

## MONOETHYLGLYCINEXYLIDE — A LIDOCAINE METABOLITE — AS A MARKER OF LIVER FUNCTION IN CHRONIC PARENCHYMATOUS LIVER DISEASES

KUPČOVÁ V., TURECKÝ L., SZÁNTOVÁ M., SCHMIDTOVÁ K.

### MONOETHYLGLYCÍNXYLIDID — METABOLIT LIDOKAÍNU — AKO INDEX FUNKCIE PEČENE PRI CHRONICKÝCH OCHORENIACH PEČEŇOVÉHO PARENCHÝMU

#### Abstract

**Kupcova V, Turecky L, Szantova M, Schmidtova K: Monoethylglycinexylide — a Lidocaine Metabolite — as a Marker of Liver Function in Chronic Parenchymatous Liver Diseases**

Bratisl Lek Listy 1999; 100 (1): 12–24

The changes of biotransformation enzyme system (b.e.s.) activity and capacity in liver diseases significantly influence the metabolism of various xenobiotics. Lidocaine is metabolised through oxidative N-deethylation by b.e.s. resulting in the production of monoethylglycinexylide (MEGX). The aim of this study was the determination of serum MEGX concentration as a model substance for indirect evaluation of liver b.e.s. function in patients with liver steatofibrosis and cirrhosis and the assessment of the possibilities to use it as a quantitative test of liver functional state. The study group consisted of 53 patients, 36 of them with liver disease of different etiology (postviral, ethyltoxic, cryptogenic, liver cirrhosis on the basis of autoimmune hepatitis, liver cirrhosis induced by primary sclerosing cholangitis, primary biliary cirrhosis in the stage of cirrhosis, Wilson's disease in the stage of cirrhosis), 7 patients with liver steatofibrosis and 10 control persons. After intravenous administration of lidocaine (1 mg/kg of body weight), concentration of MEGX was assessed by fluorescence polarization immunoassay (FPIA) using Tdx system in venous blood. The concentration was assessed prior to administration of lidocaine and 15 and 30 minutes after. In the group of liver steatofibrosis the concentrations in the 15th minute after administration were lower comparing to controls, in the 30th minute the difference was less significant. The values of MEGX in cirrhosis group were significantly decreased 15 and 30 minutes after lidocaine administration in comparison with control group. The cirrhosis group was divided into two subgroups: compensated (Ci c) and decompensated (Ci d) and

#### Abstrakt

Kupčová V., Turecký L., Szántová M., Schmidtová K.:

Monoethylglycínxylidid — metabolit lidokaínu — ako index funkcie pečene pri chronických ochoreniach pečeneňového parenchýmu

Bratisl. lek. Listy, 100, 1999, č. 1, s. 12–24

Zmeny aktivity a kapacity biotransformačného enzýmového systému (b.e.s.) pri ochoreniach pečene ovplyvňujú metabolizmus rôznych xenobiotík. Lidokaín sa metabolizuje cestou oxidatívnej N-deetylácie prostredníctvom b.e.s. za tvorby monoethylglycínxylididu (MEGX). Cieľom práce bolo sledovanie sérovej koncentrácie MEGX — metabolitu lidokaínu — ako modelovej látky použitej na nepriame ohodnotenie funkcie b.e.s. pečene u pacientov so steatofibrózou pečene a cirhózou pečene, za účelom posúdenia jeho využitia ako kvantitatívneho testu funkčného stavu pečene. Vyšetrovaný súbor tvorilo spolu 53 osôb, z toho 36 pacientov s cirhózou pečene rôznej etiológie (povírusová, etyltoxická, kryptogénna, cirhóza pečene na podklade autoimunitnej hepatitídy, cirhóza pečene na podklade primárnej sklerotizujúcej cholangitídy, primárna biliárna cirhóza v cirhotickom štádiu, Wilsonova choroba v štádiu cirhózy pečene), 7 pacientov so steatofibrózou pečene a 10 kontrolných osôb. Po intravenóznom podaní lidokaínu v dávke 1 mg/kg hmotnosti sa vyšetrovaným osobám stanovila koncentrácia MEGX fluorescenčnou polarizačnou imunoanalýzou (FPIA) s použitím Tdx systému vo vzorkách venóznej krvi, a to pred podaním a 15 a 30 minút po podaní lidokaínu. V skupine pacientov so steatofibrózou pečene boli v porovnaní s kontrolným súborom v 15. minúte koncentrácie MEGX nižšie. Menej bol tento rozdiel vyjadrený v 30. minúte. Porovnaním celej skupiny pacientov s cirhózou pečene s kontrolným súborom v 15. aj 30. minúte sa zistili štatisticky významne nižšie koncentrácie MEGX pri cirhóze pečene. Skupinu pacientov s cirhózou pečene sme rozdelili na 2 časti: s kompenzovaným ochorením (Ci k) a dekompenzovaným

IIIrd Department of Internal Medicine, Medical Faculty, Comenius University, Bratislava

Address for correspondence: V. Kupčová, MD, PhD, III. interná klinika LFUK, Limbová 5, 833 05 Bratislava, Slovakia.

Phone: +421.7.371 762, Fax: +421.7.373 708, Internet:

III. interná klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave

independently of this division into three parts according to score system of Child—Pugh classification (Ci A, Ci B, Ci C). The concentrations 15 and 30 minutes after lidocaine administration in patients with Ci c and Ci d were significantly different, similarly there were statistically significant differences among Ci A, Ci B and Ci C. Statistically significant differences were also between the group of steatofibrosis and whole group of cirrhosis. The concentration of MEGX 15 and 30 minutes after lidocaine administration correlated significantly with the values of albumin, prothrombin time, cholinesterase, Child—Pugh score and bilirubin.

MEGX test represents an appropriate and rapid method for the determination of functional liver capacity in patients with liver cirrhosis and liver steatofibrosis, not yet used in Slovak republic. It is a noninvasive test, low time consuming, and when repeated it may provide prognostic information about further development of the disease. MEGX test is an appropriate index of liver function and may contribute to early treatment of chronic liver diseases. (Tab. 9, Fig. 10, Ref. 47.)

**Key words:** lidocaine, MEGX, liver cirrhosis, liver steatofibrosis, liver functional capacity.

Potreba vhodného kvantitatívneho funkčného testu pečene je aktuálna tak v oblasti klinickej medicíny, ako aj v oblasti vedecovskému. Ide o problém, o ktorom dlhodobo diskutujú mnohí autori jednak z aspektu posúdenia aktuálnej funkcie pečene a správneho terapeutického managementu, ale aj z hľadiska zhodnotenia prognózy pacienta. Tento pohľad nie je menej významný ako otázky diagnostického procesu. Závažnosť ochorenia a stupeň jeho progresie je hlavným determinantom prognózy. Toto poznanie umožňuje klinikovi aktívne a adekvátne zasiahnuť do prognózy zmenou pacientovho terapeutického režimu a príslušnou zmenou liečebného postupu monitorovať úspech, alebo zlyhanie terapie. V súčasnosti vďaka prehĺbeniu poznatkov v oblasti farmakokinetiky mnohých xenobiôtík sa testovalo viacero látok za účelom posúdenia ich schopnosti odrážať funkčný stav pečene (5, 45).

Farmakokinetiku lidokaínu a jeho klírens prvýkrát sledovali Thomson a spol. (44). Forrest a spol. (11) zistili pri sledovaní biologického polčasu lidokaínu, paracetamolu a antipyrínu predĺženie ich biologického polčasu pri chronických ochoreniach pečene. Lidokaín sa metabolizuje cestou oxidatívnej N-deetylácie hepatickým cytochrómom P-450 za tvorby monoetylglycínxylididu (MEGX) a ďalej glycínxylididu, pričom aromatické jadro a metylová skupina sú hydroxylované na 3-hydroxygidokaín a metylhydroxygidokaín (33, 32, 20). Tvorba MEGX odráža teda rýchlosť metabolizmu lidokaínu (34). Len 3 % podanej dávky lidokaínu sa vylučuje do moča nemetabolizovaného v priebehu 24 hodín. MEGX, ktorý sa ďalej metabolizuje na glycínxylidid a 4-hydroxy-2,6-xylidín sa tiež v malých množstvách (asi 4 % dávky lidokaínu) vyskytuje v moči (34).

Cieľom tejto práce bolo posúdenie tvorby MEGX po intravenóznom podaní lidokaínu u dospelých pacientov s chronickými ochoreniami pečene (steatofibrózou a cirhózou pečene) a zhodnotiť závislosť tvorby MEGX a jeho koncentrácie od stupňa závažnosti ochorenia pečene. Lidokaín s týmto zameraním sa zatiaľ na Slovensku neaplikoval. Zároveň bolo cieľom práce aj porovnanie zmeny koncentrácií MEGX (ako parametra biotransformačnej funkcie pečene) s niektorými parametrami proteosyntetickej funk-

ochorením (Ci d) a nezávisle od tohto členenia na 3 podskupiny podľa skórovacieho systému Childovej—Pughovej klasifikácie na Ci A, Ci B a Ci C (prislúchajúce skupinám A, B, C podľa Childovej—Pughovej klasifikácie). Koncentrácie MEGX v 15. aj 30. minúte boli u pacientov s Ci k a Ci d vzájomne štatisticky významne odlišné, podobne aj medzi podskupinami Ci A, Ci B a Ci C. Porovnaním skupiny pacientov so steatofibrózou pečene s celou skupinou pacientov s cirhózou pečene bol štatisticky významný rozdiel v koncentráciách MEGX v 15. aj 30. minúte. Zistili sa štatisticky významné korelácie medzi koncentraciami MEGX v 15. aj 30. minúte s hodnotami albumínu, protrombínového času, cholinesterázy, Childovým—Pughovým skóre a bilirubínom. Test MEGX je vhodnou, rýchlou, na Slovensku doteraz nepoužívanou metódou na určenie funkčnej kapacity pečene u pacientov s cirhózou pečene a steatofibrózou pečene. Je nezaťažujúci pre pacienta, časovo nenáročný na spracovanie a pri opakovanom použití môže navyše poskytnúť údaj o prognostickom vývoji ochorenia pečene. Test MEGX je vhodným indexom funkcie pečene a prispieje k včasnému riešeniu stavu pacienta s chronickým hepatálnym ochorením. (Tab. 9, obr. 10, lit. 47.)

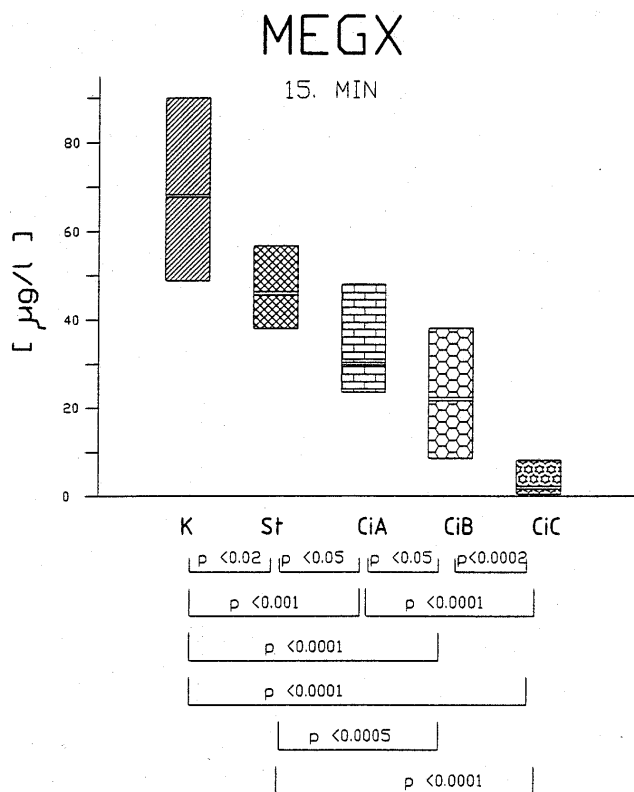
**Kľúčové slová:** lidokaín, MEGX, cirhóza pečene, steatofibróza pečene, funkčná kapacita pečene.

cie pečene (albumín, cholinesteráza, protrombínový čas), ako aj s hladinou bilirubínu, ktorý sa často považuje za významný prognostický ukazovateľ a je zahrnutý medzi parametre Childovej—Pughovej klasifikácie.

Na rozdiel od iných kvantitatívnych testov funkcie pečene je kompletizácia tohto vyšetrenia možná do 15, resp. 30 minút a jeho vyhodnotenie je k dispozícii do 20 minút. Preto vzrástol záujem o test MEGX najmä v oblasti transplantácie pečene, kde potreba rýchleho posúdenia funkcie pečene potencionálneho donora pred transplantáciou, alebo recipienta po transplantácii umožní zahájiť neodkladné ďalšie terapeutické postupy v prospech pacienta, čo neumožňovali doteraz používané testy (34, 8, 2, 39).

## Pacienti a metódy

Vyšetřili sme spolu 53 osôb, z toho 43 pacientov s chronickými ochoreniami pečene, ktorí boli hospitalizovaní na III. internej klinike LFUK v Bratislave, a 10 kontrolných osôb (K) bez ochorenia pečene. Skupinu pacientov s hepatopatiami tvorilo 7 pacientov (4 ženy a 3 muži) so steatofibrózou pečene (St) vo veku 21—79 rokov (49,57±12,25) a 36 pacientov s cirhózou pečene rôznej etiológie (20 žien a 16 mužov) vo veku 27—72 rokov (49,66±10,68). Etiológia cirhózy pečene bola povírusová (3 pacienti), etyltoxická (13 pacienti), Wilsonova choroba v štádiu cirhotickej prestavby (4 pacienti), primárna biliárna cirhóza v cirhotickom štádiu (5 pacienti), primárna sklerotizujúca cholangitída v štádiu cirhózy pečene (2 pacienti), kryptogénna cirhóza pečene (8 pacienti), cirhóza pečene na podklade autoimúnej hepatitídy (1 pacientka). Kontrolné osoby vo veku 19—57 rokov neudávali príjem alkoholických nápojov a nemali ochorenie pečene na základe klinického nálezu, ani pomocných vyšetrení. Výsledky ich biochemických vyšetrení, ako aj hemokoagulačných parametrov boli v medziach normy. Pacienti, ani kontrolné osoby neuzívali liečivá ovplyvňujúce cytochróm P-450, alebo vstupujúce do interakcie s lidokaínom. Diagnóza bola stanovená na základe necielenej biopsie pečene, laparoskopie, výnimočne (v prípade 4 pacien-



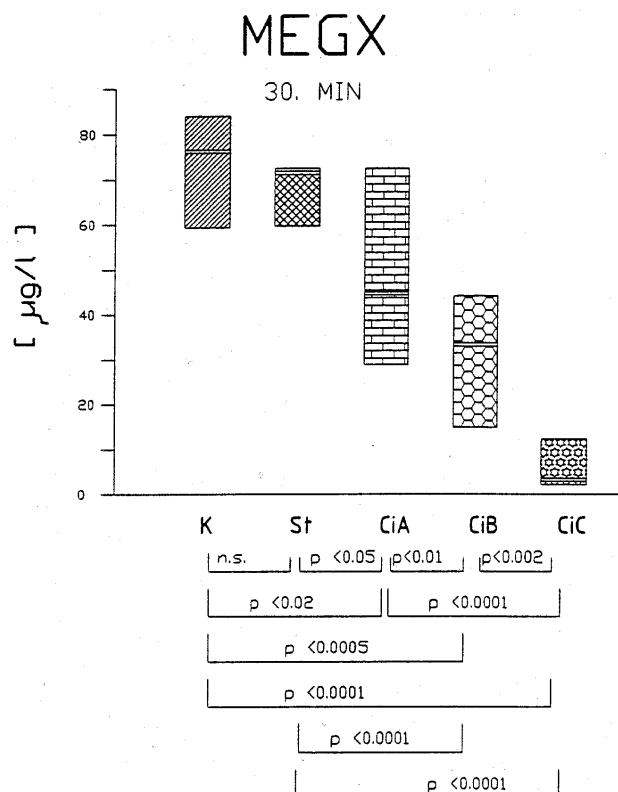
Obr. 1. Koncentrácie MEGX v 15. min vo vyšetrovaných skupinách. Obdĺžniky predstavujú 16.–84. percentil, s vyznačeným mediánom. Ci A, Ci B, Ci C – cirhóza pečene v štádiu A, B a C podľa Childovej-Pughovej klasifikácie. K – skupina kontrolných osôb, St – steatóza pečene.

Fig. 1. MEGX concentrations in 15. min in examined groups. Boxes represents 16th–84th percentile with marked median. Ci A, Ci B, Ci C – cirrhosis hepatis in the stadium A, B and C according to Child-Pugh classification. K – control group, St – steatosis hepatis.

tot s cirhózou pečene) na základe úplne rozvinutého klinického obrazu cirhózy pečene v pokročilom štádiu ochorenia so závažnou poruchou hemokoagulácie, keď sa použili len neinvazívne zobrazovacie metódy.

Pacientom aj kontrolným osobám sme podali 1 % lidokaín formou bolusu v subterapeutickej dávke 1 mg/kg hmotnosti nalačno v priebehu 1–2 minút. Vzorky venóznej krvi sme odoberali pred podaním a potom 15 a 30 minút po podaní lidokaínu. Odobratú krv sme scentrifugovali, sérum oddelili a uschovali pri -20 °C do ďalšieho spracovania. Koncentráciu metabolitu lidokaínu — monoetylglycínxylididu (MEGX) sme určovali fluorescenčnou polarizačnou imunoanalýzou (FPIA) s použitím TDx systému (Abbot Laboratories, Chicago, IL, USA).

V rovnakom čase, ako bol vykonaný test MEGX, boli u vyšetrovaných pacientov, ako aj u kontrolných zdravých osôb urobené štandardné biochemické vyšetrenia (celkové bielkoviny, albumín, cholinesteráza, bilirubín celkový, aj konjugovaný, asparatátamíntransferáza, alanínaminotransferáza, alkalická fosfatáza, gama glutamyltransferáza), hemokoagulačné vyšetrenie s vyšetrením protrombínového času a fibrinogénu), ako aj vyšetrenie krvného obrazu s trombocytmi.



Obr. 2. Koncentrácie MEGX v 30. min vo vyšetrovaných skupinách. Legendu pozri obr. 1.

Fig. 2. MEGX concentrations in 30. min in examined groups. Legend see Fig. 1.

Skupinu pacientov s cirhózou pečene sme rozdelili jednak na dve časti podľa stavu kompenzácie ochorenia: kompenzovanú cirhózu (Ci k) a dekompenzovanú cirhózu (Ci d), a nezávisle od tohto delenia sme pacientov s cirhózou pečene rozdelili do troch podskupín podľa stupňa závažnosti ochorenia na základe klasifikácie podľa Childa a Pugh (40) na Ci A, Ci B a Ci C. V skupine Ci A bolo 12 pacientov (7 žien a 5 mužov), v skupine Ci B bolo 15 pacientov (8 žien a 7 mužov) a v skupine Ci C bolo 9 pacientov (5 žien a 4 muži).

Na štatistické spracovanie výsledkov sme použili:

- Studentov t-test a korelačnú analýzu (tab. 1, 2, 3) (obr. 1, 2).
- Pri ďalšom štatistickom vyhodnotení sme celý súbor v rozsahu  $n=53$  rozdelili na 5 disjunktných skupín, t.j. kontrolnú skupinu (K) a 4 skupiny pacientov (St., Ci A, Ci B a Ci C) — podľa stupňa závažnosti ochorenia pečene, otestovaného podľa vyššie uvedených kritérií: (tab. A1, A2, B1, B2, C1, C2).

Skupina 1 (Ci A)

Skupina 2 (Ci B)

Skupina 3 (Ci C)

Skupina 4 (K)

Skupina 5 (St)

**Tab. 1. Koncentrácie MEGX v kontrolnej skupine, v skupine pacientov so steatofibrózou pečene a cirrhózou pečene.**  
**Tab. 1. MEGX concentrations in control group and group of patients with steatofibrosis hepatitis and cirrhosis hepatitis.**

		Kontroly	Steatofibróza pečene	Cirrhóza pečene
		Controls	Steatofibrosis hepatitis	Cirrhosis hepatitis
MEGX (15')	X	69,31	46,38****	22,19****
	(SE)	6,85	3,46	2,48
	M (16-84)	67,95	45,90	19,32
MEGX (30')	X	77,20	65,58****	29,01****
	(SE)	7,83	4,48	3,74
	M (16-84)	76,26	71,58	28,31
			58-72,5	3,5-49

Legenda: M – medián (16-84. percentil), X – štatistický priemer, SE – odchýlka od štatistického priemeru, \* – štatisticky významný rozdiel oproti kontrolnej skupine, \* p<0,05, \*\* p<0,01, \*\*\* p<0,001, \*\*\*\* p<0,0001, + – štatisticky významný rozdiel oproti skupine pacientov s cirhózou pečene, + p<0,05, ++ p<0,01, +++ p<0,001, ++++ p<0,0001

Legend: M – Median (16-84th percentile), X – Mean, SE – deviation from mean level statistically significant difference compared with control group \* p<0.05, \*\* p<0.01, \*\*\* p<0.001, \*\*\*\* p<0.0001, + – statistically significant difference compared with liver cirrhosis groups, + p<0.05, ++ p<0.01, +++ p<0.001, ++++ p<0.0001

**Tab. 2. Koncentrácie MEGX u pacientov s cirhózou pečene.**  
**Tab. 2. MEGX concentrations in patients with cirrhosis hepatitis.**

		Ci k	Ci d	Ci A	Ci B	Ci C
MEGX (15')	X	31,25****	11,72	34,17	22,19	3,39
	(SE)	3,31	3,17	4,02	3,58	1,24
	M (16-84)	28,45	7,06	30,18	22,07	1,91
MEGX (30')	X	15,7-45,6	1,1-30,6	23,5-48	8-38	0,4-8,1
	(SE)	43,81****	16,11	49,23	29,01	5,85
	M (16-84)	4,59	3,46	5,73	3,58	1,94
		41,96	13,81	44,73	33,36	3,24
		25,3-62,4	2,7-33,4	29-73	15-44	2,2-12

Legenda: Ci k - kompenzovaná cirrhóza pečene, Ci d – dekompenzovaná cirrhóza pečene Ci A, Ci B, Ci C – cirrhóza pečene v štádiu A, B a C podľa Childovej-Pughovej klasifikácie, \* – štatisticky významný rozdiel medzi Ci k a Ci d, \*\*\* p<0,001, \*\*\*\* p<0,0001

Legend: Ci k - compensated cirrhosis hepatitis, Ci d – decompensated cirrhosis hepatitis, Ci A, Ci B, Ci C – cirrhosis hepatitis in the stadium A, B and C according to Child-Pugh classification, \* – statistically significant difference between Ci k and Ci d, \*\*\* p<0,001, \*\*\*\* p<0,0001

Testovali sme hypotézu o tom, či stredné hodnoty koncentrácie vytvoreného metabolitu (MEGX) po 15 min a po 30 min sú v takto vytvorených skupinách štatisticky významne rôzne. Tým možno zároveň overiť, či doterajšie hodnotenie stupňa závažnosti ochorenia pečene, na základe ktorého bol rozdelený celý súbor na jednotlivé skupiny (K, St, Ci A, Ci B, Ci C), je v súlade s novým testovaním podľa koncentrácie vytvoreného metabolitu — MEGX.

Na mnohonásobné vyhodnotenie sme použili štatistický software STATGRAFICS Ver. 7 — pre analýzu rozptylu pri triedení

**Tab. 3. Korelácie koncentrácií MEGX s ukazovateľmi proteosyntetickej funkcie pečene, bilirubínom a Childovým–Pughovým skóre.**  
**Tab. 3. The correlations between serum MEGX concentrations and parameters of proteosynthetic liver function, bilirubine and Child–Pugh score.**

Parameter	MEGX			
	15 min		30 min	
	r	p<	r	p<
albumín albumine	0,654	0,001	0,713	0,001
cholínesteráza cholinesterase	0,779	0,001	0,789	0,001
protrombínový čas prothrombin time	0,634	0,001	0,713	0,001
bilirubín bilirubine	-0,444	0,01	-0,459	0,01
Child-Pugh skóre Child-Pugh score	-0,613	0,001	-0,664	0,001

Legenda: r – correlation

Legend: r – korelácia

podľa jedného faktora (stupňa závažnosti ochorenia pečene) tzv. „ANOVA-ONEWAY“.

Testy sme robili v 4 krokoch:

1. Vo vytvorených skupinách sme testovali nulovú hypotézu H0: m1=m2=m3=m4=m5 oproti alternatíve H1: (nie všetky skupiny majú rovnakú strednú hodnotu množstva metabolitu MEGX po 15. a po 30. minútach). Test sme robili pomocou štatistickej procedúry STATGRAFICS, tzv. „ANOVA-ONEWAY“. Zistili sme, že príslušný F-test je vo všetkých skupinách po 15 min, aj po 30 min štatisticky vysoko významný (bod 1) (tab. A1, A2, B1, B2, C1, C2).

2. Distribučný  $\chi^2$ -test zamietol normalitu rozdelenia pravdepodobnosti meraného metabolitu MEGX vo všetkých vyšetrovaných skupinách, aj predpoklad o rovnosti rozptylov meraného metabolitu MEGX vo všetkých skupinách (bol Cochranovým aj Bartlettovým testom zamietnutý) (bod 2) (tab. A1, A2, B1, B2, C1, C2).

3. Na mnohonásobné porovnanie vytvorených skupín sme z dôvodov uvedených v bode 2 použili neparametrický poradový test podľa Kruskala–Wallisa. Aj tento poradový test preukázal veľmi vysokú štatistickú významnosť rôznych skupín vytvorených podľa doteraz používaných kritérií (bod 3) (tab. A1, A2, B1, B2, C1, C2).

4. Na základe výsledkov v bode 3 sme pomocou procedúry „MULTIPLE RANGE TESTS“ podľa Bonferroniho úpravy overili, medzi ktorými skupinami je štatisticky významný rozdiel na 95 % hladine významnosti (\*), a to pre všetky dvojice vyšetrovaných skupín v každej z jednotlivých tried A1, A2, B1, B2, C1, C2 (bod 4) (tab. A1, A2, B1, B2, C1, C2). Príslušné závery sú označené \* v každej z uvedených tried (A1, A2, B1, B2, C1, C2).

Opísaná 4-kroková testovaciu procedúru sme takto urobili pomocou nameraných hodnôt koncentrácie metabolitu MEGX

**Tab. A1. 4-kroková mnohonásobná testová procedúra pre Ci A, Ci B, Ci C, K, St v 15. min.**

**Tab. A1. 4-step multiple test procedure for Ci A, Ci B, Ci C, K, St in 15th min.**

1. ANOVA. Analýza rozptylu pri jednoduchom triedení (pre 15. min.) 1. ANOVA. Oneway Analysis of Variance (for 15 <sup>th</sup> min.)					
Spôsob delenia Source	Súčet štvorcov Sum of Squares	Stupne voľnosti Df	Rozptyl Mean Square	F-test F-Ratio	p
Medzi skupinami Between groups	25481,9	4	6370,47	27,34	0,0000
V skupinách Within groups	11182,5	48	232,967		
Spolu ( Total )	36664,4	52			

**2. Mnohonásobný test rovnosti rozptylov a test normality (pre 15. min.)**  
**2. Variance Check (for 15<sup>th</sup> min)**  
 Podľa Cochrana Podľa Bartleta  
 Cochran's C test : 0,9232 p = 0,00322327 ; Bartlett's test : 1,5979 p = 0,00042468

**3. Kruskal-Wallisov Test (pre 15 min)**  
**3. Kruskal-Wallis Test (for 15<sup>th</sup> min)**

Skup Group	n Sample Size	Priemer Average Rank
1 ( Ci A )	12	28,4167
2 ( Ci B )	15	20,4333
3 ( Ci C )	9	6,3333
4 ( K )	10	46,4
5 ( St )	7	37,5

Test statis. = 37,9481 p = 1,14854 E-7

**4. Mnohonásobný poradový test (pre 15. min.)**  
**4. MULTIPLE RANGE TESTS (for 15<sup>th</sup> min)**

Bonferroniho úprava Method : 95,0 percent Bonferroni						
Skup Group	Počet Count	Priemer Mean	Homogénne skupiny Homogenous groups	Kontrast Contrast	Rozdiel Difference	+/- Chyba +/- Limite
3 ( Ci C )	9	3,39556	x	1 - 2	11,9858	17,3952
2 ( Ci B )	15	22,19	xx	1 - 3	* 30,7803	19,8053
1 ( Ci A )	12	34,1758	xx	1 - 4	* -37,0912	19,2311
5 ( St )	7	46,38	x	1 - 5	-12,2042	21,3609
4 ( K )	10	71,267	x	2 - 3	18,7944	18,9375
				2 - 4	* -49,077	18,3316
				2 - 5	* -24,19	20,5589
				3 - 4	* -67,8714	20,6366
				3 - 5	* -42,9844	22,6346
				4 - 5	* 24,887	22,1339

\* štatisticky významný rozdiel  
statistically significant difference

Legenda: Ci A, Ci B, Ci C – cirhóza pečene v štádiu A, B a C podľa Childovej-Pughovej klasifikácie, K - skupina kontrolných osôb, St – steatóza pečene

Legend: Ci A, Ci B, Ci C – cirrhosis hepatitis in the stadium A, B and C according to Child-Pugh classification, K - control group, St – steatosis hepatitis

v jednotlivých triedach: A1, A2, B1, B2, C1, C2 (tab. A1, A2, B1, B2, C1, C2).

*Trieda A1:* Pre všetky zistené hodnoty koncentrácie MEGX po 15 min rozdelené do 5 skupín: 1. (Ci A), 2. (Ci B), 3. (Ci C), 4. (K), 5. (St).

*Trieda A2:* Pre všetky zistené hodnoty koncentrácie MEGX po 30 min rozdelené do 5 skupín: 1. (Ci A), 2. (Ci B), 3. (Ci C), 4. (K), 5. (St) tak ako v A1.

*Trieda B1:* Pre všetky zistené hodnoty koncentrácie MEGX po 15 min rozdelené do 4 skupín, a to bez 4. skupiny, t.j. kontrolného súboru (K).

**Tab. A2. 4-kroková mnohonásobná testová procedúra pre Ci A, Ci B, Ci C, K, St v 30. min.**

**Tab. A2. 4-step multiple test procedure for Ci A, Ci B, Ci C, K, St in 30th min.**

1. ANOVA. Analýza rozptylu pri jednoduchom triedení (pre 30. min.) 1. ANOVA. Oneway Analysis of Variance (for 30 <sup>th</sup> min.)					
Spôsob delenia Source	Súčet štvorcov Sum of Squares	Stupne voľnosti Df	Rozptyl Mean Square	F-test F-Ratio	p
Medzi skupinami Between groups	31073,8	4	7768,44	23,82	0,0000
V skupinách Within groups	15652,3	48	326,089		
Spolu ( Total )	46726,0	52			

**2. Mnohonásobný test rovnosti rozptylov a test normality (pre 30. min.)**  
**2. Variance Check (for 30<sup>th</sup> min.)**  
 Podľa Cochrana Podľa Bartleta  
 Cochran's C test : 0,47247 p = 0,0109932 ; Bartlett's B test : 1,43092 p = 0,00246769

**3. Kruskal-Wallisov test (pre 30. min.)**  
**3. Kruskal-Wallis Test (for 30<sup>th</sup> min.)**

Skup Group	n Sample Size	Priemer Average Rank
1 ( Ci A )	12	30,75
2 ( Ci B )	15	19,6667
3 ( Ci C )	9	6,0
4 ( K )	10	49,4
5 ( St )	7	39,8571

Test statis. = 36,8662 p = 1,91937E-7

**4. Mnohonásobný poradový test (pre 30. min.)**  
**4. Multiple range test (for 30<sup>th</sup> min.)**

Bonferroniho úprava Method : 95,0 percent Bonferroni						
Skup Group	Počet Count	Priemer Mean	Homogénne skupiny Homogenous groups	Kontrast Contrast	Rozdiel Difference	+/- Chyba +/- Limite
3 ( Ci C )	9	5,81556	x	1 - 2	20,2268	20,5801
2 ( Ci B )	15	29,0079	x	1 - 3	* 43,3846	23,4315
1 ( Ci A )	12	49,2342	xx	1 - 4	* -27,9638	22,7522
5 ( St )	7	65,58	xx	1 - 5	-16,3458	25,272
4 ( K )	10	77,198	x	2 - 3	* 23,1618	22,4048
				2 - 4	* -48,1907	21,6934
				2 - 5	* -36,5727	24,3231
				3 - 4	* -71,3524	24,4151
				3 - 5	* -59,7344	26,7789
				4 - 5	11,6180	26,1865

\* štatisticky významný rozdiel  
statistically significant difference

Legenda: pozri tab. A1.

Legend: see Tab. A1.

*Trieda B2:* Pre všetky zistené hodnoty koncentrácie MEGX po 30 min rozdelené do 4 skupín, a to bez 4. skupiny, t.j. kontrolného súboru (K) tak ako v B1.

*Trieda C1:* Pre zistené hodnoty koncentrácie MEGX len v 3 skupinách cirhóz po 15 min.

*Trieda C2:* Pre zistené hodnoty koncentrácie MEGX len v 3 skupinách cirhóz po 30 min (tak ako v C1).

## Výsledky

Výsledky koncentrácií MEGX v kontrolnej skupine a v skupinách pacientov so steatófibrózou a cirhózou pečene sú uvedené

**Tab. B1. 4-kroková mnohonásobná testová procedúra pre Ci A, Ci B, Ci C, St v 15. min.****Tab. B1. 4-step multiple test procedure for Ci A, Ci B, Ci C, St in 15th min.**

1. ANOVA. Analýza rozptylu pri jednoduchom triedení (pre 15. min.) (bez kontrolnej skupiny)  
1. ANOVA. Oneway Analysis of Variance (for 15<sup>th</sup> min.), (without control group)

Spôsob delenia Source	Súčet štvorcov Sum of Squares	Stupne voľnosti Df	Rozptyl Mean Square	F- test F-Ratio	p
Medzi skupinami Between groups	8516,8	3	2838,93	18,67	0,0000
V skupinách Within groups	5929,94	39	152,05		
Spolu (Total)	14446,7	42			

2. Mnohonásobný test rovnosti rozptylov a test normality (pre 15. min.) (bez kont.skup)  
2. Variance Check (for 15<sup>th</sup> min) (without control group)

Podľa Cochran  
Cochran's C test : 0,398496 p = 0,294765 ; Podľa Bartleta  
Bartlett's test : 1,39216 p = 0,00637154

3. Kruskal-Wallisov Test (pre 15 min) (bez kontrolnej skupiny)  
3. Kruskal-Wallis Test (for 15<sup>th</sup> min) (without control group)

Skup Group	n Sample Size	Priemer Average Rank
1 ( Ci A)	12	27,75
2 ( Ci B)	15	30,2667
3 ( Ci C)	9	6,3333
5 (St)	7	35,7857

Test statis. = 25,2202 p = 0,000013867

4. Mnohonásobný poradový test (pre 15 min) (bez kontrolnej skupiny)  
4. MULTIPLE RANGE TESTS (for 15<sup>th</sup> min) (without control group)

Skup Group	Počet Count	Priemer Mean	Bonferroniho úprava		Rozdiel Difference	+/- Limite	Chyba Limite
			Homogénne skupiny Homogenous groups	Kontrast Contrast			
3 ( Ci A)	9	3,39556	x	1 - 2	11,9858	13,2744	
2 ( Ci B)	15	22,19	x	1 - 3	*30,7803	15,1136	
1 ( Ci C)	12	34,1758	xx	1 - 5	-12,2042	16,3008	
5 (St)	7	46,38	x	2 - 3	*18,7944	14,4514	
				2 - 5	*-24,19	15,6887	
				3 - 5	*-42,9844	17,2727	

\* Štatisticky významný rozdiel  
statistically significant difference

Legenda: pozri tab. A1.

Legend: see Tab. A1.

v tabuľkách 1, 2, A1, A2, B1, B2, C1, C2 a na obrázkoch 1, 2, 3, A1, A2, B1, B2, C1, C2.

Porovnaním skupiny pacientov so *steatofibrózou pečene* a *kontrolného súboru v 15. minúte* (tab. 1, A1) (obr. 1, 2, A1) boli koncentrácie MEGX v skupine pacientov so *steatofibrózou pečene* nižšie ako v kontrolnej skupine. Podobné výsledky sme zistili aj v *30. minúte* (tab. 1, A2) (obr. 1, 2, A2). Oproti celej skupine pacientov s *cirhózou pečene* bol rozdiel štatisticky významný tak v *15. minúte* ( $p < 0,0001$ ), ako aj v *30. minúte* ( $p < 0,0001$ ) (tab. 1). Rozdiel prítomný porovnaním skupiny pacientov so *steatofibrózou pečene* v *15. minúte* oproti podskupinám pacientov s *Ci A, Ci B a Ci C* je znázornený na obrázkoch 1, A1, B1 a v tabuľkách A1, B1. Rozdiel prítomný porovnaním skupiny pacientov so *steatofibrózou pečene* v *30. minúte* so skupinou *Ci A, Ci B a Ci C* je znázornený na obrázkoch 2, A2, B2 a v tabuľkách A2, B2.

**Tab. B2. 4-kroková mnohonásobná testová procedúra pre Ci A, Ci B, Ci C, St v 30. min.****Tab. B2. 4-step multiple test procedure for Ci A, Ci B, Ci C, St in 30th min.**

1. ANOVA. Analýza rozptylu pri jednoduchom triedení (pre 30. min.) (bez kont. skupiny)  
1. ANOVA. Oneway Analysis of Variance (for 30<sup>th</sup> min.) (without control group)

Spôsob delenia Source	Súčet štvorcov Sum of Squares	Stupne voľnosti Df	Rozptyl Mean Square	F- test F-Ratio	p
Medzi skupinami Between groups	17141,1	3	5713,7	25,04	0,0000
V skupinách Within groups	8898,62	39	226,17		
Spolu (Total)	26039,7				

2. Mnohonásobný test rovnosti rozptylov a test normality (pre 30. min.) (bez kont. sk.)  
2. Variance Check (for 30 min) (without control group)

Podľa Cochran  
Cochran's C test : 0,513114 p = 0,0306102 ; Podľa Bartleta  
Bartlett's test : 1,31819 p = 0,0162938

3. Kruskal-Wallisov Test (pre 30 min) (bez kontrolnej skupiny)  
3. Kruskal-Wallis Test (for 30<sup>th</sup> min) (without control group)

Skup	Sample Size	Average Rank
1 ( Ci A)	12	28,91
2 ( Ci B)	15	19,4
3 ( Ci C)	9	6,0
5 (St)	7	36,29

Test statis. = 27,9602 p = 0,000003703

4. Mnohonásobný poradový test (pre 30. min.) (bez kontrolnej skupiny)  
4. MULTIPLE RANGE TESTS (for 30<sup>th</sup> min) (without control group)

Skup Group	Počet Count	Priemer Mean	Bonferroniho úprava		Rozdiel Difference	+/- Limite	Chyba Limite
			Homogénne skupiny Homogenous groups	Kontrast Contrast			
3 ( Ci A)	9	5,84556	x	1 - 2	* 20,2268	16,2612	
2 ( Ci B)	15	29,0073	x	1 - 3	* 43,3886	18,5142	
1 ( Ci C)	12	49,2342	x	1 - 5	-16,3456	19,9685	
5 (St)	7	65,58	x	2 - 3	* 23,1618	17,703	
				2 - 5	* -36,5727	19,2167	
				3 - 5	* -59,7344	21,1591	

\* Štatisticky významný rozdiel  
statistically significant difference

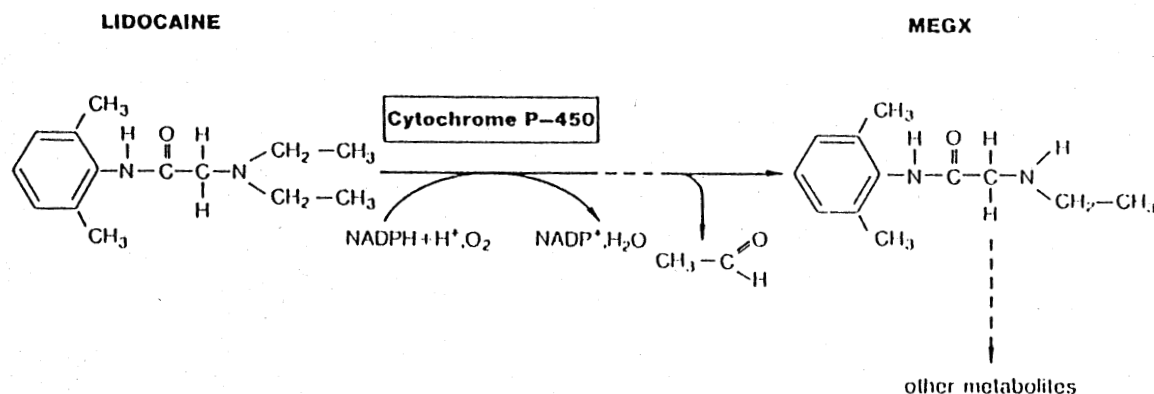
Legenda: pozri tab. A1.

Legend: see Tab. A1.

V 30. minúte sa priemerné hodnoty MEGX u pacientov so *steatofibrózou pečene* približovali viac k hodnotám MEGX kontrolnej skupiny, ako vyplýva aj z kinetiky lidokaínu (obr. 3).

Porovnaním *celej skupiny* pacientov s *cirhózou pečene* a *kontrolného súboru v 15. minúte*, ako aj v *30. minúte* boli koncentrácie MEGX štatisticky významne nižšie ( $p < 0,0001$ ) (tab. 1). Porovnaním *podskupín pacientov s cirhózou pečene (Ci A, Ci B a Ci C)* a *kontrolného súboru v 15. minúte* boli koncentrácie MEGX najmenej znížené v skupine Ci A, výraznejšie znížené v skupine Ci B a najvýraznejšie znížené v skupine Ci C (obr. 1, A1) (tab. A1). Podobne v 30. minúte boli hodnoty MEGX nižšie v skupine pacientov Ci A, Ci B a Ci C oproti kontrolnému súboru (obr. 2, A2) (tab. A2). Podobne ako v 15. minúte však možno pozorovať aj v 30. minúte pomerne veľký rozptyl hodnôt v jednotlivých vyšetrovaných skupinách, najmä v podskupine pacientov Ci A a Ci B a v kontrolnej skupine.





Obr. 4. Princíp MEGX testu (Oellerich a spol.: Ther. Drug Monit., 12, 1990, s. 219–226).  
Fig. 4. Principle of the MEGX test (Oellerich et al.: Ther. Drug Monit., 12, 1990, p. 219–226).

lácie s parametrami proteosyntetickej funkcie pečene a to: s albumínom v 15. min ( $r=0,65$ ,  $p<0,001$ , v 30 min ( $r=0,71$ ,  $p<0,001$ ), s protrombínovým časom v 15. min ( $r=0,63$ ,  $p<0,001$ ), ako aj v 30. min ( $r=0,71$ ,  $p<0,001$ ), cholinesterázou v 15. min ( $r=0,78$ ,  $p<0,001$ ), v 30. min ( $r=0,79$ ,  $p<0,001$ ). Menej tesná inverzná korelácia bola prítomná s iným ukazovateľom odrážajúcim poruchu metabolickej funkcie hepatocytu — bilirubínom v 15. min ( $r=0,44$ ,  $p<0,01$ ), ako aj v 30. min ( $r=0,46$ ,  $p<0,01$ ). Prítomná bola aj štatisticky významná inverzná korelácia MEGX a Childovým—Pughovým skóre v 15. min ( $r=0,61$ ,  $p<0,001$ ), ako aj v 30. min ( $r=0,66$ ,  $p<0,001$ ). Hodnoty MEGX v 15. min a 30. min preukazovali vzájomnú tesnú, štatisticky významnú koreláciu ( $r=0,92$ ,  $p<0,0001$ ). Koncentrácie MEGX vo vzorkách krvi odobratých v 30. min od podania lidokaínu oproti vzorkám odobratým v 15. min od podania lidokaínu stúpali v jednotlivých skupinách, ako znázorňuje obrázok 3.

## Diskusia

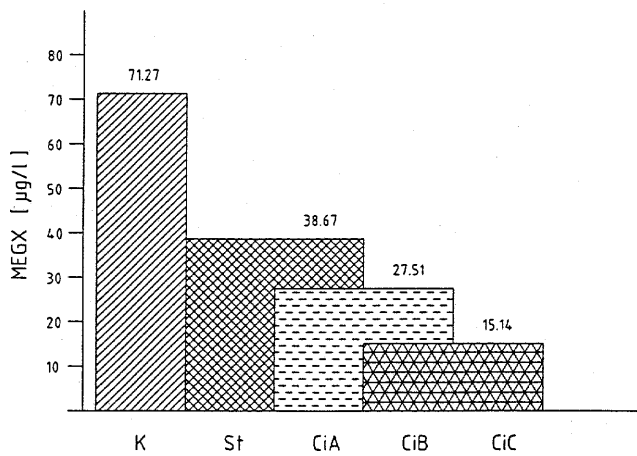
Použitie MEGX ako testu funkcie pečene je založené na metabolizme lidokaínu na monoetylglycínxylylid oxidácnou N-deetyláciou biotransformačným enzýmovým systémom pečene (b.e.s.) prostredníctvom cytochrómu P-450 (obr. 4). Klírens lidokaínu prvýkrát navrhol použiť ako test funkcie pečene Thomson (1973). Forrest a spol. (11) zistili, že u pacientov s chronickým ochorením pečene je eliminácia lidokaínu zmenená, a to výraznejšie ako rýchlosť eliminácie antipyrínu a paracetamolu. Títo autori udávali, že biologický polčas lidokaínu odráža poruchu funkcie b.e.s., a teda je senzitívnym indikátorom poruchy funkcie pečene. Sledovanie konverzie lidokaínu na monoetylglycínxylylid (MEGX) u osôb s normálnym, aj patologicky zmeneným parenchýmom pečene odporučili neskôr roku 1987 Oellerich a spol. (32). Odvtedy test MEGX použili viacerí autori v oblasti hepatológie a transplantácie pečene (15, 46, 47, 9, 25, 26, 27).

V našej štúdií sme v skupine pacientov s cirhózou pečene zistili pomerne značné rozdiely v hodnotách MEGX pri vyšetrení v 15. minúte, ako aj v 30. minúte. Menej vyjadrené boli rozdiely koncentrácií MEGX v skupine pacientov so steatofibrózou pečene. Podobne sme zistili pomerne širokú interindividuálnu variabi-

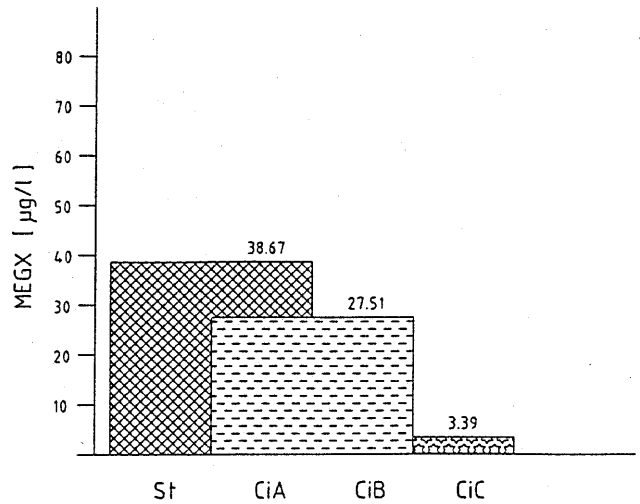
litu koncentrácií MEGX aj v súbore kontrolných osôb. Tento jav možno čiastočne vysvetliť individuálnymi rozdielmi v aktivite cytochrómu P-450 (18). Prekrývanie výsledkov medzi skupinou zdravých osôb a pacientmi s ochoreniami pečene (najmä pacientmi so steatofibrózou pečene) môže znamenať, že niektorí pacienti mali relatívne dobre zachovanú funkciu b.e.s. pečene (13). Veľký rozptyl výsledkov u zdravých jedincov, ako aj u pacientov s rôznou formou hepatopatie môže byť spôsobený aj veľkou biologickou variabilitou u zdravých osôb a rozdielnosťou chorobného stavu u chorých aj v rámci tej istej morfolologickej jednotky. Okrem toho rôzne funkcie pečene môžu byť ochorením ovplyvnené odlišným stupňom (disociované funkcie) (30).

Po rozdelení skupiny pacientov s cirhózou pečene na 2 časti — kompenzovanú cirhózu pečene a dekompenzovanú cirhózu pečene boli významne nižšie hodnoty MEGX v skupine s dekompenzovanou cirhózou pečene. Podobne pri rozdelení pacientov s cirhózou pečene na 3 podskupiny podľa Childovej—Pughovej klasifikácie sme najnižšie hodnoty MEGX zistili v skupine Child—Pugh C, s najzávažnejšou poruchou b.e.s. pečene, najvyššie hodnoty MEGX boli v skupine Child—Pugh A, kde sa nachádzala najmenej závažná porucha funkcie b.e.s. Možno teda konštatovať, že hodnoty MEGX sa správali v súlade s klinicky vyjadreným stupňom hepatálneho poškodenia. Z doteraz získaných poznatkov o cirhóze pečene je zrejme, že v priebehu tohto ochorenia dochádza k úbytku funkčného parenchýmu pečene a k zníženej funkčnej schopnosti prítomných hepatocytov (4, 22, 23). Značný rozptyl hodnôt MEGX naznačuje, že vo včasnom štádiu ochorenia (keď sú v popredí skôr snahy regenerácie a kompenzačnej hypertrofie orgánu pre poškodenie a úbytok funkčného parenchýmu), nemusia byť tieto zmeny príliš výrazné. Pochopiteľne, že takého kompenzačné zväčšenie orgánu, na základe ktorého môže byť potom zníženie celkového obsahu biotransformačných enzýmov menej vyznačené, nemožno tiež posudzovať jednoznačne. Pri prítomnosti intrahepatálnych cievnych skratov sa často liečivo nedostáva do dostatočného kontaktu so všetkými hepatocytmi, čo tiež v konečnom dôsledku značne spomaľuje elimináciu liečiva. Pri pokročilej fáze ochorenia ku kvalitatívnym, alebo aj kvantitatívnym zmenám b.e.s. na celulárnej a subcelulárnej úrovni pristupuje celková redukcia funkčnej hmoty pečene so súčasným úbytkom biotransformačných enzýmov (45, 24).

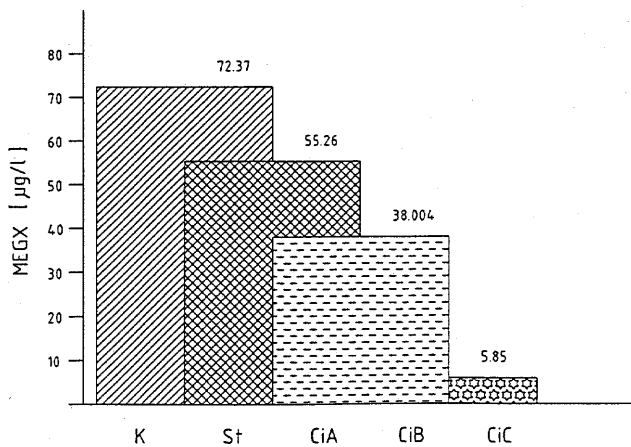




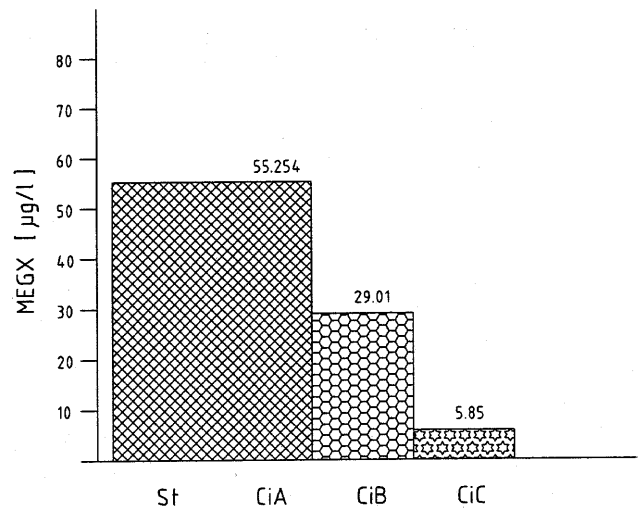
Obr. A1. Homogénne podskupiny v triede A1 vytvorené Bonferroniho úpravou a ich priemerné koncentrácie MEGX v 15. min. Ci A, Ci B, Ci C – cirhóza pečene v štádiu A, B a C podľa Childovej–Pughovej klasifikácie. K – skupina kontrolných osôb, St – steatóza pečene.  
Fig. A1. Homogenous subgroups in class A1 obtained using Bonferroni's method and their mean concentrations of MEGX in 15th min. Ci A, Ci B, Ci C – cirrhosis hepatis in the stadium A, B, and C according to Child-Pugh classification. K – control group, St – steatosis hepatis.



Obr. B1. Homogénne podskupiny v triede B1 vytvorené Bonferroniho úpravou a ich priemerné koncentrácie MEGX v 15. min. Legendu pozri obr. A1.  
Fig. B1. Homogenous subgroups in class B1 obtained using Bonferroni's method and their mean concentrations of MEGX in 15th min. Legend see Fig. A1.



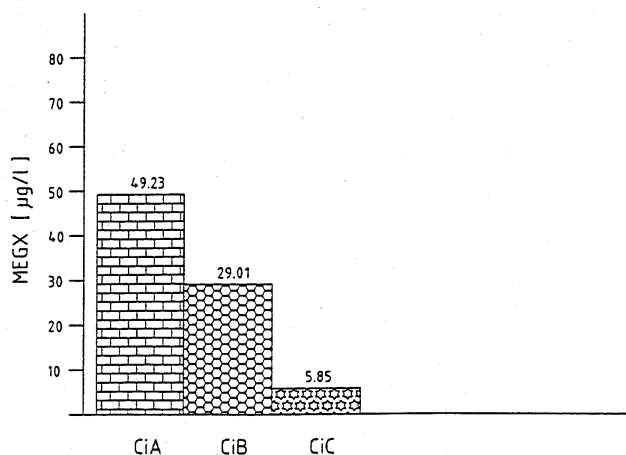
Obr. A2. Homogénne podskupiny v triede A2 vytvorené Bonferroniho úpravou a ich priemerné koncentrácie MEGX v 30. min. Legendu pozri obr. A1.  
Fig. A2. Homogenous subgroups in class A2 obtained using Bonferroni's method and their mean concentrations of MEGX in 30th min. Legend see Fig. A1.



Obr. B2. Homogénne podskupiny v triede B2 vytvorené Bonferroniho úpravou a ich priemerné koncentrácie MEGX v 30. min. Legendu pozri obr. A1.  
Fig. B2. Homogenous subgroups in class B2 obtained using Bonferroni's method and their mean concentrations of MEGX in 30th min. Legend see Fig. A1.

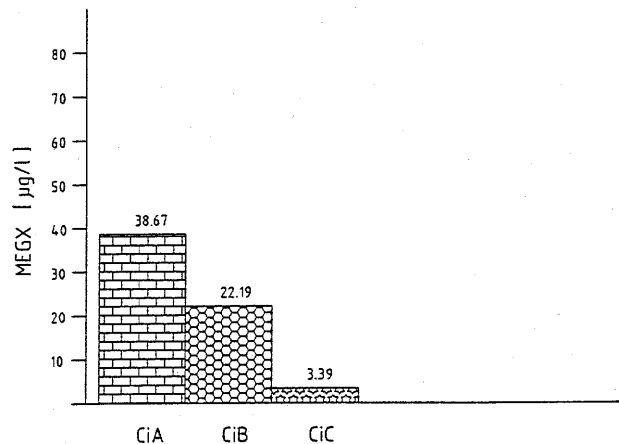
Znížené hodnoty MEGX u pacientov s cirhózou pečene zistili viacerí autori (18, 1, 41, 26, 27). Pri porovnaní hodnôt MEGX u pacientov podľa prognostického rizika (nízkorizikovní, strednerizikovní a vysokorizikovní) z hľadiska predpokladu rizika exitu boli hodnoty MEGX štatisticky významne odlišné v jednotlivých skupinách (2). Uvedení autori zistili aj koreláciu MEGX s bilirubínom, protrombínovým časom, albumínom, AST a hladinou žlčových kyselín. V inej práci so sledovaním pacientov s posthepatickou a biliárnou cirhózou pečene sa potvrdilo, že MEGX patrí medzi

najlepšie krátkodobé prognostické indikátory pre kandidátov na transplantáciu pečene, v porovnaní s klírensom kofeínu a Childovým—Pughovým skóre (35). Arrigoni a spol. (1) uvádzajú, že MEGX má lepšiu prognostickú schopnosť a je lepším prediktívnym ukazovateľom pre prežitie ako Childovo—Pughovo skóre. Stupeň zníženia hodnoty MEGX pri chronickej aktívnej hepatitíde a cirhóze pečene preukazoval súvislosť so stupňom aktivity ochorenia a mohol sa použiť na predikciu závažnosti histologických zmien (12). Schiffman a spol. (41) zistili u pacientov s chronic-



Obr. C1. Homogénne podskupiny v triede C1 vytvorené Bonferroniho úpravou a ich priemerné koncentrácie MEGX v 15. min. Legendu pozri obr. A1.

Fig. C1. Homogenous subgroups in class C1 obtained using Bonferroni's method and their mean concentrations of MEGX in 15th min. Legend see Fig. A1.



Obr. C2. Homogénne podskupiny v triede C2 vytvorené Bonferroniho úpravou a ich priemerné koncentrácie MEGX v 30. min. Legendu pozri obr. A1.

Fig. C2. Homogenous subgroups in class C1 obtained using Bonferroni's method and their mean concentrations of MEGX in 30th min. Legend see Fig. A1.

kou hepatitídou a cirhózou pečene závislosť koncentrácie MEGX na zmenách histologického nálezu pri vyhodnocovaní Knodellovo histologického indexu. Huang a spol. (18) potvrdili rozdielne hodnoty MEGX u pacientov s cirhotickým ochorením pečene v porovnaní s necirhotickým ochorením. Vyskytovali sa výrazné rozdiely koncentrácie MEGX pri cirhóze pečene v porovnaní s pacientmi s chronickou hepatitídou (18). Uvedení autori považujú MEGX za výhodný test pre kvantitatívne vyjadrenie funkcie pečene a parameter vhodný na prognostickú predikciu u pacientov s ochoreniami pečene. Pri hodnote pod 54 ng/ml bola jeho diagnostická senzitivita 84,5 % a špecificita 88,5 %. Podľa iných autorov kombinácia použitia Childovho—Pughovho skóre a testu MEGX umožní senzitivitu až 82 % a špecificitu až 96 %, ako aj vysokú prediktívnu hodnotu (82 %) (36). Autori odporúčajú využitie týchto postupov pri selekcii a timingu pacientov na transplantáciu pečene. Schiffman a spol. (42) potvrdili závislosť koncentrácie MEGX na stupni závažnosti ochorenia pečene pri chronickej hepatitíde a cirhóze pečene. Potvrdili aj možnosť predikcie morbidít a mortality u týchto pacientov. Viacerí autori pritom vyzdvihli výhody použitia MEGX ako testovacej látky aj z hľadiska jeho použitia v pediatrii, kde sa ukázal výhodným prognostickým indexom (14, 2, 9). Snažením ďalších autorov bolo porovnanie metodických postupov na určenie koncentrácie MEGX (34) a zjednodušenie testu z hľadiska odberov materiálu. Klinker a spol. (21) navrhujú perorálne použitie lidokainu. Zistila sa dobrá korelácia medzi výsledkami MEGX vyšetrenými kvapalinovou chromatografiou a fluorescenčnou polarizačnou imunoanalýzou (34).

Cirhóza pečene ako morfológická jednotka predstavuje veľmi nehomogénnu skupinu pacientov, s rôzne závažným a nerovnako pokročilým štádiom ochorenia. V našom súbore pacientov s cirhózou sme sa preto rozhodli pre podrobnejšiu analýzu zmien a zvolili sme jednak najčastejšie delenie podľa stavu kompenzácie ochorenia do dvoch častí, jednak delenie podľa kritérií Childovej—Pughovej klasifikácie na tri podskupiny. To nám umožnilo do-

spieť k niektorým ďalším záverom. Priemerné hodnoty MEGX v skupine pacientov s cirhózou pečene boli vysoko významne predĺžené oproti kontrolnej skupine. Dve časti pacientov — s kompenzovaným a dekompenzovaným ochorením, rovnako ako aj tri podskupiny s rozdielne závažným stupňom ochorenia (Ci A, Ci B a Ci C) preukazovali vzájomne medzi sebou štatisticky významné rozdiely. V podskupine pacientov s najzávažnejším stupňom ochorenia (Ci C) boli hodnoty MEGX niekoľkonásobne nižšie oproti kontrolnej skupine. Rovnako však aj pacienti s najmenej závažným štádiom ochorenia (Ci A) mali priemernú hodnotu MEGX významne nižšiu v porovnaní s kontrolnou skupinou, ako aj skupinou pacientov so steatofibrózou pečene. Uvedené nálezy rozdielneho stupňa poruchy biotransformácie svedčia o účasti kvalitatívnych zmien, resp. súčasne aj kvantitatívnych zmien b.e.s. pečene (45, 22, 23).

Treba pripomenúť, že ukazovatele pokročilosti ochorenia pri cirhóze pečene zahrnuté v Childovej—Pughovej klasifikácii majú účasť na klinickom obraze pacienta a v širšom slova zmysle aj vysokú prognostickú hodnotu a slúžia pre orientačné posúdenie stavu progresie ochorenia pečene. Skóre získané z vyhodnotenia klinických parametrov (prítomnosť encefalopatie a ascitu) aj laboratórnych parametrov (výška bilirubínu, albumínu a protrombinového času) tejto klasifikácie signalizujú často už výraznú pokročilosť stavu ochorenia, keď sa objavili už závažné komplikácie, pričom často sa nezachytí diskretnější zmena funkcie pečene. Viacerí autori zistili vyššiu prediktívnu hodnotu pri použití MEGX ako Childovo—Pughovo skóre (36, 1). Pre doteraz najčastejšie klinické využitie Childovej—Pughovej klasifikácie (indikácia chirurgických shuntových operácií) je táto klasifikácia použiteľná a umožňuje aj v iných situáciách orientačné posúdenie a základné zatriedenie pacientov s cirhózou pečene. Pre reálnejšie a presnejšie posúdenie kvanta a kvality funkčného parenchýmu pečene v kratšom časovom úseku je výhodnejšie použiť presnejšie ohodnotenie pomocou funkčného pečeneového testu.

MEGX (ako ukazovateľ funkcie b.e.s) vyjadruje prítomnosť nielen kvantitatívnych, ale aj kvalitatívnych zmien na mikrozomálnej úrovni (v oblasti hladkého endoplazmatického retikula) (24). Za proteosyntetickú funkciu pečene a ďalšie pečevné funkcie — ako je známe — sú zodpovedné iné časti mikroštruktúry hepatocytu. V našej práci sme sledovali súbežne rozdielne funkcie hepatocytu, ktoré majú odlišnú lokalizáciu na úrovni mikroštruktúry hepatocytu a nemusia byť v rámci rôznych nozologických jednotiek a ich štádií postihnuté rovnakou mierou. Táto skutočnosť umožňuje vysvetliť aj prítomnosť určitých korelácií, stupeň tesnosti a významnosť niektorých korelácií medzi jednotlivými parametrami pri danom sledovanom ochorení. V našom sledovaní sme potvrdili prítomnosť stredne tesných, štatisticky významných korelácií MEGX s hodnotami albumínu, cholinesterázy, protrombínového času, bilirubínu, ako aj s Childovým—Pughovým skóre.

U pacientov s cirhózou pečene (najmä v pokročilejších štádiách) sa na korelácii medzi parametrom biotransformačnej funkcie pečene a medzi parametrami proteosyntetickej funkcie pečene zúčastňuje pravdepodobne najmä redukcia funkčnej hmoty hepatocytov (ktorá sa dotýka súčasne tak úrovne proteosyntézy, ako aj biotransformácie) (24). Je však známe, že hladina sérových bielkovín nezávisí len od ich syntézy, ale aj od schopnosti pečevných buniek uvoľňovať ich do krvnej plazmy, od ich distribúcie v tkanivových tekutinách a zmien ich katabolizmu pri hepatálnych ochoreniach. Treba však pripomenúť, že vplyv vlastného pečevného ochorenia na zmenu syntézy jednotlivých sérových bielkovín v hepatocytoch nie je rovnaký (22, 23, 24).

Tvorba MEGX závisí od aktivity niektorých izoenzymov cytochrómu P-450, ktoré katalyzujú oxidatívnu N-deetyláciu lidokaínu. U pacientov s cirhózou pečene sa zistil signifikantný pokles celkového hepatálneho cytochrómu P-450, aj v závislosti od závažnosti ochorenia (6, 28). Pri štúdiu s ľudskými mikrozómami pečene sa zistilo, že cytochróm P-450 III A4 je jedným z enzymov zúčastňujúcich sa na tvorbe MEGX (3). Lidokaín je látka so strednou až vysokou hepatálnou extrakciou, preto u normálnych subjektov by mohli rýchlosť tvorby MEGX ovplyvniť aj výrazné zmeny v prietoku krvi pečevou. Zistilo sa, že u pacientov s cirhózou pečene je tvorba MEGX znížená jednak na podklade dysfunkcie pečene, jednak na podklade portosystémového shuntingu (35). Vplyv intrahepatálnych a extrahepatálnych shuntov môže mať veľký význam pre krátkodobú prognózu u pacientov s pokročilou cirhózou pečene (35). Zistilo sa, že u pacientov s cirhózou pečene je dispozícia lidokaínu limitovaná predovšetkým „intrinsic“ klirensom, pričom je výrazne znížená extrakcia lidokaínu (19). Podiel portosystémového shuntingu a poškodenej metabolickej kapacity nemožno kvantifikovať a odlišiť (10). Na jednoznačné pochopenie podielu dysfunkcie pečene, resp. poruchy metabolickej kapacity a portosystémového shuntingu na tvorbe MEGX pri cirhóze pečene sú potrebné ešte ďalšie štúdie (43).

Prospektívne štúdie preukázali, že MEGX test má schopnosť prognostickej informácie funkcie graftu pri vyšetrení pečene donorov (7), ale možno ho použiť aj pre kandidátov na transplantáciu pečene v predtransplantačnom sledovaní (31). Okrem toho má výpovednú hodnotu aj v období po transplantácii pečene najmä z hľadiska komplikácií (primárna non funkcia transplantátu, reekcja a pod.) (8, 38).

Pri sledovaní hodnôt MEGX v skupine pacientov so *steatofibrózou pečene* sme zistili síce prítomnú, ale menej závažnú zmenu v porovnaní s pacientmi s cirhózou pečene. Podobne Oellerich a spol. (34) zistili významné zníženie koncentrácie MEGX pri vyšetrení donorov, ktorých orgány preukazovali steatotické zmeny, alebo balónovanie hepatocytov. Sledovanie eliminácie liečiv pri steatóze a steatofibróze pečene sa v literatúre vyskytuje pomerne ojedinele. Zistilo sa zníženie obsahu c-P-450, bez súčasne prítomných zmien v aktivite NADPH-c-P-450-reduktázy v biopických vzorkách u ľudí so steatózou pečene (6). V ďalšej práci sa uvádza nález mierne znížených, alebo aj normálnych koncentrácií c-P-450 pri steatóze pečene (37). V inej štúdiu autori zistili predĺžený polčas antipyrínu pri steatóze pečene (24). Pri použití aminopyrínu ako testovacej látky, pri ktorej je primárnym metabolickým krokom N-demetylácia, sa pri dychovom teste tiež prejavil u pacientov so steatózou pečene ľahký pokles v exkrécii  $^{14}\text{CO}_2$ , ale podstatne menej vyjadrený ako pri cirhóze a malígnom ochorení pečene (16). Aminopyrínový dychový test preukázal štatisticky významný rozdiel oproti kontrolnej skupine pri steatóze pečene (13). Pri vyšetrení pacientov s chronickou hepatitídou použitie aminopyrínového dychového testu umožnilo aj oddiferencovať pacientov s menej závažným poškodením pečevného parenchýmu od pacientov so závažnými multilobulárnymi nekrozami a prechodom do cirhózy (17). Funkčné pečevné testy, ako antipyrínový a aminopyrínový test, boli zhodnotené ako vhodné a senzitivne parametre pre sledovanie metabolickej funkcie pečene. Pri dynamickom sledovaní chronickej hepatitídy B tieto testy odzrkadľujú zmeny aktivity ochorenia, teda stavy relapsu a remisie (17).

Kvantitatívne posúdenie funkcie pečene je potrebné jednak pre sledovanie odpovede na farmakoterapiu, ako aj pre posúdenie progresie ochorenia a určenie optimálneho obdobia na transplantáciu pečene (29). Prognóza pacientov s ochorením pečene závisí jednak od reziduálnej metabolickej rezervy pečene, jednak od rýchlosti progresie ochorenia (4). Longitudinálne sledovanie MEGX počas 10 mesiacov preukázalo schopnosť predikcie vývoja ochorenia u pacientov s chronickým ochorením pečene a možno ho použiť aj ako prognostický test pečevnej funkcie (18). Môže teda slúžiť ako jednoduchý a rýchly funkčný pečevný test.

## Záver

Ukazovatele biotransformačnej funkcie pečene odrážajú aktuálnu funkčnú schopnosť pečene. Môžu sa dynamicky meniť aj podľa podmienok v celistvom organizme. Test MEGX sa v skupine pacientov s cirhózou pečene a steatofibrózou pečene ukázal ako dobrý ukazovateľ pre posúdenie funkčného stavu pečene. Odráža kvalitu aj kvantitu funkčnej hmoty parenchýmu, čo do určitej miery hovorí aj o prognóze ochorenia. Vyšetrenie MEGX je vhodné pre longitudinálne sledovanie zmien funkčnej hmoty pečene v priebehu chronickej pečevnej choroby. Opakované vyšetrenie MEGX — ako kvantitatívneho testu pečevnej funkcie — by mohlo byť racionálnym postupom pri definovaní rýchlosti progresie hepatálneho ochorenia, a tým prispieť k presnejšej predikcii prognózy. Jeho výhodou je možnosť rýchleho uskutočnenia a minimálna záťaž pre pacienta.

Uvedený ukazovateľ môžeme teda využiť pri posudzovaní aktuálnej funkčnej schopnosti pečene, ale aj na priebežné posudzovanie

vanie funkčnej kapacity orgánu a prognózy ďalšieho vývoja ochorenia s možnosťou včasného zavedenia náležitých aktuálnych terapeutických postupov.\*

## Literatúra

1. Arrighoni A., Gindro T., Aimo G., Cappello N., Meloni A., Benedetti P., Molino G.P., Verme G., Rizziero M.: Monoethylglycinexylidide test: a prognostic indicator of survival in cirrhosis. *Hepatology*, 20, 1994, č. 2, s. 383—387.
2. Balistreri W.F., A-Kader H.H., Setchell K.D.R., Gremse D., Ryskman F.C., Schroeder T.J.: New methods for assessing liver function in infants and children. *Ann. Clin. Lab. Sci.*, 22, 1992, č. 3, s. 162—174.
3. Bargetzi M.J., Aoyama T., Gonzales F.J., Meyer U.A.: Lidocaine metabolism in human liver microsomes by cytochrome P-450 III A4. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 46, 1989, s. 521—527.
4. Bircher J.: Quantitative assessment of deranged hepatic function: a missed opportunity? *Semin. Liver Dis.*, 3, 1983, č. 4, s. 275—284.
5. Branch R.A.: Drugs as indicators of hepatic function. *Hepatology*, 2, 1982, s. 97—105.
6. Brodie M.J., Boobis A.R., Bulpitt C.J., Davies D.S.: Influence of liver disease and environmental factors on hepatic monooxygenase activity in vitro. *Europ. J. Pharmacol.*, 20, 1981, s. 39—46.
7. Bruzzone P., Alfani D., Rossi M., Berloco P., Cortesini R.: Monoethylglycinexylidide clearance test: Its role as a part of brain-dead donors' evaluation for liver transplantation. *Transplant. Proc.*, 25, 1993, č. 6, s. 3112—3113.
8. Burdelski M., Oellerich M., Duwel J. et al.: Pre- and post-transplant assessment of liver function in paediatric liver transplantation. *Europ. J. Pediatr.*, 151, 1992, Suppl. 1, s. S39—S43.
9. Burdelski M., Schutz E., Nolte-Buchholtz S., Armstrong V.W., Oellerich M.: Prognostic value of the monoethylglycinexylidide test in pediatric liver transplant candidates. *Ther. Drug Monit.*, 18, 1996, č. 4, s. 378—382.
10. Colli A., Buccino G., Cocciolo M., Parravicini R., Scaltrini G.: Disposition of a flow limited drug (lidocaine) and metabolic capacity-limited drug (theophylline) in liver cirrhosis. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 44, 1988, č. 6, s. 642—649.
11. Forrest J.A.H., Finlayson N.D.C., Adjepon-Yamoah K.K., Prescott L.F.: Antipyrine, paracetamol, and lignocaine elimination in chronic liver disease. *Brit. Med. J.*, 1, 1977, s. 1384—1387.
12. Forte G., Rocco P., Costanzo A., Grimaldi E., Rossi R., Bottiglieri M.E., Biceglia O., Zampella G.: Monoethylglycinexylidide production as a measure in predicting hepatic histology. *Ital. J. Gastroenterol.*, 26, 1994, č. 4, s. 159—162.
13. Galizzi J., Long R.G., Billing B.H., Sherlock S.: Assessment of the <sup>14</sup>C Aminopyrine breath test in liver disease. *Gut*, 19, 1978, s. 40—45.
14. Gremse D.A., Kader H.H., Schroeder T.J., Balistreri W.F.: Assessment of lidocaine metabolite formation as a quantitative liver function test in children. *Hepatology*, 12, 1990, č. 3, s. 565—569.
15. Hartleb M. et al.: Usefulness of the evaluation of blood supply and mass of liver for predicting the rate of pharmacokinetics of lidocaine, propranolol and phenazone. *Pol. Arch. Med. Wewn.*, 81, 1989, č. 6, s. 321—329.
16. Hepner G.V., Vesell E.S., Lipton A., Harvey H.A., Wilkinson G.R., Schenker S.: Disposition of aminopyrine, antipyrine, diazepam and indocyanine green in patients with liver disease or on anticonvulsant drug therapy: diazepam breath test and correlations in drug elimination. *J. Lab. Clin. Med.*, 90, 1977, č. 3, s. 440—456.
17. Hoyumpa A. M., Schenker S.: Major drug interactions: Effect of liver diseases, alcohol and malnutrition. *Ann. Rev. Med.*, 33, 1982, s. 113—149.
18. Huang Y.S., Lee S.D., Deng J.F. et al.: Measuring lidocaine metabolite — monoethylglycinexylidide as a quantitative index of hepatic function in adults with chronic hepatitis and cirrhosis. *J. Hepatol.*, 19, 1993, č. 1, s. 140—147.
19. Huet P.M., Villeneuve J.P.: Determinants of drug disposition in patients with cirrhosis. *Hepatology*, 3, 1983, s. 913—918.
20. Imaoka S., Enomoto K., Oda Y. et al.: Lidocaine metabolism by human cytochrome P-450s purified from hepatic microsomes: Comparison of those with rat hepatic cytochrome P-450s. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 255, 1990, č. 3, s. 1385—1391.
21. Klinker H., Joeres R., Bomhard M., Keller F., Dorer J., Zilly W., Richter E.: Lidocaine elimination und MEGX-Bildung nach oraler Lidocainbelastung. Ein praktikabler Test zur Abschätzung der quantitativen Leberfunktion. *Z. Gastroenterol.*, 31, 1993, Suppl. 2, s. 52—55.
22. Kupčová V., Turecký L., Brixová E.: Eliminačná kapacita pre galaktózu a proteosyntetická funkcia pečene pri chronických hepatopatiách. *Bratisl. lek. Listy*, 95, 1994, s. 395—401.
23. Kupčová V., Turecký L., Brixová E.: Drug elimination, Galactose elimination capacity and proteosynthetic function of liver in chronic liver diseases. *Liver and drugs '94. Progr. Hepato-Pharmacol.*, 1, 1995, s. 278—296.
24. Kupčová V., Turecký L., Szántová M., Volmut J.: Long-term assessment of liver biotransformation function and its relation to protein metabolism in liver cirrhosis with portal hypertension. S. 129—133. In: Monduzzi (Ed.): 2nd World Congress International Hepato Pancreato Biliary Association, Bologna, Italy, June 2—6, 1996, I. Liver. Bologna, International Proceedings Division 1996, 507 s.
25. Kupčová V., Szántová M., Turecký L., Schmidtová K.: Lidocaine metabolism as an index of liver function. S. 6—7. In: Abstracts of 27th May days of hepatology — Congress of Slovak Society of Hepatology with International Participation, Bratislava 1997, 23 s.
26. Kupčová V., Turecký L., Szántová M., Schmidtová K.: Clinical aspects of liver cirrhosis — evaluation of liver function by measuring the lidocaine metabolite formation (MEGX). *J. Hepatol.*, 28, 1998, Suppl. 1, s. 170.
27. Kupčová V., Turecký L., Szántová M., Schmidtová K.: Evaluation of liver function by measuring the lidocaine metabolite formation in patients with liver diseases. *Hepato-Gastroenterol.*, 45, 1988, Suppl. 2, s. 329.
28. Larrey K., Branch R.A.: Clearance by the liver. Current concepts in understanding the hepatic disposition of drugs. *Semin. Liver Dis.*, 3, 1983, s. 285—297.
29. Levis F.W., Rector Jr. W.G.: Caffeine clearance in cirrhosis. The value of simplified determinations of liver metabolic capacity. *J. Hepatol.*, 14, 1991, s. 157—162.

\* Autori ďakujú M. Voznickej za technickú spoluprácu.  
Autori ďakujú firme EGIS SLOVAKIA, s.r.o., za poskytnutie lidokaínu pre výskum spojený s touto prácou.

- 30. Lindskov J.:** The quantitative liver function as a measured by the galactose elimination capacity. I. Diagnostic value and relations to clinical, biochemical and histological findings in patients with steatosis and patients with cirrhosis. *Acta Med. Scand.*, 212, 1982, s. 295–302.
- 31. Luketic V.A., Shiffman M.L., Fisher R.A., Sanyal A.J., Purdum III P.P., Posner M.P.:** Hepatic lidocaine metabolism is useful in the selection of patients in need of liver transplantation. *Transplant. Proc.*, 25, 1993, č. 1, s. 1072–1074.
- 32. Oda Y., Imaoka S., Nakahira Y., Asada A., Fujimori M., Fujita S., Funae Y.:** Metabolism of lidocaine by purified rat liver microsomal cytochrome P-450 isoenzymes. *Biochem. Pharmacol.*, 38, 1989, č. 24, s. 4439–4444.
- 33. Oellerich M., Raude E., Burdelski M. et al.:** Monoethylglycinexylidide formation kinetics: A novel approach to assessment of liver function. *J. Clin. Chem. Biochem.*, 25, 1987a, č. 12, s. 845–853.
- 34. Oellerich M. et al.:** Monoethylglycinexylidide formation kinetics: A novel approach to assessment of liver function. *J. Clin. Chem. Biochem.*, 25, 1987b, č. 12, s. 845–853.
- 35. Oellerich M., Burdelski M., Lautz H.U., Schulz M., Schmidt F.W., Herrmann H.:** Lidocaine metabolite formation as a measure of liver function in patients with cirrhosis. *Ther. Drug Monit.*, 12, 1990, č. 3, s. 219–226.
- 36. Oellerich M., Burdelski M., Lautz H.U., Binder L., Pichlmayr R.:** Predictors of one-year pretransplant survival in patients with cirrhosis. *Hepatology*, 14, 1991, č. 6, s. 1029–1034.
- 37. Pelkonen O., Sotaniemi E., Tokola O., Ahokas J.T.:** Correlations between cytochrome P-450 and oxidative metabolism of benzo/a/pyrene and 7-ethoxycoumarin in human liver in vitro and antipyrine elimination. *Drug Metab. Dispos.*, 8, 1980, č. 4, s. 218–222.
- 38. Potter J.M. et al.:** Use of monoethylglycinexylidide as a liver function test in the liver transplant recipient. *Transplantation*, 56, 1993, č. 6, s. 1385–1388.
- 39. Potter J.M., Wright M., Lynch L.V., Strong R.W., Henderson A., Balderson G.:** Lidocaine metabolism and liver function testing in primary graft failure following orthotopic liver transplantation. *Med. J. Austral.*, 158, 1993, s. 125–126.
- 40. Pugh R.N.H., Murray-Lyon I.M., Dawson J.L., Pietroni M.C., Williams R.:** Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Brit. J. Surg.*, 60, 1973, s. 646–649.
- 41. Shiffman M.L., Luketic V.A., Sanyal A.J., Duckworth P.F., Purdum P.P., Contos M.J., Mills A.S., Edinboro L.E., Poklis A.:** Hepatic lidocaine metabolism and liver histology in patients with chronic hepatitis and cirrhosis. *Hepatology*, 19, 1994, č. 4, s. 933–940.
- 42. Shiffman M.L., Luketic V.A., Sanyal A.J., Thompson E.B.:** Use of hepatic lidocaine metabolism to monitor patients with chronic liver disease. *Ther. Drug Monit.*, 18, 1996, č. 4, s. 372–377.
- 43. Shinella M., Guglielmi A., Veraldi G.F., Boni M., Frameglia M., Caputo M.:** Evaluation of the liver function of cirrhotic patients based on the formation of monoethylglycine xylidide (MEGX) from lidocaine. *Europ. J. Clin. Chem. Biochem.*, 31, 1993, č. 9, s. 553–557.
- 44. Thomson P.D., Melmon K.L., Richardson J.A. et al.:** Lidocaine pharmacokinetics in advanced heart failure, liver disease and renal failure in humans. *Ann. Intern. Med.*, 78, 1973, s. 499–508.
- 45. Tygstrup N.:** Assessment of liver function: Principle and practice. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 5, 1990, s. 468–482.
- 46. Van-Thiel D.H., Hassanein T.:** Assessment of liver function: the current situation. *J. Okla. State Med. Ass.*, 88, 1995, č. 1, s. 11–16.
- 47. Walsch R.M., Tanaka J., Malchesky P.S., Sato N., Nakayama S., Vogt D.P., Broughan T.A., Hermann R.E., Castellani W.J.:** Monoethylglycinexylidide formation as an independent measure of warm hepatic ischemia and reperfusion injury. *J. Surg. Res.*, 59, 1995, č. 3, s. 361–365.

Do redakcie došlo 15.8.1998.