiazepiny a tryptofan. Uplatňují se i zánětlivé cytokiny a hyponatrémie (37).

Nejvíce byl studován vliv amoniaku (38). Amoniak je hlavním odpadním produktem metabolismu dusíku, metabolismus amoniaku zahrnuje 5 orgánů: střevo, ledviny, svaly, játra a mozek. Větší část detoxikace amoniaku probíhá v játrech prostřednictvím ornitinového cyklu, což je hlavní cesta jeho clearance. Hyperamonémie při jaterním selhání (39) je důsledkem sníženého odbourávání v dysfunkčních játrech a portosystémových zkratů, kdy krev odváděná ze splachniku je směřována přímo do systémové cirkulace. Zvýšená hladina amoniaku v krvi vede k nárůstu jeho koncentrace v mozku, jelikož amoniak snadno prochází přes hematoencefalickou bariéru difúzí a iontovými kanály. Při zvýšeném přívodu amoniaku do mozku dochází k jeho rychlé metabolizaci na glutamin v astrocytech prostřednictvím glutamin syntetázy. Nárůst intracelulární osmolality vede k otoku astrocytů, zhoršení jejich funkce a inhibici nervového přenosu. Mezi další buněčné funkce, na které má vysoká hladina amoniaku v astrocytech vliv, patří regulace kalcia, enzymatické funkce, generování volných radikálů, syntéza proteinů a funkce mitochondrií (Obr. 2).

Byla prokázána souvislost mezi hyperamonémií a otokem mozku u pacientů s ASJ. Udává se, že arteriální hyperamonémie pacientů s ASJ nad  $150 \mu\text{mol/l}$ , měřená během 24 hodin po dosažení 3. stupně encefalopatie, je asociována s vyšší pravděpodobností vývoje mozkového edému, hyperamonémie nad  $200 \mu\text{mol/l}$  je prediktorem herniace mozku (40, 41).

U pacientů s chronickým jaterním selháním je oproti pacientům s ASJ incidence edému mozku a nitrolební hypertenze nízká i při vysokém stupni encefalopatie. Korelace mezi hyperamonémií a stupněm encefalopatie nebyla u těchto pacientů prokázána. Při chronickém jaterním selhání se uplatňuje adaptace na chronické metabolické změny, adaptace astrocytů na chronickou hyperamonémií, a také mozková atrofie při cirhóze a nižší stupeň zánětlivé reakce.



Obr. 2. Otok mozku při ASJ: vazodilatace, otok astrocytů, zvýšení objemu intersticiální tekutiny. Je zvýšena koncentrace glutaminu, dochází k dysregulaci enzymů ( $\alpha$ -ketoglutarátu a laktátdehydrogenázy) a mitochondriální dysfunkci.

COX: cyklooxygenáza, PG: prostaglandiny, iNOS: inducibilní nitric oxide syntetáza, NO: nitric oxide (kysličník dusnatý),  $\text{NH}_4$ : amoniak. (Anaesth Intensive Care 2014;42:78. (93).

encefalopatie	mentální stav	EEG	Glasgow coma scale*
stupeň 1	alterace nálady, zpomalené reakce, porucha koncentrace, slabý tremor	obvykle normální	15
stupeň 2	netečnost, ospalost, nepřiměřené chování, třes, inkontinence	abnormální	10–14
stupeň 3	somnolence, dezorientace, agitovanost, agresivita, třes	vždy abnormální	10–8
stupeň 4	kóma	delta aktivita	< 8

Tab. 7. Klasifikace encefalopatie (West Haven Criteria).



<b>Otevření očí</b>	
spontánní	4
na oslovení	3
na bolest	2
bez reakce	1
<b>Slovní odpověď</b>	
orientovaná	5
zmatená	4
nekomunikuje	3
nesrozumitelné zvuky	2
žádná odpověď	1
<b>Reakce na bolest</b>	
provede na příkaz pohyb	6
lokalizuje podnět (pohyb k podnětu)	5
úniková reakce (pohyb od podnětu)	4
necílená flexe končetiny (dekortikační reakce)	3
necílená extenze končetiny (decerebrační reakce)	2
nereaguje	1

Tab. 7a. Glasgow coma scale.\*

## 2 Konzervativní terapie akutního selhání jater

Pacienti s ASJ s vyšším než 1. stupněm encefalopatie musí být hospitalizováni na jednotce intenzivní péče.

U pacientů s ASJ je třeba neprodleně zahájit podpůrnou terapii, v některých případech je k dispozici i terapie specifická dle etiologie onemocnění. U všech pacientů s ASJ je nutno zvažovat indikaci k LT (42, 43).

### Transport pacienta s ASJ

Vzhledem k rychlé progresi ASJ je nutno realizovat transport na speciální jednotku intenzivní péče s možností provedení LT, dokud je pacient ve stavu, kdy je ještě převoz možný. Pacient by se měl transportovat s encefalopatií maximálně 1.–2. stupně, s lékařským doprovodem a za pečlivé monitorace stavu. Je třeba si uvědomit, že ke zhoršení (hypotenze, hypoglykémie, encefalopatie) může dojít kdykoliv během transportu, přestože byl zahájen ve stabilním stavu pacienta (44).

### 2.1 Monitorace

Úroveň monitorace pacientů s ASJ se řídí jejich aktuálním stavem, který se může rychle měnit a náhle a nepředvídatelně zhoršit. Ke standardní monitoraci patří: průběžné hodnocení neurologického stavu, EKG, měření krevního tlaku event. dalších parametrů hemodynamiky, kontinuální pulzní oxymetrie, u uměle ventilovaných parametry ventilace a oxygenace, dále tělesná teplota, diuréza, laboratorní parametry a mikrobiální nálezy.

### 2.2 Specifická terapie

Specifickou terapii je možné použít pouze v některých případech ASJ (Tab. 8).

příčina ASJ	specifická terapie
intoxikace paracetamolem	<ul style="list-style-type: none"><li>• aktivní uhlí 1g/kg</li><li>• N-acetylcystein 150 mg/kg, dále 50 mg/kg/4 hod a 100 mg/kg/20 hod, dokud INR neklesne pod 2 (zvýšení produkce glutathionu v játrech)</li></ul>
intoxikace muchomůrkou zelenou	<ul style="list-style-type: none"><li>• zamezení dalšího vstřebávání amanitinu, podpora vylučování močí a blokáda jeho enterohepatální cirkulace: výplachy žaludku, aktivní uhlí 1g/kg, vysoká klyzmata, hydratace</li><li>• plazmaferéza do 3 dnů po požití</li><li>• silibinin 20–50 mg/kg/den</li><li>• N-acetylcystein bolus 150 mg/kg, dále 300 mg/kg/den</li></ul>

virové hepatitidy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HBV: lamivudin 100–300 mg/den, entecavir 0,5–1 mg/den, tenofovir 245 mg/den</li> <li>• herpetická hepatitida: acyklovir 3x10 mg/kg/den i.v.</li> </ul>
autoimunní hepatitida	metylprednisolon 1–2 mg/kg/den i.v.
Buddův-Chiariho syndrom	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TIPS/portokavální zkrat</li> <li>• antikoagulační léčba</li> </ul>
hypoxická hepatitida	terapie šoku a respiračního selhání
ASJ v graviditě	ukončení těhotenství - porod dítěte

Tab. 8. Specifická terapie ASJ. (TIPS: transjugulární intrahepatická portosystémová spojka).

Při otravě paracetamolem (45) je hlavním opatřením redukce vstřebávání paracetamolu (aktivní uhlí 1g/kg) a intravenózní podání antidota, kterým je N-acetylcystein (NAC). Jeho hlavním účinkem je zvýšení produkce glutathionu v játrech, kdy NAC slouží jako zdroj cysteinu. Nejúčinnější je při podání do 8 hodin po intoxikaci. Jsou k dispozici různá dávkovací schémata, nejčastěji se doporučuje zahajovací dávka 150 mg/kg během 15–30 minut, poté 50 mg/kg během 4 hodin a následně 100 mg/kg v průběhu 16 hodin (celkově 300/mg/kg během 20 hodin). U pacientů přijímaných 10–24 hodin po ingesci je užíván 48 hodinový režim s úvodní dávkou 140 mg/kg (1 hodina), se sérií 12 udržovacích dávek 70 mg/kg po 4 hodinách. V léčbě NAC je třeba pokračovat, dokud neklesne INR pod 2. Nežádoucím účinkem NAC může být alergická reakce, je však pozorována velmi vzácně.

Při otravě muchomůrkou zelenou (46) je třeba zamezit dalšímu vstřebávání amanitinu, podpořit vylučování močí a blokovat jeho enterohepatální cirkulaci (výplachy žaludku, opakovaně aktivní uhlí v dávce 1g/kg, opakovaná vysoká klyzmata, hydratace). Do 3 dnů po požití je indikována plazmaferéza. Antidotem volby je silibinin, který zabraňuje vychytávání amanitinu játry a průniku do hepatocytů. Podává se v dávce 20–50 mg/kg/den ve čtyřech dvouhodinových infuzích, doporučená doba podávání je 3–5 dní. Silibinin se kombinuje s NAC (bolus 150 mg/kg, dále 300 mg/kg/den). Podávání silibininu je na základě multicentrické studie asociováno s lepším přežíváním pacientů než dříve doporučované vysoké dávky krystalického penicilinu (47).

## **2.3 Podpůrná terapie**

Podpůrná terapie zahrnuje resuscitaci oběhu, péči zaměřenou na respirační systém, podporu a náhradu funkce ledvin, úpravu metabolických poruch, výživu, profylaxi stresového vředu, profylaxi a léčbu infekce, korekci koagulopatie v indikovaných případech, prevenci a terapii nitrolební hypertenze.

Standardní součástí podpůrné terapie ASJ se v posledních letech stalo podávání NAC pro jeho antioxidační účinky; snížení zánětlivé reakce na oxidativní poškození a příznivý vliv na mikrocirkulaci (48, 49).

### **2.3.1 Stabilizace hemodynamiky**

Základním a časným terapeutickým opatřením u pacientů s ASJ je vzhledem ke stávající vazodilataci adekvátní tekutinová resuscitace. Funkce selhávajících jater se na druhou stranu rapidně zhoršuje při tekutinovém přetížení, při podávání tekutin je tedy třeba se řídit dle hemodynamických cílů. K tomu účelu slouží monitorace dynamických parametrů preloadu (variace tlakové amplitudy) nebo echokardiografické vyšetření. Průběžně je třeba hodnotit tekutinovou bilanci (50, 51).

Nepostačuje-li k udržení dostatečného perfuzního tlaku ( $> 65$  mmHg) tekutinová terapie, je indikováno podání vazopresorů (52). Na prvním místě je noradrenalin, při nutnosti inotropní podpory dobutamin. Vasopresin a jeho analoga (53) potencují vazokonstrikční efekt noradrenalinu, což vede ke snížení jeho potřeby. Pro možný účinek na dilataci mozkových cév ale není vasopresin u ASJ doporučován, i když vliv na nitrolební hypertenzi nebyl jednoznačně potvrzen (54). Při progresi hemodynamické nestability je z důvodu adrenokortikální insuficience, přítomné u jaterního selhání, vhodné podání hydrokortizonu (55, 56).

### **2.3.2 Péče o respirační systém**

Při progresi encefalopatie nebo respirační insuficienci je u pacientů s ASJ indikováno zajištění dýchacích cest a umělá plicní ventilace (UPV). Standardně je doporučena protektivní ventilace s nízkými dechovými objemy (6 ml/kg). Hodnoty PEEP (pozitivní end-expirační tlak) by neměly přesáhnout 10 cm H<sub>2</sub>O, aby nedocházelo k městnání v játrech a dalšímu zhoršení jaterních funkcí. Je třeba vyhnout se hypokapnii i hyperkapnii a udržovat CO<sub>2</sub> v rozmezí 4,5–5,5 kPa (34–41 mmHg). Odsávání sekretu

z dýchacích cest a dechová rehabilitace by měly být prováděny s maximální šetrností pro vyloučení podnětů vedoucích k akceleraci nitrolební hypertenze (57, 58).

### **2.3.3 Podpora a náhrada renálních funkcí**

K náhradě funkce ledvin jsou u ASJ preferovány metody kontinuální (CRRT: continuous renal replacement therapy), které umožňují lepší dosažení stabilizace hemodynamiky a neovlivňují kolísání nitrolebního tlaku (59, 60, 61). Nejčastěji se užívá kontinuální venovenózní hemodialýza (CVVHD) a kontinuální venovenózní hemodiafiltrace (CVVHDF).

Při ASJ by se neměla používat intermitentní hemodialýza, protože výsledná ztráta kontinuální kontroly nad hyperamonémií, koncentrací sodíku, teplotou jádra a rovnováhou tekutin by mohla být vysoce škodlivá, obzvláště v situaci hrozícího rozvoje edému mozku. Navíc je většina pacientů s ASJ v šokovém stavu a hemodynamické účinky intermitentní dialýzy by netolerovali.

Indikací CRRT je akutní poškození ledvin s oligoanurií a vzestupem dusíkatých katabolitů, tekutinové přetížení, metabolický rozvrat s acidózou a hyperlaktatémií a kontrola hyperamonémie. CRRT je třeba zahájit spíše časně a nečekat na zjevné důkazy selhání ledvin (např. refrakterní oligurie).

#### **Antikoagulace při CRRT**

První volbou antikoagulace při kontinuálních metodách je obecně regionální citrátová antikoagulace (RCA). Dle KDIGO doporučení (62) je citrátová antikoagulace u pacientů s jaterním selháním a v šokovém stavu kontraindikovaná, v poslední době však přibývá důkazů o bezpečnosti a účinnosti této metody; její provádění ale vyžaduje vzdělaný tým na pracovišti s dostatečnými zkušenostmi v této oblasti. Hlavní komplikací RCA je hypokalcémie a metabolická acidóza s vysokým „anion gapem“, způsobeným akumulací citrátu (63, 64, 65, 66).

Další možností je nepodat antikoagulaci vůbec (tento postup je ale spojen s vysokým rizikem vysrážení krve v okruhu a ztráty setu) nebo prediluce a pravidelné proplachy fyziologickým roztokem. Heparin a nízkomolekulární heparin k antikoagulaci u pacientů s ASJ jsou méně vhodné. Podávání heparinu nevede ke zlepšení životnosti filtru a krvácivé komplikace jsou v souvislosti s CRRT relativně časté. Postup bez antikoagulace nebo antikoagulace s heparinem jsou v některých centrech standardně užívány.

### **2.3.4 Řešení metabolických komplikací**

#### **Hypoglykémie**

Vzhledem k riziku hypoglykémie je nutná pečlivá monitorace glykémie a podávání glukózy. Glukóza se aplikuje v kontinuální infuzi, aby se předešlo náhlému vzestupu koncentrace inzulínu v reakci na bolusy glukózy.

#### **Iontová dysbalance**

Pravidelně je třeba monitorovat a suplementovat hladiny kalia, fosfátu a magnézia.

#### **Výživa**

ASJ je katabolický stav s negativní dusíkovou bilancí. Adekvátní dodávka živin slouží k podpoře regenerace hepatocytů. Dle stavu pacienta může být výživa podávána perorálně, enterálně, nebo parenterálně. V klinické praxi by měly být glukóza a lipidy podávány současně; užití lipidů je výhodné při přítomné inzulínové rezistenci, typické pro selhání jater. Doporučený přívod energie je 35–50 kcal/kg/den, s přísunem proteinů 1g/kg/den. Excesivní přívod aminokyselin může vést k nárůstu hladiny amoniaku (67, 68, 69).

### **2.3.5 Profylaxe a terapie infekce**

Profylaxe infekce je doporučena u pacientů s ASJ s rozvojem encefalopatie, orgánovou dysfunkcí, u těch, kteří splňují nebo budou pravděpodobně splňovat kritéria pro LT, a u pacientů s klinickými známkami významného systémového zánětu (70, 71). Je třeba pomýšlet na mykotickou infekci. Terapie infekce se řídí aktuálními mikrobiálními nálezy.

### **2.3.6 Korekce koagulopatie**

Incidence krvácivých komplikací u pacientů s ASJ se obvykle zvyšuje při zvýšení INR > 6 a snížení počtu trombocytů <  $20 \times 10^9/l$ . Je vhodné denní podávání vitamínu K (10 mg i.v./den). Rutinní podávání transfuzních přípravků a krevních derivátů není s výjimkou přípravy na invazivní procedury a klinických projevů krvácení indikováno (72, 73). Čerstvě zmrazená plasma by se vzhledem k možným komplikacím včetně objemového přetížení rutinně podávat neměla.

Cílová hodnota hemoglobinu je 70 g/l. Denně by měla být zvažována tromboprofylaxe nízkomolekulárním heparinem.

### 2.3.7 Prevence a terapie neurologických komplikací

Jaterní encefalopatie je důsledkem základního onemocnění, její stupeň je při ASJ spolehlivým prediktorem dopadu. Encefalopatie nižšího stupně pacienta neohrožuje a v podstatě nevyžaduje žádná specifická opatření.

Při progresi encefalopatie do 3. a 4. stupně (GCS < 8) je indikována intubace a UPV a podávána analgosedace. K sedaci lze užít propofol nebo thiopental. Propofol je oproti thiopentalu výhodnější vzhledem ke kratšímu poločasu, je ale třeba počítat s přívodem tuků při jeho podávání. Při progresi nitrolební hypertenze se sedace prohlubuje, lze podat svalová relaxancia (74, 75, 76).

U sedovaného pacienta je hodnocení vývoje neurologického stavu obtížné. Základní a nejjednodušší metodou monitorace je vyšetřování šíře zornic a fotoreakce (77).

#### **Monitorace nitrolebního tlaku (ICP: intracranial pressure)**

Monitorace ICP (78) umožňuje cílené a včasné terapeutické intervence při elevaci ICP, což napomáhá udržení pacienta v transplantabilním stavu a umožňuje reagovat na aktuální elevaci ICP. Na základě monitorace jsou také identifikováni pacienti s refrakterní nitrolební hypertenzí, u nichž je LT kontraindikována (79, 80).

Na ICP monitoraci by se mělo pomýšlet u pacientů s rizikovými faktory rozvoje nitrolební hypertenze:

- mladí pacienti s akutní/hyperakutní prezentací ASJ
- encefalopatie 3.– 4. stupně, sedace, umělá plicní ventilace
- perzistující elevace amoniaku > 150  $\mu\text{mol/l}$
- akutní poškození ledvin
- vazopresorická podpora > 0,1  $\mu\text{g/kg/min}$

Rizikem zavedení ICP je krvácení a infekce, v centrech se zkušenostmi s invazivní monitorací ICP je uváděna nízká incidence závažných komplikací (81, 82, 83).

Cílem terapie je udržování cerebrálního perfuzního tlaku (CPP: cerebral percussion pressure, CPP = střední arteriální tlak - ICP) nad 50–70 mmHg a ICP pod 20–25 mmHg. Hodnoty CPP pod 50 mmHg jsou spojeny s nepříznivou prognózou, dostatečná perfuze mozku není zajištěna.

Alternativní možnosti monitorace většinou neposkytují dostatek potřebných informací o perfuzi mozku (saturace v jugulárním bulbu a transkraniální Doppler) nebo nejsou rutinně dostupné (mikrodialýza). NIRS (Near Infrared Spectroscopy) umožňuje

neinvazivní kontinuální měření cerebrálního průtoku. Metoda není u pacientů s ASJ standardně užívána, měření je zatíženo četnými artefakty a nelze rozlišit regionální a globální perfuzi mozku.

### **Terapie edému mozku a nitrolební hypertenze zahrnuje:**

1. úpravu poruchy homeostázy: kardiovaskulární stabilizace, úprava iontové dysbalance (magnézium, fosfáty, kalcium, natrium), teplota, natrium, pH, CO<sub>2</sub>
2. eliminaci amoniaku: ↓ koncentrace NH<sub>3</sub> v cirkulaci (extrakorporální metody), ↓ produkce NH<sub>3</sub>, ↓ cerebrální absorpce NH<sub>3</sub> a ↓ metabolických nároků mozku
3. eliminaci faktorů, zvyšujících metabolické nároky mozku (hypertermie, křeče, zevní podněty, blokáda odtoku krve z mozku)
4. terapii sepse: antimikrobní terapie při progresi encefalopatie a klinických známkách infekce

### **Opatření k terapii nitrolební hypertenze**

#### **a) Hyperventilace**

Hyperventilace snižuje intrakraniální hypertenzi prostřednictvím změn pH intersticiální tekutiny mozku, což vede k vazokonstrikci v mozku (84, 85). Při hyperémii mozku je určitá redukce průtoku krve mozem mírnou hyperventilací teoreticky prospěšná a zdá se být bezpečná. Snížení ICP extrémnější hyperventilací je přechodné a následná normalizace PaCO<sub>2</sub> může mít za následek „rebound“ nárůst ICP. Nekontrolovaná hyperventilace může způsobit ischemii mozku. Hyperventilace se v současnosti doporučuje pouze krátkodobě a za kontroly ICP.

#### **b) Osmoterapie**

U pacientů s ASJ je indikována terapeutická hypernatrémie (145–155 mmol/l) udržovaná infuzí roztoku hypertonického natria (10% NaCl) jako prevence a terapie edému mozku (86). Kvůli zvýšení tonicity séra vede podání koncentrovaného solného roztoku ke stažení vody z mozkové tkáně do krevního řečiště. Sodík vykazuje mírně vyšší účinnost než mannitol a je účinný při navození dehydratace mozku (87, 88).

Mannitol se podává bolusově (dávka 0,5 až 1,0 g/kg.). Jeho podávání může být potenciálně problematické vzhledem k riziku pozdního zhoršení edému mozku, pokud se mannitol dostane do mozkové tkáně poškozenou hematoencefalickou bariérou po opakovaném podání a vyvolá „reverzní“ osmotický gradient. U pacientů s přetrvávajícím výdejem moči existuje rovněž teoretické riziko nekontrolované osmotické diurézy a



výsledné hypovolemie, která by mohla zhoršit případný stávající šokový stav. U pacientů s edémem mozku je vždy nutno se vyvarovat hypotonických tekutin. Pokud pacient s ASJ vyžaduje podání intravenózní glukózy, aby se zabránilo hypoglykémii, jsou preferovány koncentrované roztoky podávané cestou centrálního venózního katetru.

### **c) Terapeutická hypotermie**

Cílené snížení teploty tělesného jádra se používá u řady neurologických postižení a v současnosti představuje zavedený prostředek prevence sekundárního poškození mozku u osob, které přežily srdeční zástavu. Terapeutická hypotermie je doporučována i při terapii nitrolební hypertenze u ASJ. Hypotermie zpomaluje bazální metabolismus, tlumí proteolýzu, snižuje produkci amoniaku střevní flórou a snižuje tedy produkci amoniaku ve splachnické oblasti (89). Vede ke snížení hladiny amoniaku v mozku v důsledku jeho sníženého příjmu do mozku a jeho snížené produkce v centrálním nervovém systému. Dalším účinkem je snížení produkce cytokinů v mozku a oxidačního stresu a zeslabení vazogenní složky edému mozku. Přestože recentní studie přesvědčivý efekt hypotermie na kontrolu nitrolební hypertenze neprokázaly, měla by být při nárůstu ICP zvažována (90).

### **d) Kontinuální eliminační metody**

CRRT je součástí komplexní neuroprotektivní strategie u pacientů s ASJ, zejména s ohledem na kontrolu tekutinové bilance a acidobazické rovnováhy, navození hypotermie a kontrolu teploty jádra v úzkém terapeutickém rozmezí a adekvátní kontrolu hyperammonémie (91).

U pacientů s arteriální hyperamonií nad 150  $\mu\text{mol/l}$  a progresí encefalopatie do 3. a 4. stupně je zavedení kontinuální eliminační metody odůvodněné. Cílem je dosáhnout hladiny amoniaku pod 60–70  $\mu\text{mol/l}$ . Clearance amoniaku je podobná jako clearance močoviny (sieving koeficient 1). Amoniak vykazuje podobnou elektrochemickou kinetiku jako urea, k jeho eliminaci lze užít difuzi i konvekci. Dialytické terapie se jeví mírně účinnější než konvektivní techniky, je možné účinně využít hybridní režimy (hemodiafiltrace). Důležitá je intenzita terapie, kdy dávka terapie by měla být zaměřena na dosažení efektivního poklesu hladiny amoniaku v krvi tak, aby se co nejvíce přiblížila normálním hodnotám (92).

Kromě časné aplikace a intenzity terapie je důležité minimalizovat přerušování CRRT za účelem zajištění kontinuity clearance amoniaku a expozice dalším přínosům léčby.

Vzhledem k tomu, že amoniak vzniká kontinuálně, vede dočasné ukončení jeho clearance ke zvýšení koncentrace amoniaku v krvi nebo k cyklickým změnám jeho hladiny (93).

**e) Farmakoterapie** hyperamonémie, užívaná u pacientů s chronickým onemocněním jater nebyla formálně testována u pacientů s ASJ (94, 95). Jedná se o L-ornithine L-aspartate, laktulózu a rifaximin. Laktulóza, běžně užívaná k terapii encefalopatie u chronického onemocnění jater, není při ASJ doporučována, její podání je spojeno s rizikem ileu a dilatace střeva (96).

**f) Nesteroidní antiflogistika** způsobují vazokonstrikci mozku prostřednictvím řady mechanismů, které zahrnují inhibici endoteliální cyklooxygenázy. Silným inhibitorem cyklooxygenázy je indometacin, který může být účinný v dočasném zlepšení hyperemické cirkulace v mozku při ASJ, jestliže ostatní opatření selhala. Vzhledem k přechodnému charakteru účinku i potenciálním vedlejším účinkům by měl být indometacin vyhrazen pro rescue situace přetrvávající nitrolební hypertenze (97).

### 3 Podpurná přístrojová terapie jaterního selhání

Ideální náhrada jaterních funkcí by měla nahrazovat všechny funkce jaterní buňky. Měla by zabezpečit odstraňování toxinů (především aromatických aminokyselin a amoniaku), syntézu a produkci (koagulační faktory a albumin), a navíc zvrátit zánětlivý proces v játrech (98, 99, 100, 101). Taková náhrada funkce jater však v současnosti k dispozici není.

Od sedmdesátých let minulého století byly vyvíjeny systémy podpory selhávajících jater s různým designem. Jejich klinické využití není však rozšířené natolik, jak se původně očekávalo. Je to jednak řadou zatím nevyřešených otázek, komplikací a problémů, které provázejí jejich konstrukci i užití, jednak i poměrně náročnými postupy a logistickým zajištěním při jejich zavedení do klinické praxe (102, 103).

Systémy mimotělní podpory selhávajících jater je možné rozdělit na biologické systémy, nebiologické (artificiální) systémy bez použití buněk a hybridní systémy, nazývané také bioartificiální systémy (104, 105).

Terapeutické cíle při použití přístrojové podpory u ASJ jsou především:

1. podpora funkce jater do spontánního zlepšení stavu bez nutnosti LT
2. bridging (přemostění) k možnosti provedení LT
3. podpora funkce jater při primární dysfunkci štěpu po LT

#### 3.1 Bioartificiální (hybridní) systémy (BAL: bioartificial liver)

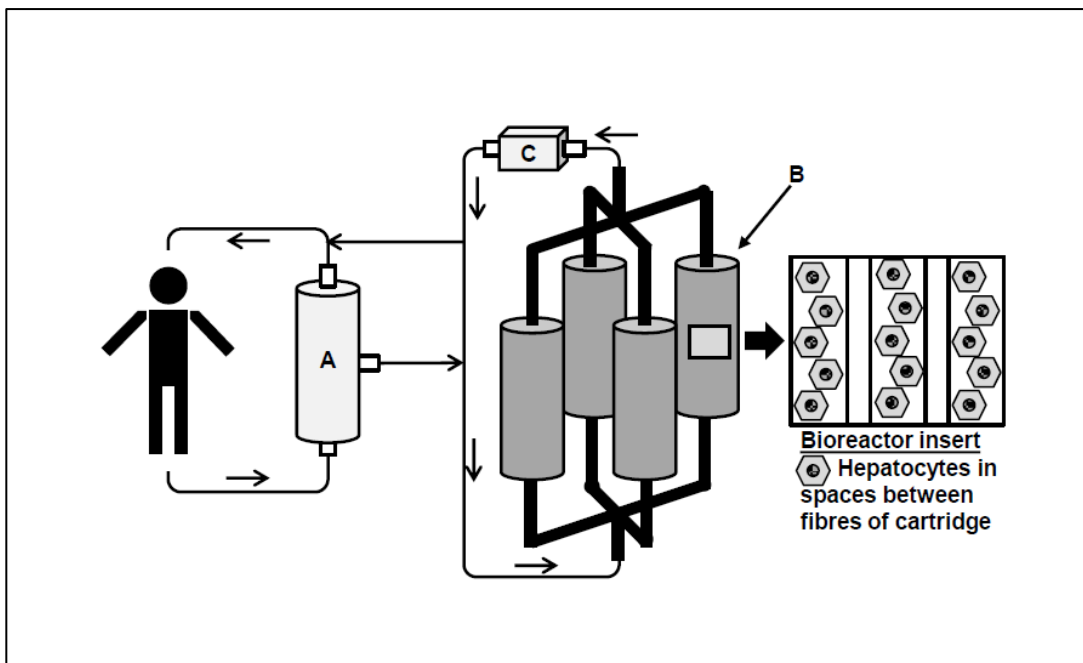
Bioartificiální systémy, obsahující živé jaterní buňky jsou nejbližší ideálu náhrady funkce jater. Měly by nahradit nejen detoxikační, ale i všechny ostatní funkce hepatocytů (106, 107, 108).

Obsahují cartridge s živými buňkami (bioreaktor), a to buď s normálními lidskými hepatocyty, liniemi hepatoblastomu C3A, nebo s hepatocyty zvířecími (prasečími). Získání lidských hepatocytů je technicky obtížné. Protože k zachování funkce jater je potřeba cca 10 až 30 % tkáně z celkového množství (1500 g je normální hmotnost jater), a zatím nelze získat dostatečné množství buněk z tkáňových kultur, jsou používány kryoprezervované dárcovské orgány nevhodné k transplantacím nebo části jater. Zmrazením a posléze ohříváním ale může dojít k poškození hepatocytů. Další možností je použití změněných, rychle se množících hepatocytů, jako je například linie hepatoblastomu C3A. Funkce těchto buněk bývá ale snížena. Z tohoto důvodu jsou

nejčastěji používány hepatocyty prasečí, čerstvé nebo kryoprezervované, a to i přesto, že teoreticky u zvířecích buněk nelze zcela vyloučit přenos zvířecích infekcí na člověka, i když pravděpodobnost přenosu je nízká.

Existuje celá řada přístrojů s různými variacemi. Mezi nejčastěji zmiňované systémy patří: Hepat Assist (Circe Biomedical, Lexington, MA), což je systém s plasmaseparací, perfuzí přes aktivní uhlí s modulem s kryoprezervovanými prasečími buňkami; MELS (Modular Extracorporeal Liver Support, Hybrid Organ GmbH, Berlín, Německo) s bioreaktorem, dialýzou a modulem albuminové dialýzy; ELAD (Extracorporeal Liver Assist Device, VitaGen, La Jolla, CA), používající linii C3A lidského hepatoblastomu (Obr. 3); bioreaktor AMC (Amsterdam Medical Center, Nizozemsko), využívající plazmatickou separaci a průchod plasmy bioreaktorem s prasečími hepatocyty (109).

Hlavními problémy zůstávají otázky zdroje hepatocytů a udržení jejich viability v systému. Výsledky dosud provedených studií jsou jen obtížně srovnatelné a hodnotitelné vzhledem k velké variabilitě ohledně užitých systémů a rozdílné metodice studií (110).



Obr. 3. ELAD™ (Extracorporeal Liver Assist Device™).

A ultrafiltrační generátor; B bioreaktor složený ze 4 kazet obsahujících buňky HepG2/C3A v prostorách mezi vlákny, 4 dialyzační kazety; C oxygenátor, glukózová pumpa, výměník tepla. (Liver Transpl 2016;22:839). (103).

Bioartificiální systémy jsou používány nejen v experimentu na zvířatech, v klinických studiích, ale i terapeuticky na člověku. Vzhledem k složitosti, technické náročnosti a obtížnosti získání a udržení viability dostatečné masy hepatocytů je publikované použití v řádu stovek aplikací na světě (111). Tyto systémy nelze v současné době označit za standardní součást léčby jaterního selhání. V České republice byl bioreaktor použit pouze v experimentu na zvířecím modelu.

### **3.2 Artificiální (nebiologické) systémy**

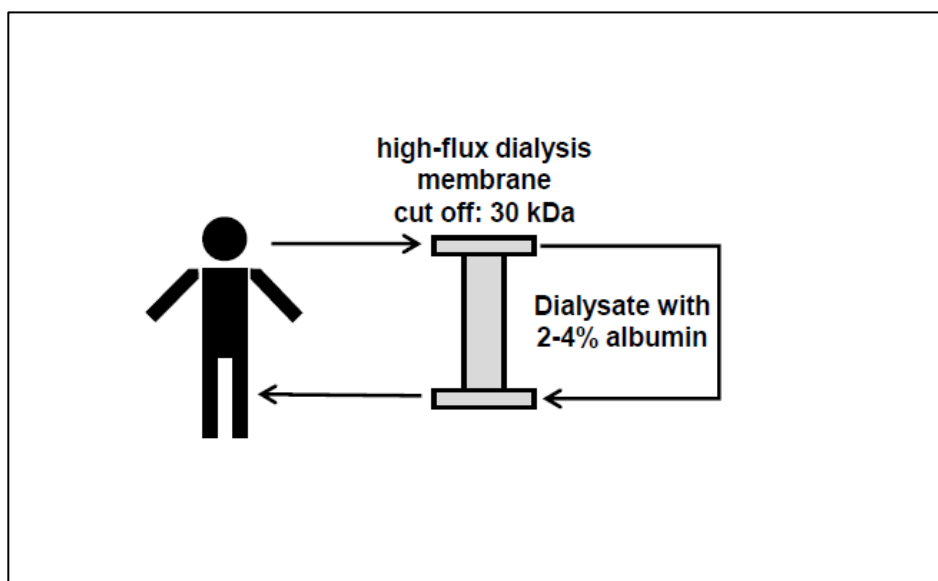
Racionálním základem pro vývoj nebiologické jaterní podpory při selhání jater byla tzv. „toxinová“ hypotéza“, která vychází z předpokladu, že při jaterním selhání dochází k akumulaci toxinů v organismu z důvodu vážnoucí detoxikace v selhávajících játrech. Tím dochází k dalšímu poškození jiných orgánů. Zpětně pak orgánová dysfunkce spolu s nahromaděnými toxiny vede k prohloubení poškození jater.

Stávající nebiologické systémy jsou schopny nahradit detoxikační funkci selhávajících jater; jsou odstraňovány nejen ve vodě rozpustné, ale i na albumin vázané toxiny (112, 113). Podstatou přístrojové náhrady funkce jater je albuminová dialýza (113). Koncept albuminové dialýzy vychází ze skutečnosti, že molekula albuminu je schopna chemicky vázat celou řadu hydrofobních látek, ať už endogenních metabolitů nebo exogenních toxinů i léků. Protože je albumin také hlavním transportním proteinem toxinů uvolněných z poškozené jaterní tkáně, navíc i velkého množství pro- i protizánětlivých cytokinů, jeví se albuminová dialýza při náhradě detoxikační funkce jater jako nejprůhodnější (114).

Nejčastěji užívanými podpůrnými systémy v Evropě jsou systém MARS (Molecular Adsorbent Recirculating System, Gambro, Švédsko) a systém frakcionované plazmatické separace a adsorpce spojené s dialýzou (FPSAD: Fractionated Plasma separation and Adsorptin and Dialysis, přístroj Prometheus, Fresenius Medical Care, Německo).

#### **3.2.1 SPAD (Single Pass Albumin Dialysis, jednorázová albuminová dialýza)**

Principem tohoto přístroje je standardní kontinuální veno-venózní hemodialýza, bez přídatné perfuzní pumpy. Pomocí dialyzačního roztoku obohaceného o albumin dochází k usnadnění přenosu látek vázaných na albumin z krve (Obr. 4). Je nutné použít high-flux dialyzátor. Efektivita této metody je nízká a je závislá na koncentraci albuminu v dialyzačním roztoku. Vzhledem k tomu, že u SPAD nedochází k recirkulaci dialyzačního roztoku, je nevýhodou metody i velká spotřeba albuminu (115, 116).



Obr. 4. Schéma SPAD. Krevní okruh, dialyzační okruh, dialyzátor. (Liver Transpl 2016;22:839). (103).

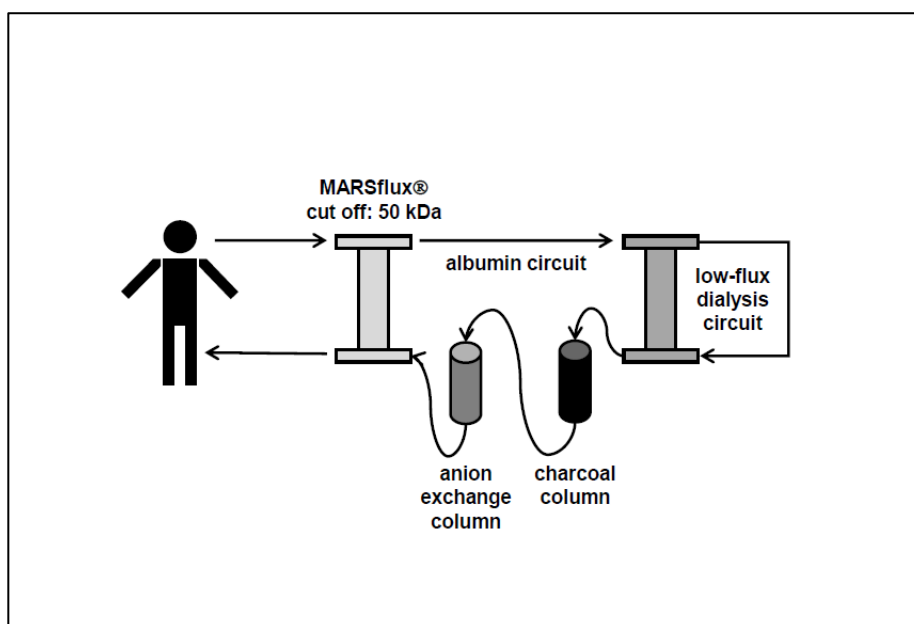
### 3.2.2 Systém MARS

Tento přístroj, vyvinutý Stangem a Mitznerem v roce 1993, byl u lidí poprvé použit v roce 1996 (117). Systém MARS je v současnosti nejpoužívanějším nebiologickým systémem jaterní podpory. MARS je založen na principu albuminové dialýzy s vychytáváním látek vázaných na albumin ve filtrech (adsorbérech). Skládá se ze tří různých tekutinových kompartmentů: krevního okruhu, okruhu s lidským sérovým albuminem s adsorbéry a z dialyzačního nebo hemofiltračního okruhu. Hlavním mechanismem odstraňování toxinů je adsorpce látek vázaných na albumin na membráně v kombinaci s hemodialýzou nebo hemofiltrací, kterou jsou odstraňovány látky rozpustné ve vodě (118).

MARS nevyžaduje separaci plasmy ani přímou perfuzi plasmy přes sorbent, protože kombinuje schopnost sorbentů odstraňovat na albumin vázané molekuly s biokompatibilitou moderní dialyzační membrány. V praxi krev od pacienta prochází dialyzačním modulem tvořeným dutým vláknem, kde je dialyzována přes albuminem impregnovanou polysulfonovou membránu (MARS Flux dialyzátor, tloušťka membrány 100 nm, velikost pórů 50 kDa, plocha 2,1 m<sup>2</sup>), umožňující výměnu ve vodě rozpustných a na albumin vázaných toxinů na albuminem potažené membráně proti dialyzátu obsahujícímu „recyklovaný“ protein. Membrána přechodně adsorbuje a zadržuje toxiny. Toxiny jsou po kontaktu s membránou uvolňovány podle koncentračního gradientu a přeneseny na druhou stranu membrány, kde jsou odstraněny z membrány dialýzou proti na albumin bohatému dialyzátu (600 ml 20 % lidského albuminu). Toxiny obohacený

roztok albuminu pak prochází nejprve jiným dialyzátorem v protiproudu ke standardnímu pufovanému dialyzačnímu roztoku, kde na základě difuze dochází k očišťování od látek rozpustných ve vodě. Roztok je pak dále čištěn on-line od toxinů vázaných na albumin inkorporací nescifických adsorbentů (aniontoměničová kolona a kolona s nepotaženým aktivním uhlím), což vede k regeneraci („recyklaci“) dialyzátu, umožňující re-uptake nových toxinů z krve (Obr. 5).

Přístrojem MARS jsou odstraňovány současně jak látky rozpustné ve vodě (amoniak, urea, kreatinin), tak i látky vázané na albumin (bilirubin, žlučové kyseliny) (119, 120).



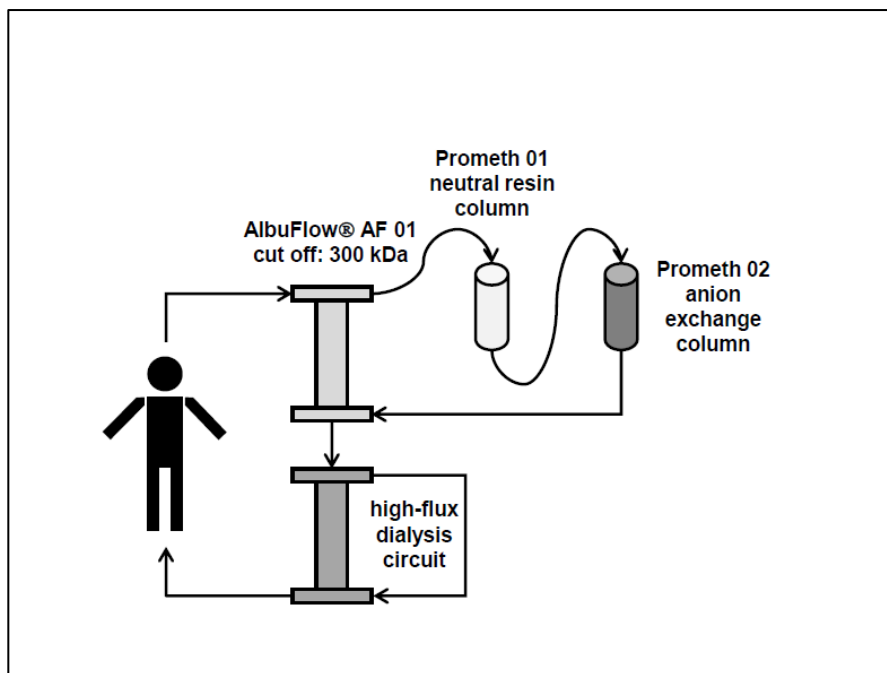
Obr. 5. Schéma systému MARS (Gambro, Švédsko). Primární (krevní) a sekundární okruh (albumin), dialyzační okruh. (Liver Transpl 2016;22:839). (103)

### 3.2.3 Systém Prometheus, FPSAD (frakcionovaná plazmatická separace a adsorpce s dialýzou)

Systém Prometheus je založen na FPSA v kombinaci s hemodialýzou; byl poprvé představen v roce 1999 (121, 122). Sestává z dialyzačního přístroje rozšířeného o modul pro frakcionovanou plazmatickou separaci s albuminovým filtrem a 2 adsorbery. Albu flow filtr s polysulfonovou membránou propouští molekuly do 250 kD včetně albuminu. Albumin s velikostí molekuly 68 kD je tedy propouštěn, zatímco např. fibrinogen s 340 kD membránou neprochází. Plazmatická frakce obsahující albumin je propouštěna do dalšího okruhu, kde prochází přes neutrální pryskyřičný adsorbér Prometh 1, adsorbující žlučové kyseliny, aromatické aminokyseliny, fenolické substance a toxiny a iontový výměník Prometh 2 se styren-divinylbenzen kopolymerem s prostorovou sítí 100  $\mu\text{m}$ , který

vychytá negativně nabitě ligandy (nekonjugovaný bilirubin). Tímto způsobem jsou z plasmy odstraněny toxiny vázané na albumin. Ve vodě rozpustné substance (amoniak, urea, kreatinin) jsou odstraňovány dialýzou (Obr. 6) (123, 124, 125).

Kontraindikace FPSAD jsou relativní: nekontrolovatelné krvácení, diseminovaná intravaskulární koagulace a výrazná trombocytopenie, významná hemodynamická nestabilita nebo septikémie (126).



Obr. 6. Schéma systému Prometheus (Fresenius, Medical Care, Německo). Primární (krevní) okruh, sekundární okruh (albumin) a dialyzační okruh. Albuflow filtr, adsorbéry (A1, A2). (Liver Transpl 2016;22:839). (103).

### 3.2.4 Vysokoobjemová výměna plasmy (HVP: high volume plasmapheresis)

Vysokoobjemová výměna plasmy není přístrojová podpora/náhrada jaterních funkcí per se, mohla by být ale její účinnou alternativou. HVP působí stimulačně v souvislosti s některými z účelů, pro něž se podpora jater provádí: odstraňuje toxické metabolity, doplňuje potenciálně prospěšné faktory a odstraňuje mediátory selhání vícečetných orgánových systémů. Výhodou je široká dostupnost HVP bez nutnosti specializovaného vybavení, zaškolení personálu nebo nutnosti kultivace hepatocytů.

Randomizovaná, kontrolovaná studie u pacientů s ASJ (127) prokázala zlepšení přežití bez LT a zlepšení biochemických, imunologických a klinických charakteristik při užití HVP



(8–12 litrů nebo 15 % ideální tělesné hmotnosti čerstvě zmrazené plazmy, terapie 9 hodin, prováděná po 3 dny po sobě).

### **3.2.5 Bezpečnost a účinnost přístrojové podpory jater**

Bezpečnost i biochemická účinnost umělých systémů v odstraňování toxinů z organismu byla opakovaně prokázána, přičemž účinnost systému SPAD je nízká a účinnost FPSAD se zdá být lepší než systému MARS (128, 129, 130). Data pacientů s ASJ jsou ale limitována malými počty pacientů, jedná se často o kazuistická sdělení nebo soubory několika pacientů s určitou etiologií ASJ (131, 132). Většina studií je provedena u pacientů s ACLF.

Podle výsledků studie, která porovnávala extrakční kapacitu přístroje MARS a Prometheus, došlo k výraznější redukci plazmatických hladin bilirubinu, amoniaku a urey při použití přístroje Prometheus. Prometheus se ukázal jako účinnější v odstraňování substancí vázaných na proteiny v porovnání se systémem MARS.

Bylo prokázáno zlepšení jaterní encefalopatie pomocí FPSAD (133). Naopak při použití MARS bylo zaznamenáno zlepšení hemodynamických parametrů (stabilizace systémového krevního tlaku a vaskulární resistance), které korelovalo s poklesem reninové aktivity a zlepšením renálních funkcí (134).

Je však k dispozici jen málo informací ohledně dopadu těchto systémů na přežití pacientů s ASJ. Je to dáno nízkou incidencí ASJ v populaci a velmi rozdílným designem jednotlivých studií. Randomizované kontrolované studie, které by přinášely jednoznačná doporučení, zatím k dispozici nejsou.

## **4 Transplantace jater: specifické aspekty u pacientů s akutním selháním jater**

LT se provádí štěpem celým, redukováným (použití části jater) nebo parciálním (split: rozdělení jater dárce na dvě a více plnohodnotných částí a jejich užití pro více příjemců). Pokroky v perioperační péči a dokonalejší možnosti imunosuprese umožnily i provádění transplantací ABO inkompatibilním štěpem. V případě možnosti potenciální regenerace jater i při aktuálně přítomných známkách špatné prognózy, je možné provést auxiliární LT jako přemostující terapii k regeneraci vlastních jater (135, 136, 137).

Před nástupem LT se celková mortalita pacientů s akutním jaterním selháním pohybovala mezi 80 a 85 %. Ve většině případů ASJ představuje urgentně provedená LT jedinou šanci na přežití, přičemž všechny pacienty s ASJ je třeba považovat za potenciální kandidáty LT. Ve srovnání s transplantacemi pro cirhózu je přežití pacientů a štěpů sice v 1. roce po transplantaci horší, ale po 10 letech srovnatelné. Důvodem horších krátkodobých výsledků je kritický stav pacienta před výkonem, multiorgánové poškození, a také nutnost využití marginálních štěpů s vysokým rizikem potransplantační dysfunkce v urgentní situaci (138, 139, 140, 141).

Kontraindikací LT pro ASJ je nekontrolovaná sepsa, nekontrolovaná nitrolební hypertenze, těžká extrahepatální komorbidita (malignity) a refrakterní MOF. Jsou zohledňovány i psychosociální faktory (opakované pokusy o sebevraždu pacientů se závažnými psychickými problémy, alkoholismus).

K hodnocení indikace k LT a transplantabilitě pacienta je nutno přistupovat individuálně. Při rozhodování o urgentní LT je zapotřebí v první řadě rozpoznat nepříznivou prognózu pacienta a referovat ho do transplantačního centra, dále je pak zvažováno zařazení na WL k LT v urgentním pořadí (142).

Rozhodování o zařazení na WL k LT je obtížné i vzhledem k časové tísní. Zbytečně provedená transplantace znamená nejen zatížení pacienta operací a celoživotní imunosupresivní terapií, ale i ztrátu štěpu pro jiného pacienta, kterému LT mohla zachránit život. Na druhou stranu její neprovedení nebo pozdní rozhodnutí má za následek úmrtí pacienta s pokročilým ASJ na čekací listině nebo závažné perioperační komplikace.

#### 4.1 Hodnocení prognózy akutního selhání jater

Pravděpodobnost spontánního přežití pacienta s ASJ se hodnotí podle různých kritérií. Na prognózu má hlavní vliv časový interval od vzniku encefalopatie od rozvoje ikteru. Další kritéria, ovlivňující prognózu jsou statická, známá už při příjmu pacienta, a dynamická, rozvíjející se v průběhu rozvoje ASJ. Mezi kritéria statická patří věk a etiologie jaterního selhání. Horší prognózu mají pacienti s věkem nad 40 let. Pacienti s ASJ na podkladě HAV a intoxikace paracetamolem mají nejlepší prognózu; DILI, kryptogenní etiologie a fulminantní forma Wilsonovy choroby mají prognózu nejhorší. Dynamickými proměnnými jsou: stupeň jaterní encefalopatie, protrombinový čas, hladina faktoru V, sérová koncentrace bilirubinu, alfa-fetoprotein (AFP), arteriální pH, laktát v arteriální krvi.

Za ukazatel nepříznivého vývoje ASJ je pokládán progresivně se zmenšující objem jaterní tkáně při zobrazovacích vyšetřeních (zmenšení objemu jater pod 700 cm<sup>3</sup>) a velký rozsah nekróz při jaterní biopsii (> 50 %). Pro špatnou prognózu svědčí rovněž nízký AFP a humánní růstový faktor (HGF: human growth factor). Význam těchto faktorů pro posouzení prognózy ale dosud nebyl adekvátně vyhodnocen.

K hodnocení prognózy jsou v současnosti ve většině transplantačních center v Evropě a Severní Americe užívána King's College kritéria (Tab. 9), jejich platnost byla opakovaně validována pro euroatlantickou populaci. Splnění těchto kritérií znamená méně než 20% pravděpodobnost přežití bez provedení LT (143, 144).

Clichy kritéria jsou založena na hodnocení věku, faktoru V a stupně encefalopatie u pacientů s akutním jaterním (Tab. 10). Původně byla koncipována pro pacienty s ASJ na podkladě HBV, jejich platnost byla potvrzena i pro ostatní případy non-paracetamolového ASJ (145, 146).

Kritéria King's College i Clichy umožňují identifikovat pacienty s vysokou pravděpodobností úmrtí při konzervativní terapii. Mají vysokou specifitu a nízkou senzitivitu, což znamená, že mnozí pacienti s ASJ zemřou, aniž by tato kritéria splnili (147).

<b>Intoxikace paracetamolem</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• arteriální pH &lt; 7,30 po tekutinové resuscitaci</li> </ul> nebo <ul style="list-style-type: none"> <li>• protrombinový čas &gt; 100 s (INR &gt; 6,5), S<sub>kr</sub> &gt; 300 μmol/l</li> <li>• encefalopatie 3. a 4. stupně</li> </ul>
<b>Ostatní příčiny ASJ</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• protrombinový čas &gt; 100 s (INR &gt; 6,5)</li> </ul> nebo <ul style="list-style-type: none"> <li>• non-A, non-B hepatitida, idiosynkratická léková reakce nebo nejasná etiologie</li> <li>• interval ikterus–encefalopatie &gt; 7 dní</li> <li>• věk &lt; 10 nebo &gt; 40 let</li> <li>• protrombinový čas &gt; 50 s (INR &gt; 3,5)</li> <li>• Sbili &gt; 300 μmol/l</li> </ul>

Tab. 9. King's College kritéria.

encefalopatie 3. nebo 4. stupně
a
<ul style="list-style-type: none"> <li>• faktor V &lt; 30% u pacientů nad 30 let věku</li> </ul> nebo <ul style="list-style-type: none"> <li>• faktor V &lt; 20% u pacientů pod 30 let věku</li> </ul>

Tab. 10. Clichy kritéria.

## 4.2 Hepatektomie

Hepatektomie nekrotických jater při ASJ jako metoda stabilizace před LT u pacienta v kritickém stavu je sporný a riskantní manévr. Pacient se tak stává plně závislým na LT a zemře, není-li orgán aktuálně dostupný. Zastánci této metody obhajují názor, že krátké období stability, které hepatektomie poskytne, činí LT v jinak beznadějně situaci dostupnější (148, 149).

## 4.3 Auxiliární transplantace jater

Při tzv. pomocné LT je parciální jaterní štěp umístěn buď do heterotopní pozice nebo do prostoru vytvořeného částečnou hepatektomií nativních jater. Přínos tohoto postupu je v potenciální výhodě, kterou je pooperační obnovení funkce nativních jater u některých pacientů. Chirurgický výkon je komplikovaný, pooperační průběh rovněž, navíc k regeneraci nativních jater u některých pacientů vůbec nedojde. Pro pomocnou LT nebyly zatím jednoznačně definovány přesné indikace (150).

#### **4.4 Transplantace hepatocytů**

Experimentálně se prokázalo, že transplantace hepatocytů koriguje metabolické abnormality a poskytuje metabolickou podporu. Metoda byla zkoumána v experimentu i klinických studiích. Dosud nebyl vyřešen problém udržení viability hepatocytů v organismu příjemce, stejně jako určení optimálního počtu transplantovaných hepatocytů. Experimentálně bylo zjištěno, že transplantované allogenní hepatocyty stimulují slabou humorální a silnou buněčně zprostředkovanou imunitní odpověď proti hostiteli, je tedy nutná imunosupresivní terapie po jejich aplikaci. Tato metoda se v současnosti nejeví přínosnou pro pacienty s ASJ (151).

## 5 Analýza souboru pacientů s akutním selháním jater: vlastní výsledky

### 5.1 Metodika

Do retrospektivní studie byli zařazeni konsektivní pacienti, kteří byli přijati do TC (TC: transplantcentrum) IKEM s diagnózou ASJ v průběhu 11letého časového intervalu od ledna 2005 do prosince 2016.

Ze souboru byli vyřazeni pacienti, u nichž po příjmu diagnóza ASJ potvrzena nebyla. Nebyli tedy zařazeni pacienti s přirozenou progresí chronického selhání jater, pacienti s akutní dekompenzací chronického onemocnění jater, ani pacienti s ACLF.

ASJ bylo definováno jako náhlý nástup jaterní dysfunkce u jedinců bez předchozího onemocnění jater s koagulopatií, (INR > 1,5) a encefalopatií.

Byly zaznamenávány demografické údaje, vybrané klinické a laboratorní parametry, jejichž zdrojem byly elektronické systémy a databáze a chorobopisy pacientů. Sledovanými parametry byly: délka hospitalizace před příjmem do TC, pohlaví, věk, encefalopatie při příjmu, nitrolební hypertenze během hospitalizace, etiologie ASJ, zařazení na WL k LT a provedení LT, počet dní na WL, délka hospitalizace na JIP a celková doba hospitalizace v TC, vybrané laboratorní parametry při příjmu: hodnoty AST, ALT, bilirubinu, INR, amoniaku, laktátu, kreatininu.

Byly zaznamenány terapeutické intervence užitá v průběhu hospitalizace: UPV, podpora oběhu vazopresory, náhrada funkce ledvin, invazivní monitorace ICP včetně komplikací spojených s invazivní metodou, užití podpůrné terapie jaterního selhání přístrojem Prometheus.

Bylo hodnoceno přežívání všech pacientů s ASJ, přežívání pacientů po urgentní LT a přežití štěpů jater. Hodnocení bylo provedeno i podle etiologie onemocnění.

Byli zvláště analyzováni pacienti, nezařazení na WL a pacienti zařazení na WL k urgentní LT (pacienti, kteří přežili na WL a podstoupili LT, pacienti, kteří zemřeli na WL před LT a pacienti, kteří byli zařazení na WL k LT a v dalším průběhu vyřazení pro zlepšení stavu).

Získané výsledky byly porovnány s publikovanými údaji ze zahraničních center.

Byly komentovány vlastní publikace, zaměřené na výsledky terapie ASJ u vybraných etiologií a publikace k problematice umělých a bioartifiziálních podpůrných systémů jaterního selhání v experimentu i v klinické praxi.

### 5.1.1 Statistické hodnocení

Byly vypočteny základní statistické charakteristiky (průměr, medián, směrodatná odchylka) a udány minimální a maximální hodnoty pro kontinuální proměnné a počet s relativní četností pro kategorické proměnné.

K porovnání mezi skupinami byl užit Wilcoxonův párový test (Wilcoxon rank-sum test) a  $\chi^2$  - test (chi-square test), k porovnání věku ve skupinách byl užit T-test. Za statisticky významnou byla považována hodnota  $p < 0,05$ .

Analýza přežití byla provedena logaritickým testem (log rank test). Je uvedena Kaplan-Meierova křivka. Statistická analýza byla provedena pomocí programovacího jazyka R v.3.2.0 ([www.r-project.org](http://www.r-project.org)).

### 5.2 Terapeutický protokol u pacientů s akutním selháním jater

Při tvorbě protokolu terapie pacientů s ASJ jsme vycházeli z klinických zkušeností s pacienty s ASJ, údajů z odborné literatury, osobních informací, získaných z velkých zahraničních transplantačních center (King's College Hospital, London) a z doporučení pro terapii jiných kritických onemocnění.

1. Při konzultaci s překládající nemocnicí předběžně ověřujeme diagnózu ASJ a orientačně hodnotíme prognózu pacienta.
2. Komplexně vyšetřujeme pacienta při příjmu do TC; v popředí je snaha o identifikaci příčiny, není-li známa. Je hodnocen celkový stav s důrazem na stupeň encefalopatie a koagulopatii. Pacient je současně dále vyšetřován s ohledem na možnost LT.
3. Zavádíme specifickou (Tab. 8) a podpůrnou terapii, není-li již nastavena.
4. Všem pacientům s ASJ je podáván NAC v kontinuální infuzi (150 mg/kg/24 hodin), max. 5 dní po sobě.
5. Zařazení na WL k LT zvažujeme při příjmu pacienta s ASJ, event. ještě před vlastním přijetím na základě informací ze zdravotnického zařízení, kde byl pacient hospitalizován. Rozhodnutí o zařazení na WL je v našem centru prováděno multidisciplinárním týmem (hepatolog, anesteziolog - intenzivista a chirurg) na základě etiologie, klinické prezentace a hodnocení prognostických kritérií. Ke stanovení nepříznivé prognózy používáme standardně King's College kritéria. Definitivní rozhodnutí o provedení LT se potvrzuje v okamžiku skutečné dostupnosti štěpu jater.

LT je v našem centru prováděna celým štěpem, redukováným nebo parciálním. V naléhavých případech, po individuálním hodnocení stavu pacienta a perspektiv, se přistupuje rovněž k ABO inkompatibilní LT podle specifického perioperačního protokolu, který jsme zavedli do klinické praxe v roce 2008. Podstatou protokolu je specifická imunosuprese, antibiotická a antimykotická profylaxe, plazmaferéza před i po LT podle titru anti A/B hemaglutininů a modifikovaná pravidla podávání transfuzních přípravků.

Při standardních LT v současnosti postupujeme podle „plasma free“ protokolu, krevní deriváty jsou aplikovány dle výsledků ROTEM, u urgentních LT se ale při masivních krevních ztrátách mnohdy podání transfuzních přípravků nevyhneme.

6. Denně je hodnocena indikace k LT a transplantabilita pacienta.
7. Není-li pacient zařazen na WL z důvodu netransplantability, je pokračováno v podpůrné terapii, při zhoršování stavu a infaustní prognóze je pacient vyřazen z WL a převeden na paliativní péči.
8. Pacient je monitorován v rozsahu, který odpovídá aktuálnímu stavu a vývoji ASJ.
9. Tekutinová terapie (balancované krystaloidní roztoky, albumin) je prováděna dle hemodynamických cílů. Není-li dosaženo hodnot MAP > 65 mmHg podáváním tekutin, jsou aplikovány vazopresory (noradrenalin) event. inotropika při kardiální dysfunkci. Při progredující hypotenzi je podáván kontinuálně hydrokortison (200–300 mg v kontinuální infuzi/24 hodin). Bilance tekutin je sledována po hodině, denně je pacient vážen. Ionty jsou suplementovány dle potřeby.
10. Při progresi encefalopatie je zaveden vyšší stupeň monitorace, při dosažení stupně 3 a 4 je pacient napojen na UPV. Pacient je analgosedován (kontinuálně sufentanil, propofol, event. midazolam, výjimečně thiopental a svalová relaxancia jako rescue postup) a jsou aplikována opatření k prevenci a terapii edému mozku (Tab. 11). CT vyšetření mozku se provádí pro vyloučení jiné nitrolební patologie jako příčiny poruchy vědomí, a to zejména, je-li přítomna ložisková neurologická symptomatologie, křeče a anizokorie zornic. Neuromonitorace u sedovaných pacientů sestává z kontroly šíře zornic, kontroly fotoreakce (po hodině) a z kontinuální monitorace ICP a CPP.

ICP čidlo (intraparenchymové) zavádí zkušený neurochirurg po podání antibiotické profylaxe a úpravě koagulační poruchy (INR < 1,5; počet trombocytů > 50x10<sup>9</sup>/l). ICP čidlo je ponecháno in situ do úpravy stavu, odstraňuje se po



<b>encefalopatie 3., 4. stupně</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• intubace, umělá plicní ventilace</li> <li>• analgosedace</li> <li>• zvážení monitorace ICP</li> </ul>
<b>prevence edému mozku</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• elevace hlavy 20–30°, neutrální pozice hlavy</li> <li>• prevence a terapie tekutinového přetížení</li> <li>• eliminace faktorů zvyšujících ICP (manipulace, febrilie, křeče)</li> <li>• udržování normotermie</li> <li>• střední arteriální tlak &gt; 65 mmHg</li> <li>• mírná hypernatrémie: natrium v séru 145–155 mmol/l</li> </ul>
<b>terapie edému mozku</b>	<p>kromě předchozího:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• prohloubení sedace, event. relaxace</li> <li>• hypotermie 32–34°C</li> <li>• mannitol při osmolalitě séra &lt; 320 mosmol/l</li> <li>• krátkodobě hyperventilace za kontroly nitrolebního tlaku</li> <li>• indometacin</li> </ul>

Tab. 11. Prevence a terapie edému mozku.

úspěšné LT nebo stabilizaci jaterních funkcí; místo zavedení je denně kontrolováno. V případě podezření na komplikace, související se zavedeným čidlem provádíme kontrolní CT vyšetření.

11. Náhradu funkce ledvin indikujeme při AKI ještě před dosažením anurie, při známkách hyperhydratace, metabolickém rozvratu a arteriální hyperamonémii nad 150  $\mu\text{mol/l}$  spojené s progresí encefalopatie. Prostřednictvím CRRT rovněž udržujeme normo- nebo hypotermii při prevenci a terapii nitrolební hypertenze. Užíváme výhradně kontinuální eliminační metody (CVVHD nebo CVVHDF) s RCA (4% citrát). Pacienti jsou monitorováni s přihlédnutím k možným komplikacím RCA (hypokalcémie, metabolická acidóza, metabolická alkalóza) (Tab. 12). Poměr celkového a ionizovaného kalcia, který je nejcitlivějším ukazatelem akumulace citrátu by neměl přesáhnout hodnotu nad 2,5.

V průběhu CRRT je denně kontrolována hladina amoniaku v arteriální krvi, cílová hodnota je pod 60 až 70  $\mu\text{mol/l}$  (při ikteritě séra je třeba počítat s problémem stanovení hladiny amoniaku). V CRRT se v indikovaných případech pokračuje i v průběhu vlastní LT. CRRT se ukončuje, pomine-li příčina, pro kterou byla zavedena, dochází-li k rozvoji diurézy, stabilizaci metabolismu a poklesu hyperamonémie.

- analýza krevních plynů, acidobazické rovnováhy, natrium, kalium, chloridy, glykémie: po 6 hodinách
- ionizované kalcium (cíl: 1,12–1,25 mmol/l) v okruhu: po 6 hodinách
- výpočet anion-gapu: 1 krát denně
- kontrola elektrolytů: magnézium, fosfáty (1krát denně), natrium, kalium (4krát denně)
- hladina celkového kalcia a výpočet poměru celkového a ionizovaného kalcia (cíl: pod 2,5, event. pod 2,25): 1–2 krát denně

Tab. 12. Monitorace při regionální citrátové antikoagulaci.

12. Indikací k terapii přístrojem Prometheus je závažná porucha detoxikační funkce jater, (hyperbilirubinémie a hyperamonémie) s encefalopatií. Trvání jednotlivé kúry je obvykle nastaveno na 9–12 hodin (Tab. 13). V průběhu terapie je pečlivě monitorována hemodynamika, nitrolební tlak a biochemické parametry. K antikoagulaci systému je užitá RCA (14,7% citrát, koncentrace 500 mmol/l). K terapii se zavádí 2luminový katetr (11 French).

Základní parametry nastavení přístroje:

- průtok krve: 150–200 ml/min
- průtok plazmy: 300 ml/min
- průtok dialyzátu: 300 ml/min

13. Antibiotika podáváme profylakticky před zavedením ICP čidla a u pacientů s vyšším stupněm encefalopatie na UPV a s MODS. Volíme širokospektré antibiotikum, obvykle piperacilin/tazobactam nebo cefalosporiny. U intubovaných pacientů s orgánovou dysfunkcí je profylaxe doplněna podáním antimykotika.

Terapeuticky jsou podávána antimykotika a antibiotika podle aktuálního výsledku kultivací. Dávky jsou upraveny s ohledem na aktuální úroveň renálních funkcí nebo užití eliminační metody.

14. Výživa je aplikována perorálně, cestou sondy nebo parenterálně dle stavu pacienta. V pokročilém stupni ASJ gastrická výživa obvykle není možná, jejunální sondu standardně nezavádíme s ohledem na možnost zhoršení nitrolební hypertenze během endoskopického výkonu. Parenterální výživa je připravována v lékárně „na míru“ konkrétnímu pacientovi, základní nastavení obsahuje všechny složky (Tab. 13), navíc jsou podávány ionty a vitaminy. Hladina triacylglycerolů by měla být nižší než 3,0 mmol/l.

Standardně jsou podávány inhibitory protonové pumpy, selektivní dekontaminaci provádíme až při vlastní LT (amphotericin).

<b>energie</b>	30–35 kcal/kg/den
<b>aminokyseliny</b>	0,8–1,2 g/kg/den
<b>lipidy</b>	0,8 –1,2 g/kg/den
<b>glukóza</b>	2–3 g/kg/den

Tab. 13. Základní nastavení výživy u ASJ.

15. Koagulopatie se upravuje před zavedením ICP, event. jiných větších invazí, a dojde-li k aktivnímu krvácení. Rozhodnutí o suplementaci faktorů provádíme podle výsledků ROTEM. Je standardně podáván vitamin K a nízkomolekulární heparin pro prevenci trombotických komplikací s monitorací jeho účinnosti (anti Xa).

### **5.3 Charakteristika souboru pacientů s akutním selháním jater, terapeutické postupy a výsledky terapie**

#### **5.3.1 Vstupní parametry**

Hodnocený soubor tvořilo celkem 261 konsekutivních pacientů, kteří byli do TC Institutu klinické a experimentální medicíny přijati v průběhu let 2005–2016 s diagnózou ASJ. Z tohoto počtu bylo vyloučeno 61 pacientů, u nichž po příjmu nebyla potvrzena původní diagnóza ASJ a bylo diagnostikováno ACLF. Do souboru rovněž nebyli zahrnuti pacienti, kteří byli přijati na JIP s akutní dysfunkcí štěpu jater po LT (n = 33). K diagnostice ASJ byly užity anamnestické údaje, klinické vyšetření, zobrazovací metody a v 19,8% případů také jaterní biopsie.

U všech pacientů se jednalo o sekundární příjem z jiného zdravotnického zařízení. 15 z nich (9 %) bylo před příjmem do TC hospitalizováno v jiné nemocnici po dobu kratší než 24 hodin.

Celkový počet pacientů v souboru s potvrzenou diagnózou ASJ tedy byl 167 s mírnou převahou žen (51 %). U 60,5 % pacientů byly při příjmu přítomny známky encefalopatie, která u téměř 50% z nich dosáhla 3. a 4. stupně (klasifikace West Haven) (Tab. 14). Vybrané laboratorní hodnoty při příjmu do TC jsou uvedeny v tabulce 15.

<b>parametry</b>	<b>n/N nebo průměr ± SD (medián)</b>	<b>% nebo rozmezí</b>
věk [roky]	41,68 ± 16,55 (40,76)	2,14–78,23
pohlaví: muži	82/167	49
hepatální encefalopatie při příjmu [stupeň]		
0	66/167	39,5
1–2	51 (34 + 17)/167	30,5
3–4	50 (17 + 33)/167	30
doba hospitalizace v jiné nemocnici před příjmem do IKEM [dny]	5,12 ± 6,08 (3)	0–34

Tab. 14. Základní charakteristiky při příjmu do TC.

<b>laboratorní hodnoty</b>	<b>průměr ± SD (medián)</b>	<b>rozmezí</b>
AST [μkat/l]	38,71 ± 44,82 (22,21)	0,36–163,76
ALT [μkat/l]	42,96 ± 43,83 (26,23)	0,18–163,69
S-bilirubin [μmol/l]	236,06 ± 193,58 (170,20)	11,20–975,40
INR	3,14 ± 1,82 (2,65)	1,00–9,60
S-kreatinin [μmol/l]	145,50 ± 131,72 (90,90)	18,10–745,90
S-amoniak [μmol/l]	207,33 ± 195,69 (137,00)	23,70– 998,90
S-laktát [mmol/l]	7,04 ± 6,22 (4,55)	0,90–28,00

Tab. 15. Vybrané vstupní laboratorní hodnoty při příjmu do TC.

### 5.3.2 Zastoupení jednotlivých etiologií akutního selhání jater v souboru

U 92,8% pacientů (n = 155) byla identifikována příčina onemocnění, pouze u 7,2% pacientů (n = 12) se příčinu ASJ zjistit nepodařilo (Tab. 16). Nejvíce byla v našem souboru zastoupena intoxikace paracetamolem spolu s polékovým poškozením (dohromady 25%), následovaly virové hepatitidy, intoxikace muchomůrkou zelenou, hypoxická hepatitida (HH), autoimunní hepatitida a Wilsonova choroba. Jiné virové infekce (HSV, EBV), jiné etiologie (lymfom), Buddův-Chiarriho syndrom a HELLP syndrom, byly zastoupeny méně (celkem 10,8 %).

<b>etiologie</b>	<b>počet pacientů</b>	<b>% z celkového počtu</b>
paracetamol	26	15,5
DILI	16	9,6
Virové hepatitidy	28	16,8
Amanita phalloides	23	13,8
Hypoxická hepatitida	19	11,4
Autoimunní hepatitida	14	8,4
Wilsonova choroba	11	6,6
Jiné virové infekce	6	3,6
Jiná etiologie (lymfom)	6	3,6
Buddův-Chiarriho syndrom	4	2,4
HELLP syndrom	2	1,2
kryptogenní	12	7,2

Tab. 16. Pacienti s ASJ: rozdělení podle etiologie. (DILI: drug induced liver injury, HELLP: hemolysis-elevated liver enzymes- low platelets).

### **5.3.3 Podpora funkce orgánů v souboru pacientů s akutním selháním jater**

Podpurná terapie sestávala z opatření, uvedených v kapitole 5.2.

Podpora oběhu noradrenalinem byla užita u 131 pacientů (78,4 %), u 9 pacientů byla aplikována inotropika (dobutamin, milrinone).

UPV byla užita u 84 pacientů (50,3 %), k zajištění dýchacích cest bylo přistoupeno ve všech případech z důvodu progredující poruchy vědomí.

CRRT byla zavedena u 84 pacientů (50,3 %), a to převážně v modalitě CVVHD, u 24 pacientů CVVHDF. Terapie CRRT trvala v průměru  $7,26 \pm 9,9$  dní (medián 5, rozpětí 1–72 dní). U velké části těchto pacientů navazovala CRRT na kúru podpurné terapie jaterního selhání přístrojem Prometheus (45 pacientů = 54 % z celkového počtu pacientů s CRRT); ve všech těchto případech se jednalo o pacienty s významnou hyperamonémií.

K antikoagulaci byla užita RCA.

### **5.3.4 Analýza skupiny pacientů s akutním selháním jater a monitorací nitrolebního tlaku**

U většiny pacientů (60,5 %) s ASJ byla při příjmu do TC přítomna encefalopatie. 29 pacientů (17,4 %) s narůstající encefalopatií bylo intubováno a napojeno na UPV už před

transportem do TC, přičemž cca v polovině případů se k tomuto opatření přistoupilo po vzájemné domluvě s naším centrem. 10 pacientů (6 %) bylo pro komatózní stav při příjezdu do TC napojeno na UPV bezprostředně po příjmu na naše pracoviště.

### Monitorace ICP a komplikace

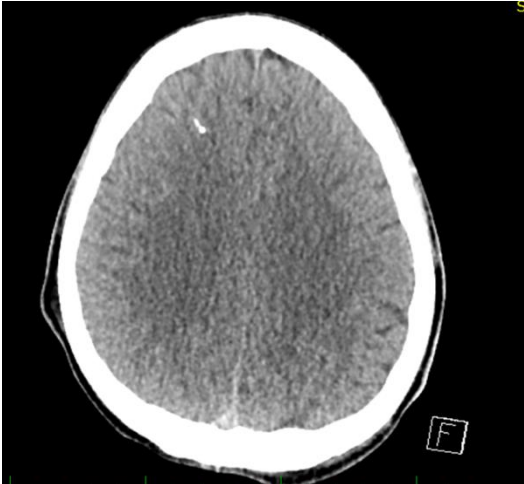
Čidlo k měření ICP (Obr. 7) bylo zavedeno u 56 pacientů, tedy u 33,5 % z celého souboru pacientů s ASJ (Tab. 17), z nichž mělo encefalopatii už při příjmu do TC 84 % pacientů. Nitrolební hypertenze byla v průběhu hospitalizace zachycena u 25 pacientů (45 %); jako nitrolební hypertenze byl přitom hodnocen déletrvající stav elevace ICP s poklesem CPP, nikoliv jednorázový peak ICP s rychlou normalizací hodnot.

Kontrolní CT vyšetření k vyloučení jiné příčiny poruchy vědomí bylo provedeno u 31 z těchto 56 pacientů (55,4 %).

parametry	n/N nebo průměr ± SD (medián)	% nebo rozmezí
věk [roky]	37,45 ± 14,86 (38,18)	2,14–65,26
pohlaví: muži	30/56	53,6
hepatální encefalopatie při příjmu [stupeň]		
0	7	12,5
1–2	12	21,4
3–4	35	62,5
vstupní hodnota ICP po zavedení čidla [mmHg]	17,66 ± 13,31 (14,5)	5–92
nitrolební hypertenze během hospitalizace	25/56	45
doba monitorace ICP [dny]	4,70 ± 3,84 (4)	1–18
jiné intervence:		
UPV	56/56	100
vazopresory	56/56	100
CRRT	51/56	91,1
Prometheus	35/56	62,5
hospitalizace JIP	16,71 ± 23,33 (11)	1–142
hospitalizace celkem	22,54 ± 32,27 (11)	1–198

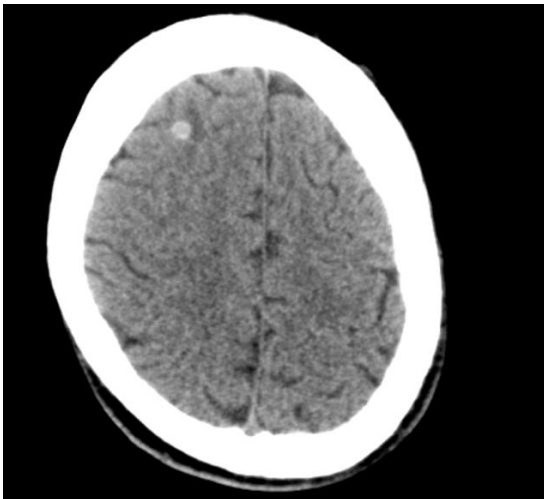
Tab. 17. Vstupní údaje a terapeutické intervence během hospitalizace ve skupině pacientů s monitorací ICP.

Komplikace v souvislosti se zavedením nitrolebního čidla byly zaznamenány celkem ve 4 případech (7,14 %); žádná z nich si však nevyžádala intervenci neurochirurga a neměla fatální dopad. Ve 3 případech se jednalo o drobné hemoragie v okolí čidla (Obr. 8), v jednom případě bylo zachyceno krvácení významnější; nález posléze spontánně regredoval bez reziduí (Obr. 9a, 9b).



Obr. 7. CT: čidlo k monitoraci ICP ve frontálním laloku vpravo, normální nález.

23letý pacient s ASJ na podkladě HH v důsledku šokového stavu (heat shock) s rhabdomyolýzou po běžeckém závodě v horku. Byl zařazen na WL k LT, následně pro zlepšení stavu vyřazen. Žije, v dobrém stavu s normální funkcí jater.



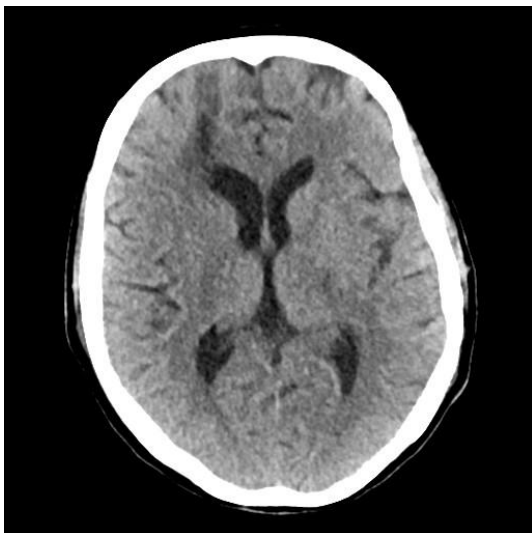
Obr. 8. CT: diskrétní hematom po návrtu ICP čidla frontálně vpravo.

35letý pacient s ASJ po záměrné intoxikaci paracetamolem, který nebyl zařazen na WL, protože nesplnil kritéria; po úpravě stavu byl po psychiatrickém vyšetření propuštěn domů, žije bez deficitu.



Obr. 9a. CT: ložisko intraparenchymového krvácení v okolí zavedeného čidla frontálně vpravo s provalením do přilehlé pravé postranní komory. Počínající edém.

31letá pacientka s ASJ na podkladě autoimunní hepatitidy. Podstoupila LT, následně retransplataci nestejnokupinovým kompatibilním redukováným štěpem pro těžkou dysfunkci původního štěpu při trombóze jaterní tepny s velmi komplikovaným průběhem. Nyní žijící, dlouhodobě v dobrém stavu s funkčním štěpem.



Obr. 9b. CT: frontálně vpravo v místě po extrakci ICP čidla nepravidelné hypodenzní ložisko, nová ložiska nenalezena, komorový systém štíhlý, bazální cisterny zachované, bez edému.

Pacientka (viz Obr. 9a) při kontrolním vyšetření, 1 měsíc po předchozím vyšetření.



54 pacientů s monitorací ICP bylo zařazeno na WL k LT, té dosáhlo 26 z nich, 24 pacientů bylo v proběhu čekání vyřazeno z WL pro zhoršení stavu s následným úmrtím, 4 byli z WL vyřazeni pro zlepšení stavu a přežili.

2 pacienti nebyli zařazeni na WL k LT. 1 z nich, který nebyl zařazen pro přílišnou pokročilost a nepříznivou prognózu zemřel do 24 hodin po příjmu, 2. nezařazený pacient přežil (Tab. 18).

parametry	n/N nebo průměr ± SD (medián)	% nebo rozmezí
zařazení na WL [ano]	54/56	96,4
doba na WL [dny]	3,98 ± 3,86 (3)	0–19
uskutečněna LT/zařazených na WL	26/54	48,1

Tab. 18. Skupina pacientů s monitorací ICP a LT.

U 5 pacientů, 4 vyřazených z WL pro zlepšení a 1 nezařazeného, z celkového počtu 56 došlo ke spontánní regeneraci jater a přežití ASJ.

Do provedení LT nebo spontánní regenerace jater přežilo celkem 31 pacientů v této skupině (55,4 %).

Z 26 transplantovaných pacientů jich 10 zemřelo do několika měsíců po LT v důsledku sepse a MODS.

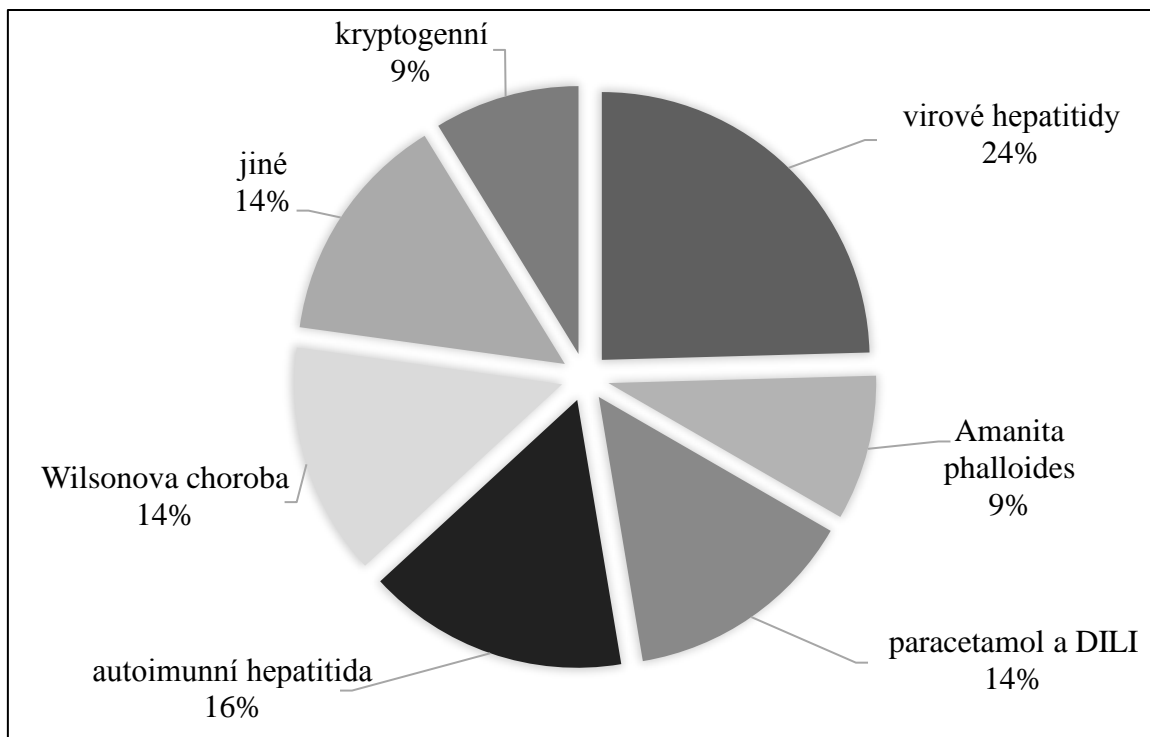
Ze skupiny 56 pacientů ASJ s komplikovaným průběhem, MODS a nitrolební hypertenzí s monitorací ICP tedy celkem přežívá v dobrém stavu 21 pacientů (37,5 %).

U nikoho z těchto přeživších pacientů nebyla po propuštění z nemocnice zaznamenána neurologická komplikace.

### 5.3.5 Podpůrná terapie selhávajících jater FPSAD (Prometheus)

Terapie FPSAD byla provedena u 57 pacientů (34,1 %). U 32 pacientů byla aplikována 1 kúra, u 18 pacientů 2 kúry, u 7 pacientů byla terapie provedena více než 2 krát, a to u 5 pacientů 3 krát, u 1 pacienta 5 krát a u jednoho 6 krát.

Etiologie ASJ v této skupině byla rozmanitá, nejvíce zastoupeny byly virové hepatitidy, dále autoimunní hepatitida, léková toxicita včetně intoxikace paracetamolem a Wilsonova choroba. Ostatní etiologie byly zastoupeny malými počty pacientů. Etiologie nebyla objasněna u 5 pacientů (Graf 1).



Graf 1. Skladba pacientů s ASJ s terapií FPSAD z hlediska etiologie.

Vybrané parametry skupiny pacientů s FPSAD jsou uvedeny v tabulce 18, laboratorní parametry při příjmu do TC v tabulce 19.

Jednalo se skupinu pacientů s rozvinutým ASJ, při příjmu byla u 74% z nich přítomna encefalopatie, z toho u 67% z nich se jednalo o encefalopatii 3. a 4. stupně.

Už v době příjmu svědčil klinický stav a laboratorní parametry o závažném narušení syntetické i detoxikační funkce jater a nekróze hepatocytů. Pacienti měli elevované aminotransferázy, vysokou hladinu bilirubinu, arteriálního amoniaku a laktátu.

Většina pacientů v této podskupině byla ventilovaná, vyžadovala podporu vazopresory, a podstoupila monitoraci ICP. Téměř u 80% pacientů byla zavedena CRRT, většinou v návaznosti na kúru FPSAD. V případě dalších kúr FPSAD bylo CRRT dočasně přerušeno po dobu trvání této terapie.

<b>parametry</b>	<b>n/N nebo průměr ± SD (medián)</b>	<b>% nebo rozmezí</b>
věk [roky]	35,86 ± 16,34 (36,90)	2,14–74,41
pohlaví: muži	30/57	53
hepatální encefalopatie při příjmu [stupeň]		
0	15/57	26,3
1–2	14/57	24,6
3–4	28/57	49,1
zařazení na WL [ano]	55/57	96,5
doba na WL [dny]	5,69 ± 5,83 (4)	0–32
provedena LT/ celkem na WL	28/55	51
CRRT	45/57	79
počet dnů na CRRT	9,02 ± 12,56 (5)	1–72
UPV	40/57	70,2
monitorace ICP	35/57	61,4
vazopresory	48/57	84 %
hospitalizace JIP [dny]	19,46 ± 24,20 (11)	1–142
hospitalizace celkem [dny]	31,14 ± 33,77 (20)	1–198

Tab. 19. Vybrané parametry skupiny pacientů, léčených FPSAD.

<b>laboratorní hodnoty</b>	<b>n/N nebo průměr ± SD (medián)</b>	<b>% nebo rozmezí</b>
AST [μkat/l]	25,98 ± 38,50 (10,19)	0,68–152,42
ALT [μkat/l]	28,53 ± 35,9 (14,01)	0,31–150,18
S-bilirubin [μmol/l]	315,43 ± 221,41 (272,8)	30,5– 975,4
INR	3,69 ± 2,04 (3,1)	1,14–9,6
S-kreatinin [μmol/l]	130,89 ± 115,10 (79,2)	18,1–489,4
S-amoniak [μmol/l]	165,32 ± 159,4 (93,2)	23,7–712,9
S-laktát [mmol/l]	7,5 ± 5,99 (5,1)	1,5–23

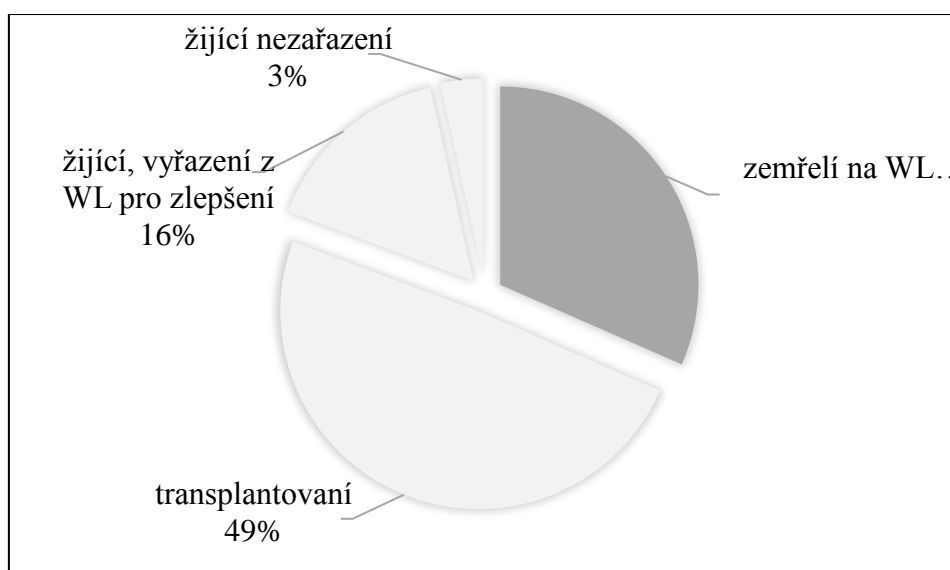
Tab. 20. Vybrané laboratorní hodnoty skupiny pacientů, léčených FPSAD při příjmu do TC.

### 5.3.5.1 Zařazení na čekací listinu a přežití pacientů ve skupině s terapií FPSAD

Většina pacientů, indikovaných k terapii FPSAD, byli pacienti zařazení na WL k LT (n = 55; 96,5 %), z nich se LT dočkalo 28 pacientů (51 % zařazených). 7 transplantovaných později zemřelo, 6 z nich v důsledku sepse, 2,6letý pacient s kryptogenní etiologií zemřel krátce po LT v důsledku poškození mozku při refrakterní nitrolební hypertenzi.

9 pacientů bylo z WL vyřazeno pro zlepšení stavu a 2 nezařazení pacienti přežili (Graf 2).

V podskupině pacientů s terapií přístrojem Prometheus tedy dlouhodobě přežilo celkem 32 pacientů (56 %), 21 z nich po LT, 9 zlepšených na WL a 2 nezařazení.

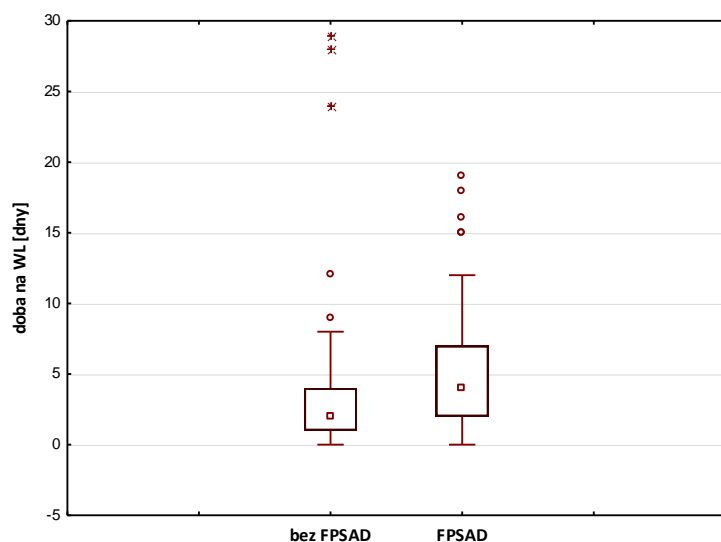


Graf 2. Skupina pacientů s FPSAD a přežití. Z těch, kteří se dočkali LT, posléze 7 pacientů zemřelo.

### 5.3.5.2 Porovnání pacientů s terapií s FPSAD s pacienty, u nichž FPSAD užitá nebyla

Pacienti, u nichž byla indikována terapie FPSAD byli významně mladší, než ostatní pacienti v souboru ( $35,86 \pm 16,34$  vs  $44,70 \pm 15,93$ ;  $p < 0,005$ ) a v celkově horším stavu už při příjmu do TC. Častěji než u skupiny bez FPSAD se zde vyskytovala encefalopatie (74 % vs 54 %;  $p < 0,05$ ), častěji měli monitorován ICP pro progresi encefalopatie (61 % vs 19 %;  $p < 0,05$ ), měli zavedenou CRRT (79 % vs 35 %;  $p < 0,005$ ), UPV (70 % vs 40 %;  $p < 0,005$ ) a podporu noradrenalinem (87 % vs 65 %;  $p < 0,005$ ). Větší podíl těchto pacientů byl zařazen na WL (96 % vs 47 %;  $p < 0,005$ ). Podíl pacientů, kteří podstoupili LT, byl rovněž v porovnání s ostatními pacienty vyšší (49 % vs 29 %;  $p < 0,005$ ).

U pacientů s FPSAD byla statisticky významně prodloužena doba na WL, tedy i doba, po kterou byl pacient s ASJ v kritickém stavu schopen podstoupit LT (Graf 3).



Graf 3. Doba na WL u pacientů s FPSAD ( $5,69 \pm 5,83$ ; medián 4) oproti pacientům bez této terapie ( $4,96 \pm 8,45$ ; medián 2);  $p < 0,05$ .

#### 5.4 Analýza pacientů zařazených na čekací listinu a pacientů transplantovaných

Z celkového počtu 167 pacientů s ASJ bylo na WL k LT v urgentním pořadí zařazeno 102 pacientů (61,1 %), část z nich byla z WL vyřazena pro zlepšení stavu na podpůrné terapii, část pacientů se v průběhu čekání na štěp jater zhoršila natolik, že byla vyřazena z WL a zemřela, část pacientů se dočkala provedení LT.

V případě nejistoty ohledně definitivního vyřazení z WL, byli někteří pacienti vedeni přechodně jako neaktivní na WL a později vyřazeni nebo zaktivněni podle vývoje stavu.

##### 5.4.1 Pacienti, zařazení na čekací listinu a následně vyřazení pro zlepšení stavu

14 pacientů (13,7 % ze zařazených), kteří původně splňovali kritéria špatné prognózy podle King's College kritérií, se na podpůrné terapii zlepšili tak, že byli vyřazeni z WL a následně propuštěni domů, nebo přeloženi do jiné nemocnice na doléčení (Tab. 21).

Ke zlepšení stavu docházelo v různě dlouhé době po přijetí, status pacienta byl přehodnocen na neaktivní, poté byl pacient vyřazen z WL a dále sledován. Nejkratší dobu strávil na WL 36letý muž po intoxikaci paracetamolem, a to pouze 1 den. Naopak nejdéle byl na WL (41 dní) 65letý pacient s DILI (amiodaron).

V 6 případech byla příčinou ASJ virová hepatitida, u 3 pacientů se jednalo o DILI, u 2 hypoxická hepatitida a po 1 případě byly zastoupeny intoxikace paracetamolem, autoimunní hepatitida, v 1 případě nebylo možné etiologii určit.

U většiny pacientů byl podáván noradrenalin, bylo zavedeno CRRT a provedena 1 kúra FPSAD. Třetina pacientů byla uměle ventilována a byl u nich monitorován ICP.

<b>parametry</b>	<b>n/N nebo průměr ± SD (medián)</b>	<b>% nebo rozmezí</b>
věk	32,64 ± 16,7 (27,8)	7,5–65,79
pohlaví: muž	10/14	71,4
hepatální encefalopatie při příjmu [stupeň]		
0	5/14	36
1–2	4/14	28,6
3–4	5/14	36
doba od zařazení na WL do vyřazení [dny]	8,14 ± 10,55 (5)	1–41
monitorace ICP [dny] n = 4 (28,6 %)	4,25 ± 0,5 (4)	4–5
CRRT [dny] n = 9 (64,3 %)	4,08 ± 3,29 (3)	1–14
Prometheus 1 kúra	9/14	64,3
UPV	5/14	36
vazopresory	9/14	64,3
délka hospitalizace na JIP [dny]	12,79 ± 11,82 (9)	1–48
délka hospitalizace celkem [dny]	24,93 ± 16,59 (20,50)	9–64

Tab. 21. Vybrané parametry u pacientů zařazených na WL a následně vyřazených pro zlepšení stavu.

#### 5.4.2 Pacienti, zemřelí při čekání na transplantaci jater

Během čekání na LT se stav 28 pacientů ze 102 zařazených na WL (27,4 %) významně zhoršil, pro nontransplantabilitu byli vyřazeni z WL, převedeni na paliativní péči a zemřeli (Tab. 22). K vyřazení došlo na podkladě nitrolební hypertenze (n = 10), MOF (n = 16) nebo jejich kombinace (n = 2). 6 pacientů (21,4 %) zemřelo do 24 hodin po příjmu do TC.

Jednalo se spíše o ženy, většina pacientů měla při příjmu do TC encefalopatii (71,4 %), z toho v 80% se jednalo o encefalopatii vyššího stupně. Z hlediska etiologie byla nejvíce zastoupena virová hepatitida (n = 7), intoxikace paracetamolem (n = 5), Wilsonova choroba (n = 3) a jiná virová etiologie (n = 4), méně byla zastoupena autoimunní etiologie (n = 2), DILI (n = 1), intoxikace amanitou (n = 1) a jiná etiologie (n = 1). Ve 4 případech nebyla etiologie objasněna.

Před překladem do TC byli hospitalizováni v jiné nemocnici průměrně 4,93 ± 5,02 dní (medián 3, rozmezí 0–17). Všichni pacienti byli na UPV, s monitorací ICP, s podporou noradrenalinem, u většiny z nich byla užitá CRRT a terapie přístrojem Prometheus.

<b>parametry</b>	<b>n/N nebo průměr ± SD (medián)</b>	<b>% nebo rozmezí</b>
věk	37,82 ± 16,88 (40,32)	2,14–66,11
pohlaví: muž	11/28	39,3
hepatální encefalopatie při příjmu [stupeň]		
0	8/28	28,6
1–2	4/28	14,3
3–4	16/28	57,1
doba na WL [dny]	4,11 ± 3,73 (3)	1–15
monitorace ICP [dny] n = 24 (86 %)	3,71 ± 3,48 (3)	1–17
CRRT [dny] n = 25 (89,3 %)	4,08 ± 3,29 (3)	1–14
Prometheus [13 pacientů 1 kúra, 5 pacientů 2 kúry]	18/28	64,3
UPV	28/28	100
vazopresory	28/28	100
délka hospitalizace na JIP [dny]	6,70 ± 6,34 (5)	1–31
délka hospitalizace celkem [dny]	7,56 ± 8,10 (5)	1–32

Tab. 22. Pacienti zemřelí na WL k LT.

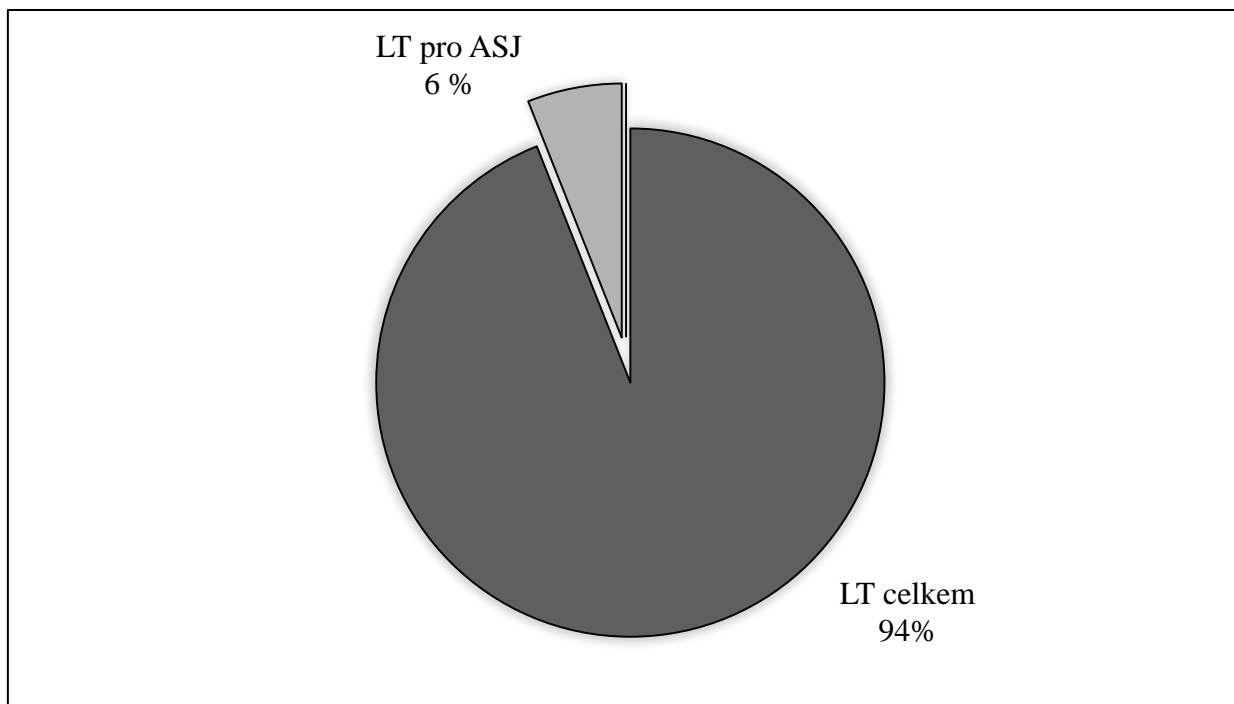
### 5.4.3 Pacienti s urgentní transplantací jater

Ve sledovaném období (2005–2016) bylo v našem TC provedeno celkem 1037 LT, z toho 60 urgentních LT z indikace ASJ (Graf 4). Urgentní LT pro ASJ tvořily v tomto období celkem 6 % ze všech provedených LT.

ABO inkompatibilní LT pro ASJ podstoupilo celkem 12 pacientů ze souboru, 3 z nich po LT zemřeli v důsledku sepse a MODS.

U 3 pacientů byla provedena auxiliární LT, jednalo se ve všech případech o pacienty v kritickém stavu po intoxikaci paracetamolem ve věku 31, 31 a 34 let; u 2 z nich se navíc přistoupilo k ABO inkompatibilní LT. Výkon byl pojat jako rescue postup pro přemostění k zotavení nebo k další LT do doby, než bude k dispozici vhodný štěp. 1 z těchto pacientů zemřel krátce po LT v důsledku MODS; u dvou z nich došlo ke spontánní regeneraci vlastních jater s následnou explantací štěpu.

Základní charakteristiky skupiny transplantovaných pacientů jsou uvedeny v tabulce 23.



Graf 4. Urgentní LT z indikace ASJ (procento z celkového počtu LT, provedených ve sledovaném období). Urgentní LT z jiných indikací (retransplantace, ACLF) nejsou započítány.

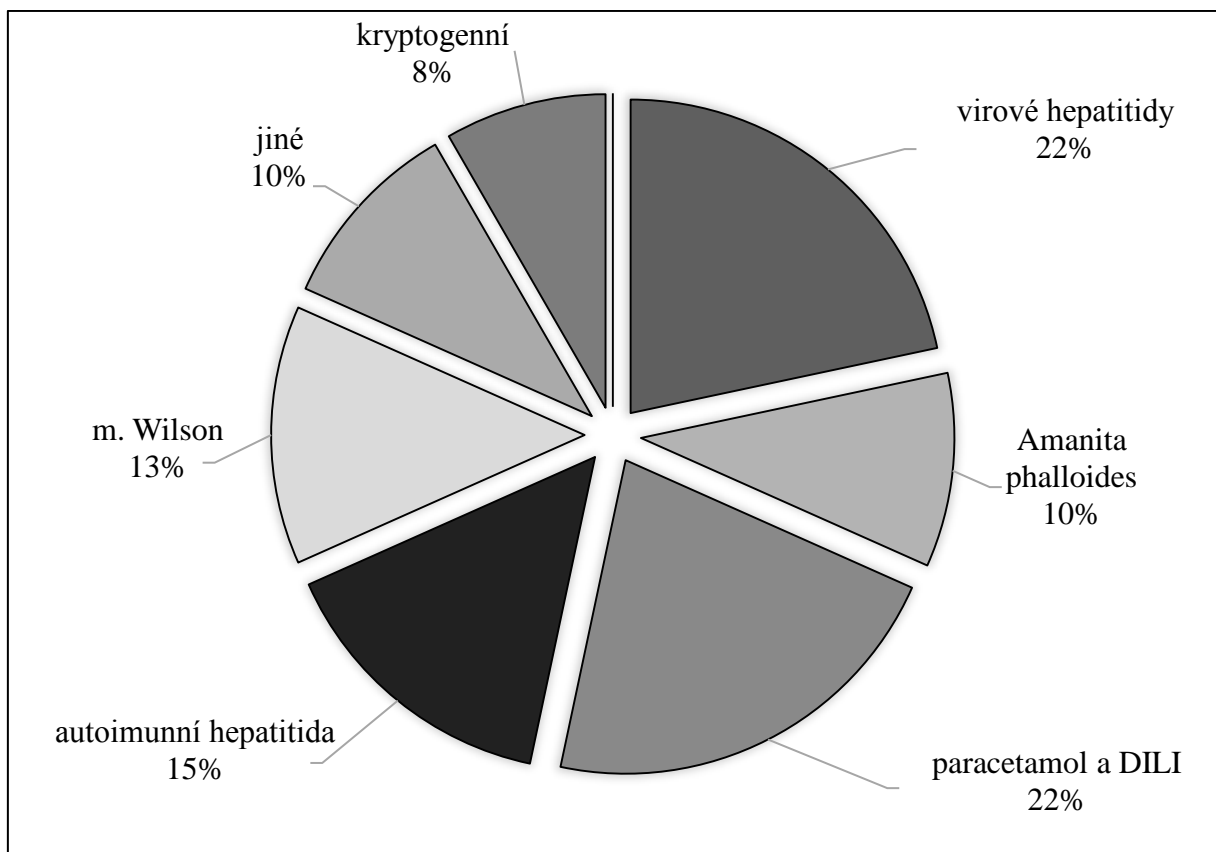
<b>parametry</b>	<b>n/N nebo průměr ± SD (medián)</b>	<b>% nebo rozmezí</b>
věk	38,70 ± 14,42 (38,66)	2,56–70,41
pohlaví: muž	28/60	47
hepatální encefalopatie při příjmu [stupeň]		
0	19/60	32
1–2	41/60	68
doba na WL [dny]	5,28 ± 7,31 (2,5)	0–32
monitorace ICP [dny] n = 26 (43 %)	5,85 ± 4,29 (4,5)	1–18
CRRT [dny] n = 34 (57 %)	11,32 ± 14,23 (6,5)	1–72
Prometheus [13 pacientů 1 kúra, 9 pacientů 2 kúry, 7 pacientů 3 a více]	28/60	47
UPV	31/60	52
vazopresory	47/60	78
délka hospitalizace na JIP [dny]	21,55 ± 23,37 (13,5)	1–142
délka hospitalizace celkem [dny]	43.65 ± 39,86 (32)	1–198

Tab. 23. Pacienti, kteří podstoupili LT.



### 5.4.3.1 Podíl jednotlivých etiologií akutního selhání jater na indikaci k urgentní transplantaci

Nejvíce LT bylo provedeno u pacientů s ASJ na podkladě lékové toxicity (DILI a intoxikace paracetamolem) a na podkladě virové hepatitidy. Intoxikace paracetamolem byla příčinou ASJ u 8 a DILI u 5 transplantovaných pacientů. V 11 případech se jednalo o VHB, v 1 případě o VHA a v 1 případě o VHE. V 9 případech LT se jednalo o pacienty s autoimunní hepatitidou a v 8 o pacienty s fulminantním průběhem Wilsonovy choroby. Intoxikace muchomůrkou zelenou byla indikací k LT v 6 případech, v 6 případech šlo o jinou etiologii (tumory, Buddův-Chiariho syndrom, jiné viry, hypoxická hepatitida) a u 5 pacientů se příčinu ASJ nepodařilo prokázat (Graf 5).

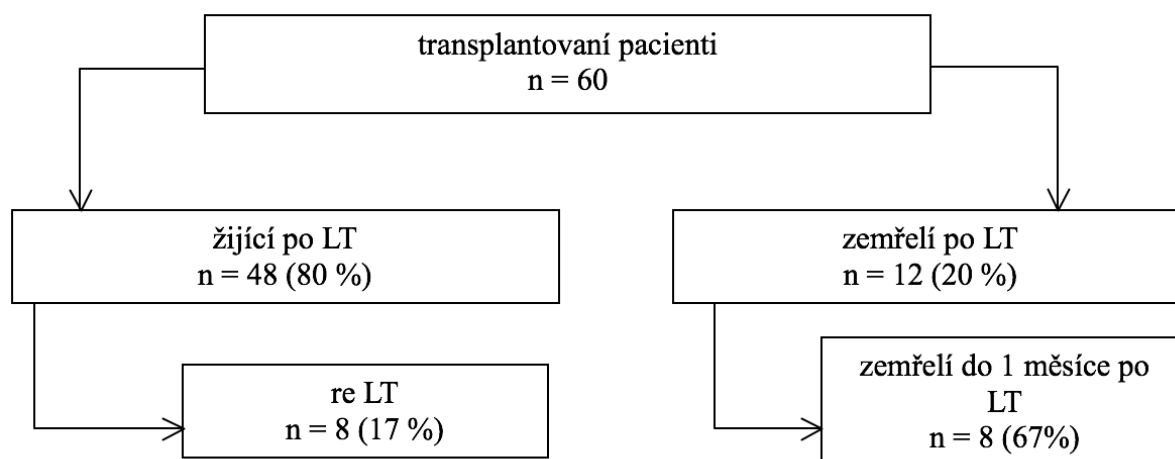


Graf 5. Etiologie ASJ u pacientů, kteří podstoupili urgentní LT.

### 5.4.3.2 Potransplantační průběh

9 pacientů podstoupilo po LT retransplantaci jater pro dysfunkci štěpu, většinou z důvodu poruchy prokrvení, ve 2 případech se jednalo o těžkou rejekci, v 1 případě šlo o „small for size“ syndrom.

Po urgentní LT zemřelo celkem 12 pacientů, z toho 8 do jednoho měsíce po výkonu. Příčinou smrti byla u těchto pacientů většinou sepsa a MODS. Všichni ostatní transplantovaní pacienti přežili dlouhodobě stabilizovaní v dobrém stavu a s funkčním štěpem jater (Graf 6).



Graf 6. Transplantovaní pacienti – schéma.

## 5.5 Pacienti s akutním selháním jater, nezařazení na čekací listinu k transplantaci jater

Z celkového počtu 167 pacientů, nebylo 65 pacientů zařazeno na WL k LT pro nenaplnění zařazovacích kritérií nebo naopak z důvodu špatné prognózy a nontransplantability. Z nich 55 přežilo (85 %) a 10 zemřelo.

### 5.5.1 Pacienti nezařazení přeživší

55 pacientů, kteří nesplňovali kritéria k zařazení na WL k LT, přežilo na podpůrné terapii bez LT (Tab. 24). Při příjmu mělo encefalopatii 40 % z nich. Z hlediska etiologie šlo většinou o intoxikaci muchomůrkou zelenou (n = 16), paracetamolem (n = 12) a hypoxickou hepatitidu (n = 10), z dalších příčin je jednalo o DILLI (n = 7), virové hepatitidy (n = 2), autoimunní hepatitidu (n = 2), Buddův-Chiarriho syndrom (n = 2), HELLP syndrom (n = 2) a kryptogenní (n = 2).

<b>parametry</b>	<b>n/N nebo průměr ± SD (medián)</b>	<b>% nebo rozmezí</b>
věk	47,0 ± 16,67 (46,13)	18,16–78,23
pohlaví: muž	25/55	45,5
hospitalizace před příjmem do TC	4,06 ± 6,04 (2)	0–32
hepatální encefalopatie při příjmu [stupeň]		
0	33/55	60
1–2	16/55	29
3–4	6/55	11
monitorace ICP [4 dny]	1/55	86,6
CRRT [dny] n = 12 (21,82 %)	5,42 ± 3,85 (4)	3–16
Prometheus [1 kúra]	2/55	3,6
UPV	11/55	20
vazopresory	21/55	38,2
délka hospitalizace na JIP [dny]	9,81 ± 7,96 (7)	1–39
délka hospitalizace celkem [dny]	12,28 ± 9,71 (9,50)	1–39

Tab. 24. Přeživší pacienti nezařazení k LT.

### 5.5.2 Pacienti nezařazení zemřelí

Z 65 pacientů, kteří nebyli zařazeni na WL k LT zemřelo 10 pacientů (15 %); 9 z nich byli muži. Jednalo se spíše o starší pacienty, průměrný věk byl 55,67 ± 14,20 (medián 59,97, rozmezí 30,04–79,29), u 9 byla při příjmu přítomna encefalopatie.

6 z nich (60 %) zemřelo do 24 hodin po příjmu do TC, 1 z pacientů byl vzhledem k jednoznačně infaustní prognóze už při příjmu převeden na paliativní léčbu (infiltrace jater tumorem). Příčinou smrti byla sepse a MODS.

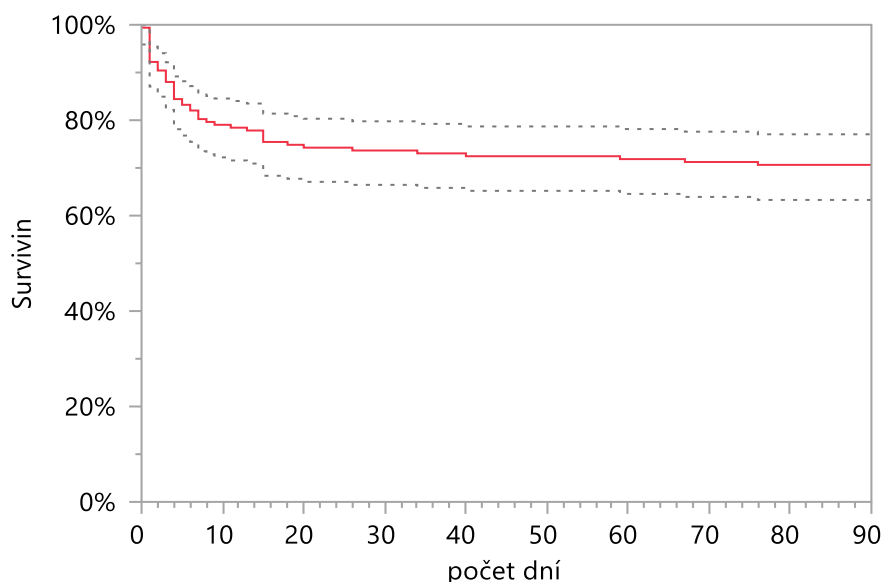
Hospitalizace trvala v průměru 4,3 ± 5,6 dní (medián 1 den, rozmezí 0–15). Převažující diagnózou byla hypoxická hepatitida, ve třech případech šlo o infiltraci jater tumorem a v jednom případě o HSV infekci u pacienta s revmatoidní artritidou po nasazení terapie imunosupresivy. 9 pacientů bylo uměle ventilováno a mělo vazopresorickou podporu noradrenalinem. U 1 pacienta byl monitorován ICP, CRRT byla zavedena ve 4 případech, u žádného z pacientů nebyla provedena terapie přístrojem Prometheus.

## 5.6 Přežívání pacientů s akutním selháním jater

V hodnoceném souboru pacientů s ASJ přežilo celkem 117 pacientů, tedy 70 % (Graf 7). Pokud bychom ze souboru vyřadili 12 pacientů, kteří zemřeli do 24 hodin po příjmu do TC, bylo by přežívání pacientů s ASJ 75,5 %.

Ze 102 pacientů s ASJ, zařazených na WL k LT přežilo 74 pacientů (73 %); 14 bylo vyřazeno z WL pro zlepšení, 60 zařazených pacientů podstoupilo LT, z nich 12 po LT zemřelo. 28 pacientů bylo pro zhoršení stavu a nontransplantabilitu z WL vyřazeno a poté zemřelo.

Z 65 pacientů, nezařazených na WL přežilo 55 pacientů (85 %) na podpůrné terapii, 10 pacientů zemřelo, z toho 6 do 24 hodin po příjmu do TC.

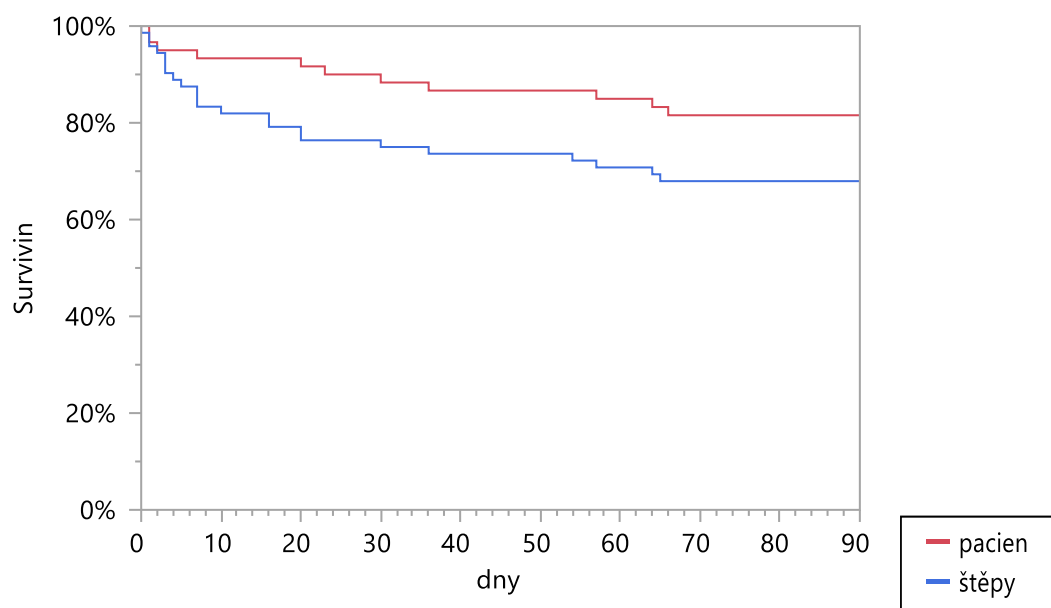


Graf 7. 3měsíční přežívání všech pacientů s ASJ, přijatých do TC (bez ohledu na provedení LT).

### 5.6.1 Přežívání pacientů po urgentní transplantaci jater a přežívání štěpů jater

Celkové přežívání všech pacientů po LT nezávisle na indikaci je v našem centru po 1 měsíci 96,07 %, po 1 roce 90,75 %, po 5 letech 84,03 % a po 10 letech 74,86% (ke konci roku 2016). Celkové přežívání štěpů je po 1 měsíci 92,86 %, po 1 roce 86,72 %, po 5 a 10 letech 79,13 % a 69,64 % (ke konci roku 2016).

Přežívání pacientů po LT pro ASJ a přežívání štěpů ve sledovaném souboru (2005–2016) je znázorněno v grafu 8.

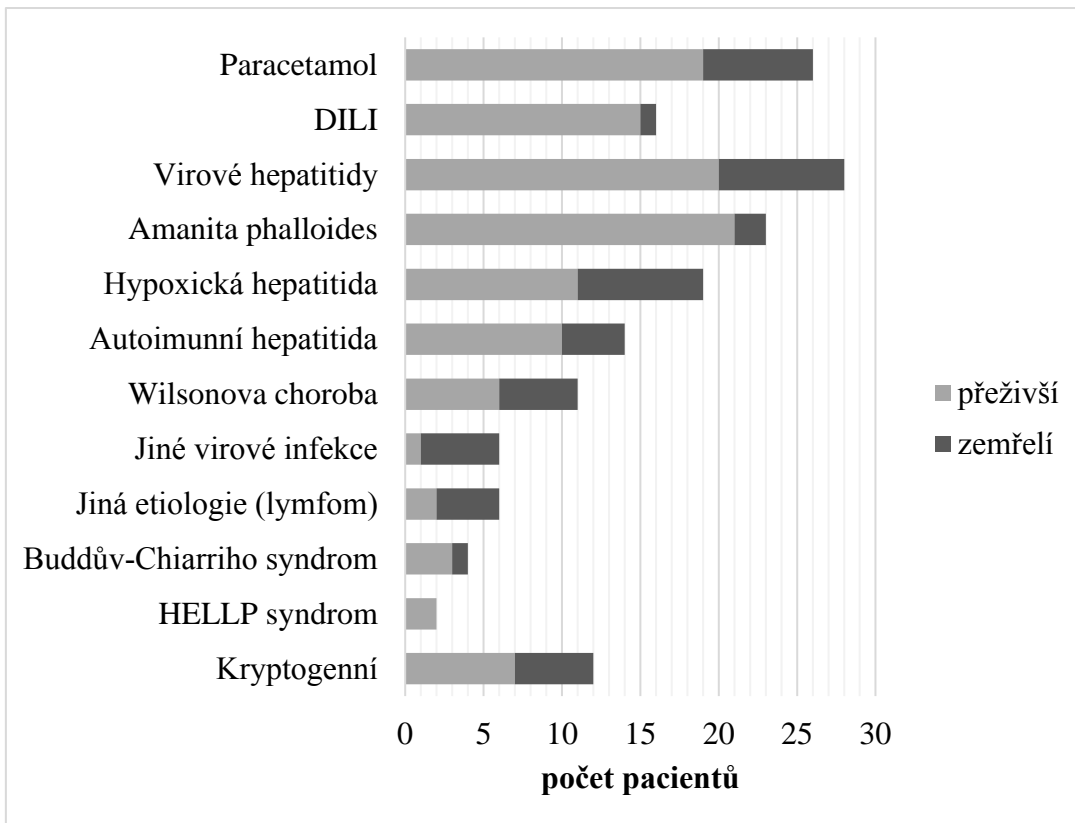


Graf 8. 3měsíční přežívání pacientů s ASJ po LT a přežívání štěpů jater. (V dalším průběhu se křivky nemění).

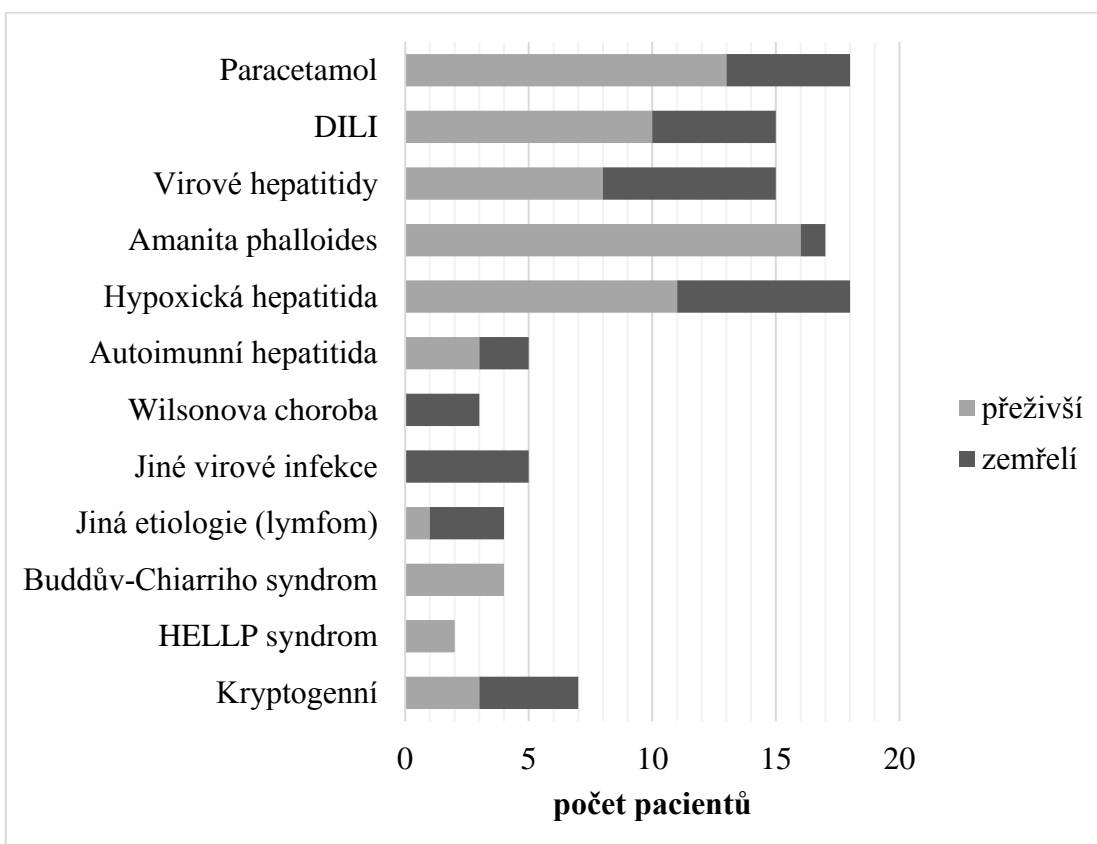
### 5.7 Analýza skupin pacientů podle etiologie akutního selhání jater

Hodnotíme-li přežití pacientů s ASJ v našem souboru podle etiologie, a to jak spontánní přežití na podpůrné terapii, tak po LT, pak nejvyšší podíl přežití vykazuje intoxikace muchomůrkou zelenou, následuje DILI, intoxikace paracetamolem, dále virové hepatitidy a autoimunní hepatitida. Nejhorší přežití je u jiných virových infekcí a jiných etiologií (lymfom). V našem souboru se potvrdilo, že pacienti s Wilsonovou chorobou nemají šanci na přežití bez urgentní LT. Obě pacientky s HELLP syndromem po vyřešení základní příčiny přežili bez LT (Graf 9.).

Přežití bez LT, tedy přežití pacientů nezařazených přeživších a vyřazených z WL pro zlepšení je znázorněna na grafu 9a.



Graf. 9. Celkové přežití pacientů s ASJ včetně transplantovaných podle etiologie.



Graf 9a. Přežití pacientů bez LT („transplant free“) podle etiologie. Pacienti, kteří podstoupili LT, nejsou zahrnuti.

### 5.7.1 Intoxikace paracetamolem

Paracetamol je snadno dostupný lék, oblíbené a účinné analgetikum, které se užívá samostatně nebo jako součást analgeticko-antipyretických směsí. K předávkování dochází úmyslně se suicidálním záměrem nebo náhodně při nedodržení předepsané dávky, často při kombinaci antipyretik a analgetik. ASJ se vyvíjí u menší části intoxikovaných, u většiny pacientů dojde po intoxikaci ke spontánnímu zotavení (152, 153).

#### Analýza skupiny

Intoxikace paracetamolem byla příčinou ASJ u 26 pacientů (Tab. 25) v souboru. V 10 případech šlo o záměrné požití v suicidálním úmyslu (38,5 %), u 2 pacientů demonstrativně. Jednorázová dávka se pohybovala mezi 7 a 25 g, v polovině těchto případů byl paracetamol požit v kombinaci s jinými analgetiky, event. s neuroleptiky a antidepressivy. V případě úmyslného požití se jednalo spíše o pacienty mladšího věku ( $38,04 \pm 12,61$ ; medián 33,24; rozmezí 19,79–38,72).

V ostatních případech byl paracetamol užit při terapii virózy, většinou spolu s jinými léky (ataralgin, coldrex, korylan), při bolestech hlavy a kloubů (nimesil) nebo při bolestech hlavy po jednorázovém větším požití alkoholu.

V případě požití alkoholu bylo nutné před zařazením k LT vyloučit abusus alkoholu a chronické onemocnění jater, u intoxikací v suicidálním záměru bylo pátráno po psychiatrickém onemocnění v předchorobí a předchozích suicidálních tendencích.

Zařazeno k LT bylo 14 pacientů (54 %), ta byla realizována u 8 z nich, při čekání na LT zemřelo 5 pacientů a 1 se na podpůrné terapii zlepšil a byl vyřazen. Ze 12 nezařazených na WL přežili všichni pacienti. Po LT zemřeli 2 pacienti.

Podpůrná terapie zahrnovala v 19 případech podporu vazopresory, ve 12 případech UPV, CRRT u 16 pacientů a FPSAD u 4 pacientů. ICP byl monitorován u 4 pacientů.

parametry	n/N nebo průměr ± SD (medián)	% nebo rozmezí
věk	$38,04 \pm 12,61$ (35,57)	19,79–75,32
pohlaví: muž	12/26	46
hospitalizace před příjmem do TC	$2,58 \pm 2,64$ (2)	0–12
hepatální encefalopatie při příjmu [stupeň 1–4]	18/26	69,2
vazopresory	19/26	73

UPV	12/26	46
CRRT	16/26	61,5
Prometheus	4/26	15,4
monitorace ICP	11/26	42,3
délka hospitalizace na JIP [dny]	11,62 ± 11,27 (9)	1–37
délka hospitalizace celkem [dny]	16,23 ± 15,34 (12)	1–49

Tab. 25. Pacienti s ASJ po intoxikaci paracetamolem.

### 5.7.2 Polékové poškození

Jen malá část pacientů s DILI progreduje do ASJ (cca 10 %), pokud k tomu ale dojde, prognóza těchto pacientů je obvykle špatná, mortalita bez LT dosahuje 80 %. DILI (non-paracetamolové) je příčinou ASJ spíše u starších pacientů, obvykle se subakutním klinickým průběhem (154, 155, 156).

#### Analýza skupiny

Na non-paracetamolové lékové toxicitě se v našem souboru podílela řada léků: disulfiram, valproát, terbinafin, amiodaron, azolová antimykotika, nesteroidní antiflogistika, antibiotika (amoxicilin s kyselinou klavulanovou) a ve 2 případech šlo o poškození jater volatilnímu anestetiky (halotan, sevofluran). V 1 případě bylo ASJ způsobeno přípravky na snižování tělesné hmotnosti.

9 pacientů z 16 (56,2 %) bylo zařazeno na WL k LT, ta proběhla u 5 pacientů, z WL byl vyřazen a zemřel 1 pacient a 3 byli vyřazeni pro zlepšení. 7 nezařazených přežilo na podpůrné terapii (Tab. 26). Po LT nezemřel žádný pacient.

parametry	n/N nebo průměr ± SD (medián)	% nebo rozmezí
věk	47,19 ± 19,56 (51,74)	7,50–70,41
pohlaví: muž	8/16	50
hospitalizace před příjmem do TC	9,06 ± 8,34 (8,50)	0–32
hepatální encefalopatie při příjmu [stupeň 1–4]	8/16	50
vazopresory	6/16	37,5
UPV	3/16	18,7
CRRT	1/16	6,2
Prometheus	4/16	25
monitorace ICP	1/16	6,2
délka hospitalizace na JIP [dny]	16,31 ± 6,03 (9)	1–25
délka hospitalizace celkem [dny]	20,31 ± 17,62	6–76



	(13)	
--	------	--

Tab. 26. Pacienti s ASJ na podkladě DILI.

### 5.7.3 Virové hepatitidy

ASJ způsobují viry hepatitid A (HAV) a B (HBV), E (HEV) a D (koinfekce nebo superinfekce s HBV) (157, 158, 159, 160). HBV je nejčastější příčinou ASJ virové etiologie. Jedná se o de novo infekci, superinfekci delta virem nebo reaktivaci u pacienta s předchozí HBV infekcí. HAV je méně častou příčinou ASJ, méně než 1 % pacientů s akutní HAV vyvine ASJ, jedná se spíše o pacienty vyššího věku (161). U pacientů s pozitivitou povrchového antigenu hepatitidy B (HBsAg), podstupujících chemoterapii z důvodu nádorového onemocnění nebo imunosupresivní terapii pro autoimunní choroby může dojít k reaktivaci infekce virem hepatitidy B (162). K reaktivaci může dojít i u pacientů s protilátkami proti core antigenu hepatitidy B nebo HBsAg, u nichž se zdá, že došlo k eliminaci viru.

K HEV infekci jsou náchylní především imunosuprimovaní pacienti a těhotné ženy (163, 164).

Fulminantně probíhající hepatitida typu C je extrémně vzácná.

#### Analýza skupiny

VH byly příčinou ASJ u 28 pacientů, převažovala HBV infekce, která byla potvrzena u 22 pacientů (78,6 %), u 13 z nich se jednalo o de novo infekci, u 1 o superinfekci delta virem a u 8 o reaktivaci u pacientů s předchozí HBV infekcí po nasazení imunosuprese při terapii revmatoidní artritidy nebo lymfomu. HAV bylo příčinou ASJ u 1 pacienta, 60leté ženy, HEV u 4 žen s imunosupresí a nonA - nonB u 3,3letého dítěte. Fulminantně probíhající hepatitida typu C v našem souboru nebyla.

26 pacientů bylo zařazeno k LT, z toho 13 podstoupilo LT, 7 zemřelo a 6 se zlepšilo na WL bez LT. 2 nezařazení přežili na podpůrné terapii (Tab. 27). Po LT zemřel 1 pacient.

parametry	n/N nebo průměr ± SD (medián)	% nebo rozmezí
věk	39,80 ± 12,73 (43,57)	3,26–56,20
pohlaví: muž	12/28	43
hospitalizace před příjmem do TC	7,00 ± 7,33 (45)	0–34
hepatální encefalopatie při příjmu	21/28	75
stupeň 3 a 4/počet pacientů s encefalopatií	13/21	62
vazopresory	23/28	82,1
UPV	17/28	61

CRRT	16/28	57,1
Prometheus	13/28	46,4
monitorace ICP	15/28	53,6
délka hospitalizace na JIP [dny]	12,11 ± 10,91 (9)	1–48
délka hospitalizace celkem [dny]	21,29 ± 16,52 (16,50)	2–51

Tab. 27. Pacienti s ASJ na podkladě VH.

### 5.7.3.1 Komentář k publikaci 1:

[Publikace 1: Šperl J, Fraňková S, Kieslichová E, Oliverius M, Janoušek L, Honsová E, Trunečka P, Špičák J. Urgent Liver Transplantation for Chemotherapy-Induced HBV Reactivation: A Suitable Option in Patients Recently Treated for Malignant lymphoma. Transplantation proceedings 2013;45:2834-2837.]

Při terapii malignit může dojít k reaktivaci hepatitidy typu B a ASJ. Jedná se o stav, kdy imunosupresivní léčba vede k výraznému nárůstu replikace HBV a vývoji hepatitidy u dosud inaktivního nosiče HBsAg. LT je v takovém případě jediná účinná léčba, ale tato je obvykle odmítána pro recentní historii malignity. Popsali jsme 3 případy pacientů, kteří prodělali chemoterapii lymfomu, obsahující rituximab, a jejichž hematologické onemocnění bylo v remisi. U těchto pacientů došlo k reaktivaci HBV, všichni měli pozitivní antigen hepatitidy B (HBsAg) a vysokou hladinu HBV DNA. 2 pacienti nebyli před chemoterapií vyšetřeni na HBV a 1 pacient dostával lamivudin, ale vyvinul rezistenci na tento lék. Všichni 3 pacienti byli přijati do TC s ASJ, splnili King's College kritéria k zařazení k urgentní LT a podstoupili ji. Jejich hematoonkologická prognóza byla považována za příznivou. Všichni tři pacienti jsou živí bez nádoru a HBsAg negativní na standardní HBV profylaxi (imunoglobulin proti hepatitidě B, lamivudin a adefovir nebo tenofovir).

Závěry: Před zahájením chemoterapie by měla být u rizikových pacientů podávána profylaxe HBV. K rizikovým pacientům patří pacienti s maligním lymfomem, léčení rituximabem, pacienti po transplantaci kostní dřeně, pacienti s autoimunním onemocněním po nasazení imunosuprese. V případech, kdy dojde k reaktivaci s ASJ, neměla by být možnost LT automaticky zavržena. Indikace k urgentní LT by se měla v těchto případech zvažovat u pacientů s remisí s příznivou dlouhodobou prognózou.

#### 5.7.4 Amanita phalloides

Otravu amatoxiny vyvolávají druhy hub, které patří do tří rodů: Amanita, Galerina a Lepiota, přičemž většina fatalit připadá na muchomůrku zelenou (*Amanita phalloides*), která je v angličtině známá jako „death cap“ („klobouk smrti“). Letální dávka (LD50) amatoxinu je nízká (0,1–0,3 mg/kg tělesné hmotnosti) a může být obsažena pouze v jedné plodnici. *Amanita phalloides* je příčinou více než 90% fatálních případů otravy houbami. Mortalita se pohybuje v rozmezí 10–30 %, u osob mladších než 10 let je to až 50 % (165, 166).

K otravě dochází většinou záměnou za jedlé houby, může jít ale i o sebevražedný nebo vražedný úmysl. Klinický obraz otrav muchomůrkou zelenou se pohybuje od mírných subklinických projevů až po letální fulminantní průběh. Závažnost intoxikace závisí především na požitém množství toxinu a na čase, který uběhl od požití do zahájení léčby. Otrava má charakteristický průběh, který lze klasicky rozdělit do čtyř po sobě nastupujících stadií: asymptomatická fáze, fáze gastrointestinálních příznaků, fáze zdánlivé rekonvalescence s různým stupněm hepatocelulárního poškození, rozvoj ASJ. Může dojít ke kompletnímu zotavení, chronickému poškození jater nebo ASJ, MODS a úmrtí pacienta (167, 168).

Za prediktory nepříznivé prognózy u intoxikace muchomůrkou zelenou (169, 170) jsou považovány tyto faktory:

- dětský věk, nízká tělesná hmotnost
- množství požitého toxinu
- interval mezi požitím a průjmem < 8 h
- protrombinový index < 10 % (INR > 6)

#### Analýza skupiny

U 23 pacientů v našem souboru došlo k rozvoji ASJ na podkladě intoxikace muchomůrkou zelenou. Interval od požití k nástupu gastrointestinálních příznaků byl průměrně  $12,48 \pm 9,88$  hodin, interval od požití do příjmu do nemocnice byl  $26,26 \pm 15,14$  hodin.

Při příjmu do TC byla u 8 pacientů přítomna encefalopatie, vazopresorickou podporu vyžadovali 2 pacienti, UPV 1 pacient.

Terapie sestávala z orální dekontaminace aktivním uhlím, intravenózní rehydratace krystaloidními roztoky, podávání NAC a silibininu. 14 pacientů (61%) podstoupilo terapii extrakorporální eliminační metodou, metody byly užity většinou v kombinaci. U 10

pacientů s rizikovými faktory nepříznivé prognózy, byla provedena plazmaferéza (do 48 hodin po ingesci), u 1 pacienta byla provedena hemoperfuze (v roce 2005). CRRT byla během hospitalizace aplikována u 6 pacientů, FPSAD u 5 pacientů, z toho u 4 zařazených k LT. Vazopresorická podpora byla užita u 8 pacientů, UPV u 4 pacientů a ICP byl monitorován u 4 pacientů.

7 pacientů, kteří splnili King's College kritéria, bylo zařazeno k urgentní LT, 1 byl vyřazen z WL pro refrakterní nitrolební hypertenzi a zemřel, 6 pacientů podstoupilo LT. 1 transplantovaný pacient zemřel 2 měsíce po LT v důsledku mykotické sepse (*Rhizopus spp.*), ostatní přežili.

Všech 16 nezařazených pacientů přežilo.

#### **5.7.4.1 Komentář k publikaci 2:**

[Publikace 2: Kieslichová E, Fraňkova S, Protuš M, Merta D, Uchytlová E, Froněk J, Šperl J. Acute liver failure due to *Amanita phalloides* poisoning: therapeutic approach and outcome. Transplantation Proceedings 2017. (přijato k tisku)]

Cílem studie byla analýza souboru pacientů s ASJ v důsledku intoxikace muchomůrkou zelenou v našem centru v období 2005–2016 s hodnocením výsledků terapie. Tak, jak je nízká incidence ASJ, je výskyt ASJ v důsledku otravy amanitiny ještě nižší. I když se jedná o celosvětový problem, nejvíce intoxikací je pozorováno v zemích střední a východní Evropy. Při včasné zachytu a včasné cílené terapii je možné průběh intoxikace zmírnit. V posledních letech jsou diskutována kritéria k urgentní LT u těchto pacientů. Vzhledem k malým počtům pacientů, nejsou kritéria v této specifické skupině jasně definována. Kritéria podle Ganzerta zahrnují protrombinový index < 25% normy v kombinaci se sérovou koncentrací kreatininu > 106  $\mu\text{mol/l}$  v období 3.–10. dne po ingesci (169). Tato kritéria následně použil Escudie a spol. ve skupině 27 pacientů s ASJ po otravě amanitou. V této studii došlo u 52% pacientů, u nichž klesl protrombinový index mezi 3. a 10. dnem po požití, ke zotavení jater bez LT (170).

V naší studii byly nalezeny významné rozdíly mezi skupinou pacientů, kteří byli zařazeni k LT, a kteří zařazeni nebyli. U zařazených byly při příjmu do TC přítomny významně nižší hodnoty krevního tlaku, vyšší sérové koncentrace aminotransferáz, bilirubinu a laktátu, nižší hladiny natria, vyšší hodnoty INR. V dalším průběhu už byly hodnoty ovlivněny terapeutickými postupy včetně eliminačních metod. U zařazených pacientů přesto hodnoty aminotransferáz, bilirubinu a INR v průběhu dalších 2 dnů měly

vzrůstající trend. Podle našich výsledků nejsou kritéria podle Ganzerta standardně použitelná jako indikace k urgentní LT vzhledem k rychlému rozvoji onemocnění, kdy 10 dní po ingesci už je u ASJ zpravidla pozdě, a ke zkreslení laboratorních markerů různými eliminačními metodami.

Naše výsledky dokumentují dobrou prognostickou hodnotu standardních King's College kritérií pro indikaci urgentní LT po intoxikaci amanitou. Klíčová pro osud pacientů je časná specializovaná intenzivní péče s dostupností LT a zahrnující užití eliminačních metod. FPSAD může přispět k nízké mortalitě na WL k LT.

### **5.7.5 Hypoxická hepatitida**

HH je typické sekundární poškození jater, vyvíjí se v klinickém prostředí srdečního, cirkulačního nebo respiračního selhání, kromě šokového stavu se podílejí reoxygenace, ischemicko-reperfuzní poškození, pasivní kongesce jater, endotoxiny a prozánětlivé mediátory. Jedná se o typické sekundární poškození jater. Může se vyskytnout i u dříve kardiopulmonálně nekompromitovaných zdatných jedinců po náročném sportovním výkonu v nepříznivých podmínkách. Prognóza HH závisí na premorbidním stavu a na úspěšnosti terapie primární příčiny. Pro diagnózu svědčí dramatická a přechodná elevace aktivity aminotransferáz v séru se současně nízkou hladinou bilirubinu a nepřítomnost jiných příčin nekrózy hepatocytů v souvislosti se šokovým stavem (171, 172).

#### **Analýza skupiny**

Ve skupině 19 pacientů s HH převažovali muži (n = 14; 74 %), pacienti byli oproti ostatním etiologiím vyššího věku (průměr 50,26 ± 19,54, medián 55,85, rozmezí 18,16–77,29). V 5 případech byla přítomna rhabdomyolýza, u 2 pacientů v důsledku pozičního traumatu, u 3 pacientů, do té doby zdravých mladých mužů, došlo k ASJ po náročném sportovním výkonu v horku. Ve 4 případech šlo o následek komplikace operačního výkonu (cholecystektomie, neurochirurgický výkon, ortopedická operace), v ostatních případech se jednalo o primárně kardiální nebo infekční etiologii.

Encefalopatie byla při příjmu do TC přítomna u 16 pacientů, toho v 10 případech (63 %) 3. a 4. stupně. UPV byla indikována u 11 pacientů, podpora vazopresory u 17 pacientů, CRRT u 11 pacientů a FPSAD u 3 pacientů. Ve 4 případech bylo přistoupeno k monitoraci ICP.

3 pacienti byli zařazeni na WL k LT, 1 podstoupil LT, později byl indikován k re LT a následně zemřel. 2 pacienti se na WL zlepšili a přežili, zařazeno k LT nebylo 16 pacientů, 7 z nich zemřelo.

### **5.7.6 Autoimunní hepatitida**

Autoimunní hepatitida je méně častou příčinou ASJ, vyskytuje se více u mladých žen. Její diagnóza je obtížná; mohou se současně vyskytovat i jiná autoimunní onemocnění (173).

#### **Analýza skupiny**

V našem souboru jsme diagnostikovali autoimunní hepatitidu u 14 pacientů s převahou žen (n = 10; 71 %). Průměrný věk v této skupině byl 32,32 ± 14,96 (medián 33,87, 2,14–52,14). 10 pacientů vyžadovalo podporu noradrenalinem, 7 UPV, 8 CRRT. U 9 pacientů byla provedena FPSAD. 6 pacientů mělo zavedenu monitoraci ICP.

12 pacientů bylo zařazeno k LT, 9 z nich LT podstoupilo, 2 zemřeli po vyřazení z WL a 1 se na WL zlepšil a byl vyřazen. 2 nezařazení pacienti přežili. Po LT zemřeli 2 pacienti.

### **5.7.7 Wilsonova choroba**

Wilsonova choroba je autozomálně recesivně dědičná porucha metabolismu mědi. Charakteristickým nálezem je vysoká hladina bilirubinu (přímý i nepřímý) s nízkou hladinou alkalické fosfatázy u mladých pacientů s akutním nástupem hemolytické anémie. Častým nálezem je akutní poškození ledvin (174).

#### **Analýza skupiny**

Z 11 pacientů ve skupině bylo 9 žen (82 %), průměrný věk byl 35,42 ± 12,68 (medián 55, rozmezí 18–54), encefalopatie byla při příjmu do TC přítomna u 6 z nich (54,5 %).

Zařazeno k LT bylo všech 11 pacientů, 2 zemřeli na WL, 2 byli vyřazení pro zlepšení stavu a 8 z nich bylo transplantováno. Po LT zemřeli 2 pacienti.

### **5.7.8 Jiné virové infekce**

Kromě hepatotropních virů může být ASJ způsobeno i systémovou virovou infekcí, uplatňují se herpetické viry (HSV), cytomegalovirus (CMV), virus herpes simplex (HSV), virus Epstein-Barrové (EBV), parvovirus a arboviry (virus žluté zimnice). K onemocnění dochází zejména u jedinců s imunodeficiencí nebo s imunosupresivní terapií (175, 176, 177).

### **Analýza skupiny**

Všech 6 pacientů v této skupině byli mladí muži průměrného věku  $29,74 \pm 16,05$  (medián 30,52, rozmezí 6,34–45,12). Ve všech případech se jednalo o imunosuprimované jedince, ve 4 případech byla příčinou infekce HSV u pacientů s imunosupresí při terapii lymfomu a roztroušené sklerózy, u 2 EBV při imunosupresivní terapii Crohnovy kolitidy.

4 pacienti v této skupině měli při příjmu encefalopatii (67 %).

Všichni pacienti měli zavedenou UPV, podporu noradrenalinem a CRRT. U 4 bylo užito čidlo k monitoraci ICP a u 2 FPSAD.

5 pacientů bylo zařazeno na WL k LT, 4 zemřeli v průběhu čekání na LT, 1 podstoupil úspěšně LT, 1 nezařazený zemřel.

### **5.7.9 Jiné etiologie**

K jiným příčinám ASJ patří infiltrace jater maligním karcinomem nebo lymfomem, jedná se i o stavy po extenzivní resekci jater (small for size syndrom). Prognóza je nepříznivá vzhledem k základnímu onemocnění, které v řadě případů vylučuje indikaci k LT (178, 179).

### **Analýza skupiny**

Do této skupiny patřilo 6 pacientů, převážně mužů ( $n = 4, 67 \%$ ), průměrného věku  $51,75 \pm 12,96$  (medián 52,3, rozmezí 35,5–65). 4 pacienti měli příjmu do TC encefalopatii (67 %).

UPV bylo užito u 4 pacientů, podpora noradrenalinem u 4 pacientů, CRRT u 2 pacientů, FPSAD u 2 pacientů, čidlo pro monitoraci ICP nebylo zavedeno u žádného z nich.

3 pacienti byli zařazeni k LT, 1 z nich zemřel a u 2 byla provedena LT, 1 z nich po LT zemřel. Ze 3 nezařazených 2 zemřeli a 1 přežil.

### **5.7.10 Buddův-Chiarriho syndrom**

Buddův-Chiarriho syndrom je charakterizován trombotickým uzávěrem jaterních žil, k tomu obvykle dochází při trombofilním stavu nebo trombóze při nádorovém onemocnění. Klinický obraz je variabilní, od obrazu ASJ až k projevům chronické hepatopatie. K příznakům akutního Buddova-Chiarriho syndromu patří bolesti břicha, rychle vzniklý ascites a hepatomegalie (180).

### **Analýza skupiny**

4 pacienti v této skupině byli převážně muži ( $n = 3, 75 \%$ ), průměrný věk byl  $36,15 \pm 8,69$  (medián 38,19, rozmezí 24,74–43,48). 2 měli při příjmu encefalopatii.

UPV byla užita u 2 pacientů, podpora noradrenalinem u 4, CRRT u 2 a FPSAD u 2 pacientů. ICP byl monitorován ve 2 případech.

2 pacienti byli zařazeni na WL a transplantováni, 1 z nich po LT zemřel. 2 nezařazení přežili.

#### **5.7.11 HELLP syndrom**

ASJ se vzácně vyskytuje u těhotných žen, a to v souvislosti s akutní těhotenskou steatózou jater a při rozvoji syndromu HELLP. K ASJ dochází obvykle ve třetím trimestru gravidity. K preeklampsii dochází v 5–10 % těhotenství a syndrom HELLP se vyskytuje u 0,2–0,8 % těhotenství. Základním opatřením je ukončení těhotenství (181, 182).

#### **Analýza skupiny**

2 mladé pacientky (32 a 29 let) byly do TC přijaty s ASJ v důsledku HELLP syndromu po ukončení těhotenství ve 34. týdnu a 37. týdnu císařským řezem. U obou byla při příjmu přítomna encefalopatie (1. a 4. stupně). Jedna z nich byla primárně v horším stavu, byla na UPV, byla zavedena podpora noradrenalinem, CRRT a terapie FPSAD.

Stav obou pacientek se na podpůrné terapii zlepšoval, žádná z nich nebyla zařazena k LT, obě přežili.

#### **5.7.12 Kryptogenní etiologie**

Podíl nevyjasněné etiologie ASJ sice postupně se zdokonalováním diagnostických postupů ubývá, přesto v současnosti část příčin zůstává neobjasněna (183).

#### **Analýza skupiny**

V našem souboru byl podíl pacientů s neobjasněnou etiologií 7,2 %. Jednalo se o 12 pacientů, 7 žen a 5 mužů, průměrný věk byl  $39,59 \pm 18,32$  (medián 39,44, rozmezí 2,56–66,11), 2 z nich byly děti, 8 pacientů mělo při příjmu encefalopatii, u poloviny z nich to byla encefalopatie 4. stupně.

U 8 z nich byla užita UPV, u 9 noradrenalin, u 7 CRRT, u 5 FPSAD. ICP byl monitorován u 6 pacientů.

2 pacienti nebyli zařazeni na WL a oba přežili. 10 pacientů bylo zařazeno na WL, 4 z nich zemřeli, 1 byl vyřazen pro zlepšení a 5 podstoupilo LT, z nich 1 krátce po LT zemřel.



## **6 Přístrojová podpora akutně selhávajících jater: komentář k vlastním publikacím**

Na našem pracovišti se dlouhodobě věnujeme problematice mimotělních podpor při jaterním selhání. Touto problematikou jsme se zabývali ve 2 fázích:

1. v experimentu na velkém laboratorním zvířeti
2. v klinické praxi

### **6.1 Model akutního selhání jater u miniprasete (publikace 3, 4)**

[Publikace 3: Ryska M, Kieslichová E, Pantoflíček T, Ryska O, Zazula R, Skibová J, Hájek M. Devascularization surgical model of acute liver failure in minipigs. European surgical research 2004;36:179-184.]

[Publikace 4: Kieslichová E, Ryska M, Pantoflíček T, Ryska O, Zazula R, Skibová J. Hemodynamic parameters in a surgical devascularization model of fulminant hepatic failure in the minipig. Physiological research 2005;54:485-490.]

Podmínkou pro experimentální práci bylo především vytvoření spolehlivého a reprodukovatelného modelu ASJ s předvídatelnou a dostatečně dlouhou dobou tzv. terapeutického okna, v němž by bylo možné bioartificiální nebo artifciální systém zapojit.

K experimentu jsme se rozhodli použít dospělých miniprasat, zejména vzhledem k dobře charakterizovaným podobnostem tohoto zvířecího druhu s člověkem v oblasti anatomie, fyziologie oběhu a patofyziologie. Experimenty byly provedeny na zdravých zvířatech v celkové anestezii se svalovou relaxací. Po ukončení experimentu byla zvířata utracena. Experimenty probíhaly v souladu s platnými etickými principy práce se zvířaty, v souladu s evropskými předpisy a předpisy České republiky ohledně chovu a využití pokusných zvířat na akreditovaném pracovišti experimentální medicíny.

K vytvoření modelu ASJ je možné použít některých toxických látek (galaktosamin, acetaminophen) nebo ho lze vytvořit chirurgicky. Existují různé variace metod a rozdílné protokoly. My jsme zvolili chirurgický model, konkrétně model devaskularizační, který dobře odpovídá klinickému obrazu ASJ s přítomností nekrotické jaterní tkáně. V našem modelu byla naložena ligatura na a. hepatica propria a v. portae s vytvořením portokavální anastomózy end-to-side v jedné době. Byla založena epicystostomie a choledochostomie. Po uzavření laparotomie jsme návrtem v temporoparietální oblasti zavedli čidlo k měření ICP.

U zvířat kontrolní skupiny pouze s laparotomií byla provedena identická příprava a monitorace.

Monitorace zahrnovala elektrokardiogram, přímo měřený arteriální tlak, centrální žilní tlak, end-tidal CO<sub>2</sub>, tělesnou teplotu, pulzní oxymetrii. Pomocí plicnicového katetru byly měřeny další parametry hemodynamiky (tlaky v plicní tepně, tlaky v zaklínění, srdeční výdej) a počítán srdeční index a indexovaná systémová vaskulární rezistence. Monitorovali jsme ICP a biochemické ukazatele selhání jater.

Po výkonu byla podávána analgosedace, infuzní terapie dle protokolu a vazopresorická podpora. Při poklesu glykémie pod 3,5 mmol/l byla podávána kontinuální infuze glukózy.

Za počátek jaterního selhání jsme považovali nástup hypoglykémie pod hodnoty 3,5 mmol/l a vzestup ICP.

Po ukončení experimentu v průměru bylo zvíře usmrceno a provedena revize dutiny břišní s odběrem vzorků jater a sleziny k histologickému vyšetření.

Průměrná doba přežití miniprasat byla 13 hodin (11:40–15:10). Počátek jaterního selhání byl zaznamenán v průměru po 4 hodinách po výkonu (2:30–6:30). Získali jsme tak terapeutické okno 9 hodin.

Vytvořili jsme jednoduchý, dobře proveditelný a reprodukovatelný model ASJ na minipraseti, vhodný pro hodnocení technologií na podporu selhávajících jater.

## **6.2 Bioeliminace v léčbě akutního selhání jater v experimentu (publikace 5)**

[Publikace 5: Ryska M, Kieslichová E, Pantoflíček T, Ryska O, Koblihová E, Tcherentsová E. Bioeliminace v léčbě akutního selhání jater v experimentu na velkém laboratorním zvířeti. Česká a slovenská gastroenterologie a hepatologie 2006;60:201-206.]

V experimentu, jehož cílem bylo zhodnocení biologické léčby ASJ jsme použili již popsany devaskularizační model ASJ u miniprasete.

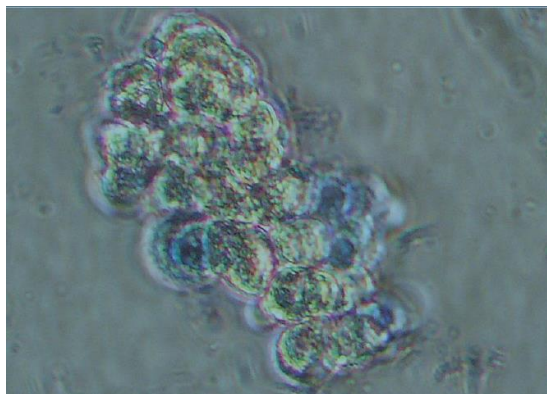
Použili jsme izolované čerstvé prasečí hepatocyty, třídimenzionální biorektor s extrakorporálním systémem přístroje O.liver Performer (Rand, Itálie) s integrovaným oxygenátorem.

Pro izolaci hepatocytů (Obr. 10) jsme zvolili metodu jaterní perfuze s následnou centrifugací. Játra jsme in vivo perfundovali celkem 4 litry ohřátého fyziologického roztoku, vyjmutá játra jsme postupně perfundovali třemi iontovými roztoky (roztok A stabilizovaný etylénglykoltetraoctovou kyselinou, roztok B s kolagenázou a chladný roztok C s obsahem glukózy a rozpuštěného bovinního albuminu). Následným

promýváním, centrifugací a filtrací jsme získali 80 g buněčné suspenze, zředěné v objemu 200 ml média (Krebs-Henseleit) kterou jsme naplnili bioreaktor, umístěný do terciálního okruhu přístroje. Počáteční viabilita hepatocytů při plnění bioreaktoru dosahovala v průměru  $85,0 \pm 4,5$  % (elektronový mikroskop, barvení metylénovou modří). Tuto hodnotu jsme považovali v souladu s literárními údaji za dostatečnou. Viabilitu izolovaných hepatocytů v bioreaktoru jsme v průběhu léčby posuzovali podle konzumce kyslíku při průchodu bioreaktorem. Hepatocyty si dle tohoto kritéria uchovaly životaschopnost v průměru prvních 5 hodin, poté se viabilita rychle snižovala.

Statisticky významný rozdíl ve sledovaných parametrech mezi skupinou experimentální (ASJ a BAL) a kontrolní (ASJ) byl v průběhu experimentu zaznamenán pouze v hodnotách bilirubinu, rozdíl ostatních biochemických parametrech ani ICP nebyl prokázán.

Výsledky takových studií jsou obtížně srovnatelné vzhledem k různorodosti modelů, přístrojů, protokolů i typu bioreaktoru. Potýkali jsme se s podobnými problémy, které jsou popisovány v takto zaměřených studiích, tím hlavním problémem bylo udržení viability hepatocytů po dostatečně dlouhou dobu, ne zcela vyřešenou zůstala i otázka požadovaného množství hepatocytů.



Obr. 10. Izolované hepatocyty (mikrofotografie).

### **6.3 Terapie přístrojem Prometheus v klinické praxi (publikace 6)**

[Publikace 6: Kieslichová E, Ročeň M, Trunečka P, Janoušek L, Šperl J, Petrášek J, Vítko Š. Úspěšná léčba akutního selhání jater pomocí přístrojové podpurné terapie s následnou transplantací jater. Praktický lékař 2006;86:275-277.]

V roce 2005 jsme jako první v České republice zavedli do terapie ASJ přístrojovou podpurnou terapii (FPSAD, přístroj Prometheus). Jednalo se o 34letého pacienta s ASJ po požití toxických hub, u něhož se následně na podkladě genetických předpokladů

k trombofilnímu stavu (prokázaná Leidenská mutace v genu pro faktor V) při těžké dehydrataci a zřejmě i při toxickém působení kadmia v požitých houbách na cévní endotel, vyvinul Buddův-Chiarriho syndrom. Stav pacienta byl závažný, byl zařazen k urgentní LT. Pro progresi encefalopatie byl napojen na UPV, CRRT, měl podporu noradrenalinem a dobutaminem, byl monitorován ICP a CPP. K překlenutí doby do dostupnosti jaterního štěpu podstoupil opakovaně terapii přístrojem Prometheus. Pacient se dočkal úspěšné LT a po dlouhé hospitalizaci byl propuštěn domů. Po 8 letech podstoupil re LT pro recidivující cholangitidy při trombóze a. hepatica. V současnosti žije s funkčním štěpem jater a cítí se dobře.

#### **6.4 Vliv přístroje Prometheus na markery zánětu a regenerace u pacientů s akutním selháním jater (publikace 7)**

[Publikace 7: Ročeň M, Kieslichová E, Merta D, Uchytlová E, Pavlová Y, Čáp J, Trunečka P. The effect of Prometheus device on laboratory markers of inflammation and tissue regeneration in acute liver failure management. Transplantation proceedings 2010;42:3606-3611.]

Předmětem našeho projektu bylo ozřejmit dynamiku mediátorů zánětu a regenerace u pacientů s ASJ během podpůrné přístrojové terapie jaterního selhání založené na frakcionované plazmatické separaci a adsorpci (FPSA). Studie se týkala pouze pacientů s ASJ, nezahrnuli jsme pacienty s ACLF, kterými se zabývala většina předchozích publikací. Klinická studie probíhala v letech 2005–2009. Do sledovaného souboru bylo zařazeno 11 pacientů s ASJ zařazených na WL k LT v urgentním pořadí.

Před zahájením terapie a během kúry FPSA byli všichni nemocní stejným způsobem klinicky i laboratorně monitorováni. Pro porovnání vlivu terapie na délku období, kdy je pacient transplantabilní na WL, byla využita historická skupina pacientů, kteří byli zařazeni na WL k LT před zahájením studie v desetiletém rozmezí (1995–2005).

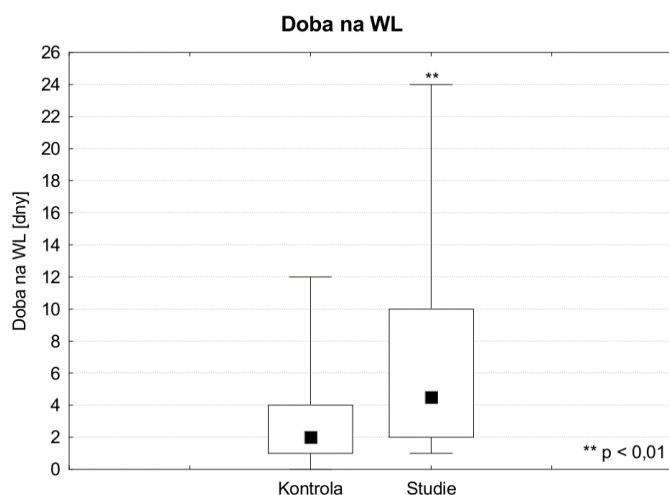
Do historické skupiny bylo zařazeno celkem 31 pacientů s ASJ, zařazených na WL k LT. U 22 z nich byla LT provedena. Jednalo se o 5 mužů a 17 žen, průměrný věk těchto pacientů byl  $26,9 \pm 11,7$  let, na WL strávili v průměru 2,7 dní. 6 pacientů zemřelo po zařazení na WL v době čekání na vhodný štěp. Doba na WL byla v průměru 2,5 dní. 3 pacienti byli z WL vyřazeni, v průměru po 2,7 dnech od zařazení z důvodu reparační jaterních funkcí.

Experimentální skupinu tvořilo 11 pacientů, tři muži a osm žen, průměrný věk byl  $39,6 \pm 12,1$  let, medián 37 let. Celkem bylo provedeno 37 kúr, průměrně  $3,4 \pm 3,8$  (medián 2,0) na jednoho pacienta. Doba trvání jedné kúry byla  $10,9 \pm 2,0$  hodiny. Průměrná doba strávená na čekací listině byla u pacientů léčených FPSAD  $7,5 \pm 8,1$  dne (medián 4,5 dne). LT byla provedena u 9 z nich, v jednom případě došlo ke spontánní reparaci jaterních funkcí, 1 pacient zemřel.

Metoda FPSAD vedla k významnému zlepšení encefalopatie sledovaných pacientů s ASJ ( $p \leq 0,05$ ). Hodnoty ICP se u pacientů před terapií a po jejím ukončení statisticky významně nelišily. Nebyl prokázán vliv terapie na parametry hemodynamiky, tyto parametry však mohou být ovlivněny řadou dalších faktorů. Terapie je relativně dlouhá (průměr téměř 11 hodin), uplatňuje se např. vliv tekutinové terapie během kúry a užití vazopresorů, ale i faktory vlastní terapie FPSAD (velikost ultrafiltrace, objem setů, chlazení).

Během terapie FPSAD došlo ke statisticky významnému snížení sérových koncentrací bilirubinu, ury, kreatininu, amoniaku, některých zánětlivých cytokinů (TNF $\alpha$ : tumor necrosis factor), markerů zánětu (CRP a PCT). Při FPSAD byl odstraňován  $\alpha 1$  fetoprotein, oproti tomu plazmatická koncentrace HGF stoupala. Interpretace vzestupu HGF během terapie není jednoduchá, pravděpodobně souvisí s degranulací aktivovaných polymorfonukleárních lymfocytů. Vyšší plazmatická koncentrace HGF by mohla mít souvislost se zlepšením podmínek pro regeneraci jaterní tkáně, sama může mít protektivní efekt na jaterní tkáň (ochrana hepatocytů před apoptózou, protizánětlivý efekt).

Za významný nález považujeme přínos terapie FPSAD ke zlepšení encefalopatie a prodloužení doby na WL, tedy prodloužení období transplantability pacientů s ASJ (Graf 10). Většina dřívějších studií se zabývala terapií FPSAD u pacientů s ACLF, nikoliv s ASJ, event. byli hodnoceni pacienti s ACLF a ASJ současně.



Graf 10. Prodloužení doby na WL pacientů s ASJ. Srovnání historické skupiny (kontrola) a skupiny experimentální (studie).

## 7 Diskuse

Stejně jako jinde na světě, byl i na našem pracovišti zaznamenán nízký počet pacientů s ASJ. Informace o incidenci ASJ ve světě i v České republice nejsou k dispozici, onemocnění není přesně evidováno. Odhady jsou založeny na údajích z transplantačních registrů a publikacích o výsledcích terapie z jednotlivých center. V některých, zejména starších studiích, se nerozlišuje mezi pacienty s ASJ a ACLF. Výsledky jsou pak v těchto případech zcela pochopitelně zkresleny.

Protože je počet pacientů nízký a fenotypy ASJ různorodé, může nám statistické hodnocení přinést jen omezené informace.

Během posledních tří desetiletí se ASJ změnilo ze vzácného a špatně pochopeného stavu s téměř univerzálním fatálním dopadem na onemocnění s lépe charakterizovaným fenotypem a průběhem. Před zavedením LT dosahovala mortalita pacientů s ASJ 80 až 85 % (184). Při terapii ASJ jsou v posledních letech aplikovány komplexní protokoly intenzivní péče a urgentní LT se stala zavedenou možností terapie. Výsledkem těchto procesů je, že prognóza pacientů s ASJ se postupně zlepšuje (138, 142). Přesto ale dosahuje celková mortalita pacientů s ASJ cca 40 až 60 % (185, 186, 138). Spontánní přežití dosahuje 25 až 45 % a celkové přežití se pohybuje kolem 67 % (187, 188). V našem souboru dosahovalo celkové přežití pacientů s ASJ 70 %.

V průběhu času se snížila četnost úmrtí v důsledku edému mozku a nitrolební hypertenze a v současnosti se převažující příčinou smrti stala sepsa a MODS. V našem souboru zemřelo celkem 50 pacientů, z toho 12 po provedené LT. U ostatních 38 zemřelých byla příčinou smrti nitrolební hypertenze (v 11 případech), sepsa a MODS (ve 24 případech) či kombinace obou příčin (u 3 pacientů). Hlavní příčinou úmrtí tedy byla stejně jako v jiných evropských centrech sepsa a MODS.

V našem souboru pacientů s ASJ převažovali, ve shodě s literárními údaji, pacienti mladšího a středního věku s mírnou převahou žen (51 %). Některé práce udávají poměr žen vyšší (až 70 %).

Ve většině případů (92,8 %) se nám podařilo identifikovat příčinu onemocnění, jen u malé části případů zůstala etiologie neobjasněna. Podíl neobjasněné etiologie byl v našem souboru nižší, než je obvykle udáván v literatuře (2, 43). Diskutuje se o přínosech biopsie u ASJ. Jde o výkon v daném kontextu velmi rizikový, může být ale pro ozřejnění etiologie přínosný, minimálně z pohledu vyloučení chronického onemocnění jater (189). Ve studii,

mapující praxi při terapii ASJ v evropských centrech byla biopsie provedena u méně než 25 % případů (190), v našem souboru bylo k biopsii přistoupeno u 19,8 % případů.

Na rozdíl od tzv. rozvojových zemí, kde jsou převažující etiologií ASJ virové hepatitidy, v Evropě a Severní Americe se jedná především o polékové poškození jater včetně paracetamolu, přičemž předávkování tímto lékem je příčinou většiny případů ASJ. Náš soubor byl z hlediska etiologie heterogenní, převažovala léková toxicita (DILI a paracetamol), následovaly VH, podobně jako je tomu v evropských a severoamerických centrech (191). Podíl intoxikace paracetamolem byl u nás ale nižší než ve Velké Británii a Spojených Státech. Téměř 40 % intoxikovaných v našem souboru požilo paracetamol záměrně, šlo přitom o mladší jedince a k paracetamolu obvykle požili i další léky. Toto zjištění je rovněž ve shodě s jinými publikovanými údaji.

V našem souboru ale byla oproti údajům ze západní Evropy a Severní Ameriky významněji zastoupena intoxikace muchomůrkou zelenou, což nejspíše souvisí s rozšířeným sběrem a konzumací hub ve střední a východní Evropě. Údaje z Ameriky a západní Evropy se týkají spíše jednotlivých kazuistických pozorování malého počtu pacientů, často jde právě o imigranty ze zemí, kde je sběr hub více rozšířen. V našem souboru se potvrdilo, že muchomůrku často požili současně přátelé a příbuzní. Proto by při sezónním záchytu gastrointestinálních obtíží mělo být na intoxikaci muchomůrkou pomýšleno a pátráno i v okruhu příbuzných a přátel intoxikovaného. U pacientů s ASJ na podkladě intoxikace muchomůrkou zelenou se diskutuje o zařazovacích kritériích k LT. Naše výsledky dokumentovaly dobrou prognostickou hodnotu standardních King's College kritérií pro indikaci urgentní LT při ASJ způsobeném otravou muchomůrkou zelenou.

Výskyt a profil pacientů s ASJ se liší nejen v jednotlivých zeměpisných oblastech, ale vyvíjí se i v čase (192). Významný vliv na příčiny a výskyt ASJ měly iniciativy v oblasti péče o zdraví veřejnosti, díky nimž došlo k omezení incidence akutní virové hepatitidy, a také omezení dostupnosti hepatotoxické medikace. Jako příklad lze uvést omezení prodeje paracetamolu ve Velké Británii, kde přispěla v minulosti snadná dostupnost paracetamolu jako volně prodejného léku k jeho popularitě jako nejčastěji užívaného přípravku k záměrnému sebepoškození. V roce 1998 byl přijat zákon omezující prodej paracetamolu ve Velké Británii. Toto jednoduché opatření bylo pozoruhodně úspěšné a došlo k dramatickému poklesu incidence záměrných intoxikací paracetamolem (142).



Zavedení očkování proti HBV a HAV se spolu s důsledným dodržováním hygienického režimu významně projevilo v zemích, v nichž byla tato opatření přijata, a výskyt VH poklesl. Reaktivaci HBV se dá do jisté míry předejít vyšetřováním pacientů s autoimunními chorobami a tumory před nasazením imunosupresivních farmak a podáním profylaxe u rizikových skupin, tak jak je doporučováno odbornými společnostmi (162). Tito pacienti, jak jsme ukázali na případech 3 pacientů s reaktivací HBV, nemusí být vzhledem k základní diagnóze automaticky vyřazeni z možnosti transplantační léčby, ale měli by být pečlivě posuzováni dle aktuální situace a prognózy.

Rovněž intoxikace houbami je preventabilní, důležitou roli má osvěta a dokonalá znalost požívaných hub.

Etiologie ASJ úzce souvisí s prognózou onemocnění (10). V našem souboru byl nejvyšší podíl přežití u intoxikace muchomůrkou zelenou, DILI a intoxikace paracetamolem, následovaly virové hepatitidy a autoimunní hepatitida. Nejhorší přežití je dokumentováno u jiných virových infekcí a jiných etiologií (lymfom). Systémové virové infekce se uplatňují především u imunokompromitovaných pacientů, proto je prognóza ASJ této etiologie tak špatná (176, 193). V našem souboru se také potvrdilo, že pacienti s fulminantně probíhající Wilsonovou chorobou nemají šanci na přežití bez urgentní LT (194).

V terapii pacientů s ASJ jsou zaznamenány různé přístupy, i když základní paradigmaty jsou shodná. Existují rozdíly v terapii těchto pacientů i v rámci evropských center, jak ukazuje nedávno zveřejněná studie EUROALF (190). Podle této studie, která mapovala přístup k terapii ASJ ve 22 TC v 11 evropských zemích, patří v současnosti ke standardní terapii ASJ ve většině center NAC i pro non-paracetamolové ASJ. Užití UPV a vazopresorů je podobné. Panují rozdíly ohledně antibiotické strategie, přičemž rutinní antibiotická profylaxe je aplikována u méně než 50 % případů. Většina center včetně našeho přistupuje k antibiotické a antimykotické profylaxi v případě progresu encefalopatie a orgánové dysfunkce.

Nitrolební hypertenze byla dříve nejobávanější komplikací a hlavní příčinou úmrtí u pacientů s ASJ (2, 41). To se v posledních letech změnilo. Pokles počtu úmrtí v důsledku nitrolební hypertenze nemá sice jednoznačné vysvětlení, ale spekuluje se vlivu několika faktorů. Jedná se zejména o časnější prezentaci pacientů, použití NAC, tekutin, antibiotik, hypotermie, hyponatrémie a CRRT. Tyto aspekty péče se uplatňují v omezení závažnosti rozvíjející se hepatotoxicity a MODS, kontrole hladiny cirkulujícího amoniaku a prevenci

nebo oddálení sepse (48, 195, 196, 197). Rozvoji nitrolební hypertenze může samozřejmě zamezit i časná LT. Rozvoj nitrolební hypertenze nicméně nadále výrazně souvisí se zvýšenou mortalitou, a více než polovina pacientů, u nichž k ní dojde, umírá (198).

CRRT umožňuje u pacientů s ASJ větší metabolickou, teplotní a hemodynamickou stabilitu (93, 142). CRRT byla v našem souboru aplikována v 86 % případů. V našem centru jsou u pacientů s ASJ primárně užívány kontinuální metody, intermitentní hemodialýza v těchto případech není primárně indikována vůbec. CRRT jsme v našem centru zaváděli z důvodu AKI s pozitivní tekutinovou bilancí a metabolických komplikací, indikací byla i hyperamonémie, což podle údajů z evropských center tvoří 54,5 % indikací k CRRT u pacientů s ASJ (190). K antikoagulaci jsme standardně použili RCA a ověřili, že RCA je v běžné praxi dobře snášena a je bezpečná, i když u pacientů s jaterním selháním panuje v odborné veřejnosti určitá ostražitost a obavy z možných komplikací. Řada TC v Evropě i USA užívá k antikoagulaci nefrakcionovaný heparin, který ale vykazuje systémové účinky, a může nakonec vychýlit rovnovážný, nicméně křehký systém koagulace, jaký je pozorován v případě selhání jater směrem k závažnému krvácení (199). Nedostatečná antikoagulace naopak vede k aktivaci koagulace během průchodu mimotělním okruhem, což vyvolává ucpávání okruhu anebo zvýšení rizika trombózy po aktivaci koagulace. V posledních letech přibývá dat o bezpečnosti RCA i u pacientů se závažnou jaterní dysfunkcí a šokem (66, 200, 201, 202).

Velmi diskutovaným tématem je monitorace ICP u pacientů s ASJ. Na jedné straně poskytuje informaci o výkyvech nitrolebního tlaku, na které je možné reagovat, a umožní identifikovat pacienty s refrakterní nitrolební hypertenzí, kteří nejsou vhodní k LT. Na druhé straně se neprokázal vliv na přežití pacientů a jedná se o invazivní výkon s možnými komplikacemi u rizikových pacientů (81, 82, 203).

Univerzálně akceptovaná doporučení pro monitoraci ICP nejsou k dispozici. Mnohá centra se při indikaci ICP monitorace opírají o prediktory rozvoje nitrolební hypertenze jako je hyperakutní průběh, mladší věk, hyperamonémie s progresí encefalopatie (204). V některých centrech není ICP monitorace z důvodů komplikací prováděna vůbec (190). Dřívější studie udávaly četnost krvácení až 20 % při zavedení ICP čidla, novější údaje ukazují nižší frekvenci krvácení v rozmezí 2,5 až 10 % (81, 205). Ve studii, publikované v roce 2014, bylo hodnoceno 140 pacientů s monitorací ICP, byla zaznamenána četnost intrakraniálního krvácení 7 % (82). V našem souboru jsme monitorovali ICP u 56 pacientů (33,5 % celého souboru) s progresí encefalopatie do stupně 3 a 4, s hyperamonémií a

orgánovou dysfunkcí. Převážná většina z nich měla hyperakutní průběh onemocnění a závažnou encefalopatii už při příjmu (84 %). ICP čidlo zaváděl vždy neurochirurg po základní úpravě koagulopatie. Užili jsme ve všech případech čidlo intraparenchymové, které je spojeno s menším zhmožděním tkání a nižším rizikem krvácení (205). Infekční komplikace jsme nezaznamenali vůbec, krvácivé komplikace u 4 pacientů, tedy u 7,14 %, pouze v 1 případě závažnějšího rozsahu. Neurochirurgický zákrok nebyl u žádného z nich indikován a všichni tito pacienti přežili bez následků.

V našem souboru přežilo ve skupině s monitorací ICP do LT nebo spontánní regenerace 55,4 %, z nichž ale 10 posléze zemřelo po provedené LT v důsledku sepse. Z této rizikové skupiny tedy celkově přežilo 21 pacientů (37,5 %). Nitrolební hypertenzi jsme dokumentovali u 45 % pacientů, u nichž byla zavedena monitorace ICP.

V posledním desetiletí byla velká pozornost věnována extrakorporálním metodám, které by byly schopny nahradit funkci selhávajících jater. Ideální náhrada jater nebyla zatím nalezena a přes pozitivní ovlivnění některých parametrů (encefalopatie, hemodynamická stabilizace, biochemické parametry, markery zánětu) (206) se neprokázal ani jednoznačný vliv na přežití pacientů s jaterním selháním (207, 208).

Problém ale je, že provedené studie jsou obtížně srovnatelné a hodnotitelné z důvodu různých metodik, užitých systémů, různých protokolů terapie i heterogenních skupin pacientů a jejich malého počtu. Např. ve francouzské randomizované kontrolované studii pacientů s ASJ z roku 2013, v níž bylo zařazeno 102 pacientů s terapií systémem MARS, nebyla prokázána superiorita této terapie v porovnání s kontrolní skupinou, přestože byl zaznamenán trend k lepšímu přežívání u netransplantovaných pacientů po intoxikaci paracetamolem (209). Spornými momenty ve studii je právě paracetamolová etiologie, která má lepší šanci na spontánní zotavení, a rovněž fakt, že medián času do provedení LT byl 16 hodin s provedením jedné kúry systémem MARS. Je tedy otázkou, zda se účinky terapie vůbec mohly za tak krátkou dobu projevit.

V souboru jsme užili terapii přístrojem Prometheus u 57 pacientů (34,13 %). Jednalo se o pacienty s multiorgánovou dysfunkcí a těžkým jaterním selháním s narušenou detoxikační funkcí a závažnou encefalopatií. Na základě tzv. „toxinové hypotézy“ bylo cílem terapie eliminovat toxiny neodstranitelné jiným způsobem. Náhradním markerem toxinů přitom byl bilirubin, jehož hladina koreluje s mortalitou jak u ASJ, tak u chronického onemocnění jater.

Podobně jako v případech jiných intervencí u ASJ, je i v otázce přístrojové podpory řada otázek předmětem diskusí. Nejsou vyjasněny a stanoveny jednoznačné indikace, trvání jedné kúry, opakování terapií, ani antikoagulace systému. My jsme se řídili primárně indikátory špatné prognózy u pacientů a ASJ, jejichž prognóza ale nebyla infaustní. Dobu trvání terapie jsme volili spíše delší, a to pro menší riziko ovlivnění hemodynamiky. Indikaci k opakování terapie jsme hodnotili denně dle aktuálního stavu. Ve většině případů jsme FPSAD kombinovali s CRRT pro udržení cílových hladin amoniaku.

Ve skupině s terapií FPSAD se dočkalo LT 28 pacientů (51 % zařazených), 9 pacientů bylo z WL vyřazeno pro zlepšení stavu a 2 nezařazení pacienti přežili. 7 pacientů po provedené LT zemřelo, kromě 1 pacienta v důsledku sepse. Nakonec tedy dlouhodobě přežilo 32 pacientů. Lze říci, že u 39 pacientů s ASJ v nejtěžším stavu, tedy u 68 % z této skupiny, se podařilo překlenout kritické období do LT nebo zotavení a celkem 56 % těchto pacientů přežilo, což vzhledem k jejich výchozí situaci a průběhu onemocnění lze pokládat za úspěch terapie. První pacient, který v našem centru v roce 2005 podstoupil terapii FPSAD, stále žije v dobrém stavu.

Za významný výsledek terapie považujeme přesvědčivé prodloužení doby na WL oproti ostatním zařazeným a standardně léčeným pacientům, kteří byli vstupně v lepším celkovém stavu. Při nejisté dostupnosti štěpu jater pro urgentní LT tak představuje tato terapie určitou šanci u pacientů s těžkým průběhem ASJ dočkat se LT nebo zotavení (113, 208, 209).

Nabízí se jistě otázka, zda parametr přežití, i když primárně o něj jistě jde, je tím správně postaveným cílem při hodnocení účinnosti přístrojové podpory jaterního selhání. V budoucnu provedené studie nám snad na otázku úlohy přístrojové podpory jater v terapii pacientů s ASJ přinesou jednoznačnější odpověď.

Podpůrnou přístrojovou terapií jsme se v našem centru zabývali dlouhodobě. Vytvořili jsme spolehlivý a reprodukovatelný model ASJ u miniprasete, na němž jsme pak mohli testovat bioartifciální i artifciální podpůrné systémy. V případě bioartifciálního systému jsme nedosáhli očekávaných výsledků. Podobně jako v jiných studiích, i my jsme v našem experimentu řešili otázku přežívání jaterních buněk v biorektoru a monitoraci jejich viability.

V našem souboru pacientů s ASJ přežilo celkem 117 pacientů, tedy 70 %, zemřelo 50 pacientů, z toho 12 po provedené LT. Z 60 pacientů po urgentní LT přežilo 48 pacientů,

tedy 80 % transplantovaných, což odpovídá údajům z velkých center, publikovaným v posledních letech (186, 192, 210).

Přežití pacientů, kteří podstoupili urgentní LT, bylo dle očekávání horší oproti výsledkům elektivních LT, což je ve shodě s údaji z transplantačních registrů a aktuálních publikací. Podle údajů z evropského registru LT (European Liver Transplant Registry) je přežívání po LT pro ASJ 1 rok po LT 71 %, 5 let po LT 64 % a 10 let po LT 59 %. Většina pacientů, kteří zemřou po LT, umírá během prvních 3 měsíců obvykle v důsledku infekčních komplikací. Mezi nejdůležitější determinanty prognózy po urgentní LT patří etiologie ASJ, předoperační klinický stav příjemce a faktory, spojené s jaterním štěpem.

Rozdíly v přežití u pacientů s ASJ se projevují zejména časně po LT a během prvního roku po ní, dlouhodobě je naopak oproti LT z indikace jaterních tumorů nebo chronického jaterního selhání přežívání po LT pro ASJ lepší. Důvodem horších krátkodobých výsledků je kritický stav pacienta s ASJ (138, 210, 211, 212) a nutnost využít v časové tísně i štěpy horší kvality, které by za normálních okolností využity nebyly, event. i ABO inkompatibilní transplantace. Tento typ transplantací je náročný na specifické perioperační postupy, je zatížen větším počtem komplikací a vyšším rizikem ztráty štěpu v důsledku rejekce i vyšší mortalitou (137, 213).

V souboru byla ABO inkompatibilní LT provedena u 12 pacientů (20 % transplantovaných), u 2 z nich se jednalo o auxiliární LT s pozdější graftektomií po zotavení nativních jater. 3 pacienti v této skupině zemřeli po LT v důsledku sepse a MODS. Pro zbylých 7 pacientů byla ABO inkompatibilní LT definitivním řešením s rozvojem funkce štěpu.

Retransplantace pro těžkou dysfunkci štěpu byla v našem souboru provedena u 9 pacientů, tedy u 15 % transplantovaných.

K zařazování k urgentní LT u pacientů s ASJ je k dispozici řada kritérií. Tyto systémy byly opakovaně validovány a referovány, nicméně jsou zatíženy určitým stupněm nepřesnosti, což omezuje jejich klinický přínos. V Evropě jsou nejpoužívanější King's College kritéria (190), která jsou používána i v našem centru. Při zařazování pacientů je důležitá nejen co nejpřesnější predikce přežití bez LT, ale také zvážení potenciálu přežití konkrétního pacienta a jeho únosnosti podstoupit výkon (212, 214).

Pacienti zařazení na WL k LT mají přednost při alokaci štěpu jater. Pravděpodobnost dočkání se LT ale klesá s narůstající délkou čekací doby, po kterou se stav pacienta může progresivně zhoršovat.

Délka čekání na LT se liší v různých zemích v závislosti na míře rozvoje transplantačních a dárcovských programů, velikosti center, a také na mezistátních úmluvách o možnosti přeshraničního poskytnutí orgánu v naléhavých situacích. Medián doby od zařazení na WL do uskutečnění urgentní LT je tedy různý, v některých centrech se jedná o hodiny, někde o dny. Podle údajů z francouzské studie byl tento časový interval 7,2 hodin, v americké studii 1 den, ve skandinávských zemích se udává 4,5 dne a ve španělské studii 2,14 dnů (146, 206, 215, 216). V našem centru byl medián od zařazení na WL do provedení urgentní LT 2,5 dne (průměr  $5,28 \pm 7,31$ ).

Mortalita v době čekání na WL dosahuje dle registrů TC 6,3 až 30% v závislosti na TC. Např. americká studie udává mortalitu na WL 25 %, francouzská 13,5 %, skotská 31,8 % pro paracetamolové ASJ a 15,7% pro nonparacetamolové ASJ a skandinávská 15 % (186, 146, 217, 218, 219, 220).

V našem souboru bylo pro zhoršení stavu vyřazeno a následně zemřelo 28 pacientů (27,4 % ze zařazených na WL) vzhledem ke komplikacím, které vyvinuli v průběhu čekání na jaterní štěp, a pro které byli hodnoceni jako neschopni LT podstoupit.

55 pacientů nezařazených pro nenaplnění kritérií a 14 původně zařazených a poté vyřazených pro zlepšení přežilo při spontánní regeneraci jater. Celkově jde o 41,3 % pacientů v souboru spontánně přeživších.

Výsledky terapie ASJ mohou bvykazovat v různých zemích i v různých centrech značné rozdíly. Zatímco např. ve Spojených státech je spontánní přežití 45 %, transplantováno je 25 % a umírá bez LT 30 % pacientů s ASJ, ve Španělsku to je 19 %, 56 % a 25 % a v Japonsku 25 %, 54 % a 21 % (135, 220, 221, 222).

V posledních letech bylo dosaženo značného pokroku ve vývoji specifických strategií ke zlepšení prognózy pacientů s ASJ a přežívání těchto pacientů se s časem zlepšilo, mortalita však stále zůstává vysoká, není-li možno provést urgentní LT. Ačkoliv nové technologie vedly ke konstrukci řady slibných zařízení pro dočasnou podporu jater, je klinická účinnost těchto přístrojů zatím nejistá. Hlavním smyslem vývoje umělého zařízení na podporu jater je prodloužení období potřebného k získání času pro dosažení vhodného orgánu k LT nebo k získání času pro úspěšnou regeneraci nativních jater.

Základem současných výzkumných programů jsou snahy o lepší pochopení mechanismů odpovědných za regeneraci jater, smrt jaterních buněk a multiorgánové selhání a vývoj strategií na posílení regenerace jater.

Se zvyšujícími se znalostmi o patogenezi encefalopatie, regeneraci jater a mechanismech poškození jaterních buněk by se výsledky terapie ASJ měly nadále zlepšovat.

## 8 Závěr

Cílem práce bylo hodnocení výsledků terapie pacientů s ASJ, léčených v našem TC podle léčebného protokolu zahrnujícího specifickou a podpůrnou terapii včetně přístrojové podpory jaterního selhání a možnosti provedení urgentní LT v průběhu 11letého časového intervalu (2005–2016). Do retrospektivní studie bylo zařazeno 167 pacientů s ASJ. Ve všech případech se jednalo o sekundární příjem z jiné nemocnice. Převažovali pacienti mladšího a středního věku a mírně ženské pohlaví. Encefalopatie byla přítomna už při příjmu u 60,5 % pacientů, téměř v polovině případů vyššího stupně. U většiny pacientů se podařilo identifikovat příčinu ASJ. Převažovalo polékové poškození včetně intoxikace paracetamolem a virové hepatitidy, podobně jako v jiných evropských a severoamerických centrech.

50 % pacientů bylo mechanicky ventilováno z důvodu progresu encefalopatie, většina měla vazopresorickou podporu. Náhrada funkce ledvin byla indikována pro akutní poškození ledvin s retencí tekutin a acidózou a pro hyperamonémii. U ventilovaných pacientů s poruchou vědomí a hyperamonémií bylo zavedeno čidlo k monitoraci nitrolebního tlaku, komplikace měření ICP byly přítomny u 7,14 % případů. Terapie FPSAD byla provedena u 34,1 % pacientů. Hlavním přínosem metody je významné prodloužení doby na čekací listině, tedy více času do možného zotavení nebo provedení LT.

Urgentní LT byla provedena u 36 % pacientů v souboru, tedy 6 % z celkového počtu provedených LT ve sledovaném období. Po LT přežilo celkem 80 % pacientů. K zařazení k urgentní LT byla užívána King's College kritéria; výsledky potvrzují dobrou prognostickou hodnotu těchto kritérií při indikaci urgentní LT. ABO inkompatibilní LT podstoupilo 12 pacientů, 3 z nich po LT zemřeli v důsledku sepse a MODS.

Celkem přežilo 117 pacientů s ASJ (70 %). Ze 102 pacientů zařazených na čekací listinu (WL) k LT přežilo 74 pacientů (62 %); 14 bylo vyřazeno z WL pro zlepšení, 60 zařazených podstoupilo LT, z nich 12 po LT zemřelo, 28 zemřelo, aniž by se dočkalo LT. Z 65 pacientů, nezařazených na WL přežilo 55 pacientů (85 %) na podpůrné terapii. Spontánně přežilo na podpůrné terapii 41,3 % pacientů s ASJ.

Výsledky terapie ASJ potvrzují nutnost časně identifikace pacientů s ASJ a neprodlené zavedení specifických a podpůrných terapeutických strategií včetně LT.



## 9 Literatura

1. Trey C, Davidson CS. The management of fulminant hepatic failure. *Prog Liver Dis* 1970;3:282-398.
2. Bernal W, Wendon J. Acute liver failure. *N Engl J Med* 2013;369:2525-34.
3. Devictor D, Tissieres P, Afanetti M, Debray D. Acute liver failure in children. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2011;35:430-437.
4. Bernal W, Auzinger G, Dhawan A, Wendon J. Acute liver failure. *Lancet* 2010;376:190-201.
5. Bower WA, Johns M, Margolis HS, Williams IT, Bell BP. Population based surveillance for acute liver failure. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2459-2463.
6. Blackmore L, Bernal W. Acute liver failure. *Clin Med* 2015;5:468-472.
7. O'Grady JG, Schalm SW, Williams R. Acute liver failure: redefining the syndromes. *Lancet* 1993;342:273-275.
8. Tandon BN, Bernauau J, O'Grady J, et al. Recommendations of the International Association for the Study of the Liver Subcommittee on nomenclature of acute and subacute liver failure. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14:403-404.
9. Larson AM. Diagnosis and management of acute liver failure. *Curr Opin Gastroenterol* 2010;26:214-221.
10. Ichai P, Samuel D. Etiology and prognosis of fulminant hepatitis in adults. *Liver Transpl* 2008;14:S67-S79.
11. Lee, W. M. Etiologies of acute liver failure. *Semin. Liver Dis* 2008;28:142-152.
12. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *Journal of Hepatology* 2017;66:1047-1081.
13. Romero M, Palmer SL, Kahn JA, et al. Imaging appearance in acute liver failure: correlation with clinical and pathology findings. *Dig Dis Sci.* 2014;59:1987-1995.
14. Moreau R, Jalan R, Gines P, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterol* 2013;144:1426-1437.
15. Arroyo V, Moreau R. Diagnosis and prognosis of acute on chronic liver failure (ACLF) in cirrhosis. *J Hepatol* 2016;66:451-453.

16. Nadim MK, Durand F, Kellum JA. Management of the critically ill patient with cirrhosis: A multidisciplinary perspective. *J Hepatol* 2016;64:717-735.
17. Dhiman RK, Makhaira GK, Jain S, Chawla Y. Ascites and spontaneous bacterial peritonitis in fulminant hepatic failure. *Am J Gastroenterol* 2000;95(1):233-238.
18. Riordan SM, Williams R. Fulminant hepatic failure. *Clin Liver Dis* 2000;4:25-45.
19. Riordan SM, Williams R. Perspectives on liver failure: past and future. *Semin Liver Dis* 2008;28:137-141.
20. O'Grady JG. Acute liver failure. *Postgrad Med J* 2005;8:148-154.
21. Moller S, Bernardi M. Interactions of the heart and the liver. *Eur Heart J* 2013;34:2804-2811.
22. Lee MW. Recent developments in acute liver failure. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012; 26:3-16.
23. Audimoolam VK, McPhail MJ, Wendon JA, et al. Lung injury and its prognostic significance in acute liver failure. *Crit Care Med* 2014;42:592-600.
24. O'Riordan A, Brummell Z, Sizer E, et al. Acute kidney injury in patients admitted to a liver intensive therapy unit with paracetamol-induced hepatotoxicity. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:3501-3508.
25. Moore JK, Love E, Craig DG, et al. Acute kidney injury in acute liver failure: a review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;7:701-712.
26. Bernal W. Lactate is important in determining prognosis in acute liver failure. *J Hepatol* 2010;53:209-210.
27. Karvellas CJ, Pink F, McPhail M, et al. Predictors of bacteraemia and mortality in patients with acute liver failure. *Intensive Care Med* 2009;35:1390-1396.
28. Albillos A, Martinez J. Prognostic value of bacterial infection in acute and chronic liver failure. *Liver Int.* 2016;36:1090-2.
29. Munoz SJ, Stravitz RT, Gabriel D A. Coagulopathy of acute liver failure. *Clin Liver Dis* 2009;13:95-107.
30. Habib M, Roberts LN, Patel RK, et al. Evidence of rebalanced coagulation in acute liver injury and acute liver failure as measured by thrombin generation. *Liver Int* 2014;34:672-678.
31. Lisman T, Caldwell SH, Burroughs AK, et al. Hemostasis and thrombosis in patients with liver disease: the ups and downs. *J Hepatol* 2010;53:362-371.

32. Stravitz RT, Lisman T, Luketic VA, et al. Minimal effects of acute liver injury/acute liver failure on hemostasis as assessed by thromboelastography. *J Hepatol* 2012;56:129-136.
33. Shawcross DL, Wendon JA. The neurological manifestations of acute liver failure. *Neurochem Int* 2012;60:662-671.
34. Shawcross DL, Dunk AA, Jalan R, et al. How to diagnose and manage hepatic encephalopathy: a consensus statement on roles and responsibilities beyond the liver specialist. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016;28:146-152.
35. Scott TR, Kronsten VT, Hughes RD, et al. Pathophysiology of cerebral oedema in acute liver failure. *World J Gastroenterol* 2013;19:9240-9255.
36. Jalan R. Pathophysiological basis of therapy of raised intracranial pressure in acute liver failure. *Neurochemistry Int* 2005;47:78-83.
37. Butterworth RF. Pathogenesis of hepatic encephalopathy and brain edema in acute liver failure. *J Clin Exp Hepatol* 2015;5:96-103.
38. Bernal W, Hall C, Karvellas CJ, et al. Arterial ammonia and clinical risk factors for encephalopathy and intracranial hypertension in acute liver failure. *Hepatology* 2007;46:1844-1852.
39. Clay AS, Hainline BE. Hyperammonemia in the ICU. *Chest* 2007;132:1368-1378.
40. Clemmesen JO, Larsen FS, Kondrup J, Hansen BA, Ott P. Cerebral herniation in patients with acute liver failure is correlated with arterial ammonia concentration. *Hepatology* 1999;29:648-53.
41. Blei AT. Brain edema in acute liver failure: Can it be prevented? Can it be treated? *J Hepatol* 2007;46:553-582.
42. Bernal W, Auzinger G, Sizer E, Wendon J. Intensive care management of acute liver failure. *Semin Liver Dis* 2008;28:188-200.
43. Punzalan CS, Barry CT. Acute Liver Failure: Diagnosis and Management. *J Intensive Care Med* 2016;31:642-653.
44. Droogh JM, Smit M, Absalom AR, Ligtenberg JJ, Zijlstra JG. Transferring the critically ill patient: are we there yet? *Crit Care* 2015;19:62-68.
45. Fontana RJ. Acute Liver failure including acetaminophen overdose. *Med Clin North Am* 2008;92:761-794.
46. Mas A. Mushrooms, amatoxins and the liver. *J Hepatol* 2005;42:166-169.

47. Enjalbert F, Rapior S, Nouguié-Soulé J, Guillon S, Amouroux N, Cabot C. Treatment of amatoxin poisoning: 20-year retrospective analysis. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2002;40:715-757.
48. Lee WM, Hynan LS, Rossaro L et al. Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Gastroenterology* 2009;137:856-864.
49. Sales I, Dzierba AL, Smithburger PL, et al. Use of N-acetylcysteine for non-acetaminophen-induced acute liver failure. *Ann Hepatol* 2013;12:6-10.
50. Stravitz RT, Kramer DJ. Management of acute liver failure. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;6:542-53.
51. Mitchell KH, Carlbom D, Caldwell E, et al. Volume overload: prevalence, risk factors, and functional outcome in survivors of septic shock. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12:1837-1844.
52. D'Aragnon F, Belley-Cote EP, Meade MO, et al. Blood pressure targets for vasopressor therapy: a systematic review. *Shock* 2015;43:530-539.
53. Russell JA, Walley KR, Singer J, et al. Vasopressin vs. norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008;358:877-887.
54. Shawcross DL, Davies NA, Mookerjee RP, et al. Worsening of cerebral hyperemia by the administration of terlipressin in acute liver failure with severe encephalopathy. *Hepatology* 2004;39:471-475.
55. Harry R, Auzinger G, Wendon J. The clinical importance of adrenal insufficiency in acute hepatic dysfunction. *Hepatology* 2002;36:395-402.
56. O'Beirne J, Holmes M, Agarwal B, et al. Adrenal insufficiency in liver disease - what is the evidence? *J Hepatol* 2007;47:418-423.
57. Malhotra A. Low-tidal-volume ventilation in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2007;357:1113-1120.
58. Shalimar S, Acharya SK. Management in Acute Liver Failure. *J Clin Exp Hepatol* 2015;5:S104-S115.
59. Bagshaw SM, Bellomo R, Devarajan P, et al. Review article: Renal support in critical illness. *Can J Anaesth* 2010;57:999-1013.
60. Davenport A. Is there a role for continuous renal replacement therapies in patients with liver and renal failure? *Kidney Int Suppl* 1999;72:S62-S66.

61. Honore PM, Jacobs R, Joannes-Boyau O, et al. Septic AKI in ICU patients, diagnosis, pathophysiology, and treatment type, dosing, and timing: a comprehensive review of recent and future developments. *Ann Intensive Care* 2011;1:32.
62. Kellum JA, Aspelin P, Barsoum RS, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Inter (Suppl)* 2012;2:1-138.
63. Schultheiss C, Saugel B, Phillip V, et al. Continuous venovenous hemodialysis with regional citrate anticoagulation in patients with liver failure: a prospective observational study. *Crit Care* 2012;16:R162.
64. Wonnacott R, Josephs B, Jamieson J. CRRT Regional Anticoagulation Using Citrate in the Liver Failure and Liver Transplant Population. *Crit Care Nurs Q* 2016;39:241-51.
65. Ricci D, Panicali L, Facchini MG, Mancini E. Citrate Anticoagulation during continuous Renal Replacement Therapy. *Contrib Nephrol.*2017;190:19-30.
66. Patel S, Wendon J. Regional citrate anticoagulation in patients with liver failure - time for a rethink? *Crit Care* 2012;16:153.
67. Plauth M, Cabre E, Campillo B, et al. Guidelines on Parenteral Nutrition: Hepatology. *Clin Nutrition* 2009;28:436-444.
68. ESPEN Guidelines on enteral nutrition: Liver disease. *Clin Nutr* 2006;25:285-294.
69. Schutz T, Bechstein WO, Neuhaus P, et al. Clinical practice of nutrition in acute liver failure - European survey. *Clin Nutr* 2004;23:975-982.
70. Farmakiotis D, Kontoyiannis DP. Emerging issues with diagnosis and management of fungal infections in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2015;15:1141-1147.
71. Karvellas CJ, Cavazos J, Battenhouse H, et al. Effects of antimicrobial prophylaxis and blood stream infections in patients with acute liver failure: a retrospective cohort study. *Clinical Gastroenterol Hepatol* 2014;12:1942-11949.
72. Habib M, Roberts LN, Patel RK, et al. Evidence of rebalanced coagulation in acute liver injury and acute liver failure as measured by thrombin generation. *Liver Int* 2014;34:672-678.
73. Barton CA. Treatment of coagulopathy related to hepatic insufficiency. *Crit Care Med* 2016;44:1927-33.
74. Larsen FS, Wendon J. Prevention and management of brain edema in patients with acute liver failure. *Liver Transpl* 2008;14:S90-S96.

75. Raghavan M, Marik PE. Therapy of intracranial hypertension in patients with fulminant hepatic failure. *Neurocrit Care* 2006;4:179-189.
76. Wendon J, Lee W. Encephalopathy and cerebral edema in the setting of acute liver failure: pathogenesis and management. *Neurocrit Care* 2008; 9:97-102.
77. Suys T, Bouzat P, Vidal PM, et al. Automated Quantitative Pupillometry for the Prognostication of Coma After Cardiac Arrest. *Neurocrit Care* 2014;21:300-308.
78. Helbok R, Olson DM, Le Roux PD, Vespa P. Participants in the International Multidisciplinary Consensus Conference on Multimodality Monitoring. Intracranial pressure and cerebral perfusion pressure monitoring in non-TBI patients: special considerations. *Neurocrit Care* 2014;21:S85-S94.
79. Wendon JA, Larsen FS. Intracranial pressure monitoring in acute liver failure. A procedure with clear indications. *Hepatology* 2006;44:504-506.
80. Bernuau J, Durand F. Intracranial pressure monitoring in patients with acute liver failure: a questionable invasive surveillance. *Hepatology* 2006;44:502-504.
81. Karvellas CJ, Fix OK, Battenhouse H, et al. Outcomes and complications of intracranial pressure monitoring in acute liver failure: A retrospective cohort study. *Crit Care Med* 2014;42:1157-1167.
82. Vaquero J, Fontana RJ, Larson AM, et al: Complications and use of intracranial pressure monitoring in patients with acute liver failure and severe encephalopathy. *Liver Transpl* 2005;11:1581-1589.
83. Munoz SJ, Rajender Reddy K, Lee W. Acute Liver Failure Study Group. The coagulopathy of acute liver failure and implications for intracranial pressure monitoring. *Neurocrit Care* 2008;9:103-107.
84. Strauss GI. The effect of hyperventilation upon cerebral blood flow and metabolism in patients with fulminant hepatic failure. *Dan Med Bull* 2007;54:99-111.
85. Ede RJ, Gimson AES, Bihari D, Williams R. Controlled hyperventilation in the prevention of cerebral oedema in fulminant hepatic failure. *J Hepatol* 1986;2:43-51.
86. Murphy N, Auzinger G, Bernel W, Wendon J. The effect of hypertonic sodium chloride on intracranial pressure in patients with acute liver failure. *Hepatology* 2004;39:464-470.
87. Himmelseher S. Hypertonic saline solutions for treatment of intracranial hypertension. *Curr Opin Anaesthesiol* 2007;20:414-426.

88. Castillo LB, Bugedo GA, Paranhos JL. Mannitol or hypertonic saline for intracranial hypertension? A point of view. *Crit Care Resusc* 2009; 11:151-154.
89. Stravitz RT, Larsen FS. Therapeutic hypothermia for acute liver failure. *Crit Care Med* 2009;37:258-264.
90. Bernal W, Murphy N, Brown S. A multicentre randomized controlled trial of moderate hypothermia to prevent intracranial hypertension in acute liver failure. *Journal of Hepatology* 2016;65:273-279.
91. Slack AJ, Auzinger G, Willars C, Dew T, Musto R, Corsilli D, et al. Ammonia clearance with haemofiltration in adults with liver disease. *Liver Int* 2014;34:42-48.
92. Gupta S, Fenves AZ, Hootkins R. The Role of RRT in Hyperammonemic Patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:1872-1878.
93. Warrillow SJ, Bellomo R. Preventing cerebral oedema in acute liver failure: the case for quadruple-H therapy. *Anaesth Intensive Care* 2014;42:78-88.
94. Larsen FS, Wendon J. Alternative pathway therapy for hyperammonemia in liver failure. *Hepatology* 2009;50:3-5.
95. Bai M, Yang Z, Qi X, et al. l-ornithine-l-aspartate for hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28:783-792.
96. Hay JE, Angulo P, Lee WM. Lactulose treatment in acute liver failure. *J Hepatol* 2002;36:33.
97. Tofteng F, Larsen FS. The effect of indomethacin on intracranial pressure, cerebral perfusion and extracellular lactate and glutamate concentrations in patients with fulminant hepatic failure. *J Cereb Blood Flow Metab* 2004;24:798-804.
98. Kjaergard LL, Liu J, Als-Nielsen B, Gluud C. Artificial and bioartificial support systems for acute and acute-on-chronic liver failure: A systematic review. *JAMA* 2003;289:217-222.
99. Stange J, Mitzner SR, Klammt S, Freytag J, et al. Liver support by extracorporeal blood purification: a clinical observation. *Liver Transplantation* 2000;6:603-613.
100. Carpentier B, Gautier A, Legallais C. Artificial and bioartificial liver devices: present and future. *Gut* 2009;58:1690-1702.
101. Stutchfield BM, Simpson K, Wigmore SJ. Systematic review and meta-analysis of survival following extracorporeal liver support. *Brit J Surg* 2011;98:623-631.

102. Zheng Z, Xu L, Zhiliang L, Xiaochun MA. Artificial and bioartificial liver support systems for acute and acute-on-chronic hepatic failure: A meta-analysis and meta-regression. *Exp Ther Med* 2013;6:929-936.
103. Lee KC, Stadlbauer V, Jalan R. Extracorporeal Liver Support Devices for Listed Patients. *Liver Transpl.* 2016;22:839-848.
104. Ronco C, Tetta C. Extracorporeal blood purification: more than diffusion and convection. *Curr Opin Crit Care* 200;13:662-667.
105. Faybik P, Krenn CG. Extracorporeal liver support. *Curr Opin Crit Care* 2013;19:149-153.
106. van Wenum M, Chamuleau RA, van Gulik TM, et al. Bioartificial livers in vitro and in vivo: tailoring biocomponents to the expanding variety of applications. *Expert Opin Biol Ther* 2014;14:1745-1760.
107. Demetriou AA, Brown Jr RS, Busuttil RW, et al. Prospective, randomized, multicenter, controlled trial of a bioartificial liver in treating acute liver failure. *Ann Surg* 2004;239:660-667.
108. You S, Zhu B, Liu H, et al. Safety of Human Hepatoma Cell-Line Constructing Bioartificial Liver Supporting System Treating Patients with Liver Failure. *Hepatogastroenterology* 2014;61:933-936.
109. van de Kerkhove MP, Hoekstra R, Chamuleau RA, et al. Clinical application of bioartificial liver support systems. *Ann Surg* 2004;240:216-30.
110. Duan ZP, Zhang J, Xin S, et al. Interim results of randomized controlled trial of ELAD TM in acute on chronic liver disease. *Hepatology* 2007;46:247A.
111. Zhao LF, Pan XP, Li LJ. Key challenges to development of extracorporeal bioartificial liver support systems. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2012;11:243-249.
112. Rademacher S, Oppert M, Jörres A. Artificial extracorporeal liver support therapy in patients with severe liver failure. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;5:591-599.
113. Nevens F, Laleman W. Artificial liver support devices as treatment option for liver failure. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012;26:17-26.
114. Karvellas CJ, Gibney N, Kutsogiannis D, et al. Bench-to-bedside review: Current evidence for extracorporeal albumin dialysis systems in liver failure. *Critical Care* 2007;11:215.



115. Kantola T, Ilmakunnas M, Koivusalo AM, et al. A case-control study of single-pass albumin dialysis for acetaminophen-induced acute liver failure. *Blood Purif* 2009;28:151-158.
116. Peszynski P, Klammt S, Peters E, et al. Albumin dialysis: single pass vs. recirculation (MARS). *Liver* 2002;22:40-42.
117. Stange J, Mitzner S, Ramlow W, et al. A new procedure for the removal of protein bound drugs and toxins. *ASAIO J* 1993;39:M621-625.
118. Stange J, Mitzner SR, Risler T, et al.: Molecular adsorbent recycling system (MARS): clinical results of a new membrane-based blood purification system for bioartificial liver support. *Artif Organs* 1999; 23:319-330.
119. Gerth HU, Pohlen M, Tholking GT, et al. Molecular adsorbent recirculating system (MARS) in acute liver injury and graft dysfunction: Results from a case-control study. *PLoS ONE* 2017;12:e0175529.
120. Ironiemi H, et al. The effect of albumin dialysis on cytokine levels in acute liver failure and need for liver transplantation. *Transplantation Proceedings* 2005;37: 1088-1090.
121. Falkenhagen D, Strobl W, Vogt G, et al. Fractionated plasma separation and adsorption system: a novel system for blood purification to remove albumin bound substances. *Artif Organs* 1999;23:81-86.
122. Rifai K, Ernst T, Kretschmer U, et al. Prometheus – new extracorporeal system for treatment of liver failure. *J Hepatol* 2003;39:984-990
123. Sentürk E, Esen F, Ozcan PE, et al. The treatment of acute liver failure with fractionated plasma separation and adsorption system: Experience in 85 applications. *J Clin Apher* 2010;25:195-201.
124. Rifai K. Fractionated plasma separation and adsorption: current practice and future options. *Liver Int* 2011 Sep;31 Suppl 3:13-15.
125. Evenepoel P, Laleman W, Wilmer A, Claes K, Maes B, Kuypers D, et al. Detoxifying capacity and kinetics of prometheus--a new extracorporeal system for the treatment of liver failure. *Blood Purif* 2005;23:349-358.
126. Meijers BK, Verhamme P, Nevens F, et al. Major coagulation disturbances during fractionated plasma separation and adsorption. *Am J Transplant* 2007;7:2195-2199.

127. Larsen FS, Schmidt LE, Bernsmeier C, et al. High-volume plasma exchange in patients with acute liver failure: An open randomised controlled trial. *J Hepatol* 2016;64:69-78.
128. Krisper P, Haditsch B, Stauber R, et al. In vivo quantification of liver dialysis: Comparison of albumin dialysis and fractionated plasma separation, *J Hepatol* 2005;43:451-457.
129. Standlbauer V, Krisper P, Aigner R, et al. Effect of extracorporeal liver support by MARS and Prometheus on serum cytokines in acute-on-chronic-liver failure. *Crit Care* 2006;10:R169.
130. Tsiptotis E, Shuja A, Jaber BL. Albumin Dialysis for Liver Failure: A Systematic Review. *Adv Chronic Kidney Dis* 2015;22:382-90.
131. Wittebole X, Hantson P. Use of the molecular adsorbent recirculating system (MARS) for the management of acute poisoning with or without liver failure. *Clin Toxicol* 2011;49:782-793.
132. Stankiewicz R, Lewandowski Z, Kotulski M, et al. Effectiveness of Fractionated Plasma Separation and Absorption as a Treatment for Amanita Phalloides Poisoning. *Ann Transplant* 2016;21:428-432.
133. Hassanein TI, Tofteng F, Brown RS Jr, et al. Randomized controlled study of extracorporeal albumin dialysis for hepatic encephalopathy in advanced cirrhosis. *Hepatology* 2007;46:1853-1862.
134. Laleman W, Wilmer A, Evenepoel P et al. Effect of the molecular adsorbent recirculating system and Prometheus devices on systemic haemodynamics and vasoactive agents in patients with acute-on-chronic alcoholic liver failure. *Crit Care* 2006;10:R108.
135. Mendizabal M, Silva MO. Liver transplantation in acute liver failure: A challenging scenario. *World J Gastroenterol.* 2016;22:1523-31.
136. Lake JR. Clinical frontiers in liver transplantation. *Liver Transpl* 2014;20:2:S1.
137. Lee J, Lee JG, Lee JJ, et al. Results of ABO incompatible liver transplantation using a simplified protocol at a single institution. *Transpl Proc* 2015;47:723-726.
138. Germani G, Theocharidou E, Adam R, et al. Liver transplantation for acute liver failure in Europe: outcomes over 20 years from the ELTR database. *J Hepatol* 2012;57:288-296.

139. Polson J, Lee WM. AASLD position paper: the management of acute liver failure. *Hepatology* 2005;41:1179-1197.
140. Bernal W, Cross TJ, Auzinger G, et al. Outcome after wait-listing for emergency liver transplantation in acute liver failure: a single centre experience. *J Hepatol* 2009;50:306-313.
141. de Vaca VGC, Bellido CB, Martínez JNA, et al. Liver Transplantation due to Fulminant Hepatic Failure. *Transpl Proc* 2012;44:2076-2077.
142. Bernal W, Hyyrylainen A, Gera A, et al. Lessons from look-back in acute liver failure? A single centre experience of 3300 patients. *J Hepatol* 2013;59:74-80.
143. O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, et al. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989;97:439-45.
144. McPhail MJ, Wendon JA, Bernal W. Meta-analysis of performance of Kings's College Hospital Criteria in prediction of outcome in non-paracetamol-induced acute liver failure. *J Hepatol* 2010;53:492-499.
145. Bernuau J, Samuel D, Durand F, et al. Criteria for emergency liver transplantation in patients with acute viral hepatitis and factor V below 50% of normal: a prospective study. *Hepatology* 1991;14:49A.
146. Ichai P, Legeai C, Francoz C, et al. Patients with acute liver failure listed for superurgent liver transplantation in France: reevaluation of the Clichy-Villejuif criteria. *Liver Transpl* 2015;21:512-523.
147. McPhail MJ, Farne H, Senvar N, et al. Ability of King's College Criteria and Model for End-Stage Liver Disease scores to predict mortality of patients with acute liver failure: A meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:516-525.
148. Ringe B, Pichlmayr R, Lubbe N, et al. Total hepatectomy as temporary approach to acute hepatic or primary graft failure. *Transplant Proc* 1988;20:552-557.
149. Rajput I, Prasad KR, Bellamy MC, et al. Subtotal hepatectomy and whole graft auxiliary transplantation for acetaminophen associated acute liver failure. *HPB* 2014;16:220-228.
150. Rela M, Kaliamoorthy I, Reddy MS. Current status of auxiliary partial orthotopic liver transplantation for acute liver failure. *Liver Transpl* 2016;22:1265-1274.
151. Tatsumi K, Okano T. Hepatocyte Transplantation: Cell Sheet Technology for Liver Cell Transplantation. *Curr Transplant Rep.* 2017;4:184-192.

152. Craig DG, Bates CM, Davidson JS, et al. Overdose pattern and outcome in paracetamol-induced acute severe hepatotoxicity. *Br J Clin Pharmacol* 2011;71:273-282.
153. Larson AM, Polson J, Fontana RJ, et al. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology* 2005;42:1364-1372.
154. Leise MD, Poterucha JJ, Talwalkar JA. Drug-induced liver injury. *Mayo Clin Proc* 2014;89:95-106.
155. Yuan L, Kaplowitz N. Mechanisms of drug-induced liver injury. *Clin Liver Dis* 2013;17:507-518.
156. Alempijevic T, Zec S, Miloavljevic T. Drug-induced liver injury: Do we know everything? *World J Hepatol* 2017;8:491-502.
157. Rantala M, van de Laar MJ. Surveillance and epidemiology of hepatitis B and C in Europe - a review. *Euro Surveill* 2008;13:18880.
158. Nakamoto S, Kanda T, Nakaseko C, et al. Reactivation of hepatitis B virus in hematopoietic stem cell transplant recipients in Japan: efficacy of nucleos(t)ide analogues for prevention and treatment. *Int J Mol Sci* 2014;15:21455-21467.
159. Chang ML, Liaw YF. Hepatitis B flares in chronic hepatitis B: pathogenesis, natural course, and management. *J Hepatol* 2014;61:1407-1417.
160. Yeo W, Zee B, Zhong S, et al. Comprehensive analysis of risk factors associating with Hepatitis B virus (HBV) reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Br J Cancer* 2004;90:1306-1311.
161. Rezende G, Roque-Afonso AM, Samuel D, et al. Viral and clinical factors associated with the fulminant course of hepatitis A infection. *Hepatology* 2003;38:613-618.
162. Husa P, Šperl J, Urbánek P, et al. Doporučený postup diagnostiky a léčby chronické hepatitidy B. *Gastroenterol Hepatol* 2014;68:514-526.
163. Manka P, Bechmann LP, Coombes JD, et al. Hepatitis E virus infection as a possible cause of acute liver failure in Europe. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:1836-1842.
164. Dalton HR, Stableforth W, Hazeldine S, et al. Autochthonous hepatitis E in Southwest England: a comparison with hepatitis A. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;27:579-585.

165. Garcia J, Costa VM, Carvalho A, et al. Amanita phalloides poisoning: Mechanisms of toxicity and treatment. *Food Chem Toxicol.* 2015;86:41-55.
166. Karvellas CJ, Tillman H, Leung AA, et al. Acute liver injury and acute liver failure from mushroom poisoning in North America. *Liver Int* 2016;36:1043-1050.
167. Santi, L, Maggioli C, Mastroberto M, et al. Acute Liver Failure Caused by Amanita phalloides Poisoning. *Int J Hepatol* 2012;2012:487-480.
168. Broussard CN, Aggarwal A, Lacey SR, et al. Mushroom poisoning – from diarrhea to liver transplantation. *Am J Gastroenterol* 2001;96:3195-3198.
169. Ganzert M, Felgenhauer N, Zilker T. Indication of liver transplantation following amatoxin intoxication. *J Hepatol* 2005;42:202-209.
170. Escudie C, Francoz JP, Vinel R, et al. Amanita phalloides poisoning: reassessment of prognostic factors and indications for emergency liver transplantation. *Journal of Hepatology* 2007;46:466-473.
171. Henrion J. Hypoxic hepatitis. *Liver Int* 2012;32:1039-1052.
172. Salathé C1, Pellaton C, Carron PN, et al. Acute liver failure complicating exertional heat stroke: possible role of hypophosphatemia. *Curr Sports Med Rep* 2015;14:49-50.
173. Heneghan MA, Yeoman AD, Verma S, et al. Autoimmune hepatitis. *Lancet* 2013;382:1433-1444.
174. Medici V, Rossaro L, Sturniolo GC. Wilson disease - a practical approach to diagnosis, treatment and follow-up. *Dig Liver Dis* 2007;39:601-609.
175. Riediger C, Sauer P, Matevossian E, et al. Herpes simplex virus sepsis and acute liver failure. *Clin Transplant* 2009;23:37-41.
176. Ichai P, Roque Afonso AM, Sebahg M, et al. Herpes simplex virus-associated acute liver failure: a difficult diagnosis with a poor prognosis. *Liver Transpl* 2005;11:1550-1555.
177. Mellinger JL1, Rossaro L, Naugler WE, et al. Epstein-Barr virus (EBV) related acute liver failure: a case series from the US Acute Liver Failure Study Group. *Dig Dis Sci* 2014;59:1630-1630.
178. Rich NE, Sanders C, Hughes RS, et al. Malignant infiltration of the liver presenting as acute liver failure. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:1025-1028.
179. Thomson DR, Faust TW, Stone MJ, et al. Hepatic failure as the presenting manifestation of malignant lymphoma. *Clin Lymphoma* 2001;2:123-128.

180. Parekh J, Matei VM, Canas-Coto A, et al. Budd-chiari syndrome causing acute liver failure: A multicenter case series. *Liver Transpl* 2017;23:135-142.
181. Westbrook RH, Yeoman AD, Joshi D, et al. Outcomes of severe pregnancy-related liver disease: refining the role of transplantation. *Am J Transplant* 2010;10:2520-2526.
182. Lambert G, Brichant JF, Hartstein G, et al. Preeclampsia: an update. *Acta Anaesthesiol Belg* 2014;65:137-149.
183. Farley KJ, Warrillow SJ. Acute liver failure. *Anesth Int Care Med* 2015;16:174-179.
184. Bernuau J, Rueff B, Benhamou JP. Fulminant and subfulminant liver failure: definitions and causes. *Semin Liver Dis.* 1986;6:97-106.
185. Ostapowicz G, Lee W. Acute hepatic failure: a western perspective. *J Gastroenterol Hepatology* 2000;15:480-488.
186. Ostapowicz G, Fontana R, Schiodt FV, et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med.* 2002;137:947-954.
187. Bernal W, Cross TJS, Auzinger G, et al. Outcome after waitlisting for emergency liver transplantation in acute liver failure: A single centre experience. *J Hepatol* 2009;50:306-313.
188. Rangnekar AS, Ellerbe C, Durkalski V, et al. Quality of life is significantly impaired in longterm survivors of acute liver failure and particularly in acetaminophen-overdose patients. *Liver Transpl* 2013;19:991-1000.
189. Donaldson BW, Gopinath R, Wanless IR, et al. The role of transjugular liver biopsy in fulminant liver failure: relation to other prognostic indicators. *Hepatology* 1993;18:1370-1376.
190. Rabinowich L, Wendon J, Bernal W, Shibolet O. Clinical management of acute liver failure: Results of an international multi-center survey. *World J Gastroenterol* 2016;22:7595-7603.
191. Fuhrmann V, Kneidinger N, Herkner H, et al. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology* 2005;42:1364-1372.
192. Donnelly MC, Davidson JS, Martin K, et al. Acute liver failure in scotland: changes in aetiology and outcomes over time (the Scottish look-back study). *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:883-843.

193. Riediger C, Sauer P, Matevossian E, et al. Herpes simplex virus sepsis and acute liver failure. *Clin Transplant* 2009;23(Suppl 21):37-41.
194. Ahmad A, Torrazza-Perez E, Schilsky ML, et al. Liver transplantation for Wilson disease. *Handb Clin Neurol* 2017;142:193-204.
195. Cardoso FS, Gottfried M, Tujios S, et al. Continuous renal replacement therapy is associated with reduced serum ammonia levels and mortality in acute liver failure. *Hepatology* 2017;doi:10.1002/hep.29488.
196. Bhatia V, Singh R, Acharya SK. Predictive value of arterial ammonia for complications and outcome in acute liver failure. *Gut* 2006;55:98-104.
197. Vaquero J, Polson J, Chung C, et al. Infection and the progression of hepatic encephalopathy in acute liver failure. *Gastroenterology* 2003;125:755-764.
198. Blei AT. Medical therapy of brain edema in fulminant hepatic failure. *Hepatology* 2000;32:666-669.
199. Tripodi A, Mannucci PM: The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med* 2011;365:147-156.
200. Herget-Rosenthal S, Lison C, Treichel U, et al. Citrate anticoagulated modified fractionated plasma separation and adsorption: First clinical efficacy and safety data in liver failure. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:729A.
201. Faybik P, Hetz H, Mitterer G, et al. Regional citrate anticoagulation in patients with liver failure supported by a molecular adsorbent recirculating system. *Crit Care Med* 2011;39:273-279.
202. Meijers B, Laleman W, Vermeersch P, et al.: A prospective randomized open-label crossover trial of regional citrate anticoagulation vs. anticoagulation free liver dialysis by the molecular adsorbents recirculating system. *Crit Care* 2012;16:R20.
203. Peck M, Wendon J, Sizer E, et al. Intracranial pressure monitoring in acute liver failure: a review of 10 years experience. *Crit Care*. 2010;14(Suppl 1):542.
204. Raghavan M, Marik PE. Therapy of intracranial hypertension in patients with fulminant hepatic failure. *Neurocrit Care* 2006;4:179-89.
205. Raschke RA, Curry SC, Rempe S, et al. Results of a protocol for the management of patients with fulminant liver failure. *Crit Care Med* 2008;36:2244-2248.
206. Kantola T, Ilmakunnas M, Koivusalo AM, Isoniemi H. Bridging therapies and liver transplantation in acute liver failure. 10 years of MARS experience from Finland. *Scand J Surg* 2011;100:8-13.

207. Tsipotis E, Shuja A, Jaber BL. Albumin dialysis for liver failure: a systematic review. *Adv Chronic Kidney Dis* 2015;22:382-390.
208. Davies NA, Banares R. A new horizon for liver support in acute liver failure. *J Hepatol* 2015;63:303-305.
209. Saliba F, Camus C, Durand F, et al. Albumin dialysis with a noncell artificial liver support device in patients with acute liver failure: a randomized, controlled trial. *Ann Int Med* 2013;159:522-531.
210. Reuben A, Tillman H, Fontana RJ, et al. Outcomes in adults with acute liver failure between 1998 and 2013. An observational cohort study. *Ann Int Med* 2016;164:724-732.
211. Reddy KR, Ellerbe C, Schilsky M, et al. Determinants of outcome among patients with acute liver failure listed for liver transplantation in the United States. *Liver Transpl* 2016;22:505-515.
212. Wigg AJ, Gunson BK, Mutimer DJ. Outcomes following liver transplantation for seronegative acute liver failure: experience during a 12-year period with more than 100 patients. *Liver Transpl* 2005;11:27
213. Mendes M, Ferreira AC, Ferreira A, et al. ABO-incompatible liver transplantation in acute liver failure: a single Portuguese center study. *Transplant Proc* 2013;45:1110-1115.
214. Neuberger J, Gimson A, Davies M, et al. Selection of patients for liver transplantation and allocation of donated livers in the UK. *Gut* 2008;57:252-257.
215. Lee VM, Lee WM, Squires RH Jr, et al. Acute liver failure: Summary of a workshop. *Hepatology* 2008; 47:1401-1415.
216. Lopez MR, Saborido BP, Sanchez DP, et al. Transplantation for acute liver failure: report of results in the region of Castilla y Leon (Spain) after 10 years of activity. *Transpl Proc* 2012;44:2625-2626.
217. Chan G, Taqi A, Marotta P, et al. Long-term outcomes of emergency liver transplantation for acute liver failure. *Liver Transpl* 2009;15:1696-1702.
218. O'Grady J. Timing and benefit of liver transplantation in acute liver failure. *J Hepatol* 2014;60:663-670.
219. Brandsaeter B, Hockerstedt K, Friman S, et al. Fulminant hepatic failure: outcome after listing for highly urgent liver transplantation-12 years experience in the Nordic countries. *Liver Transpl* 2002;8:1055-1062.



220. Bernal W, Cross TJ, Auzinger G, et al. Outcome after wait-listing for emergency liver transplantation in acute liver failure: a single centre experience. *J Hepatol* 2009;50:306-313.
221. Oketani M, Ido A, Tsubouchi H. Changing etiologies and outcomes of acute liver failure: A perspective from Japan. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26 Suppl 1:65-71.
222. Lee WM, Stravitz RT, Larson AM. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Position Paper on acute liver failure 2011. *Hepatology* 2012;55:965-967.

## Přílohy

### Publikace komentované v habilitační práci

1. Šperl J, Fraňková S, Kieslichová E, Oliverius M, Janoušek L, Honsová E, Trunečka P, Špičák J. Urgent Liver Transplantation for Chemotherapy-Induced HBV Reactivation: A Suitable Option in Patients Recently Treated for Malignant lymphoma. *Transplantation proceedings* 2013;45:2834-2837. ISSN 0041-1345. IF 0,984.
2. Kieslichová E, Fraňkova S, Protuš M, Merta D, Uchytlová E, Froněk J, Šperl J. Acute liver failure due to Amanita phalloides poisoning: therapeutic approach and outcome. *Transplantation Proceedings* 2017; přijato k tisku. IF 0,908.
3. Ryska M, Kieslichová E, Pantoflíček T, Ryska O, Zazula R, Skibová J, Hájek M. Devascularization surgical model of acute liver failure in minipigs. *European surgical research* 2004;36:179-184. ISSN 0014-312X. IF 0,750.
4. Kieslichová E, Ryska M, Pantoflíček T, Ryska O, Zazula R, Skibová J. Hemodynamic parameters in a surgical devascularization model of fulminant hepatic failure in the minipig. *Physiological research* 2005;54:485-490. ISSN 0862-8408. IF 1,806.
5. Ryska M, Kieslichová E, Pantoflíček T, Ryska O, Koblihová E, Tcherentsová E. Bioeliminace v léčbě akutního selhání jater v experimentu na velkém laboratorním zvířeti. *Česká a slovenská gastroenterologie a hepatologie* 2006;60:201-206. ISSN 1213-323X.
6. Kieslichová E, Ročeň M, Trunečka P, Janoušek L, Šperl J, Petrášek J, Vítko Š. Úspěšná léčba akutního selhání jater pomocí přístrojové podpůrné terapie s následnou transplantací jater. *Praktický lékař*. 2006;86:275-277. ISSN 0032-6739.
7. Ročeň M, Kieslichová E, Merta D, Uchytlová E, Pavlová Y, Čáp J, Trunečka P. The effect of Prometheus device on laboratory markers of inflammation and tissue regeneration in acute liver failure management. *Transplantation proceedings* 2010;42:3606-3611. ISSN 0041-1345. IF 0,993.