

TRENDY V HEPATOLOGII

ROČNÍK 4

ČÍSLO 1/2012

TIRÁŽ

4. ročník, číslo 1/2012
REGISTRÁCIA MK SR
pod číslom EV3591/09
ISSN: 1337-9836
Skratka časopisu: Trendy Hepatol

Šéfredaktor:

doc. MUDr. Peter Jarčuška, PhD.

Redakčná rada:

prof. MUDr. Viera Kupčová, CSc.,
zástupca šéfredaktora

prof. MUDr. Ivan Schréter, CSc.
prof. MUDr. Štefan Hrušovský, CSc., Dr.SVS.
prof. MUDr. Jozef Holomáň, CSc.
MUDr. Ľubomír Skladaný, PhD.
MUDr. Marian Oltman, PhD.
doc. MUDr. Pavol Kristian, PhD.

Vydavateľ:

PHARMEDCONS, s.r.o.
P.O.BOX 58
840 00 BRATISLAVA
e-mail: pharmedcons@pharmedcons.sk

Redaktorka:

MUDr. Adriana Obšitníková, CSc.

Tlačiareň:

Bittner print s.r.o.
Ivanská cesta 2C
821 04 Bratislava
tel.: +421 (02) 5810 37-00
fax: +421 (02) 5810 37-37
www.bittner-print.com

Vychádza 4x ročne, 250 kusov
e-verzia: na www.hepatologia.sk

Časopis vychádza
za podpory:



Vydané: 16.1.2012

Všetky články sú dvojnásobne recenzované.
Vydavateľ nezodpovedá za údaje a názory
publikované v jednotlivých článkoch.

OBSAH

PORTÁLNA HYPERTENZIA

EDITORIÁL: Portálna hypertenzia 3
MUDr. Ľubomír Skladaný, PhD.

História portálnej hypertenzie 4
MUDr. Marián Kaščák, PhD.

Cirhóza pečene
Medicínske, sociálne a ekonomické bremeno spoločnosti 10
prof. MUDr. Jozef Holomáň, CSc.,
PharmDr. Ľubica Slobodová

Frekventná maloobjemová drenáž ascitu (FMODA) 14
MUDr. Svetlana Adamcová-Selčanová,
MUDr. Ľubomír Skladaný, PhD., MUDr. Jozef Baláž,
MUDr. Igor Slobodník, MUDr. Jana Badíňková,
MUDr. Stanislav Čarský, PhD., MUDr. Július Janek,
MUDr. Radoslav Kminiak, MUDr. Juraj Švác, PhD.

Spontánna bakteriálna peritonitída u pacientov hospitalizovaných pre ascites 2. a 3. stupňa v koncovej nemocnici 21
MUDr. Zuzana Peťková,
MUDr. Ľubomír Skladaný, PhD.,
MUDr. Svetlana Adamcová-Selčanová,
RNDr. Soňa Olvecká, MUDr. Jozef Baláž,
MUDr. Jana Badíňková, MUDr. Michal Brunčák,
MUDr. Anna Purgelová

Hepatorenálny syndróm - prehľad literatúry a vlastné výsledky 26
Doc. MUDr. Peter Jarčuška, PhD.,
MUDr. Martin Janičko, MUDr. Sylvia Dražilová,
MUDr. Eduard Veseliny, PhD.

Surveillance hepatocelulárneho karcinómu u pacientov z rizikovej kohorty 36
MUDr. Jana Badíňková,
MUDr. Ľubomír Skladaný, PhD.,
MUDr. Svetlana Adamcová-Selčanová,
MUDr. Jozef Baláž, MUDr. Zuzana Peťková,
MUDr. Michal Brunčák

Listy vydavateľovi 41
MUDr. Ľubomír Skladaný, PhD.

EDITORIÁL

PORTÁLNA HYPERTENZIA

Téma portálna hypertenzia, živená energiou z incidencie, spôsobu umárania obetí, ich nevyšokého veku a z ceny, ktorú zaplatí celá spoločnosť, je na Slovensku podrobovaná postupnej analýze, ktorá má dve hlavné podoby. Prvou sú prehľadné referáty na už aj monotematických konferenciách a v odbornej tlači, druhou originálne práce. V tomto duchu sa nesie aj aktuálne vydanie *Trendov*. Prístup k téme sa volil s cieľom najprv aktualizovať náhľady na prístupy k známym syndrómom, napríklad na cirhotický ascites. V niektorom z nasledujúcich vydaní *Trendov* sa plánuje predstavenie nových syndrémov a diagnostických a liečebných modalít napr. tých, ktoré sa ukrývajú pod akronymami ACLF, HVPG, TIPS, ECLSD a pod.

Miera záujmu o toto nové odborné periodikum naznačuje, že sa naplnili predpoklady o potrebe a aj zámyery jeho osnovatelov: *Trendy v hepatológii* sa bezpochyby stali živou platformou. Dovoľujeme si preto vyzvať cteného čitateľa *Trendov*, aby zvažil svojím dielom prispieť k ich vývoju. Spomedzi metód sa v súvislosti s aktuálnym vydaním ponúka napr. reflexia na uverejnené príspevky formou **Listu vydavateľovi**. Veľkou pomocou pre periodikum, no aj pre tvorbu a aplikáciu liečebných stratégií a siete starostlivosti o pacientov s portálnou hypertenziou, by bolo odhalenie vlastných skúseností z viacerých regiónov. Na ostatnom zasadnutí Redakčnej rady *Trendov* sa prijal návrh na rozšírenie spektra databáz, v ktorých figurujú – mohol by to byť ďalší impulz pre autorov, zvažujúcich zverejnenie originálnych príspevkov.

Medzi čitateľmi si dovoľujeme obzvlášť pozdraviť hepatológii po všetkých stránkach najbližších – **gastroenterológov**. Tvorba tohto vydania prebiehala s cieľom dostať im ho do rúk na najvýznamnejšom podujatí, Gastrofóre; snáď sa na nej predvianočný duch podpísal len v dobrom.

Medzi čoraz častejšie kľúčové udalosti na ceste pacienta s portálnou hypertenziou sa zaraďuje hepatocelulárny karcinóm; okrem toho, že sa v tomto čísle *Trendov* uverejňuje analýza jednej kohorty, s radosťou sa ohlasuje aj konanie Tretieho **Štiavnického Sympózia** o portálnej hypertenzii s témou hepatocelulárny karcinóm. Bude prebiehať formou workshopu v dňoch 15. – 16. júna 2012. Výzva na aktívnu účasť je vzhľadom na potrebu zistenia *status quo* na Slovensku nájstojčivá. Ako sa v posledných rokoch stalo zvykom, na Sympóziu bude bezprostredne nadväzovať ďalší ročník **Letnej školy hepatológie**, na ktorú sú dvere otvorené širokému spektru záujemcov, nie iba z radov hepatológov.

Na záver si dovoľujeme poďakovať sa všetkým, ktorí sa podieľali na tvorbe tohto, aj predchádzajúcich vydaní *Trendov* za to, že prekonalí tak seba, ako aj tlak z apatie doby a ponúk slovutnejších periodík.

Čitateľom želáme v roku 2012 pokoj.

Za Redakčnú radu

MUDr. Ľubomír Skladaný, PhD.

HISTÓRIA PORTÁLNEJ HYPERTENZIE

Marián Kaščák

Fakulta zdravotníctva TnUAD, Trenčín

Súhrn

Portálna hypertenzia (PH) predstavuje syndróm, ktorý znamená zvýšenie odporu a tlaku v portálnom riečisku medzi v. portae per se a pravou predsieňou. To vedie k rozvoju portosystémových kolaterál s rizikom žilového a kapilárneho krvácania do gastrointestinálneho traktu a k poruchám funkcie čriev a sleziny. Dochádza k poruchám regulácie splanchnického riečiska, ako aj systémového obehu, čo môže viesť k funkčnému poškodeniu srdca, pľúc a obličiek. Poruchy regulácie objemov, iónov, acidobázickej rovnováhy, môžu vyústiť do vzniku ascitu či hydrotoraxu. K poškodeniu dochádza aj v imunitnom systéme a v činnosti mozgu. PH je spojená s najzávažnejšími komplikáciami cirhózy pečene, medzi ktoré patrí ascites, hepatálna encefalopatia a krvácanie z varixov pažeráka a žalúdka. V ostatných desaťročiach bol dosiahnutý veľký pokrok v diagnostike a liečbe PH. Napr. v mnohých učebniciach hepatológie pred 60 rokmi sa punkcia ascitu pri cirhóze považovala za kontraindikovanú, v súčasnosti sa vykonávajú veľkoobjemové, až totálne paracentézy. Napriek progresu je ešte stále 6-týždňová mortalita pri varikóznom krvácaní 10-20%. Stále je veľa otázok a problémov spojených s PH nevyriešených a to inšpiruje klinických a teoretických odborníkov v hepatológii k stretnutiam vedúcim ku konsenzu v danej problematike. Či už to bol prvý oficiálny vedecko-odborný dokument o morfolologickej diagnostike, známy ako Havanská klasifikácia cirhóz pečene, ktorú v r. 1956 vypracovala S. Sherlocková s medzinárodnou skupinou hepatológov, či rokovania v Modene (1968), Cancune a Los Angeles (1994), ktoré prinášali inovácie.

Priamo na problematiku PH zamerané konsenzuálne stretnutia boli prvýkrát zorganizované Andrew Burroughsom v holandskom Groningene v r. 1986. Pre nesporný úspech nasledovalo stretnutie v Baveno v r. 1990 (ako Baveno I.), v Miláne v r. 1992, v Baveno v r. 1995 (Baveno II.), v Restone (USA) v r. 1996, v Baveno v r. 2000 (Baveno III.), v Baveno v r. 2005 (Baveno IV.), v roku 2007 v Atlante a v máji 2010 v Baveno, ako Baveno V. Revidované odporúčania z tohto workshopu publikoval R. de Franchis v Journal of Hepatology, 2010, doi:10.1016/j.jhep.2010.06.004. Pre praktických hepatológov a gastroenterológov sú tieto stretnutia cenné tým, že priniesli štandardy prevencie, sledovania a liečby pacientov s PH a odporúčania najnovších, či najvhodnejších postupov.

Názov portálna hypertenzia pochádza od A. Gilberta z roku 1906. Portálny vénový systém prvý popísal otec anatómie, Herophilus z Chalcedónie (335–280 pred Kr.). Znova a precízne portálny systém popísal Leonardo da Vinci, okolo r. 1500. Prvú monografiu, Anatomia hepatis, napísal F. Glisson v r. 1654. Prvá slovenská monografia od Š. Hrušovského vyšla v r. 2004 pod názvom Praktická hepatológia.

V článku sa venujeme aj historickým pohľadom na patofyziológiu, diagnostiku a liečbu PH, ďalej na varixy, TIPS, ascites, chirurgickú liečbu PH, spontánnu baktériovú peritonitídu, encefalopatiu, hepatorenálny a hepatopulmonálny syndróm a na hyponatrémiu.

Kľúčové slová

Portálna hypertenzia - história - ezofágové varixy - TIPS - ascites - spontánnu baktériovú peritonitída - encefalopatia - hepatorenálny syndróm - hepatopulmonálny syndróm - hyponatémia

HISTORY OF PORTAL HYPERTENSION

Marián Kaščák

Faculty of Health Service, Alexander Dubcek University of Trencin

Abstract

Portal hypertension (PH) represents a syndrome of increasing resistance and pressure in the portal vein, its tributaries, between v. portae per se and the right atrium. It results in developing

portosystematic collateral vessels with a risk of bleeding of veins and capillary into gastrointestinal tract and it results into disorders of intestines and spleen. It leads to failure to control regulation in splanchnic veins and systemic circulation so heart, lungs and kidneys may be damaged. Disorders in regulating volumes, ions, acid basic balance may lead to ascites or/and hydrothorax. Also immune system may be damaged and within the brain activity the portal hypertension is affiliated with the most severe complications like liver cirrhosis with ascites, hepatal encephalopathy and bleeding from gastroesophageal varices. The evaluation of diagnostic tools and the design and conduct of good clinical trials for the treatment of portal hypertension have always been difficult. We can illustrate this case with the fact that old course books on hepatothology in which *punction* of ascites in cirrhosis was considered contraindicated 60 years ago. At present large volume or total paracentesis is carried out. Variceal bleeding is a medical emergency associated with a mortality that, in spite of recent achievements, is still in the order of 20% at 6 weeks. Although so much progress has been made in diagnosing and treating PH in last decades, there have still been a lot of PH cases unsettled and they motivate clinicians and theory-related specialists in hepatology to hold regular meetings aimed at reaching consensus related to portal hypertension and variceal bleeding and at producing guidelines for the management of patients and for the conduct of trials in this field. Looking back into the history there are some outstanding documents finalized and conferences held in this field, for example the first official scientific document on morphological diagnosis known as Havana classification of liver cirrhosis developed by S. Sherlock and an international group of hepatologists in 1956, or Modena meeting in 1968, Cancun and Los Angeles meetings (1994) which have brought some innovation. For the first time consensus meetings on PH issues were held by Andrew Burroughs in Groningen, Netherlands in 1986; to continue the work of previous meetings and due to their success, they were followed by conferences in Baveno (I), in Milan in 1992, in Baveno (II) in 1995, in Reston (USA) in 1996, in Baveno (III) in 2000, Baveno (IV) in 2005, in Atlanta in 2007 and in Baveno (V) in May 2010. Revised recommendations from this workshop were published by R. de Franchis in the Journal of Hepatology in 2010, doi:10.1016/j.jhep.2010.06.004. Practising hepatologists and gastroenterologists view these meetings and conferences as useful as they have brought methodology and treatments for PH patients and recommendations for latest and the most appropriate methodology of diagnosis. The title portal hypertension was defined by A. Gilbert in 1906. The portal vein system was firstly described by father of anatomy Herophilus of Chalcedon (335-280 B.C.) and then again around the year 1500 it was described by Leonardo da Vinci. The first monograph "Anatomia hepatis" was written by F. Glisson in 1654. The first Slovak monograph "Practical Hepatology" was published by S. Hrusovsky in 2004.

The paper deals also with historical view of pathophysiology, diagnosis and PH treatment, varices, TIPS, ascites, PH surgery, spontaneous bacterial peritonitis, encephalopathy, hepatorenal syndrome, hepatopulmonary syndrome and hyponatremia.

Key words

Portal hypertension - history - varices oesophageales - TIPS - ascites - spontaneous bacterial peritonitis - encephalopathy - hepatorenal syndrome - hyponatremia

Úvod

Prvý popísal portálny vénový systém Herophilus z Chalcedónie (335 – 280 pred Kr.), ktorý je aj považovaný za otca anatómie. Všetky jeho poznatky boli založené na pitevných nálezoch. Tertulián o ňom napísal, že urobil viac ako 600 vivisekcií na väznoch odsúdených na smrť. Aj keď sa všetky Herophilove diela stratili, vieme o nich vďaka citáciám od Galéna. Tak vieme, že Herophilus odlíšil artérie od vén, zistil, že v cievach nie je vzduch, ale krv. Dal aj názov dvanástniku (duo denum), ktorý používame dodnes (7,15). Znova a veľmi precízne popísal portálny vénový systém Leonardo Da Vinci

(1452 – 1519) a opäť na základe pitevných nálezov, teda zhruba 1800 rokov po Herophilovi. Prvú monografiu, venovanú pečeni, pod názvom *Anatomia hepatis* publikoval v roku 1654 Francis Glisson (1597 – 1677), profesor anatómie v Cambridgei a praktický lekár v Londýne. V nej sú uvedené okrem iného aj pojmy ako iritabilita, stimuly....F. Glisson v nej cituje aj Žalm o pečeni slávneho dánskeho anatóma Thomasa Bartholina (7).

Na Slovensku vyšla prvá ucelená monografia o pečeni pod názvom *Praktická hepatológia* od Štefana Hrušovského v roku 2004 (9). Ďalšia monografia, nazvaná *Choroby pečene*, vyšla v roku

2009. Zostavili ju Ivan Bunganič, Miroslav Fedurco s kolektívom ďalších 13 autorov (4).

Názov *portálna hypertenzia* pochádza od A. Gilberta z roku 1906 (14). Významné pre vyšetovanie portálnej hypertenzie (PH) boli 30. roky XX. storočia, kedy začalo meranie portálneho tlaku. V 40. rokoch minulého storočia bola vykonaná prvá katetrizácia v. hepatica a v 70. rokoch bol zavedený vklínový katéter s možnosťou výpočtu tlakového gradientu (7,15). Uvedené roky priniesli aj veľa poznatkov do kliniky PH a tak sa zistilo, že 80% prípadov PH je sinusoidovej, spôsobenej najmä cirhózou pečene. Ak však nebola prítomná hepatálna cirhóza a bola postihnutá v. portae, v klinickom obraze dominovali varixy pažeráka a splenomegalia. Ak bola postihnutá v. hepatica, v klinickom obraze dominovala hepatomegalia a ascites (17). V patofyziológii PH zohral u nás kľúčovú rolu Teofil Rudolf Niederland (1915 – 2003), okrem iného aj sledovaním významu dynamiky hladiny amoniaku v krvi pri prolongovanej hyperamoniakémii. Dokázal, že svalová hmota je významným kompenzačným metabolickým faktorom (11). Nežiaducimi účinkami diuretík pri hepatálnych chorobách sa zaoberala Viera Dzúriková (1928) (11). Klinické a experimentálne práce, zamerané na regeneráciu a na hladiny ľudského hepatálneho rastového faktora vo včasných štádiách po ortotopickej transplantácii pečene, publikoval Štefan Hrušovský so spolupracovníkmi z Fakulty medicíny a farmácie v Besancone v roku 1994 (9). Vrodeným pretrombotickým stavom ako príčinám trombózy v portálnom riečisku sa v roku 2000 venovali Mária Rajková, Viera Kupčová a Mária Szantová (21).

Diagnostika

Skúsenosti zo sledovania SAAG (serum-ascites albumin concentration gradient), predniesol Marián Kaščák v roku 1994. Mária Szantová, Eva Goncalvesová a Viera Kupčová v rokoch 1996 – 2000 publikovali možnosti diagnostiky portálnej trombózy, dynamickej scintigrafie v detekcii PH a dopplerovskej diagnostiky a možnosti liečby PH (21). Najväčší prínos do diagnostiky PH znamená meranie HVPG (hepatic venous pressure gradient), čiže vklínový – voľný tlakový gradient vo v. hepatica. O jeho zavedenie sa u nás zaslúžil Lubomír Skladaný v januári 2006. L. Skladaný s kolektívom začali v júni 2007 sledovať zmeny HVPG po podaní trimepranolu a v októbri 2007 po podaní karvedilolu (19,20).

Liečba

V medikamentóznej liečbe PH bol významný rok 1980, kedy D. Lebrech začal podávať beta-blokátory a rok 1985, kedy Lenz vo Viedni použil v liečbe hepatorenálneho syndrómu terlipresín (16). V chirurgickej liečbe PH významnú úlohu, ale nedocenenú, zohral mladý ruský vojenský akademický chirurg, Nikolaj Eck (1849 – 1908), ktorý v St. Peterburgu vykonával experimentálnu portálnu hypertenziu zhruba u 60 psov a ako 26-ročný v roku 1875 založil prvú portokaválnu spojku pre portálnu hypertenziu. Nenašiel však pochopenie u svojich veliteľov, bol odvelený k armáde a svoje experimenty musel zanechať. Zostala však po ňom *Eckova fistula* ako prvá vaskulárna anastomóza. Tá vlastne znamená začiatok chirurgickej liečby PH. Eckovu fistulu využil pre svoje experimentálne práce aj nositeľ Nobelovej ceny I. P. Pavlov. Prvú portokaválnu anastomózu vykonal E. Vidal v r. 1903 (12). Portosystémové skraty, najmä distálnu splenorenálnu spojku, u nás urobil Milan Kratochvíl na Klinike detskej chirurgie v Bratislave v r. 1963, nasledovali Jaroslav Váňa v Martine v r. 1964 a Ján Černý v Žiline v r. 1969. Na ostatných chirurgických pracoviskách sa začali robiť po roku 1970. V tom roku bola vykonaná aj prvá lymfóvénová spojka medzi ductus thoracicus a v. jugularis (13). Peritoneo - vénové shunt, ako spojku peritonea s v. cava inferior, zaviedol H. H. Le Veen v roku 1974. Koncom 80. rokov minulého storočia niekoľko Le Veenových shuntov zaviedol Ján Černý. Začiatkom 90. rokov minulého storočia zaviedol aj niekoľko československých Faktor-Bobekových shuntov. Systematicky začal implantovať shunt Filip Danningier v Bratislave od 10. 3. 1999. Dosiaľ ich na jeho pracovisku implantovali 130 v spolupráci so Š. Hrušovským, H. Molnárovou, J. Štenclom, M. Petrašovičom a H. Narwanom. Autori používajú Denverský shunt, ktorého prednosťou je možnosť kontroly jeho priechodnosti pomocou stláčania komôrky implantovanej v podkoží (6). Problematikou azygoportálnej dekonexie sa u nás zaoberali J. Olejník, M. Viacian a P. Mráz (1999). Vrcholom liečby PH je jednoznačne transplantácia pečene. Prvú, aj keď neúspešnú, urobil Thomas Starzl v Pittsburgu v roku 1963 a ten istý autor aj prvú úspešnú v tom istom meste v roku 1967. Prvú transplantáciu pečene na Slovensku urobil Ludovít Laca v Rooseveltovej nemocnici v Banskej Bystrici 2. 5. 1997 (11). Pacientka po transplantácii žila 17 dní a zomrela na aspergilovú sepsu. Druhú transplantáciu pečene urobil Peter Labaš na I. chirurgickej klinike FN v Bratislave 15. 5.

1997. Pacient zomrel niekoľko hodín po výkone na hemoragický šok (10). Súvislý program transplantácií pečene prebieha na dvoch pracoviskách od roku 2008: v Rooseveltovej nemocnici začal 26. mája a v Dérerovej nemocnici 23. novembra.

Transplantáciám pečene u detí sa venuje od roku 1997 Filip Danninger v spolupráci najmä s nemeckými klinikami. Načasovaniu a chirurgii transplantácií pečene sa okrem F. Danningera venovali aj Š. Hrušovský a Marta Kováčová. Hodnoteniu prvých troch úspešných transplantácií pečene v Dérerovej nemocnici v Bratislave sa v r. 2001 venovali Š. Hrušovský, L. Laca, F. Danninger a M. Májek (10). Transjugulárnu portosystémovú spojku (TIPS) prvý vykonal R. F. Colapinto v Kanade v roku 1982. V Československu ju prvý urobil A. Krajina v Hradci Králové v roku 1992 (7,15) a na Slovensku L. Skladaný a S. Okapec v Banskej Bystrici urobili prvú TIPS 4. 7. 2001.

Varixy

Prvý tampónoval varixy pažeráka K. Westphal v r. 1930. R. W. Sengstaken a A. H. Blakemore zaviedli po nich nazvanú Blakemore-Sengstakenovu sondu v r. 1950. Lintonova-Nachlasova sonda na tamponádu varixov vo funde žalúdka sa u nás neujala. Sklerotizáciu varixov zaviedli P. Hunt, G. W. Johnston a H. W. Rodgers v roku 1969 a tí istí autori zaviedli aj ligáciu varixov v r. 1980. Použitie lepidiel zaviedol N. Soehendra v roku 1986 (16). U nás urobil prvú sklerotizáciu varixov Tomáš Hildebrand (1937 – 2008) na I. internej klinike v Košiciach v apríli 1983. Systematicky sa tejto liečbe venoval Marián Bátorvský na III. internej klinike v Bratislave (11). Elastickú ligáciu pri sekundárnej prevencii krvácania z pažerákových varixov zaviedol Š. Hrušovský na internej klinike SZU v Bratislave v roku 1999. Endoskopickú liečbu varixov žalúdka aplikáciou cyanoakrylátu u nás prvýkrát urobil Branislav Kunčák v NsP Nové Zámky v roku 2008. Svetový primát v liečbe krvácajúcich varixov pažeráka pomocou stentu má Ján Daniš (1952 – 2010), rodák z Lučenca, ktorý zaviedol mladému mužovi s krvácajúcimi varixami kórejský stent v Linzi v roku 2002 s výborným efektom a tento stent sa potom po niektorých úpravách začal používať na celom svete už ako Danišov stent. U nás prvýkrát použili Danišov stent Ludovít Chalányi a Sylvia Dražilová v NsP Poprad 7. 4. 2008. Štandardným diagnostickým a liečebným postupom krvácania pri portálnej hypertenzii, ako aj pri-

márnej a sekundárnej prevencii sa venovali od r. 2003 postupne L. Skladaný, P. Jarčuška, Š. Hrušovský, M. Oltman, S. Okapec, M. Szántová, Z. Petrakovičová (19,20). Ďalšie prejavy PH, ako sú portálna hypertenzívna gastropatia, enteropatia, kolopatia a GAVE syndróm (Gastric Antral Venectasia), nemajú špecifickú liečbu, vyžadujú si preto komplexnú liečbu PH (14).

Ascites

Názory na vznik ascitu zaznamenali veľa zmien. Pozoruhodné sú tri. Hypotézu zvýšeného prietoku (overflow), zaviedol F. L. Liebermann v roku 1970 a rozvinul D. R. Kostreva v r. 1980. Hypovolemickú teóriu (underfilling) vypracoval I. Witte v r. 1980. V súčasnosti najviac uznávanú hypotézu periférnej artériolovej dilatácie zaviedol v roku 1988 R. W. Schrier a zdokonalil ju V. Arroyo v r. 1992 (16,17). Punkcie ascitu sa vykonávali už aj pred 2 500 rokmi, robil ich napr. aj Hippokrates. Za jedného z najznámejších pacientov takto liečených patrila Ludwig van Beethoven, ktorému robili punkciu v roku jeho smrti, 1827. Na našom území máme záznamy o vykonávaní punkcií ascitu z chirurgického oddelenia Krajinskej nemocnice v Bratislave z roku 1867 (13). Veľkoobjemovú paracentézu zaviedla Barcelónska skupina v roku 1985. Na XIII. Medzinárodnom gastroenterologickom kongrese v Ríme v r. 1988 definoval refraktérny ascites Vicente Arroyo. U nás urobil totálnu paracentézu -19 litrov, M. Kaščák v NsP Trenčín v r. 1999. Dosiaľ najväčšie množstvo odstránenej ascitickej tekutiny pri jednej paracentéze bolo 41 litrov. Reinfúziu ascitu po jeho koncentrácii spontánnou filtráciou, reverznou kaskádovou filtráciou a suchou ultrafiltráciou dialyzačným monitorom v liečbe refraktérneho ascitu používal L. Skladaný v B. Bystrici.

Spontánna bakteriová peritonitída (SBP)

Vyskytuje sa asi u 27% cirhotikov s ascitom. Prvý na ňu upozornil H. O. Conn v r. 1964 (17). O skúsenostiach s liečbou SBP cefotaximom u nás referoval M. Kaščák v r. 1997 a od toho istého roku sa jej intenzívne venoval P. Jarčuška v Košiciach.

Encefalopatia

Komplexnej liečbe chronickej hepatálnej encefalopatie, doplnenej probiotikom, sa venovali v r. 2004 Milan Boča z I. internej kliniky v Bratislave spolu s M. Vyskočilom, M. Mikuleckým, L. Ebringerom, E. Kolibášom, H. Kratochvíľovou a D. Buzgovou (3).

Hepatorenálny syndróm (HRS)

HRS možno považovať za terminálny prejav PH. Na vazokonstrikciu v kôre obličiek upozornil Schroder v r. 1967 a na zníženú tvorbu prostaglandínov Epstein v r. 1970. Definíciu a diagnostické kritériá podal L. E. Earley na konsenzuálnej konferencii v Sassari v r. 1978. Splanchnické vazokonstriktory v liečbe HRS prvý použil Lenz v r. 1985 (8). Komplexnej liečbe sa od r. 1998 venovali M. Guevara, P. Gines, G. Fernandez. Od roku 1999 sa u nás komplexnej starostlivosti o pacientov s HRS venovali P. Jarčuška, T. Hildebrand, M. Zakuciová a E. Veseliny.

Hepatopulmonálny syndróm (HPS)

Tento syndróm predstavuje funkčné zmeny, podobne ako je to aj pri HRS. Dýchacie problémy u cirhotikov popísal Flückiger už v roku 1884. HPS popísal Snell v r. 1935. V súčasnosti sa na jeho vzniku podieľa zvýšený alveolo-artériový gradient pri dýchaní izbového vzduchu, intrapulmonálna vazodilatácia, pleurálne efúzie a znížený objem pľúc.

Portopulmonálna hypertenzia (PPH)

PPH je zriedkavý variant primárnej pľúcnej hypertenzie. Je pri nej opačná situácia v pľúcnom riečisku než pri HPS. V liečbe sa používa indometacín, oktreotid, plazmaferéza a zaujímavé je podávanie cesnaku (*Allium sativum*). Cesnak upravuje tonus hladkých svalov ciev a premiestni vazodilatáciu z bazálnych aj do apikálnych partií pľúc.

Hyponatrémia

Hyponatrémia sa u hospitalizovaných pacientov s kardiovaskulárnymi, hepatálnymi a inými stavmi spojenými so SIADH (syndróm inadekvátnej sekrécie ADH) vyskytuje v 30% a je zlým prognostickým markerom, predikujúcim u pacientov s cirhózou pečene vznik HRS. Na prognostický význam hyponatrémie upozornil už V. Arroyo v roku 1976 (1). Na zvýšenú aktivitu vazopresínu (ADH) ako príčinu porušenej exkrécie vody u vyššie uvedených chorôb upozornil D. Bichet v r. 1982 (5). Pre závažnosť tejto poruchy trvá snaha o liečbu ako akútnej tak aj chronickej hyponatrémie, pri ktorej je nutná pomalá korekcia s prevenciou vzniku centrálnej myelinolýzy pontu. Bola popísaná prekvapujúco extrémna hyponatrémia – 87 mmol/l – bez neurologických komplikácií (2000) (18). Do tejto problematiky veľký posun prinieslo objavenie akvaporínových vodných kanálov G. M.

Prestonom v roku 1992 (5) a odvtedy sa sleduje podávanie inhibítorov týchto kanálov – vaptanov, ktoré spôsobujú aquarézu, čiže exkréciu čistej vody, bez elektrolytov. Zatiaľ sa očakávania nenaplnili. U nás sa problematikou hyponatrémie od r. 2006 zaoberali G. Bernasovská, Š. Hrušovský, M. Štugelová, M. Demeš, V. Smetanová a M. Žigrai (2).

Záver

História portálnej hypertenzie je veľmi zaujímavá, pestrá, ale aj prekvapujúco mladá, aj keď objavenie portálnej cirkulácie je staré už viac ako 2 300 rokov. Samotná portálna cirkulácia, neskôr zistenie portálnej hypertenzie, ako následok rôznych chorôb a ochorení a nakoniec zmeny, ktoré portálna hypertenzia vyvoláva, majú každá svoju veľmi bohatú, zaujímavú, niekedy aj tragickú históriu, ktorú nie je možné širšie popísať pre limitovaný rozsah článku. Podobne by bolo možné detailnejšie opísať históriu rôznych spôsobov vyšetrení, patofyziológie, liečby (či už konzervatívnej alebo chirurgickej) a tiež dôsledkov portálnej hypertenzie, ktoré sú jednotlivo stručne prebrané v tomto článku. Rovnako ako je fascinujúca história portálnej hypertenzie, tak je úžasný aj pohľad do budúcnosti, keď očakávame pokroky v každej spominatej oblasti, ktorá sa portálnej hypertenzii venuje. Sú to očakávania v ďalšom výskume regenerácie parenchýmu cez hepatocytové „púčiky“ (hepatic repair complex), ktoré dosiaľ zhrnuli I. Wanless v r. 2000 a Falkowski v r. 2003. Možno prispesú nové poznatky o sinusoidovej funkčnej jednotke (Mc Cuskey), zonálnej mikrocirkulačnej jednotke (R. Quistoff, P. Rowest) a hepatóne – hepatálnej mikrocirkulačnej jednotke (W. Eka-taskin). A pre nás klinikov budú najzaujímavejšie pokroky v medikamentóznej liečbe a najmä v transplantológii.

Literatúra

1. Akriviadis EA, Ervin MG, Cominelli F, Fisher DA, Reynolds TB. Hyponatremia of cirrhosis: role of vasopressin and decreased „effective“ plasma volume. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:829-834.
2. Bernasovská G, Hrušovský Š, Štugelová M, Demeš M, Smetanová V, Žigrai M. Hyponatriémia – prediktívny faktor úmrtia hospitalizovaných pacientov s cirhózou pečene. *Lek Obz* 2011;60(1):6-12.
3. Boča M, Vyskočil M, Mikulecký M, Ebringer L, Kolibáš E, Kratochvílová H, Buzgová D. Komplexná liečba chronickej hepatálnej encefalopatie doplnená probiotikom. Porovnanie dvoch štúdií. *Čas Lék čes* 2004;143:324-328.
4. Bunganič I, Fedurco M a kol. Choroby pečene. Prešov: Gastro I. 2009:1-360.
5. Cadnapaphornchai MA, Schrier RW. Pathogenesis and management of hyponatremia. *Am J Med* 2000;109:688-692.
6. Danninger F, Hrušovský Š, Molnárová A, Štencel J, Petrašovič M, Narwan H. Liečba refraktérneho ascitu implantáciou Denver Shuntu. *Lek Obz* 2001;49(6):165-169.
7. Ehrmann J, Hůlek P a kol. Hepatologie. Praha: Grada Publishing 2010:1-616.
8. Henriksen JH. Cirrhosis: ascites and hepatorenal syndrome. Recent advances in pathogenesis. *J Hepatol* 1995;23(Suppl. I):25-30.
9. Hrušovský Š. Praktická hepatológia. Bratislava:Herba 2004:1-233.
10. Hrušovský Š, Laca L, Danninger F, Májek M. Prvé tri transplantácie pečene v Déerovej nemocnici v Bratislave. *Lek Obz* 2001;50(6):165-168.
11. Kaščák M. História slovenskej gastroenterológie. In: Jurgoš L, Kužela L, Hrušovský Š a kol. *Gastroenterológia*. Bratislava: Veda 2006:1-12.
12. Kothaj P, Okapec S, Ablorsu E. Operácie na pečeni – skúsenosti a poučenia. *Patria I*. 2006:1-104.
13. Kothaj P, Junas J. Momenty z dejín slovenskej chirurgie. *Patria I*. 1999:1-398.
14. Kunčák B, Zima M. Portálna hypertenzívna enteropatia. *Lek Obz* 2011;60(6):275-276.
15. Lata J, Dítě P, Hůlek P a kol. Portálna hypertenze při jaterní cirhóze a její důsledky. *Plzeň:GAAN CZ* 2000:1-99.
16. Porayko MK, Wiesner RH. Management of ascites in patients with cirrhosis. *Postgrad Med* 1992;92(8):155-166.
17. Sanyal AJ, Bosh J, Blei A, Arroyo V. Portal hypertension and its complications. *Gastroenterology* 2008;134:1715-1728.
18. Scheuren A, Jürgensen JS, Krüger A, Frei U, Eckardt KU. Extreme hyponatremia of 87 mmol/L without neurologic complications in a severely hypovolemic patient. *Am J Med* 2000;109:679-681.
19. Skladaný L, Jarčuška P, Hrušovský Š, Oltman M. Racionálna liečba krvácania pri portálnej hypertenzii. *Metodický list racionálnej farmakoterapie* 2003;7(2):1-4.
20. Skladaný L, Jarčuška P, Hrušovský Š, Oltman M. Liečba a prevencia krvácania pri portálnej hypertenzii. *Metodický list racionálnej farmakoterapie* 2008;12(1-2):1-8.
21. Szántová M, Kupčová V. Dopplerovská diagnostika a možnosti liečby portálnej hypertenzie. Bratislava:SLS 2000:1-151.

CIRHÓZA PEČENE – MEDICÍNSKE, SOCIÁLNE A EKONOMICKÉ BREMENO SPOLOČNOSTI

Jozef Holomáň, Ľubica Slobodová

Ústav farmakológie a klinickej farmakológie, Slovenská zdravotnícka univerzita v Bratislave

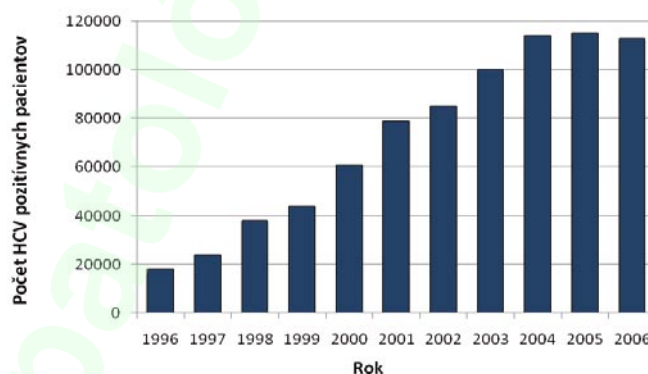
Cirhóza pečene (ďalej CiP) je definovaná histologickým obrazom premostujúcej fibrózy – ako pokročilé štádium pečenej fibrózy s následným poškodením architektúry pečene a vznikom regeneratívnych uzlíkov. Cirhóza pečene je považovaná za pokročilé štádium progresie chronických hepatitíd rôznych etiológií. V pokročilom štádiu je ireverzibilná. Môže viesť k vzniku portálnej hypertenzie, iným závažným komplikáciám a následne k zlyhaniu pečene. Aktuálne vedecky dokladované poznatky dokladujúce pochopenie vývoja a patofyziológie progresie CiP, ako aj umožňujúce liečbu jej komplikácií, priniesli zlepšenie jej manažmentu. Výsledkom je šanca na zlepšovanie kvality a predĺženie života pacientov s CiP. Transplantácia pečene ostáva jedinou liečebnou možnosťou u určitej časti pacientov s konečným štádiom CiP. Aktuálne dostupný kvalitný manažment a moderná farmakologická liečba môžu spomaliť progresiu do finálnych štádií progresie CiP, predĺžiť život a oddialiť indikáciu na transplantáciu pečene.

Narastajúca prevalencia CiP a jej komplikácií predstavuje celosvetovo závažný a naliehavý medicínsky problém, Slovenskú republiku nevynímajúc. Morbidita a mortalita CiP celosvetovo geometricky narastá. V USA je 12. najčastejšou príčinou úmrtí (9,5/100 000), v Taliansku je incidencia CiP viac ako 26 000 nových prípadov ročne s prevalenciou viac ako 120 000/rok a mortalitou 20/100 000. Tieto čísla sú ešte alarmujúcejšie v africkom a ázijskom regióne z dôvodu výraznejšej prevalence a narastajúcej incidence chorôb pečene vedúcich k vzniku CiP, akými sú predovšetkým vírusové hepatitídy B a C, alkoholová a nealkoholová choroba pečene. Z množstva dostupných dát uvedieme len niektoré ilustratívne grafy (Graf 1, 2, 3) z americkej národnej štúdie publikovanej v r. 2011.

Iným mimoriadne závažným momentom úzko súvisiacim s problematikou CiP je výskyt a celosvetový nárast výskytu hepatocelulárneho karcinómu pečene (HCC), ktorý vzniká predovšetkým v prostredí chronických hepatitíd B a C (CHB, CHC), ale aj CiP iných, odlišných etiológií. Z dokladovaných dát vyplýva, že 1 z 5 pacientov s CHC má CiP a 1 zo 100 pacientov s CHC má HCC. Tento reálny nárast je signifikant-

**Dynamika vývoja infekcie HCV
v rokoch 1996 - 2006**

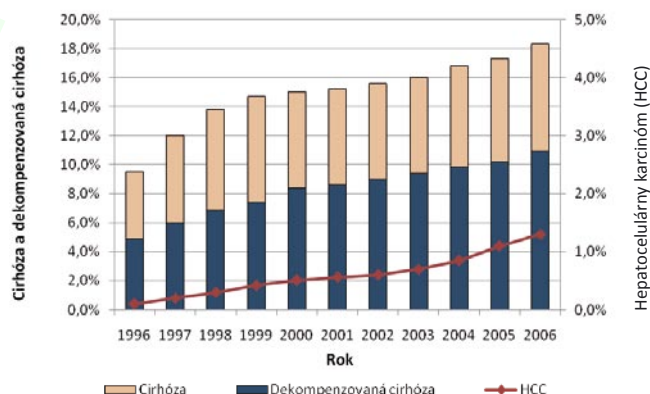
(Kanwal, F. 2011)



Graf 1: Výskyt infekcie HCV.

**Prevalencia cirhózy, dekompenzovanej cirhózy a HCC
v rokoch 1996-2006**

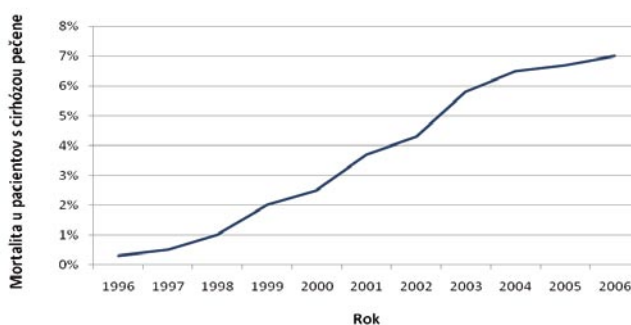
(Kanwal, F. 2011)



Graf 2: Trendy vývoja CiP a jej komplikácií.

**Mortalita u pacientov s cirhózou pečene
v rokoch 1996-2006**

(Kanwal, F. 2011)



Graf 3: Úmrtnosť pacientov s cirhózou pečene.

ne väčší ako predpokladaný, z prognostických matematických modelov vyplývajúci analogický nárast. Publikované analýzy v desaťročnom sledovanom období ukázali, že počet pacientov s CiP narástol z 2 061 na 23 249, s hepatálnou dekompenzáciou z 1 012 na 13 724 a HCC zo 17 na 1 619. Prevalencia ako aj dekompenzácia CiPu týchto pacientov sa zdvojnásobila (z 9 na 18,5%) resp. (z 5 na 11%). Prevalencia HCC vzrástla 19-násobne (z 0,07 na 1,3%)!

Stručne, vyššie uvedené fakty, dokumentujúce dynamický nárast problematiky CiP v celej jej komplexnosti, viedli i vedú k viacerým celosvetovým aktivitám smerujúcim k zvládnutiu tohto závažného celosvetového zdravotného, zdravotníckeho a spoločenského problému. V máji 2010 Valné zhromaždenie OSN v Ženeve schválilo a zaradilo chronické vírusové hepatitídy medzi zdravotnícke priority sveta. Súčasne s medicínskym a výskumným záujmom narastajú i celosvetovo reálne podložené obavy ohľadom sociálnych a ekonomických bremien/dopadov na človeka resp. spoločnosť. Analýza NIS v USA ukázala, že v r. 2008 bolo 555 658 hospitalizácií s diagnózou CiP s celkovými nákladmi 26 miliárd dolárov. 6 289 (8,3%) hospitalizácií skončilo úmrtím pacienta. 42 224 (7,6%) hospitalizácií bolo z dôvodu ťažkých, kriticky chorých, resp. dekompenzovaných pacientov s CiP.

Publikované dáta jednoznačne dokladujú narastajúcu ekonomickú závažnosť problematiky CiP a jej komplikácií. Mortalita hospitalizovaných (48 vs. 5%), dĺžka hospitalizácie (17,3 vs. 5,9 dňa) a náklady na hospitalizáciu (150 315 vs. 38 905 USD) boli štatisticky významne ($p = 0,01$) vyššie u pacientov s CiP a zlyhávaním pečene v porovnaní s pacientmi s CiP bez známkov zlyhávania pečene. Iná štatistika taktiež jednoznačne potvrdzuje tento fakt, že náklady výrazne stúpajú u hospitalizovaných pacientov s CiP v závislosti na výskyte komplikácií CiP. Ročné náklady na hospitalizáciu pacientov s CiP v závislosti na štádiu ochorenia podľa klasifikácie Child-Pugh A, B, C sa významne líšili (Ch-P A: 320.90 vs. Ch-P B: 3.256.00 vs. Ch-P C: 12.887.19 USD). Iná ekonomická analýza potvrdila skutočnosť, že prítomnosť pečenej encefalopatie a kognitívnej dysfunkcie sú spojené so zhoršením zamestnanosti a finančného statusu. Správa o nákladoch na gastrointestinálne ochorenia NHI USA v r. 2009 potvrdila, že ochorenia pečene boli druhým najnákladnejším ochorením vyjadrené v priamych i nepriamych nákladoch (13,1 miliardy USD). Štúdia z novem-

bra 2011 prezentovaná na AASLD potvrdila, že náklady na pacientov s CHC vo finálnom štádiu sú 2,5-násobne vyššie ako v skupine pacientov vo včasnejších štádiách CHC. Priemerné ročné náklady na jedného pacienta s CHC boli 24 176 USD. S prihliadnutím na štádium ochorenia boli náklady 17 277 USD/pacienta bez CiP, 22 752 USD/pacienta s kompenzovanou CiP a 59 995 USD/pacienta s dekompenzovanou CiP, resp. vo finálnom štádiu CiP.

Demografická prognostika varuje, že starnutie obyvateľstva bude mať závažný dopad na ekonomiku. V krajinách západného sveta stagnuje pôrodnosť, zvyšuje sa priemerný vek ľudí a dôsledkom je celkové starnutie populácie. V tomto nepriaznivom trende sa dnes nachádza aj Slovensko. V roku 2010 obyvatelia vo vekovej kategórii >65 rokov tvorili 12% populácie (Graf 4). Matematické modely naznačujú, že súčasný demografický trend bude pokračovať a v roku 2030 obyvateľstvo tejto vekovej kategórie bude tvoriť viac ako 21% populácie a v roku 2050 až 30%. S pokročilým vekom všeobecne stúpajú chronické ochorenia a ich komplikácie, vrátane hepatitídy B a C, NAFLD a HCC, vyskytujú sa s vyššou frekvenciou a signifikantne prispievajú k zvýšenej hospitalizovanosti, návštev urgentného príjmu a ambulantných zariadení. Viaceré longitudinálne štúdie, ktoré sledovali pacientov s chronickou hepatitídou C po mnohých rokoch zaznamenali až 50% výskyt CiP. Riziko HCC stúpa s vekom a s trvaním infekcie a je predpoklad, že tento trend bude pokračovať z dôvodu bremena HCV infekcií v 60. a 70. rokoch minulého storočia. Tento fenomén bude mať i závažný dopad na ekonomické zdroje spoločnosti.

Vyššie uvedené fakty jednoznačne dokladujú skutočnosť, že CiP a jej komplikácie predstavujú významný medicínsky i ekonomický problém s mimoriadnou náročnosťou a záťažou multi-



Graf 4: Prognóza vývoja veku na Slovensku (zdroj: www.infostat.sk).

problémového, celospoločenského charakteru. Narastajúca prevalencia a incidencia tejto problematiky vyžaduje modernizáciu manažmentu problému resp. chorôb a pacientov s CiP. Ukazuje sa, že tento problém nie je zvládnuteľný úzkou sieťou/dostupnosťou špecialistov hepatológov/gastroenterológov. Stále nevyhnutnejšia je požiadavka angažovania a štandardizácie postupov na úrovni praktických všeobecných lekárov. Kvalita ich prístupu k vyhľadávaniu a manažmentu pacientov s CiP môže zohrať kľúčovú úlohu v efektívnejšom zvládnutí tejto problematiky s cieľom zlepšiť kvalitu i dĺžku života pacientov s CiP.

Štandardné postupy u pacientov s cirhózou pečene v ambulantnej praxi sú uvedené v tabuľke 1.

Záver

Prevenencia a liečba chronických chorôb pečene (CHB, CHC, ALD, NAFLD) môže znížiť ekonomický dopad týchto chorôb, redukciu komorbidity spojených s CiP ako aj požiadavky na transplantáciu pečene. Náklady na transplantáciu pečene sa postupne znižujú, napriek tomu ostávajú vysoké a majú otáznu ekonomickú prospešnosť. Táto nejasnosť vyplýva z poznatkov, že pacienti po transplantáciách nemajú jednoznačne zlepšenie HRQOL (health related quality of life/ zdravím podmienená kvalita života) ani návratnosť výkonnosti a práceschopnosti. Vytvorenie a implementácia ďalších nákladovo prínosných preventívnych liečebných ekonomických stratégií v komplexnom manažmente CiP, ako aj v pre- a post-transplantačnom období, sú potrebné na zmiernenie ekonomického bremena CiP v celej komplexnosti.

Tab. 1: Manažment pacientov s CiP vo všeobecnej ambulantnej praxi

1. Včasná diagnóza chronického ochorenia pečene. Identifikácia etiológie.
2. Identifikácia pacientov s chronickým ochorením pečene, u ktorých hrozí riziko cirhózy.
3. Hodnotenie celkového zdravotného stavu pacienta.
4. Postupovať podľa faktorov ovplyvňujúcich etiológiu a faktorov vplývajúcich na progresiu ochorenia. Stanoviť ciele liečby a umiestniť pacienta v rámci jeho rodiny alebo podľa sociálnej situácie.
5. Propagovať zapojenie rodiny a spolužijúcich do programu primárnej (zdravotná výchova) a sekundárnej prevencie.
6. Odporúčať zdravú výživu a terapeutické prostriedky.
7. Sledovať parametre účinnosti farmakoterapie a nežiaduce účinky liečby.
8. Identifikovať a liečiť komorbídne ochorenia (diabetes, osteoporóza...).
9. Strániť sa podávaniu hepatotoxických liekov a látok, liekov zadržiavajúcich sodík alebo CNS depresívnych látok.
10. Odporúčať očkovanie proti chrípke, zápalu pľúc a potransplantačné očkovanie proti hepatitíde A a B.
11. Patričný dohľad nad komplikáciami.
12. Napomáhať špecialistom pri identifikácii kandidátov vhodných na transplantáciu pečene.
13. Napomáhať pacientom pri riešení sociálnych a právnych problémov.

Literatúra

1. Bajaj J, Wade JB, Gibson D,P, Heuman DM, Thacker LR, Sterling RK, Stravitz RT, Luketic V, Fuchs M, White MB, Bell DE, Gilles H, Morton K, Noble N, Puri P, Sanyal AJ. The multi-dimensional burden of cirrhosis and hepatic encephalopathy on patients and caregivers. *Am J Gastroenterology* 2011;106:1646-1653.
2. Davis GL, Roberts WL. The healthcare burden imposed by liver disease in aging baby boomers. *Curr Gastroenterology Rep* 2010;12:1-6.
3. Garcia-Tsao G, Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *NEJM* 2010;362:823-832.
4. Gordon SC, et al. Economic cost of hepatitis C with advanced lived disease. *HFHS News*. www.HenryFordHealthSystem.com, Nov. 7, 2011.
5. Grattagliano I, Ubaldi E, Bonfrate L, Portincasa P. Management of liver cirrhosis between primary care and specialists. *World J Gastroenterology* 2011;17:2273-2282.
6. Hernandez C, Jansa M, Vidal M, et al. The burden of chronic disorders on hospital admissions prompts the need for new modalities of care: a cross sectional analysis in a tertiary hospital. *QJM* 2009;102:193-202.
7. Holomán J. Chronické (vírusové) hepatitídy – najčastejšia príčina rakoviny pečene; zdravotnícka priorita sveta aj Európskej únie. *Trendy Hepatol* 2010;4:4-7.
8. Hsu PC, Krajden M, Yoshida EM, Anderson FH, Tomlinson GA, Krahn MD. Does cirrhosis affect quality of life in hepatitis C virus-infected patients? *Liver International* 2009;29(3):449-458.
9. Quiroz ME, Florez YN, Araceda B, Granados/Garcia V, Salmeron J, Rerez R, Cabrera G, Bastani R, et al. Estimating the cost of treating patients with liver cirrhosis at the Mexican Social Securitz institute. *Salud Publica Mex* 2010;52:493-501.
10. Kanwal F, Hoang T, Kramer JR, Asch SM, Bidwell Goetz M, Zeringue A, Richardson P, El-Serag HB. Increasing prevalence of HCC and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 2011;140:1182-1188.
11. Joshi D, O'Grady J, Dietrich D, Gazzard B, Agarwal K. Increasing burden of liver disease in patients with HIV infection. *Lancet* 2011;377:1198-1209.
12. Lee YS, Kim B, Kamath PS, Talwalkar JA, Shah N, Kim WR, et al. Outcomes of patients with cirrhosis requiring critical care in the United States. *Hepatology* 2011;54(Suppl): S483.
13. Moon MA. Cirrhosis and HCC have risen dramatically in hepatitis C patients. www.InternalMedicineNews.com 2011.
14. Moscol MD, Bustios Sanchez C. The burden of hepatic encephalopathy in Latin America. *Ann Hepatology* 2010;10(Suppl.2):S31-S35.
15. Neff GW, Duncan CW, Schiff ER. The current economic burden of Cirrhosis. *Gastroenterology and Hepatology* 2011;7(10):661-671.
16. Rakoski MO, McMammom RJ, Piete JD, Iwashyna TJ, Marrero JA, Lok AS, Langa KM, Volk M. Burden of cirrhosis on older Americans and their families: Analysis of the health and retirement study. *Hepatology* 2011;Aug.19. doi: 10.1002/hep.24616. Epub ahead of print.
17. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet* 2008;371:838-851.
18. Shariff MIF, Cox JI, Gomaa AI, Khan SH, Gedroyc W, Taylor.Robinson SD. Hepatocellular carcinoma: current trends in worldwide epidemiology, risk factors, diagnosis and therapeutics. *Expert Rev Gastroenterol Hepatology* 2009;3(4):353-367.
19. Thompson SJ, Moran C, Cowan ML, Musa S, Beale R, Treacher D, Hamilston M, Grounds RM, Rahman TM. Outcomes of critically ill patients with cirrhosis admitted to intensive care: An important perspective from the non-transplant setting. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2010;32(2):233-243.
20. www.Infostat.sk

FREKVENTNÁ MALOOBJEMOVÁ DRENÁŽ ASCITU (FMODA)

Využitie metodológie prevzatej z peritoneálnej dialýzy pri liečbe pacientov s rezistentným ascitom, návrh termínu problémový ascites a retrospektívna analýza 82 prípadov

Svetlana Adamcová-Selčanová¹, Lubomír Skladaný¹, Jozef Baláž¹, Igor Slobodník², Jana Badinková¹, Stanislav Čarský², Július Janek², Radoslav Kminiak², Juraj Šváč¹

¹Hepatologické, gastroenterologické a transplantčné oddelenie II. internej kliniky SZU

²II. chirurgická klinika SZU, FNŠP F. D. Roosevelta, B.Bystrica

Súhrn

Ascites pri portálnej hypertenzii je najčastejšia komplikácia cirhózy pečene. Liečbou prvej voľby rezistentného ascitu je veľkoobjemová paracentéza v kombinácii s infúziou albumínu. Liečbou druhej voľby je zavedenie transjugulárneho intrahepatálneho portosystémového skratu - TIPS, alebo transplantácia pečene. Ak nie je možné použiť ani jednu z týchto troch modalít, liečba ascitu sa stáva závažným problémom; ascites v tejto kohorte nesie pracovné pomenovanie PROBLÉMOVÝ ASCITES. Blížšia charakteristika kohorty a hľadanie primeranej liečebnej schémy sú ciele klinického výskumu HEGITO, ktorého čiastkové výsledky sú - vo forme návrhu diagnostických kritérií a predstavenia skúseností s frekventnou maloobjemovou drenážou ascitu - predstavené v tejto práci.

Kľúčové slová

Rezistentný ascites - liečba rezistentného ascitu

Úvod

Cirhotický ascites (CiA)¹ - nahromadenie tekutiny v dutine brušnej následkom portálnej hypertenzie - je najčastejšou špecifickou komplikáciou cirhózy pečene (Ci); definuje prechod z jej kompenzovaného do dekompenzovaného štádia a mení prognózu pacientov *quoad vitam* k oveľa horšiemu: jednoročné prežívanie z 1–3,4% v štádiu kompenzovanej cirhózy na 20–57% v dekompenzovanom štádiu (1). U jedného z desiatich pacientov je liečba prvej línie (liečba základnej choroby, diéta s obmedzením soli a diuretiká) neúčinná; ak sú naplnené aj ďalšie diagnostické kritériá, hlavne doba liečby a frekvencia paracentéz, CiA sa klasifikuje ako rezistentný (RCiA) (Tab. 1) (2,3).

Rezistentný ascites nie je homogénny syndróm - pozostáva z dvoch hlavných podskupín (Tab. 2) (3):

1) Drvivú väčšinu prípadov RCiA tvoria pacienti, u ktorých nie je možné mobilizovať ascites pre nežiaduce účinky diuretík (Tab. 3) (3). Na pracovisku autorov sa tento typ RCiA označuje ako refraktérny – kvôli potrebe dichotómie sa vybral z dvoch *promisue* používaných názvov v literatúre. Obvyklý scenár

je nasadenie diuretík² a po niekoľkých dňoch liečby encefalopatia, alebo niektorá zo závažných laboratórnych odchýlok, ktoré nedovoľujú v liečbe pokračovať. Prv, než sa pacientov stav označí ako „refraktérny typ RCiA“, je vecou mimoriadnej dôležitosti zistiť, či nie je prítomná okolnosť, ktorá sa na intolerancii diuretík môže spolupodieľať. Pátranie má byť cielené, intenzívne a prešívané; medzi prvými v podozrení sú vždy infekcie. Vzhľadom na nespoľahlivosť všetkých klinických (teplota, triaška, kašeľ, dysúria a i.) a laboratórnych (leukocytóza, CRP, prokalcitonín a i.) parametrov sa môže, a azda aj má, s diagnózou refraktérneho RCiA otáľať – na pracovisku autorov trvá diagnóza obvykle týždne a obnáša okrem iného stomatologické, gynekologické a iné vyšetrenia (Tab. 4) (3,5).

2) Ak je ascites potrebné drénovať viac ako 1–2-krát v mesiaci aj po dosiahnutí maximálnych dávok diuretík³ - čo je, ako bolo spomenuté, prípad zriedkavý - označuje sa CiA ako rezistentný v užšom zmysle slova.

² na našom pracovisku sa preferuje kombinácia diuretík od úvodu pred tzv. add-on postupom, pri ktorom sa začína monoterapiou verospironom a furosemid sa pridáva v druhom kroku

³ Furosemid 160 mg, Verospiron 400 mg – celá dávka ráno s jedlom (stiahnutie 100 mg tabliet verospironu z trhu je pre pacientov veľkou ranou)

¹ slovo *askos* pochádza z Gréčtiny, v ktorej označovalo vak s vodou

Tab. 1: Diagnostické kritériá pre rezistentný ascites v širšom zmysle

Sú použité maximálne dávky diuretík: furosemid 160 mg plus spironolaktón 400 mg denne a súčasne je splnené:
1. Liečba trvá najmenej 7 dní
2. Absencia odpovede na liečbu: - hmotnostný úbytok je menší ako 0.8 kg za 4 dni - hyponatriúria (NaU < 30 mmol/24h) - je dodržané obmedzenie príjmu soli - znovuobjavenie sa ascitu 2.-3. stupňa do 4 týždňov od paracentézy
3. Hyponatriúria po diuretickej výzve: NaU < 50 mmol v moči zbieranom počas 8 hodín od podania 80 mg furosemidu i.v. (2)

Tab. 2: Dva podtypy rezistentného ascitu: refraktérny a rezistentný v užšom zmysle

Rezistentný ascites: ascites nereagujúci na maximálne dávky diuretickej terapie (furosemid 160 mg/ spironolaktón 400 mg) za súčasnej reštrikcie soli
Refraktérny ascites: ascites nie je mobilizovateľný pre nemožnosť podania maximálnej dávky diuretickej terapie pre nežiaduce účinky s ňou spojené

Tab. 3: Hlavné nežiaduce účinky diuretík, ktoré sú pri liečbe cirhotického ascitu príčinou jeho označenia za rezistentný

- encefalopatia
- poškodenie obličiek: zvýšenie hladiny kreatinínu v sére o > 100%, alebo na hodnotu > 170 mmol/l u pacientov s ascitom odpovedajúcim na liečbu dávkou, ktorá spôsobila tento stav
- hyponatrémia: pokles hladiny sodíka v sére o > 10 mmol/l, alebo NaS < 125 mmol/l
- hypo-alebo hyperkalémia: hladina draslíka v sére < 3 mmol/l, alebo > 6 mmol/l

Tab. 4: Pred stanovením diagnózy rezistentný ascites je potrebné vylúčiť

1. Noncompliance s nízkosodíkovou diétou Tip: dá sa odhadnúť podľa množstva exkrécie sodíka močom - ak nie je prítomná závažná hyponatriúria, pacientov ascites pravdepodobne rekuruje preto, že pacient soli
2. Bakteriálne infekcie
3. Nedostatočný príjem tekutín (paradox! tekutiny sa obmedzujú len pri hyponatrémii!!!)
4. Hepatocelulárny karcinóm
5. Užívanie nesteroidných antiflogistík

Liečbou voľby rezistentného ascitu je veľkoobjemová drenáž v kombinácii s volumexpanziou infúziou albumínu (5,10). Výskyt závažných nežiaducich účinkov pri liečbe voľby je v porovnaní s kedysi alternatívnou diuretickou liečbou významne nižší, liečba diuretikami sa preto už neodporúča (Tab. 5).

Veľkoobjemová drenáž znamená, že sa v jednom sedení vypustí viac ako 5 litrov ascitickej

tekutiny; horná hranica vypusteného objemu nie je stanovená, úplné vypustenie ascitu sa označuje ako totálna paracentéza a je bezpečná (9). Po dlhej dobe nejednotnosti v názoroch na spôsob volumexpanzie je dnes konsenzus o nenahraditeľnosti albumínu v tejto indikácii; hlavným argumentom zostáva komparatívna štúdia, ktorá ukázala, že iné volumexpandy nemajú v moci zabrániť tzv. paracentézou navodenej cirkulačnej dysfunkcii (Paracentesis Induced Circulatory Dysfunction, PICD); PICD má za následok aj mortalitu (Tab. 6, Graf 1, 2) (4,6,7,8,11,12). Porovnávanými alternatívnymi volumexpandermi boli Dextran 70, Dextran 40, Haemacel a fyziologický roztok (4,6). Dávka albumínu má byť 6 gramov na liter vypustenej ascitickej tekutiny. Vzhľadom na cenu albumínu je neustále testovaná minimálna adekvátne dávka, bude sa čakať na overenie poslednej randomizovanej kontrolovanej štúdie s dávkou 4 g/l (uverejnenej zatiaľ len ako abstrakt zo zasadania Americkej spoločnosti pre štúdium chorôb pečene - AASLD v roku 2011). Po veľkoobjemovej paracentéze sa má pokračovať v podávaní tolerovanej dávky verospironu, pretože k reakumulácii ascitu dochádza potom signifikantne zriedkavejšie.

Liečba RCiA druhej línie. Pristupuje sa k nej po zlyhaní liečby prvej voľby a po opätovnom overení, že nie sú prítomné faktory, ktoré rezistenciu ascitu podporujú (*vide supra*). K jednoznačne odporúčaným modalitám patrí transjugulárny intrahepatálny portosystémový skrat (TIPS) a transplantácia pečene (LTx). Na ostatné prístupy sú názory nejednotné; ich indikácia je

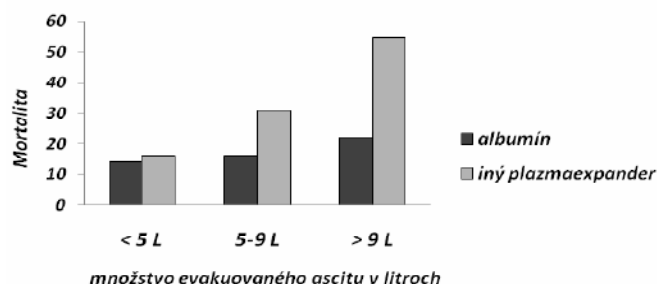
Tab. 5: Porovnanie výskytu závažných nežiaducich účinkov pri dvoch spôsoboch liečby rezistentného ascitu

Komplikácia	Paracentéza + albumín	Diuretiká
Hyponatrémia	5%	30%
Renálna insuficiencia	3%	27%
Hepatálna encefalopatia	10%	29%

Tab. 6: Porovnanie úmrtnosti pacientov po paracentéze: súvislosť vypusteného objemu a spôsobu volumexpanzie

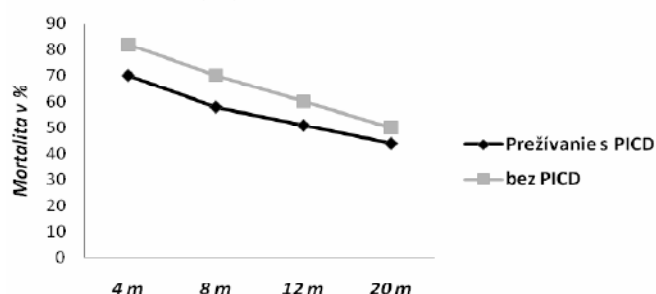
Množstvo evakuovaného ascitu (l)	Albumín	Iný plazmaexpander
< 5	14%	16%
5-9	16%	31%
> 9	22%	55%

Mortalita po evakuácii ascitu albumín versus plazmaexpander



Graf 1: Mortalita po evakuácii ascitu.

Mortalita pri paracentéze navodenej cirkulačnej dysfunkcii (PICD) versus bez PICD



Graf 2: Mortalita pri paracentéze navodenej cirkulačnej dysfunkcii (PICD) vs bez PICD.

ponechaná na individuálnom rozhodnutí lekára, ktoré sa zväčša opiera o miestne skúsenosti - príkladom je aplikácia Denver – shuntu v Dérerovej nemocnici v Bratislave (2).

PROBLÉMOVÝ ASCITES – návrh pracovného pojmu a podklad pre hľadanie liečebného prístupu

Z vyššie uvedeného je zrejmé, že možnosti, ako liečiť RCiA, nie je prebytok; keď sa k tomu pridá skutočnosť, že mnoho pacientov s RCiA nespĺňa indikačné kritériá na TIPS a LTx, vystáva ako prirodzená potreba hľadania ďalších liečebných prístupov. Naliehavosť tejto potreby sa ešte zväčší, keď sa vezme do úvahy nemalá kohorta pacientov, ktorých ascites sa ako rezistentný správa – napr. kvôli zrastom v dutine brušnej, alebo iným okolnostiam, ktoré zabráňujú efektívnej veľkoobjemovej paracentéze. Keď nastane takáto klinická situácia a ani po dlhšom pátraní sa nepodarí nájsť z nej východisko *lege artis* – t.j. podľa vyššie uvedených princípov – stáva sa ascites pre pacienta, ošetrojúci personál, blízkych a systém, veľkým problémom (Tab. 7).

Tab. 7: PROBLÉMOVÝ ASCITES – návrh diagnostických kritérií (na diagnózu postačuje jedno)

Opakované veľkoobjemové paracentézy sú spojené s problémami, ktoré znemožňujú vypustiť dostatočné množstvo ascitu:

- hrubá, alebo inflamovaná brušná stena, znemožňujúca inzerciu ihly na predilekčné miesto alebo jej penetráciu do peritoneálnej dutiny,
- adhézie v dutine brušnej – sekvetrovaný ascites, zabráňuje vypusteniu dostatočného objemu CiA,
- bolesti pri vpichu, ktoré odrádzajú pacienta od adekvátnej frekvencie paracentéz,
- frekvencia paracentéz pôsobí mimoriadne dyskomfort (iný, než bolesti), sociálne/rodinné problémy a pod.,
- pacient má problémy s dopravou v potrebných intervaloch,
- je problém s organizáciou protokolárnej liečby v mieste bydliska pacienta,
- pacientova prognóza je infaustná, no predpokladaná dĺžka života sa nedá odhadnúť,
- pacient je pripútaný na lôžko, starostlivosť (často starostlivosť na konci života – end-of-life treatment) by mohla prebiehať v domácom prostredí, jedinou prekážkou je potreba paracentéz,
- iné.

Volumexpanziu albumínom nie je možné zabezpečiť v adekvátnej dávke, preto je potrebná častejšia evakuácia menších objemov

Je prítomný rezistentný ascites, no pacient nie je vhodným kandidátom na transplantáciu pečene

Je prítomný rezistentný ascites, no pacient nie je vhodným kandidátom na TIPS, alebo TIPS nebolo možné zaviesť

Na pracovisku autorov sa pre syndróm s niektorou alebo viacerými z vyššie uvedených charakteristík vžil pojem problémový ascites. Napriek tomu, že kohorta pacientov, ktorá sa za ním skrýva, je po stránkach klinických charakteristík mimoriadne heterogénna, má významné spoločné črty. Hlavným jednotiacim prvkom je problém s protokolárnou liečbou a dubiózna, ak nie infaustná, prognóza. Druhý z aspektov - hmlistá budúcnosť pacienta, je medicínsky plnoprávnym dôvodom pre zmenu liečebnej paradigmy na paliatívnu; tej dominuje pravidlo voliť také prístupy, ktoré pacientovi umožnia byť čo najviac v domácom prostredí a mať čo najmenej utrpenia. Úľava od ťažkostí a snaha prepustiť pacienta z nemocnice sú aj hlavnými hnacími silami za vývinom metodiky liečby problémového ascitu za pomoci techniky prebratej z peritoneálnej dialýzy - frekventnej maloobjemovej drenáže ascitu, FMODA.

Peritoneálna dialýza (PD) je všeobecne akceptovaná ako štandardná metodika pre tzv. funkciu obličiek nahradzujúcu liečbu chronického obličkového zlyhania (tzv. renal replace-

ment therapy, RRT). Princípom PD je napustenie dialyzačného roztoku do dutiny brušnej, kde sa stretne s kapilárnou plochou peritonea a dochádza k dialýze – výmene prvkov a zlúčenín medzi krvným obehom a roztokom. Proces napúšťania a vypúšťania trojlitrového objemu sa opakuje v priemere štyrikrát denne. Kľúčové prvky PD systému sú **1)** na dlhodobé (niekoľkoročné) používanie špeciálne vyvinutý peritoneálny katéter (PK) a **2)** uzavretý tzv. Ypsilon systém vakov, vyvinutý ako spôsob ochrany pred zavedením infekcie do dutiny brušnej napriek potrebe opakovaných napojení vakov na PK (Obr. 1, 2). Uzavretým sa Ypsilon systém nazýva preto, lebo dutina brušná nedochádza do styku s vonkajším prostredím, ale len s vak-



Obr. 1



Obr. 2

mi – jedným prázdny a druhým plným dialyzačného roztoku. Vaky, na akoby ramenách písmena ypsilon, sa napoja na PK (zvislá časť písmena) a prebehne výmena dialyzačného roztoku: najprv sa do prázdneho vaku vypustí ten roztok, ktorý svojou niekoľkohodinovou prítomnosťou v dutine brušnej urobil dialýzu a je plný odpadových produktov; potom sa systém prepláchne a do dutiny brušnej sa napustí čerstvý dialyzačný roztok. PD sa stala inšpiráciou pre použitie u pacientov s problémovým ascitom kvôli podobnosti v potrebe opakovaného dlhodobého vypúšťania tekutiny (do prázdneho vaku) za zachovania princípov asepsy. Otcami myšlienky boli Dlhopolček, Skladaný a Šváč. Liečba bola nazvaná frekventná maloobjemová drenáž ascitu a u vysoko selektovaných pacientov s RCiA a problémovým ascitom sa používa od deväťdesiatych rokov minulého storočia. Jediným rozdielom od sedenia PD je, že sa po vypustení ascitu do dutiny brušnej nenapúšťa dialyzačný roztok.

METODIKA

Vstupné kritériá: RCiA, alebo problémový ascites; súhlas pacienta po predstavení metodiky; súhlas tímu so zaradením pacienta po zhodnotení jeho psychologického a sociálneho profilu. **Vylučovacie kritériá:** nesplnenie ktoréhokoľvek zo vstupných kritérií; encefalopatia; spontánna baktériová peritonitída (SBP); infekcia kože.

FMODA

Fáza 1 – inštalácia PK. Peritoneálny katéter je zavedený do dutiny brušnej výkonom z kategórie miniinvazívnej chirurgie.

Fáza 2 – včasná pooperačná perióda, dosiahnutie suchého brucha. Po zavedení katétra sa ascites vypúšťa kontinuálne (samospádom) až do dosiahnutia stavu „suché brucho“ – t.j. stavu bez ascitu (pojem je prebratý z terminológie používanej pri PD). Fáza 2 trvá obvykle do 48 hodín a je závislá od rýchlosti, akou ascites vyteká a od jeho pôvodného objemu. Ypsilon systém je aj v tejto fáze uzavretý, pri naplnení sa sáčok vymení za prázdny a zapíše sa objem vypustenej ascitickej tekutiny. Podľa neho prebieha súčasne náhrada albumínu v dávke 6g/l ascitu. Dosiahnuť urýchlene stav suchého brucha sa považuje za mimoriadne dôležitý moment, pretože sa predpokladá jeho vplyv na prevenciu pretekania tekutiny pozdĺž PK

(leak) alebo cez sutúry, a tým aj na prevenciu infekcie.

Fáza 3 - prechod na intermitentné vypúšťanie ascitu s cieľom „mäkké brucho“ (ascites je prítomný, ale je ho také malé množstvo, že nevedie k žiadnym vedľajším prejavom – napr. tlak, včasná sýtosť, napätie brušnej steny a pod.). V prípade, že sa vo fáze 2 podarilo zabrániť leaku, infekcii a PICD, uvoľňuje sa režim na taký, pri ktorom môže byť ascites prítomný, ale neohrozuje rany, ani ešte nevhojený PK. Pacient je držaný v režime pokoj na lôžku. Albumín sa nepodáva. Po chirurgickom konzíliu sa pacient postupne vertikalizuje, udržiava sa mäkké brucho – to je trvalý cieľ FMODA – a začína sa edukácia pacienta alebo jeho blízkych o princípoch FMODA. Je založená na princípoch edukácie v programe PD a robia ju vyškolené sestry. Edukácia je ukončená neoficiálnym certifikátom, ktorý je prechodom do fázy 4.

Fáza 4 – ambulantná starostlivosť. Pacient sám, alebo jeho blízki, vykonávajú FMODA tak často, aby bol udržiavaný stav mäkké brucho; edukácia obnáša aj identifikáciu komplikácií a spôsob kontaktu zdravotníckeho zariadenia. Potreba drenáže ascitu je v priemere od niekoľkokrát týždenne po niekoľkokrát mesačne a má tendenciu časom klesať. Albumín sa nepodáva. Vaky sa vydávajú pod poisťovacím protokolom obličkové zlyhanie, čo je v súlade s klasifikáciou všetkých pacientov s RCiA a problémovým ascitom ako hepatorenálny syndróm 2. typu. Pri ambulantných kontrolách sa o. i. vyšetruje ascitická tekutina na prítomnosť neutrofilov a kultivácia ascitickej tekutiny. Fáza 4 je ukončená úmrtím pacienta, komplikáciou zabráňujúcou v pokračovaní FMODA, zlepšením stavu, alebo (zriedkavo) transplantáciou pečene (LTx).

VÝHODY LIEČBY ASCITU POMOCOU FMODA

Status „mäkké brucho“ môže viesť k:

- strate bolesti a iných, aj spoločensky relevantných (napr. estetických), následkov z napätia brušnej steny s predpokladaným zvýšením kvality života*,
- strate včasnej sýtosti alebo anorexie s predpokladaným priaznivým vplyvom na nutričný stav*,
- zmene obličkových funkcií následkom nižšieho intraabdominálneho tlaku,

- zníženiu frekvencie spontánnej bakteriálnej peritonitídy (SBP),
- zapojeniu dovtedy suboptimálne compliantného pacienta do procesu liečby.

Systém z PD a FMODA umožňujú:

- dlhodobé udržanie stavu mäkké brucho bez diuretík, albumínu a iných, komplikovaných a/alebo nákladných liečebných modalít,
- ambulantnú starostlivosť, čo sa u pacientov s RCiA a problémovým CiA považuje za mimoriadne významnú položku,
- v zriedkavých prípadoch zmenu prognózy pacienta.

NEVÝHODY FMODA

- infekcie v okolí PK (8%),
- infekcie ascitu (68% pacientov, záchyt agens z vaku v 100%, najčastejšie Gram-pozitívna flóra, zásadná odlišnosť od spontánnej bakteriálnej peritonitídy),
- náklady na Ypsilon systém a vaky*,
- zvláštne nároky na osobnosti pacientov a ich sociálne zázemie,
- viazanosť metodiky na centrum so skúsenosťou v technike PD,
- všeobecne malá náklonnosť PD pracovníkov podieľať sa na liečbe neštandardnej - hepato-logickej indikácie RRT.

VÝSLEDKY

Medzi januárom 2000 a májom 2011 bola metodika FMODA použitá u **82 pacientov** s problémovým ascitom (30% žien), priemerný vek sledovanej skupiny bol 57,2 rokov (35-84). Najčastejšou etiológiou cirhózy pečene bola alkoholová choroba pečene (ALD) v 77%, do Child-Pugh C triedy patrilo 61% pacientov.

Fáza 1. Úspešnosť. Peritoneálny katéter sa podarilo zaviesť v 100% prípadov, u všetkých sa ascites v úvode drénoval efektívne.

Fáza 1 a 2. Dosiahnuť štatus suché brucho sa nepodarilo u dvoch pacientov v dôsledku intra-peritoneálneho krvácania. Štatus mäkké brucho bol dosiahnutý u všetkých pacientov. Okrem pacientov, ktorí chorobe podľahli ešte v nemocnici (viď mortalita), bolo u všetkých dociele- né prepustenie do ambulantnej starostlivosti. Procedúru si vykonávali sami, alebo za pomoci edukovaných blízkych, vo frekvencii „podľa potreby“ (on demand) – pri vzostupe tlaku na brušnú stenu, anorexii, včasnej sýtosti a pod.

Komplikácie. Veľká chirurgická komplikácia sa vyskytla u jedného pacienta, ďalej boli zaznamenané: ESI, s metodikou spojená bakteriálna peritonitída, porucha funkcie katétra, poškodenie katétra a nespokojnosť pacienta. S procedúrou spojené krvácanie do dutiny brušnej, s potrebou hemoterapie a zastavené konzervatívne, sa vyskytlo u 2 pacientov (2,45%). (Tab. 8).

Tab. 8: Komplikácie techniky FMODA

Komplikácia	Počet pacientov	Liečba
S procedúrou spojená bakteriálna peritonitída (nie SBP)	43 (68%)	Antimikrobiálna terapia, pri neúspechu extrakcia katétra
Malfunkcia katétra	12 (19%)	Extrakcia katétra
Infekcia okolia katétra (ESI)	5 (8%)	Antimikrobiálna terapia
Krvácanie do dutiny brušnej	1 (2,45%)	Komplexná hemoterapia
Non-compliance	3 (5%)	Extrakcia katétra

Prevalencia bakteriálnej peritonitídy: 68%; patogén bol izolovaný v 100% prípadov, v 68% z nich sa jednalo o Gram-pozitívnu bakteriálnu flóru. Malfunkcia katétra – upchatie, neodvážanie dostatočného množstva a i.: 19%. Infekcia okolia katétra (ESI) 8%. Non-compliance (nedodržiavanie zásad metodiky, otvorenie Y-systému, vypúšťanie ascitu do vedra po spotrebovaní vakov) - 5% prípadov.

Fáza 4. Ukončenie FMODA. Dôvody na ukončenie FMODA a ich frekvencie sú uvedené v tabuľke (Tab. 9). Hlavnou príčinou úmrtia bolo terminálne hepatálne zlyhanie – 40 pacientov (49%). Úmrtie počas hospitalizácie bolo zaznamenané u 3 pacientov (3,65%).

Tab. 9: Ukončenie FMODA

Dôvod ukončenia	Počet pacientov
Extrakcia peritoneálneho katétra pre komplikáciu	19 (23%)
Extrakcia peritoneálneho katétra pre zlepšenie stavu (LTx)	11 (13,4%)
Stratení zo sledovania	15 (18,3%)
Úmrtie (Exitus)	43 (52%)

Prežívanie. Medián prežívania pacientov, u ktorých bola použitá metóda FMODA, bol 14 mesiacov (1,5-118). V 10 prípadoch (12,2%) bola metóda ukončená pre zlepšenie stavu, vymiznutie ascitu, dvaja pacienti podstúpili úspešnú LTx (2,45%).

U všetkých pacientov bola FMODA využitá ako ambulantná metóda.

DISKUSIA

FMODA sa javí ako akceptovateľná metodika liečby problémového ascitu. Rozšírila na pracovisku autorov, charakteristickou koexistenciou strediska pre PD (JŠ), liečebné armamentárium pre pacientov, ktorých ascites sa stal neriešiteľným medicínskym problémom. Spomedzi predpokladaných prínosov sa jednoznačne naplnili tri – odstránenie hlavnej ťažkosti (dosiahnutie mäkkého brucha), prepustenie pacienta z nemocnice (možnosť domácej starostlivosti) a ušetrenie albumínu. Vzhľadom na charakteristiky prevažnej väčšiny pacientov sa v prvých dvoch prípadoch jedná o významné ciele, pretože ich prognóza *quoad sanationem* je infaustná a na prvé miesto sa v liečbe dostávajú otázky kvality života. V takom prípade sa skutočnosti, akými sú absencia bolesti, obnova schopnosti prijať potravu, soliť, piť a byť doma, stávajú mimoriadne cenenými. Bolo by žiaduce zozbierať údaje o kvalite života pred výkonom a po ňom za pomoci špeciálneho dotazníka – autori si to kladú za povinnosť. V predchádzajúcej analýze sa ukázalo, že potreba vypúšťania ascitu bola 1 - 2,5-krát týždenne s určitou tendenciou k poklesu v priebehu času⁴. Aj ak by sa pridal koeficient subjektívneho rozhodovania pacienta a urobil najkonzervatívnejší odhad v prepočte na priemernú dĺžku prežívania pacientov, je evidentné, že FMODA ušetrí veľké množstvo návštev lekárov, hospitalizácií, bolestivých bodnutí a albumínu. Navyše sa zdá, že, napriek vypúšťaniu veľkých objemov na bielkoviny bohatej tekutiny, nutričný stav pacientov neupadá, ba naopak⁴.

Nadpolovičná väčšina pacientov v programe FMODA má niektorú z komplikácií s metodikou spojených – hlavne peritonitídu. Tu je potrebné zdôrazniť, že sa v prevažnej väčšine prípadov nejedná o SBP, ale o následok vstupu infekčného agens prekonaním bariér metodiky; hlavnou príčinou je chyba pacienta pri manipulácii s Ypsilon systémom. S FMODA spojená peritonitída má v porovnaní s SBP určité zvláštnosti: **1)** má iné etiologické spektrum (pochádzajúce hlavne z kože); **2)** diagnostikuje sa v drvivšej väčšine prípadov zavčas, pretože sa prejavuje hlavne ako zmena vzhľadu ascitu vo

⁴ Skladaný, E., Švác, J., Čarský, S., Šinkovič, L.: PD -Drainage System in the Treatment of Refractory Ascites: Frequent Low-volume Drainage (FLVDA). 20th Annual Conference on Dialysis, February 27 - 29, 2000, San Francisco

vaku; diagnóza odberom tekutiny z uzavretého systému je v porovnaní s paracentézou zjednodušená, mikrobiologický záchyt dosiahol 100%; **3)** včas nasadená protokolárna (empirická) antibiotická liečba vedie obvykle k remisii (poklesu neutrofilov v ascite, sterilnej kultivácii a zmene vzhľadu ascitu vo vaku); **4)** je možné podať antibiotiká intraperitoneálne. Ako s procedúrou spojená peritonitída ovplyvňuje prognózu, sa zatiaľ nezistilo.

Prežívanie pacientov nie je možné dať do vzťahu s výsledkami z historických kohort vzhľadom na zvláštnosti selekcie pacientov; hlavný parameter - medián prežívania 14 mesiacov - sa javí byť v porovnaní s prežívaním pacientov s RCiA priaznivým. Úmrtnosť sa týkala základnej choroby, nebola spojená s porcedúrou FMO-DA. Aj napriek tomu, že sa kvôli paliatívnym princípom prístupu k liečbe v kohorte problémový ascites nejedná o primárny cieľ metodiky, je *dôkaz o non-inferiorite prežívania* v porovnaní s liečebným štandardom nevyhnutnou pod-

mienkou postupu *lege artis*. S týmto zámerom je dizajnovaná štúdia tzv. prípad – kontrola (case-control).

Väčšina stabilizovaných pacientov je vídaná na ambulantných kontrolách raz za tri mesiace. Úspora nákladov na albumín bez zvýšenia rizika vzniku PICD je považovaná za tretí jednoznačný a mimoriadne významný prínos FMO-DA. Nakoľko sa úspora zníži zvýšenou frekvenciou peritonitíd a nákladov na ich liečbu sa nezistilo; odhaduje sa, že celkový zisk sa tým podstatne nezmení – farmakoekonomická analýza nasleduje.

ZÁVERY

Metóda FMODA je dobrou alternatívou liečby problémového ascitu. Výhody metodiky podľa názoru autorov prevažujú jej nevýhody, z ktorých neriešiteľnou na mnohých miestach je jediná: potreba spolupráce s vysoko špecializovaným centrom pre PD.

Literatúra

1. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006;44:217-231.
2. Danninger F, Hrušovský Š, Molnárová A, et al. Liečba refraktérneho ascitu implantáciou Denver shuntu. *Lek Obz* 2000;6:185-188.
3. Moore KP, Wong F, Ginès P, et al. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 2003;38:258-266.
4. Fassio E, Terg R, Landeira G, Abecasis R, Salemne M, Podesta A, et al. Paracentesis with dextran 70 vs. paracentesis with albumin in cirrhosis with tense ascites. Results of a randomized study. *J Hepatol* 1992;14:310-316.
5. Ginès P, et al. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010;53:397-417.
6. Ginès A, Fernandez-Esparrach G, Monescillo A, et al. Randomized controlled trial comparing albumin, dextran 70 and polygelin in cirrhotic patients with ascites treated by paracentesis. *Gastroenterology* 1996;111:1002-1010.
7. Ginès P, Tito LV, Arroyo V, et al. Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis. *Gastroenterology* 1988;94:1493-1502.
8. Guevara M, Cárdenas A, Uriz J, Ginès P. Prognosis in patients with cirrhosis and ascites. In: Ginès P, Arroyo V, Rodés J, Schrier RW, editors. *Ascites and renal dysfunction in liver disease: pathogenesis, diagnosis and treatment*. Malden: Blackwell 2005: 260-270.
9. Kaščák M. História portálnej hypertenzie. *Trendy Hepatol* 2012; 4(1):4-9.
10. Runyon BA, Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Management of adult patients with ascites due to cirrhosis. *Hepatology* 2004;39:841-855.
11. Salerno F, Badalamenti S, Incerti P, et al. Repeated paracentesis and i.v. albumin infusion to treat "tense ascites" in cirrhotic patients: a safe alternative therapy. *J Hepatol* 1987;5:102-108.
12. Solà R, Vila MC, Andreu M, et al. Total paracentesis with dextran 40 vs. diuretics in the treatment of ascites in cirrhosis: a randomized controlled study. *J Hepatol* 1994;20:282-288.

SPONTÁNNA BAKTÉRIOVÁ PERITONITÍDA U PACIENTOV HOSPITALIZOVANÝCH PRE ASCITES 2. A 3. STUPŇA V KONCOVEJ NEMOCNICI

Zuzana Petková¹, Ľubomír Skladaný¹, Svetlana Adamcová-Selčanová¹, Soňa Olvecká², Jozef Baláž¹, Jana Badinková¹, Michal Brunčák¹, Anna Purgelová³

¹HEGITO - Hepatologické, gastroenterologické a transplantačné oddelenie II. internej kliniky SZU

²Hematologické oddelenie, FNŠP F. D. Roosevelta, Banská Bystrica

³Oddelenie klinickej mikrobiológie, FNŠP F. D. Roosevelta, Banská Bystrica

ÚVOD

Ascites (CiA) je najčastejšou komplikáciou cirhózy pečene - v priebehu 10 rokov sa vytvorí približne u 60% pacientov s predtým kompenzovanou cirhózou. Na pracovisku autorov sa pri diagnostike a liečbe postupuje podľa odporúčaní EASL 2010; podľa nich sa CiA delí na tri stupne (1):

stupeň 1 - malý CiA: je detekovateľný len za pomoci ultrasonografie;

stupeň 2 - stredne veľký CiA: je zistiteľný fyzikálnym vyšetrením, no nespôsobuje výrazné napätie brušnej steny;

stupeň 3 - tenzný CiA: je prítomná výrazná distenzia a napätie brušnej steny.

Spontánna baktériová peritonitída (SBP) je špecifická komplikácia cirhózy s CiA, ktorá sa vyskytuje u 1,5 – 3,5% ambulantných a u asi 10% hospitalizovaných pacientov (2-7). V čase popisu SBP mortalita dosahovala 90%, pomocou včasnej diagnostiky a liečby sa však znížila na dnešných približne 20%.

Diagnostika SBP je založená na vyšetrení ascitickej tekutiny; na stanovenie diagnózy postačuje **nález polymorfonukleárnych neutrofilných leukocytov** (PMN) v koncentrácii najmenej 250 v mm³ (2). V 50% je SBP prítomná v čase prijatia do nemocnice, zvyšok epizód so SBP vzniká počas hospitalizácie (2). **Kultivácia ascitu** je aj pri uplatnení postupu *lege artis*, t.j. inokulácie 10 ml ascitickej tekutiny pri lôžku chorého do odberovej skúmavky určenej na hemokultúru, pozitívna len v 40%, a nie je preto nevyhnutnou podmienkou diagnózy SBP. Medzi najčastejšie patogény patria Gram-negatívne baktérie (GNB), hlavne *E. coli*, z Gram-pozitívnych kokov streptokoky a enterokoky (2-5,8). Tretina izolovaných GNB je rezistentná na chinolóny (4). Termín peritonitída, používaný hlavne v chirurgickej praxi, vyvolá obvykle predstavu intenzívne trpiaceho pacienta s jednoznačne lokalizovanými

prejavmi. V prípade SBP je to na škodu, pretože **klinický obraz SBP** je na diagnostické účely **málo citlivý a málo špecifický**. Hlavne v úvodnej fáze prebieha SBP často úplne asymptomaticky, preto je potrebné mať na ňu klinické podozrenie u každého pacienta s CiA, obzvlášť v prípade **akejkolvek zmeny stavu**. Klinicky aparentná forma SBP môže prebiehať pod niektorým z nižšie uvedených obrazov (1):

- príznaky a/alebo znaky peritonitídy, známe z chirurgie;
- klinické a/alebo laboratórne znaky zápalu;
- zvýraznenie znakov hepatálnej insuficencie;
- obehová instabilita, až šok;
- zhoršenie obličkových funkcií, až hepatorenálny syndróm;
- varikózne krvácanie a i.

Je potrebné ešte raz zdôrazniť, že SBP býva nezriedka asymptomatická a jej prvým prejavom je hepatorenálny syndróm, alebo hepatálna encefalopatia.

Pacientov s počtom neutrofilov v ascite ≥ 250 PMN/mm³ a negatívnou kultiváciou ascitu je potrebné viesť ako prípady SBP; táto klinická situácia sa v literatúre označuje **kultivačne negatívna SBP** (culture-negative SBP) (2,9). Klinická manifestácia je podobná ako u pacientov s klasickou SBP a terapia by mala byť rovnaká (2,4). Niektorí pacienti majú **tzv. bakterascites** - pozitívnu kultiváciu, ale normálny počet PMN; v takýchto prípadoch sa odporúča vyšetrenie ascitu opakovať (2). V diferenciálnej diagnostike je potrebné myslieť predovšetkým na sekundárnu baktériovú peritonitídu, ktorej patogenéza aj klinická prezentácia sa blížila klasickej chirurgickej peritonitíde. Podozrenie majú vzbudiť hlavne intenzívne lokálne prejavy, neobvykle vysoký počet PMN a polymikrobiálny nález v kultivácii. Pacienti s podozrením na sekundárnu bakteriálnu peritonitídu by mali podstúpiť chirurgické a

podrobné rádiologické vyšetrenie vrátane počítačovej tomografie, a to aj s vedomím rizika rozvoja HRS po podaní kontrastnej látky (1).

Liečba SBP je uvedená v odseku Metodika a zahŕňa ako štandard okrem antibiotickej liečby aj podanie albumínu; bolo preukázané, že kombinácia antibiotika s albumínom vedie u pacientov s SBP k zníženiu mortality v porovnaní s antibiotikom samotným (10) (Tab. 1).

CIEĽ PRÁCE

Zistiť incidenciu, prevalenciu, etiológiu a prognózu spontánnej bakteriovej peritonitídy (SBP) u pacientov prijatých do nemocnice tretieho typu s ascitom 2. a 3. stupňa. Výsledky porovnať s literatúrou.

PACIENTI A METODIKA

Retrospektívna štúdia; údaje zozbierané z nemocničnej elektronickej databázy od pacientov prijatých na HEGITO FNŠP F. D. Roosevelta medzi januárom a decembrom 2010.

Vstupné kritériá: hospitalizácia (v ďalšom texte uvádzaná ako epizóda) s ascitom 2. a 3. stupňa; diagnóza SBP podľa štandardných diagnostických kritérií.

Vylučovacie kritériá: necirhotický ascites, malignita, nemožnosť zozbierať hodnotiteľné údaje.

Sledované parametre: vek, pohlavie, etiológia cirhózy pečene, počet neutrofilov v ascite,

kultivácia ascitu (agens), MELD (Model for End Stage Liver Disease), efekt liečby, dĺžka hospitalizácie, úmrtnosť počas hospitalizácie.

Výšetrenie PMN v ascite sa robilo pomocou prietokovej cytometrie (cytoflowmetry, CFM), kultivácia CiA podľa vyššie uvedených diagnostických podmienok, v dvoch skúmavkách pre hemokultiváciu – pre aeróbnú a anaeróbnú flóru.

Liečba SBP prebiehala podľa štandardnej schémy, zvolenej na základe literárnych údajov a znalosti o antibiotickej rezistencii na pracovisku autorov: po diagnostickej paracentéze a zistení počtu PMN > 250/mm³ (výsledok sme dostali v deň vyšetrenia) sa podalo antibiotikum prvej voľby empiricky; vo väčšine prípadov sa jednalo o cefalosporín 3. generácie (cefotaxim), zriedkavejšie o ciprofloxacín (najprv i.v., potom p.o.) a zriedkavo o amoxycilín/klavulanát (Tab. 1) (10). U všetkých pacientov sa podal albumín v dávke 1,5 g na kg hmotnosti pacienta v prvý deň a 1g/kg v tretí deň liečby.

VÝSLEDKY

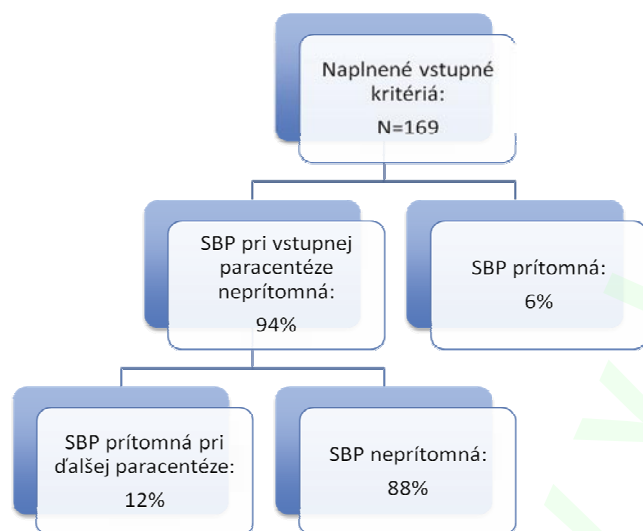
Celkovo bolo prezretých 780 epizód; 251 z nich tvorili hospitalizácie pre ascites (32%), v 92% (231 epizód) pre ascites 2. a 3. stupňa. Šesťdesiatdva pacientov bolo z analýzy vyradených na základe definovaných vylučovacích kritérií. Vstupné kritériá pre ďalšiu analýzu splnilo 169 epizód (u 110 pacientov) (Graf 1).

Tab. 1: Antibiotické schémy, ktoré sa skúmali v liečbe spontánnej bakteriovej peritonitídy a slúžili ako podklad pre výber empirickej liečby SBP na pracovisku autorov

Autor a rok publikácie	Porovnávané antibiotické schémy	Počet pacientov v ramenách štúdie	Remisia SBP v ramenách štúdie (%)	Prežívanie počas hospitalizácie (%)
Felisart, 1985	Tobramycín (1,75 mg/kg/8 h. i.v.) plus ampicilín (2 g/4 h. i.v.) versus cefotaxim * (2 g/8 h. iv.)	36 vs 37	56 vs 86*	61 vs 73*
Rimola, 1995	Cefotaxim (2 g/6 h. i.v.) versus cefotaxim (2 g/12 h. i.v.)	71 vs 72	77 vs 79	69 vs 79
Navasa, 1996	Ofloxacín (400 mg/12 h. p.o.) versus cefotaxim (2 g/6 h. iv.)	64 vs 59	84 vs 85	81 vs 81
Sort, 1999	Cefotaxim (2 g/6 h. i.v.) versus cefotaxim (2 g/6 h. i.v.) plus albumín iv.	63 vs 63	94 vs 98	71 vs 90*
Ricart, 2000	Amoxycilín/klavulanát (1,2 g/8 h. i.v. a následne 625 mg/8 h. p.o.) vs cefotaxim (1 g/6 h i.v.)	24 vs 24	87 vs 83	87 vs 79
Terg, 2000	Ciprofloxacín (200 mg/12 h. i.v. na 7 dní) versus ciprofloxacín (200 mg/12 h. i.v. na 2 dni a následne 500 mg/12 h. p.o. na 5 dní)	40 vs 40	76 vs 78	77 vs 77



Graf 1: Priebeh výberu epizód v štúdiu (flow-chart).



Graf 2: Podiel epizód spontánnej baktériovej peritonitídy zistenej pri začiatku hospitalizácie (SBP Typ 1 – tzv. komunitná SBP) a počas hospitalizácie (SBP Typ 2 – tzv. nozokomiálna SBP).

Etiológia cirhózy pečene: Najčastejšou príčinou cirhózy pečene s ascitom bola alkoholová choroba pečene (ALD), v 69% prípadov. Priemerný **vek** pacientov bol 54 rokov (30-88), pomer muži/ženy 1,82. Priemerné **MELD skóre** bolo 15,5 (6-45)¹.

Prvá diagnostická paracentéza (Graf 2): Diagnostické kritériá **SBP** boli naplnené v 10 zo 169 epizód (5,92%). **Kultivačný záchyt** bol prítomný v 40% z týchto prípadov, v 50% z nich sa jednalo o Gram-pozitívne kmene.

Priemerná **dĺžka hospitalizácie** v tejto skupine bola 18 dní (4-33).

Opakovaná diagnostická paracentéza v epizódach s negatívnou prvou paracentézou (Graf 2): **SBP** sa našla pri opakovanej paracentéze v 9 zo 73 epizód (12,3%). Vyvolávajúci agens bol izolovaný v 30% prípadov so 66,7% Gram-negatívnych kmeňov. Priemerná dĺžka hospitalizácie bola 52 dní (16-152) (Tab. 2).

Celkový výskyt **SBP** bol 11,24%; 63% epizód bolo úspešne vyliečených ATB terapiou. Celková úmrtnosť počas hospitalizácie bola 36,85%.

Tab. 2: Porovnanie niektorých charakteristík epizód spontánnej baktériovej peritonitídy (SBP) podľa jej podtypov

	SBP typ 1 - zistená pri prijatí, tzv. komunitná SBP	SBP typ 2 - vzniknutá počas hospitalizácie, tzv. nozokomiálna SBP
Výskyt	5,92%	12,33%
Kultivácia pozitívna	40%	30%
Zastúpenie Gram-pozit. kmeňov	50%	33,3%
Dĺžka hospitalizácie (dni)	18 (4-33)	52 (12-167)
Mortalita počas hospitalizácie	30%	44%

DISKUSIA

Každý tretí pacient je na HEGITO prijatý s diagnózou CiA, u väčšiny (90%) je ascites veľký alebo tenzný. Tieto skutočnosti sa považujú skôr za odraz koncového charakteru zariadenia ako skutočného výskytu CiA v spádovej oblasti; na zistenie výskytu CiA bude potrebné použiť údaje z iných zdrojov – zo subanalýzy tejto kohorty podľa miesta bydliska, z iných zdravotníckych zariadení v spádovej oblasti a z ambulantnej databázy. Analýza súboru však poskytuje iné užitočné informácie. **Celkový výskyt SBP** v kohorte pacientov hospitalizovaných s CiA 2. a 3. stupňa je zhruba 11%, pričom polovica epizód je prítomná už pri prijíme do nemocnice. Na jednej strane sa tento výskyt javí byť priaznivý – je v dolnej polovici rozmedzia v porovnaní s literárnymi údajmi. Na druhej však poukazuje na potrebu myslieť na možnosť prítomnosti SBP u každého pacienta s CiA prijatého do nemocnice s akýmkoľvek vedúcimi prejavmi a toto podozrenie nestratiť ani v priebehu hospitalizácie – t.j. opakovať vyšetrenie ascitu aj v prípade, že

¹ Na výpočet MELD skóre bol použitý internetový kalkulator www.lillemodel.com

prvá paracentéza SBP nepotvrdila. ***Delenie SBP na dva podtypy sa javí byť užitočným.*** Hlavné tendencie k vyššej úmrtnosti u pacientov so SBP, ktorá vznikla počas pobytu v nemocnici (tzv. nozokomiálna SBP) v porovnaní so SBP už pri prijíme (tzv. SBP z komunity), je dôvodom na ďalšie analýzy (Tab. 2). Či sú významne dlhšia hospitalizácia a tendencia k vyššej úmrtnosti v podskupine s nozokomiálnou SBP jej následkom alebo príčinou, štúdia neodhalila; môže sa jednať o epifenomén alebo príčinnú spojitosť - potrebné je vykonať faktoriálnu analýzu dostupných údajov podľa etiológie, veku, MELD, kultivovaných kmeňov a i. Podľa niektorých autorov sa má líšiť aj empirická liečba týchto dvoch podtypov SBP².

Dve tretiny epizód SBP sa dostali do ***remisie*** za pomoci protokolárnej liečby (remisia je definovaná ako pokles počtu PMN pod 250/mm³ a negatívna kultivácia). Tento suboptimálny výsledok bude preverený hlavne hlbšou analýzou citlivosti nájdených mikrobiálnych kmeňov (najmä skupiny patogénov známej pod akronymom ESKAPE), resp. tzv. background rezistencie na použité antibiotiká v zdravotníckom zariadení. Na oddelení s vysokou selekciou pacientov s pokročilými stupňami pečeneového zlyhania, komorbidít a následnej poruchy imunitnej kompetencie sa javí ako možné, že bude potrebné zmeniť empirický prístup k liečbe a zvoliť ešte vyšší rad antibiotík než sú cefalosporíny 3. generácie. Táto stratégia sa začína raziť (hlavne u pacientov s nozokomiálnym typom SBP) nielen ako adekvátne na základe mikrobiologických analýz citlivosti kmeňov spôsobujúcich SBP, ale aj ako nákladovo efektívna – a to aj s vedomím ceny novozvolených antibiotík, napr. piperacilín tazobaktamu, alebo imipenemu². Prvý z nich je liekom voľby v empirickej fáze terapie SBP, ak je známe nosičstvo *E. coli* produkujúcej ESBL; ak toto nosičstvo nie je známe, je liekom prvej voľby druhý². Z uvedenej analýzy nebolo možné zistiť, koľko pacientov malo primárnu prevenciu vzniku SBP; indikácia norfloxacinu u pacientov s koncentráciou proteínov v ascitickej tekutine pod 15g/l nie je na pracovisku autorov univerzálne akceptované opatrenie, ciprofloxacin sa (vzhľadom na absenciu vplyvu na mortalitu a vznik rezistencie) nepoužíva v tejto indikácii

vôbec. Nakoľko sa tieto skutočnosti podieľajú na výsledkoch liečby SBP, nie je jasné.

Výšetrenie koncentrácie PMN za pomoci metódy CFM výsledky podľa názoru autorov výrazne neovplyvnilo a je možné ich extrapolovať na zistenia z krvinkových analyzátorov v literatúre – výsledky boli preverené porovnaním týchto dvoch metódik (Dr. Olvecká, osobná komunikácia). Retrospektívne usporiadanie štúdie neovplyvnilo podľa názoru autorov hlavné výsledky. Počet pacientov v štúdiu dovoľuje faktoriálnu subanalýzu súboru (Graf 1, 2).

ZÁVER

Spontánna baktériová peritonitída sa vyskytuje u jedného z desiatich hospitalizovaných pacientov s veľkým a tenzným ascitom. SBP prítomná pri prijíme do nemocnice a SBP vzniknutá počas hospitalizácie majú pravdepodobne odlišnú prognózu a zasluhujú si odlišné liečebné prístupy a ďalší výskum. Napriek včas začatej liečbe a kombinácii protokolárne vybraného antibiotika s albumínom, opustí nemocnicu na mórach najmenej jeden z troch pacientov so SBP. Či je na príčine hlavne stav hostiteľov alebo vlastností hostí, ukáže snáď subanalýza údajov získaných v štúdiu.

² Richard Moreau: AASLD Postgraduate course, 4.-5. novembra 2011, San Francisco

Literatúra

1. Clinical Practice Guidelines. J. Hepatology 2010;53:397-417.
2. Rimola A, Gracia-Tsao G, Navasa M, et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. International Ascites Club. J. Hepatol 2000;32:142-153.
3. Caly WR, Strauss E. A prospective study of bacterial infections in patients with cirrhosis. J. Hepatol 1993;18:353-358.
4. Fernández J, Navasa M, Gómez J, Colmenero J, Vila J, Arroyo V, et al. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. Hepatology 2002;35:140-148.
5. Wong F, Bernandi M, Balk R, Christman B, Moreau R, Garcia-Tsao G, et al. Sepsis in cirrhosis: report on 7th meeting on International Ascites Club. Gut 2005;54:718-725.
6. Noursbaum JB, Cadranet JF, Nahon P, Nguyen Khac E, Moreau R, Thévenot T, et al. Diagnostic accuracy of the Multistix 8 SG, reagent strip in diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis, Hepatology 2007;45:1275-1281.
7. Evans LT, Kim WR, Poterucha JJ, Kamath PS, Spontaneous bacterial peritonitis in asymptomatic outpatients with cirrhotic ascites. Hepatology 2003;37:897-901.
8. Garcia-Tsao G. Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension: variceal hemorrhage, ascites and spontaneous bacterial peritonitis. Gastroenterology 2001;120:726-748.
9. Runyon BA, Hoefs JC. Culture negative neutrocytic ascites: a variant of spontaneous bacterial peritonitis. Hepatology 1984;4:1209-1211.
10. Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz del Arbol L, et al. Effects of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. N Engl J Med 1999;341:403-409.

Trendy v hepatologii

HEPATORENÁLNY SYNDRÓM PREHLAD LITERATÚRY A VLASTNÉ VÝSLEDKY

Peter Jarčuška¹, Martin Janičko¹, Sylvia Dražilová², Eduard Veseliny¹

¹1. interná klinika UNLP a UPJŠ LF, Tr. SNP 1 Košice

²Interné oddelenie, Nemocnica Poprad a.s.

Súhrn

Hepatorenálny syndróm je funkčné zlyhanie obličiek pri portálnej hypertenzii u cirhotikov s ascitom.

Súbor pacientov

Na Jednotke intenzívnej starostlivosti 1. internej kliniky Univerzitnej nemocnice v Košiciach bolo hospitalizovaných 26 pacientov (18 mužov, 8 žien) s cirhózou pečene a hepatorenálnym syndrómom 1. typu. 20 pacientov malo akútnu alkoholovú hepatitídu, 6 pacientov chronickú hepatitídu B. Všetci pacienti boli liečení kontinuálnou infúziou terlipresínu (1 mg denne, pri neefektivite bola dávka zvýšená na 2 mg denne) v kombinácii s albumínom s priemerným trvaním liečby $18,04 \pm 10,92$ dňa. Hemodialýza bola indikovaná u 12 pacientov pre oligoanúriu, acidózu alebo hyperkalémiu.

Výsledky

Kompletnú odpoveď na liečbu (sérový kreatinín $< 133 \mu\text{mol/l}$) dosiahlo 7 pacientov (27%), odpoveď na liečbu ($> 20\%$ pokles kreatinínu) dosiahlo 22 pacientov (85%). Liečba viedla k zvýšeniu sérového sodíka, diurézy a natriurézy a k zníženiu sérového kreatinínu a k poklesu Child-Pughovej skóre. Nemocničná mortalita bola 50%. Žiadny parameter pred liečbou s výnimkou stupňa hepatálnej encefalopatie (sérový kreatinín, bilirubín, sodík, natriuréza, diuréza a Child-Pughovej skóre nebol asociovaný s mortalitou, ale u pacientov, ktorí prežili, sme pozorovali zlepšenie hepatálnych funkcií po liečbe (pokles bilirubínu a Child-Pughovej skóre).

Záver

Kombinovaná liečba terlipresínom a albumínom zlepšuje obličkové funkcie u pacientov s hepatorenálnym syndrómom 1. typu, ale prežitie pacientov závisí od zlepšenia hepatálnych funkcií počas liečby.

Kľúčové slová

Hepatorenálny syndróm – splachnické vazokonstriktory – terlipresín – albumín – obličkové funkcie – mortalita

HEPATORENAL SYNDROME – REVIEW OF LITERATURE AND OUR RESULTS

Peter Jarčuška¹, Martin Janičko¹, Sylvia Dražilová², Eduard Veseliny¹

¹1st Dept of Internal Medicine, University Hospital, Tr. SNP 1, Košice, Slovakia

²Dept of Internal Medicine, Hospital Poprad, Slovakia

Abstract

Hepatorenal syndrome is functional kidney failure due to portal hypertension in cirrhosis with ascites.

Patients

26 patients (18 men, 8 women) with cirrhosis and hepatorenal syndrome type 1 were hospitalised at Intensive Care Unit, 1st Dept of Internal Medicine, University Hospital in Košice. 20 patients had acute alcoholic hepatitis, 6 patients hepatitis B. All patients were treated by continual terlipressin infusion (1 mg daily, in case of inefficiency dose had been increased to 2 mg daily) combined with albumin, mean treatment duration $18,04 \pm 10,92$ days. Haemodialysis was indicated in 12 patients due to oligoanuria, acidosis or hyperkalemia.

Results

Complete response to therapy (creatinine $< 133 \mu\text{mol/l}$) was seen in 7 patients (27%), response to treatment ($> 20\%$ creatinine decrease) was observed in 22 patients (85%). Therapy led to sodium, diuresis and natriuresis increase and serum creatinine and Child Pugh score decrease. Hospital mortality was 50%. No pretreatment parameter except grade of hepatic encephalopathy (serum

creatinine, bilirubin and natrium, natriuresis, diuresis and Child Pugh score) was associated with mortality, but patients, who survived, showed improvement in liver functions after therapy (Child-Pugh score and bilirubin decrease).

Conclusion

Combined treatment with terlipressin and albumin improved renal functions in patients with hepatorenal syndrome type 1, but the survival of patients depended on improvement of liver functions during the treatment.

Key words

Hepatorenal syndrome – splanchnic vasoconstrictors – terlipressin – albumin – renal functions – mortality

Úvod

Hepatorenálny syndróm (HRS) je funkčné zlyhanie obličiek spôsobené renálnou vazokonstrikciou v priamej príčinnej súvislosti s portálnou hypertenziou pri pokročilom ochorení pečene s ascitom. Funkčný pôvod hepatorenálneho syndrómu bol definitívne potvrdený štúdiou, ktorá ukázala, že oblička cirhotika s hepatorenálnym syndrómom získa normálnu funkciu po transplantácii pacientovi s chronickým renálnym zlyhaním a naopak, hepatorenálny syndróm je reverzibilný po transplantácii pečene (9).

PATOGENÉZA HRS

Pri portálnej hypertenzii vzniká **splanchnická vazodilatácia**. Pri zníženom prietoku krvi obličkami dochádza k zvýšenej aktivite splanchnických vazokonstriktorov (renín-angiotenzín-aldosterónový systém, sympatiko-adrenálny systém, endotelín 1 a 3 a iné), následkom čoho vzniká **renálna vazokonstrikcia**. Efekt týchto vazokonstrikčných pôsobkov sa neprejaví v splanchnickom riečisku, kde dochádza k fenoménu úniku (tzv. „escape“ fenoménu). V splanchnickom riečisku pretrváva vazodilatácia, v renálnom vazokonstrikcia, výsledkom je funkčné zlyhanie obličiek – viď obrázok 1, citované podľa Henriksena (1995) (7). Vazokonstrikcia sa vyskytuje aj v mozgovej a hepatálnej cirkulácii, dôsledkom čoho môže byť hepatálna encefalo-

patia či progresia zlyhania pečene. **Srdcový výdaj** pri HRS môže byť znížený, normálny alebo zvýšený, vždy je však z hemodynamického hľadiska **nedostatočný**, pretože pacient má splanchnickú vazodilatáciu (18).

DIAGNOSTIKA HRS

Arroyo a spol. (1996) definovali diagnostické kritériá hepatorenálneho syndrómu (2). Tieto sú uvedené v tabuľke 1. Na základe týchto kritérií možno HRS diagnostikovať už pri miernej retencii dusíkatých látok, čo umožní včasný terapeutický zásah. Tieto kritériá však majú zásadné nedostatky. Volumexpanzia fyziologickým roztokom sa nezdá byť optimálne zvolená, vzhľadom na možnosť prehlbenia retencie sodíka a vody. Najspornejším bodom tejto klasifikácie zostáva splnenie bodu „neprítomnosť bakteriovej infekcie“, pretože je dobre známe, že mnohé bakteriové infekcie môžu byť asociované so zvýraznením splanchnickej cirkulačnej dysfunkcie (4).

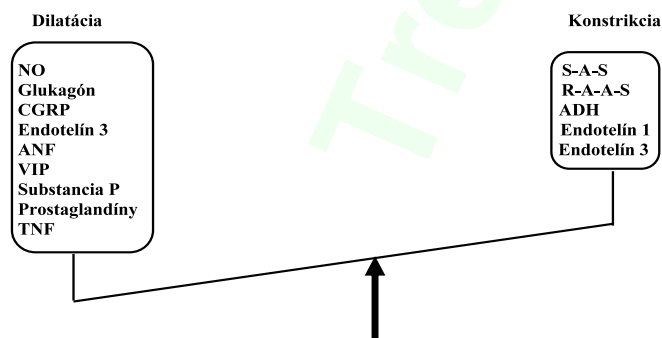
Tab. 1: Diagnostické kritériá hepatorenálneho syndrómu podľa „International Ascites Club“; citované podľa Arroya a spol., 1996 (2)

Hlavné kritériá:

- chronické alebo akútne ochorenie pečene s pokročilým zlyhaním pečene a portálnou hypertenziou
- sérový kreatinín $> 133 \mu\text{mol/l}$ alebo glomerulová filtrácia $< 0,66 \text{ ml/s}$
- proteinúria $< 500 \text{ mg/24 hodín}$
- neprítomnosť šoku, bakteriovej infekcie, obštrukčnej uropatie a súčasnej alebo nedávnej liečby nefrotoxicými liekmi, neprítomnosť väčších strát tekutín zo zažívacieho traktu (opakované zvracanie alebo intenzívna hnačka), neprítomnosť väčších strát tekutín obličkami (strata na hmotnosti $> 500 \text{ g}$ denne v priebehu niekoľkých dní u pacienta s ascitom bez periférnych opuchov dolných končatín alebo $> 1000 \text{ g}$ u pacientov s periférnymi opuchmi dolných končatín)
- žiadne znaky obštrukčnej uropatie alebo parenchymového ochorenia obličiek
- nezlepšenie obličkových funkcií (sérový kreatinín $< 133 \mu\text{mol/l}$ alebo glomerulová filtrácia $> 0,66 \text{ ml/s}$) po podaní 1500 ml fyziologického roztoku alebo koloidu

Doplňujúce kritériá:

- natriuréza $< 10 \text{ mmol/l}$
- sodík v sére $< 130 \text{ mmol/l}$
- diuréza za 24 hodín $< 500 \text{ ml}$
- neprítomnosť erytrocytúrie v močovom sedimente
- osmolalita moča $>$ osmolalita plazmy



Graf 1: Splanchnické riečisko pri hepatorenálnom syndróme; upravené podľa Henriksena, 1995

Naviac, väčšina pacientov s hepatorenálnym syndróm má niektorú z infekčných komplikácií; uvedený fakt je potvrdený aj v našom súbore, ktorý je publikovaný nižšie. Salerno a spol. v roku 2007 revidovali diagnostické kritériá hepatorenálneho syndrómu (Tab. 2). Je potrebné zdôrazniť, že použitie **albumínu v plazmaexpanzii** pred určením diagnózy HRS je, napriek finančnej náročnosti, podmienkou aj podľa zatiaľ neoficiálnych záverov zasadania Medzinárodného klubu ascitu z apríla roku 2011 (17).

Žiadna z uvedených klasifikácií nezohľadňuje **delenie hepatorenálneho syndrómu na 2 typy**, ktoré sa bežne používa v klinickej praxi. Hepatorenálny syndróm 1. typu je charakterizovaný progresívnou rapídnu redukciiu obličkových funkcií, definovanou ako zdvojnásobenie počiatočných hladín kreatinínu v sére na hodnoty vyššie ako 220 $\mu\text{mol/l}$ alebo 50% redukcia glomerulovej filtrácie na hodnoty nižšie ako 0,33 ml/s počas obdobia kratšieho ako 2 týždne. Pri druhom type hepatorenálneho syndrómu sa hodnota kreatinínu zvyšuje postupne a zriedkakedy presiahne 180 $\mu\text{mol/l}$ (11).

Medzi **precipitujúce faktory** pre vývoj HRS patria akútna alkoholová hepatitída, infekčné komplikácie (hlavne spontánna baktériová peritonitída), krvácanie z hornej časti GITu, neadekvátna plazmaexpanzia po paracentéze, neadekvátna diuretická liečba (8). Laboratórne a klinické nálezy, asociované s častejším vznikom HRS, sú uvedené v tabuľke 3. (5).

Súbor pacientov

Na Jednotke intenzívnej starostlivosti 1. internej kliniky UNLP a LF UPJŠ Košice, Tr. SNP 1 hospitalizovali 26 pacientov (18 mužov a 8 žien) s diagnózou hepatorenálneho syndrómu 1. typu. Diagnóza hepatorenálneho syndrómu bola určená podľa kritérií Arroya a spol. (1996) (2). 20 pacientov malo akútnu alkoholovú hepatitídu v teréne cirhózy pečene, 6 pacientov malo

chronickú hepatitídu B s progresiou do cirhózy pečene. Závažnosť pečeneového ochorenia sme hodnotili podľa Child-Pughovej klasifikácie. Pri určení diagnózy hepatorenálneho syndrómu 1. typu boli 2 pacienti v štádiu Child-Pugh B a 24 pacientov v štádiu Child-Pugh C. Stupeň hepatálnej encefalopatie sme určili podľa mentálneho stavu hodnoteného podľa West Haven kritérií. Všetkým pacientom sme cielene zisťovali výskyt infekčných komplikácií (bronchopneumónie, uroinfekcie, spontánnej baktériovej peritonitídy, spontánnej bakteriémie, kanylovej sepsy, kožných infekcií a event. iných infekčných komplikácií).

Všetci pacienti boli po určení diagnózy hepatorenálneho syndrómu 1. typu iniciálne liečení kontinuálnou 24 hodinovou infúziou terlipresínu v dávke 1 mg v 250 ml fyziologického roztoku. Pacienti dostávali denne infúziu 20 g albumínu. Po evakuačnej punkcii ascitu dostali pacienti navyše 4-6 g albumínu na liter evakovaného ascitu. Pri neefektívite liečby bola dávka terlipresínu zvýšená na 2 mg denne. Hemodialýza bola indikovaná pri oligúrii a súčasnej hyperhydratácii, pri progresii akútnej renálnej insuficiencie napriek vyššie uvedenej liečbe a pri hodnotách draslíka v sére nad 6 mmol/l.

8 pacienti s akútnou alkoholovou hepatitídou boli vzhľadom na základné ochorenie liečení kortikoterapiou. 1 pacient s chronickou hepatitídou B po transplantácii obličky dostával kortikoidy v úvode liečby ako súčasť schémy imunosupresívnej liečby. 2 pacienti s chronickou hepatitídou B s prechodom do cirhózy pečene a dokázanou replikáciou vírusu dostávali lamivudín. Pri hypotenzii bola indikovaná vazoaktívna podpora kontinuálnou infúziou dopamí-

Tab. 2: Revidované diagnostické kritériá hepatorenálneho syndrómu; citované podľa Salerno a spol., 2007

- cirhóza s ascitom
- sérový kreatinín > 133 $\mu\text{mol/l}$ (1,5 mg/dl)
- nezlepšenie sérového kreatinínu (pokles pod 133 $\mu\text{mol/l}$) po dvojdnovom vysadení diuretík a volumovej expanzii albumínom, odporúčaná dávka albumínu je 1 g/kg hmotnosti pacienta na deň, maximálne 100 g/deň
- absencia šoku
- neprítomnosť terapie nefrotoickými liekmi v súčasnosti alebo minulosti
- neprítomnosť parenchýmového poškodenia obličiek (proteinúria > 500 mg/deň, mikrohematúria > 50 červených krviniek v zornom poli, neprítomnosť abnormálneho ultrazvukového nálezu na obličkách

Tab. 3: Parametre asociované so zvýšeným rizikom výskytu hepatorenálneho syndrómu u cirhotikov s ascitom (podľa Ginesa a spol., 1993)

Klinické prejavy:

- predchádzajúca epizóda ascitu
- neprítomnosť hepatomegálie
- zlý stav výživy
- nízky tlak krvi
- prítomnosť ezofageálnych varixov

Laboratórne prejavy:

- minimálne znížená glomerulová filtrácia
- minimálne zvýšená hladina urey
- minimálne zvýšená hladina kreatinínu
- nízke hodnoty sodíka v sére
- nízka natriuréza
- zvýšené hodnoty draslíka v sére
- nízka osmolalita plazmy
- vysoká osmolalita moča
- vysoká plazmatická renínová aktivita
- redukovaná exkrécia voľnej vody po vodnej náloži
- zvýšené hodnoty plazmatického norepinefrínu

nu. Umelá pľúcna ventilácia bola indikovaná po dohovore s anesteziológom, pri jej indikácii mali všetci pacienti globálnu respiračnú insuficienciu pri závažnej bronchopneumónii.

Pri štatistickom porovnaní súborov s merateľnými hodnotami sme vypočítali priemer a smerodajnú odchýlku. Potom sme hodnotili rozdiel medzi smerodajnými odchýlkami Fischerovým testom. V prípade, keď nebola zhoda v smerodajných odchýlkach medzi oboma súbormi, na zhodnotenie štatistickej významnosti rozdielov sme použili dvojvýberový Studentov t-test s nerovnosťou rozptylov. V prípade, keď bola zhoda v smerodajných odchýlkach medzi oboma súbormi, na zhodnotenie štatistickej významnosti rozdielov sme použili dvojvýberový Studentov t-test s rovnosťou rozptylov. Relatívne početnosti boli porovnávané χ^2 -testom zhody rozdelení. Pre hodnotenie efektu liečby na kvantitatívne parametre sme použili Wilcoxonov test.

Výsledky

Pri ukončení liečby došlo k úprave hodnôt sérového kreatinínu u 7 pacientov, zníženie hodnôt sérového kreatinínu o viac ako 20% v porovnaní s hodnotami pred liečbou sme dosiahli u 22 z 26 pacientov. K zvýšeniu diurézy o viac ako 20% došlo u 18 pacientov. Hladiny sodíka v sére sa zvýšili u 20 pacientov, natriuréza sa zvýšila u 20 pacientov. Zníženie bilirubínu v sére sme pri ukončení liečby registrovali u 17 pacientov. Pri ukončení liečby došlo k poklesu Child-Pughovej skóre u 12 pacientov a k jeho vzostupu u 4 pacientov. V tabuľke 4 sú uvedené priemerné hodnoty sérového kreatinínu, diurézy, sodíka v sére, natriurézy, bilirubínu a Child Pughovej skóre pred liečbou hepatorenálneho syndrómu a pri jej ukončení. Po liečbe došlo k signifikantnému poklesu kreatinínu a Child-Pughovej skóre, k signifikantnému zvýšeniu diurézy, natriurézy a hladiny sodíka v sére. Priemerná dĺžka podávania terlipresínu bola $18,04 \pm 10,92$ dňa. Hemodialýza bola indikovaná u 12 pacientov, jeden pacient absolvoval v priemere $3,31 \pm 5,03$ dialyzačných sedení. U 25 pa-

cientov sa v priebehu liečby vyskytli infekčné komplikácie, v priemere $2,69 \pm 1,09$ infekčných komplikácií na jedného pacienta. Bronchopneumóniu sme diagnostikovali u 18 pacientov, uroinfekciu u 15 pacientov, spontánnu baktériovú peritonitídu u 11 pacientov a kožné infekcie u 5 pacientov. Kanylovú sepsu sme zistili u 8 pacientov, 9 pacientov malo v priebehu liečby pozitívnu hemokultúru. 2 pacienti mali herpes simplex, 2 pacienti katar horných dýchacích ciest, 1 pacient mal spontánnu bakteriémiu, 1 pacient mal spontánnu baktériovú pleuritídu, 1 pacient akútnu cholecystitídu, 1 pacient akútnu pankreatitídu diagnostikovanú súčasne s hepatorenálnym syndrómom pri prijatí, 1 pacient akútnu cholangitídu, 1 pacient inflamáciu bronchiektázií a 1 pacient infikované dekubity. Hepatálna encefalopatia sa vyskytla u 24 pacientov. Hodnotili sme najvyšší dosiahnutý stupeň hepatálnej encefalopatie v priebehu liečby hepatorenálneho syndrómu. 7 pacienti mali IV. stupeň hepatálnej encefalopatie, 6 pacienti III. stupeň hepatálnej encefalopatie, 5 pacienti II. stupeň hepatálnej encefalopatie, 6 pacienti I. stupeň hepatálnej encefalopatie, priemerný najvyšší stupeň hepatálnej encefalopatie bol počas liečby hepatorenálneho syndrómu $2,38 \pm 1,33$. U jedného pacienta došlo v priebehu liečby k závažnému krvácaniu z ezofageálnych varixov. Vazoaktívna podpora dopamínom bola nutná u 12 pacientov, umelá pľúcna ventilácia u 3 pacientov. Po ukončení liečby došlo k recidíve hepatorenálneho syndrómu 1. typu u 2 pacientov s chronickou hepatitídou B s prechodom do cirhózy pečene. Počas hospitalizácie zomrelo 13 pacientov (50%), deväť pacientov zomrelo v priebehu liečby hepatorenálneho syndrómu (34,6%), štyria pacienti po úspešnom ukončení liečby hepatorenálneho syndrómu (15,4%).

Základným cieľom liečby hepatorenálneho syndrómu 1. typu nie je jeho konverzia, ale prežitie pacienta. S cieľom určiť nezávislé faktory mortality sme pacientov s hepatorenálnym syndrómom 1. typu, ktorý sme liečili vyššie uvedenou schémou liečby, rozdelili do 2 sku-

Tab. 4: Vybrané parametre pacientov s HRS 1. typu pred liečbou a po liečbe

	Pred liečbou	Po liečbe	Štatistická významnosť
Kreatinín v sére ($\mu\text{mol/l}$)	$350,54 \pm 205,48$	$198,15 \pm 112,06$	$p=0,0001$
Diuréza (ml)	$673,08 \pm 474,09$	$1269,23 \pm 838,92$	$p=0,003$
Sodík v sére (mmol/l)	$131,88 \pm 5,45$	$137,81 \pm 8,28$	$p=0,001$
Sodík v moči (mmol/l)	$22,38 \pm 17,88$	$50,23 \pm 34,31$	$p=0,004$
Child-Pughovej skóre	$12,23 \pm 1,58$	$11,46 \pm 1,96$	$p=0,022$
Bilirubín v sére ($\mu\text{mol/l}$)	$274,60 \pm 214,45$	$195,57 \pm 188,05$	$p=0,059$

pín. V prvej skupine boli pacienti, ktorí napriek liečbe hepatorenálneho syndrómu v nemocnici zomreli (13 pacientov). 9 pacientov zomrelo v priebehu liečby hepatorenálneho syndrómu, 4 pacienti zomreli po úspešnom ukončení liečby s poklesom sérového kreatinínu aspoň o 20% v porovnaní s hodnotou pred začatím liečby. V druhej skupine sú pacienti, ktorí boli prepustení v zlepšenom stave do ambulantnej starostlivosti (13 pacientov). V tabuľke 5 je porovnanie veku, dĺžky podávania terlipresínu, počtu hemodialýz, počtu infekčných komplikácií a priemerného maximálneho stupňa hepatálnej encefalopatie v priebehu liečby hepatorenálneho syndrómu medzi oboma skupinami; pacienti, ktorí zomreli, mali signifikantne horšiu hepatálnu encefalopatiu v porovnaní s pacientmi, ktorí prežili. V tabuľke 6 je porovnanie sérového kreatinínu, diurézy, sodíka v sére, natriurézy, bilirubínu v sére a Child-Pughovej skóre medzi oboma skupinami pred liečbou hepatorenálneho syndrómu, v tabuľke 7 sú tie isté parametre porovnané pri ukončení liečby hepatorenálneho syndrómu. Pred liečbou neboli medzi oboma skupinami signifikantné rozdiely, pri ukončení liečby mali pacienti, ktorí zomreli, signifikantne nižšiu diurézu a natriurézu a signifikantne vyššie hodnoty bilirubínu v sére a Child-Pughovej skóre. V tabuľke 8 je porovnanie sérového kreatinínu, diurézy, sodíka v sére, natriurézy, bilirubínu v sére a Child-Pughovej skóre u pacientov, ktorí zomreli počas hospitalizácie pred začatím liečby hepatorenálneho syndrómu a pri jej ukončení, v tabuľke 9 sú porovnané tie isté parametre v skupine pacientov, ktorí prežili, pred začatím liečby hepatorenálneho syndrómu a pri jej ukončení. U pacientov, ktorí zomreli, došlo pri ukončení liečby hepatorenálneho syndrómu k signifikantnému poklesu hladín kreatinínu v sére a signifikantnému zvýšeniu sérového sodíka v porovnaní s hodnotami pred liečbou; u pacientov, ktorí prežili, došlo pri ukončení liečby hepatorenálneho syndrómu k signifikantnému poklesu kreatinínu a bilirubínu v sére, signifikantnému poklesu Child-Pughovej skóre a k signifikantnému vzostupu diurézy a natriurézy v porovnaní s hodnotami pred liečbou. V tabuľke 10 je porovnaný počet pacientov s úplnou normalizáciou kreatinínu v sére, so znížením hodnôt kreatinínu v sére aspoň o 20%, so zvýšením diurézy aspoň o 20%, so zvýšením sodíka v sére, so zvýšením natriurézy, s poklesom sérového bilirubínu, so zhoršením alebo zlepšením Child-Pughovej skóre medzi oboma skupinami pacientov pri ukončení

liečby hepatorenálneho syndrómu. V skupine pacientov, ktorí zomreli, bol signifikantne nižší počet pacientov, ktorým sa zlepšilo Child-Pughovej skóre a ktorým poklesla hodnota bilirubínu v porovnaní s pacientmi, ktorí prežili. V tabuľke 11 sú hodnotené infekčné komplikácie medzi oboma skupinami pacientov. Medzi obidvoma skupinami sme nezistili signifikantné rozdiely. V tabuľke 12 sú porovnaní pacienti liečení kortikoidmi a pacienti, ktorí vyžadovali hemodialýzu, vazoaktívnu podporu dopamínom, liečbu hepatálnej encefalopatie a umelú pľúcnu ventiláciu v obidvoch skupinách počas liečby hepatorenálneho syndrómu. Pacienti, ktorí zomreli, signifikantne častejšie potrebovali v priebehu hospitalizácie vazoaktívnu podporu dopamínom v porovnaní s pacientmi, ktorí prežili. K recidíve hepatorenálneho syndrómu po ukončení liečby došlo u dvoch pacientov, obidvaja zomreli počas hospitalizácie.

Diskusia

Na diagnózu HRS je potrebné myslieť u pacientov s cirhózou pečene a precipitujúcimi faktormi, ktoré boli popísané vyššie. V diferenciálnej diagnostike musíme uvažovať o iných ochoreniach obličiek, ak pacient má proteinúriu, erytrocytúriu alebo abnormálny ultrazvukový nález obličiek. Vykonanie biopsie obličky je indikované veľmi zriedkavo, hlavne u pacientov, ktorí sú kandidáti na kombinovanú transplantáciu pečene a obličiek. Pacienti s HRS by mali byť starostlivo monitorovaní (bilancia príjmu tekutín, diuréza, artériový tlak, vitálne funkcie). Je potrebné monitorovať centrálny žilový tlak, aby sa zabránilo hyperhydratácii. Pacienti by mali ležať na jednotke intenzívnej alebo semiintenzívnej starostlivosti (A1). Po určení diagnózy HRS je potrebné odstrániť všetky precipitujúce faktory. Liečbu diuretikami je potrebné vysadiť pri určení diagnózy HRS. Neexistujú údaje, ktoré by potvrdzovali výhodnosť podávania furosemidu pri HRS 1. typu. Furosemid môže byť efektívny na zvýšenie diurézy u hyperhydratovaných pacientov. Spironolakton je kontraindikovaný, pretože je vysoké riziko život ohrozujúcej hyperkalémie (A1). Neexistujú údaje, ktoré by potvrdili, či je potrebné pokračovať v liečbe alebo vysadiť liečbu betablokátormi, ak boli podávané ako profylaxia krvácania z ezofágových varixov (C1). Aktívne pátrať po infekcii kultivačným vyšetrením krvi, moču a ascitu, infekciu okamžite liečiť. Pacienti, ktorí nemajú znaky infekcie, by mali pokračovať v profylaktickom užívaní antibiotík. Neexistujú

dáta o empirickej antibiotickej liečbe nedokázanej infekcie pri HRS 1. typu (C1) (3).

Pri vzniku spontánnej bakteriovej peritonitídy môže podanie albumínu spolu s antibioticou liečbou zabrániť vzniku HRS. Sort a spol. (1999) liečili 63 pacientov so spontánnou bakteriovou peritonitídou cefotaximom v štandardných dávkach i.v., druhá skupina (63 pacientov)

okrem cefotaximu dostala po stanovení diagnózy albumín v dávke 1,5 g/kg hmotnosti a v treť deň po stanovení diagnózy albumín v dávke 1 g/kg hmotnosti i.v. K vyliečeniu infekcie došlo u 94% pacientov liečených cefotaximom a 98% pacientov liečených cefotaximom a albumínom (NS). Autori zistili zhoršenie renálnych funkcií u 21 pacientov liečených cefotaximom (33%)

Tab. 5: Charakteristika súboru pacientov s HRS 1. typu vo vzťahu k mortalite

	Pacienti s HRS, ktorí zomreli	Pacienti s HRS, ktorí prežili	Štatistická významnosť
Vek	51,62±15,31	47,62±13,29	p=0,456
Dĺžka podávania terlipresínu v dňoch	16,85±9,63	19,23±12,34	p=0,771
Počet hemodialýz na 1 pacienta	3,69±5,82	2,92±4,29	p=0,651
Počet infekčných komplikácií na 1 pacienta	3,08±1,04	2,31±1,03	p=0,131
Priemerný stupeň hepatálnej encefalopatie	3,31±0,75	1,46±1,13	p=0,0003

Tab. 6: Vybrané parametre pacientov s HRS pred liečbou HRS a ich vzťah k mortalite

	Pacienti s HRS, ktorí zomreli	Pacienti s HRS, ktorí prežili	Štatistická významnosť
Kreatinín v sére (μmol/l)	363,46±215,37	337,62±203,03	p=0,479
Diuréza (ml)	672,31±135,09	673,85±482,76	p=0,97
Sodík v sére (mmol/l)	130,23±5,05	133,54±5,52	p=0,14
Sodík v moči (mmol/l)	21,85±17,46	22,92±19,00	p=0,753
Child-Pughovej skóre	12,38±1,33	12,07±1,85	p=0,689
Bilirubín v sére (μmol/l)	299,00±237,62	250,20±195,09	p=0,511

Tab. 7: Vybrané parametre pacientov s HRS pri ukončení liečby HRS a ich vzťah k mortalite

	Pacienti s HRS, ktorí zomreli	Pacienti s HRS, ktorí prežili	Štatistická významnosť
Kreatinín v sére (μmol/l)	234,62±135,09	161,69±70,92	p=0,173
Diuréza (ml)	1018,46±1096,71	1520,00±356,67	p=0,0053
Sodík v sére (mmol/l)	139,54±8,08	136,08±8,42	p=0,587
Sodík v moči (mmol/l)	37,23±31,14	63,23±33,42	p=0,0396
Child-Pughovej skóre	12,38±1,45	10,54±2,03	p=0,0124
Bilirubín v sére (μmol/l)	292,15±211,85	98,98±92,62	p=0,0051

Tab. 8: Vybrané parametre pacientov s HRS, ktorí zomreli, pred a po liečbe HRS

	Pred začatím liečby HRS	Pri ukončení liečby HRS	Štatistická významnosť
Kreatinín v sére (μmol/l)	363,46±215,37	234,62±135,09	p=0,017
Diuréza (ml)	672,31±135,09	1018,46±1096,71	p=0,34
Sodík v sére (mmol/l)	130,23±5,05	139,54±8,08	p=0,0002
Sodík v moči (mmol/l)	21,85±17,46	37,23±31,14	p=0,244
Child-Pughovej skóre	12,38±1,33	12,38±1,45	p=0,99
Bilirubín v sére (μmol/l)	299,00±237,62	292,15±211,85	p=0,636

Tab. 9: Vybrané parametre pacientov s HRS, ktorí prežili, pred a po liečbe HRS

	Pred začatím liečby HRS	Pri ukončení liečby HRS	Štatistická významnosť
Kreatinín v sére (μmol/l)	337,62±203,03	161,69±70,92	p=0,0002
Diuréza (ml)	673,85±482,76	1520,00±356,67	p=0,0024
Sodík v sére (mmol/l)	133,54±5,52	136,08±8,42	p=0,233
Sodík v moči (mmol/l)	22,92±19,00	63,23±33,42	p=0,0081
Child-Pughovej skóre	12,07±1,85	10,54±2,03	p=0,0078
Bilirubín v sére (μmol/l)	250,20±195,09	98,98±92,62	p=0,0005

Tab. 10: Zmena vybraných parametrov pacientov s HRS po ukončení liečby HRS a ich vzťah k mortalite

	Pacienti s HRS, ktorí zomreli	Pacienti s HRS, ktorí prežili	Štatistická významnosť
Kreatinín v sére - úplná úprava po liečbe	1	6	p=0,073
Kreatinín v sére - pokles po liečbe aspoň o 20%	9	13	p=0,096
Diuréza - zvýšenie po liečbe aspoň o 20%	7	11	p=0,202
Sodík v sére - zvýšenie po liečbe	12	8	p=0,160
Sodík v moči - zvýšenie po liečbe	9	11	p=0,645
Child-Pughovej skóre - zlepšenie po liečbe	3	9	p=0,0472
Child-Pughovej skóre - zhoršenie po liečbe	4	0	p=0,096
Bilirubín v sére - pokles po liečbe	5	12	p=0,011

Tab. 11: Infekčné komplikácie pacientov s HRS a ich vzťah k mortalite

	Pacienti s HRS, ktorí zomreli	Pacienti s HRS, ktorí prežili	Štatistická významnosť
Bronchopneumónia	10	8	p=0,673
Spontánna baktériová peritonitída	7	4	p=0,428
Uroinfekcia	7	8	p=1
Kožné infekcie	3	2	p=1
Kanylová sepsa	4	4	p=1
Iné infekcie	5	4	p=1
Pozitívna hemokultúra	6	3	p=0,411

Tab. 12: Ďalšia liečba pacientov s HRS a ich vzťah k mortalite

	Pacienti s HRS, ktorí zomreli	Pacienti s HRS, ktorí prežili	Štatistická významnosť
Hemodialýza	7	5	p=0,695
Podávanie dopamínu pre hypotenziu	10	2	p=0,005
Kortikoterapia	4	5	p=1
Liečba hepatálnej encefalopatie	13	11	p=0,48
Umělá pľúcna ventilácia	3	0	p=0,22

a 6 pacientov liečených cefotaximom a albumínom (10%) ($p=0,002$). Pacienti liečení cefotaximom mali po ukončení liečby vyššie hodnoty plazmatickej renínovej aktivity v porovnaní s pacientmi liečenými cefotaximom a albumínom. Počas hospitalizácie zomrelo 18 pacientov liečených cefotaximom (29%) a iba 6 pacientov liečených cefotaximom a albumínom (10%) ($p=0,01$). Trojmesačná mortalita bola v skupine pacientov liečených cefotaximom 41%, v skupine pacientov liečených cefotaximom a albumínom iba 22% ($p=0,03$). Hoci pridanie albumínu k antibiotickej liečbe u cirhotikov so spontánnou baktériovou peritonitídou je finančne nákladnou záležitosťou, môže viesť k redukcii vzniku HRS a k zníženiu mortality pacientov (19). Aj liečba pentoxifylínom, ktorý je inhibítorom syntézy tumor necrosis faktora alfa, vedie

u pacientov s akútnou alkoholovou hepatitídou približne k štvornásobnému zníženiu výskytu hepatorenálneho syndrómu u pacientov, mortalita po 4 týždňoch hospitalizácie sa znížila zo 46 na 25% (1).

Neliečený hepatorenálny syndróm má 90% mortalitu v priebehu 10 týždňov, väčšinou v priebehu prvého mesiaca od určenia diagnózy (5). V liečbe hepatorenálneho syndrómu sa používajú splachnické vazokonstriktory spolu s albumínom alebo TIPS (18). Ortega a spol. (2002) liečili 21 za sebou idúcich pacientov s HRS (16 pacientov s HRS 1. typu, 5 pacientov s 2. typu) terlipresínom v dávke 0,5-2 mg každé 4 hodiny až do poklesu hodnoty kreatinínu pod $133 \mu\text{mol/l}$ alebo do 15 dní. 13 pacientov dostalo albumín v dávke 1g/kg hmotnosti v prvý deň a 20-40 g denne v nasledujúce dni. Kreatinín po

limbe poklesol u pacientov liečených terlipresínom a albumínom z 310 ± 44 na 133 ± 9 $\mu\text{mol/l}$, u pacientov, ktorí boli liečení monoterapiou terlipresínom, bol pokles kreatinínu iba minimálny (z 318 ± 53 na 301 ± 62 $\mu\text{mol/l}$). Kompletnú odpoveď na liečbu (pokles kreatinínu pod 133 $\mu\text{mol/l}$) dosiahlo 77% pacientov liečených terlipresínom a albumínom a iba 25% pacientov liečených monoterapiou albumínom (14). V našom súbore sme použili menšie dávky terlipresínu, ktorý sa podával kontinuálne a menšie dávky albumínu; kompletnú odpoveď dosiahlo 27% pacientov a u 85% liečených pacientov došlo po liečbe k poklesu kreatinínu aspoň o 20%. Liečba viedla k signifikantnému zvýšeniu diurézy a natriúry a sodíka v sére a signifikantnému poklesu sérového kreatinínu.

Podľa odporúčaní EASL je terlipresín v bolusovej dávke 1 mg/4-6 hodín v kombinácii s albumínom liekom voľby pri HRS 1. typu. Cieľom liečby je zlepšiť renálne funkcie; pri kompletnej odpovedi kreatinín poklesne pod 133 $\mu\text{mol/l}$. Ak kreatinín nepoklesne v priebehu 3 dní aspoň o 25%, je potrebné postupne zvyšovať dávku terlipresínu až na maximálnu dávku 2 mg/4 hodiny. U pacientov s parciálnou odpoveďou (kreatinín v sére neklesne pod 133 $\mu\text{mol/l}$) a u pacientov, u ktorých nedôjde k poklesu kreatinínu v sére, je potrebné po 14 dňoch liečbu ukončiť. Kontraindikáciou liečby HRS terlipresínom je pokročilá ischemická choroba srdca; pacienti by mali mať monitorované arytmie, možnú prítomnosť splachnickej alebo digitálnej ischémie či hyperhydratáciu; pri týchto príčinách zväziť modifikáciu alebo zastavenie liečby. Rekurencia HRS po vysadení liečby nie je častá, liečba terlipresínom by mala byť opakovaná a veľmi často je znova úspešná (A1) (3). V našom súbore došlo k recidíve HRS u dvoch pacientov, obaja zomreli počas hospitalizácie. Dobrými prognostickými faktormi pre dosiahnutie kompletnej odpovede sú nízka hodnota bilirubínu a kreatinínu pred liečbou, vzostup stredného artériového tlaku o 5 Torrov a pokles kreatinínu o 0,5 mg/dl na 3. deň liečby. Alternatívnymi vazokonstriktormi sú oktreotid a alfa adrenergní agonisti (noradrenalin alebo midodrin). Oktreotid by sa mal podávať v dávke 100 μg podkožne 3x denne, podľa potreby možno dávku zdvojnásobiť. Výhodou použitia midodrínu je perorálne podávanie, iniciálna dávka by mala byť 7,5 mg 3x denne, v prípade potreby možno zvýšiť dávku na 12,5 mg denne. Noradrenalin by sa mal podávať v kontinuálnej infúzii v dávke 0,5-3mg na hodinu až do dosiahnutia hod-

noty sérového kreatinínu pod 133 $\mu\text{mol/l}$. So splachnickými vazokonstriktormi by sa mal súčasne podávať albumín v infúzii dávke 1g/kg hmotnosti v prvý deň a 20-40 g denne v nasledujúce dni (15). Systematická analýza randomizovaných kontrolovaných štúdií ukázala, že liečba splachnickými vazokonstriktormi (10 štúdií s terlipresínom, terlipresínom a albumínom, noradrenalinom a albumínom a oktreotidom a albumínom) redukuje 15 dňovú mortalitu v porovnaní s neliečenými pacientmi alebo pacientmi liečenými albumínom (6).

Použitie transjugulárnej intrahepatálnej spojky u pacientov s HRS 1. typu môže zlepšiť glomerulovú filtráciu a znížiť aktivitu renín-angiotenzín-aldosterónového systému. Tento výkon však rutinne nie je vhodný pre pacientov s Child-Pughovej skóre viac ako 12 a hodnotou bilirubínu nad 86 $\mu\text{mol/l}$, teda pre väčšinu pacientov s HRS 1. typu. Zavedenie TIPS-u môže u pacientov HRS zlepšiť nielen renálne parametre, ale aj progresiu do HRS 1. typu (15).

Náhradná obličková liečba (najčastejšie hemodialýza) by mala byť použitá u pacientov, ktorí neodpovedajú na liečbu vazokonstriktormi a spĺňajú kritériá pre túto liečbu. Existujú iba limitované údaje o arteficiálnych systémoch suportujúcich funkciu pečene, ďalšie štúdie sú potrebné (B1) (3). Z nášho súboru sme z 26 pacientov museli dialyzovať 12 pacientov, z toho z 20 pacientov s akútnou alkoholovou hepatítidou 11 pacientov a zo 6 pacientov s posthepatitickou cirhózou 1 pacienta. Dialýza bola indikovaná pri hyperhydratácii a súčasnej oligoanúrii, pri progresii akútnej renálnej insuficiencie napriek liečbe terlipresínom a albumínom a pri hyperkalémii. Alternatívnou liečbou je aj albumínová dialýza, ktorá môže viesť k poklesu hladín bilirubínu, urey, kreatinínu, amoniaku, zlepšeniu stupňa hepatálnej encefalopatie a zvýšeniu hodnôt sodíka v sére a v moči aj hodnoty stredného artériového tlaku (12,13).

V súbore všetkých pacientov s hepatorenálnym syndrómom, ani v skupine pacientov s hepatorenálnym syndrómom pri akútnej alkoholovej hepatítide, neboli pri začatí liečby hepatorenálneho syndrómu signifikantné rozdiely v diuréze, natriúreze, hladine sodíka v sére, v kreatiníne v sére, v bilirubíne v sére ani v Child-Pughovej skóre. Podľa vstupných laboratórnych parametrov pred liečbou zrejme nevieme predikovať mortalitu pacientov s hepatorenálnym syndrómom. Naopak, pri ukončení liečby mali pacienti, ktorí zomreli v nemocnici, signifikantne vyššie hodnoty Child-Pughovej

vej skóre ako aj hladiny bilirubínu v sére v porovnaní s pacientmi, ktorí prežili. U pacientov, ktorí prežili, došlo k signifikantnému poklesu Child-Pughovej skóre a sérového bilirubínu pri ukončení liečby hepatorenálneho syndrómu v porovnaní s hodnotami pred jej začatím, naopak u pacientov, ktorí zomreli, neboli pri ukončení liečby signifikantné rozdiely v Child-Pughovej skóre ani v sérovom bilirubíne v porovnaní s hodnotami pri začatí terapie. Pri hepatorenálnom syndróme bol v skupine pacientov, ktorí prežili, signifikantne vyšší počet pacientov, ktorým sa v priebehu hospitalizácie zlepšilo Child-Pughovej skóre a ktorým poklesla v priebehu liečby hladina bilirubínu v sére. Neprekvapuje ani skutočnosť, že u pacientov, ktorí prežili, došlo v obidvoch súboroch pri ukončení liečby k zlepšeniu hodnôt sérového kreatinínu a k zvýšeniu diurézy a natriúry v porovnaní s hodnotami pred liečbou. V súbore pacientov s hepatorenálnym syndrómom, ktorí zomreli v nemocnici, sa signifikantne znížili hladiny kreatinínu v sére, diuréza ani natriúry sa signifikantne pri ukončení liečby nezmenili v porovnaní s hodnotami pred jej začatím. Uvedené skutočnosti nás oprávňujú urobiť záver, že nie vstupné parametre pred liečbou hepatorenálneho syndrómu, ale dynamika hepatálneho nálezu v priebehu liečby má rozhodujúci vplyv na mortalitu pacientov s touto komplikáciou. V súbore prežívajúcich pacientov bol signifikantne nižší stupeň hepatálnej encefalopatie v porovnaní s pacientmi, ktorí zomreli. Medzi pacientmi, ktorí zomreli, bol signifikantne väčší počet pacientov, ktorí vyžadovali v priebehu liečby vazoaktívnu podporu dopamínom. Vyšší výskyt uvedených komplikácií medzi pacientmi, ktorí zomreli, má pravdepodobne súvislosť s „hepatálnym nálezom“ v tejto skupine pacientov.

V období, keď ešte nebola známa efektívna liečba hepatorenálneho syndrómu, bola mortalita po transplantácii pečene v tejto skupine veľmi vysoká (10). Restuccia a spol. (2004) zisťovali, ako ovplyvní podanie analógov vazopresínu v predtransplantačnom období prognózu pacientov po transplantácii pečene. Transplantovaných bolo 9 pacientov (6 pacientov s hepatorenálnym syndrómom 1. typu, 3 pacienti s hepatorenálnym syndrómom 2. typu) ktorým bol v predtransplantačnom období liečený hepatorenálny syndróm analógmi vazopresínu, kontrolný súbor 27 pacientov bol vybratý podľa veku, pokročilosti ochorenia pečene a typu imunosupresie po transplantácii pečene, priemerná dĺžka sledovania pacientov bola v skupine pa-

cientov s hepatorenálnym syndrómom 1137 dní, u kontrolnej skupiny 1579 dní. Neboli zistené rozdiely vo výskyte akútnej renálnej insuficiencie po transplantácii pečene (22% v skupine pacientov s hepatorenálnym syndrómom pred transplantáciou, 30% v kontrolnej skupine), ťažších infekčných komplikácií (22% v skupine pacientov s hepatorenálnym syndrómom pred transplantáciou pečene, 44% v kontrolnej skupine), vo výskyte akútnej rejeckcie (33% v skupine pacientov s hepatorenálnym syndrómom pred transplantáciou, 41% v kontrolnej skupine), dĺžke pobytu na jednotke intenzívnej starostlivosti po transplantácii pečene (6 ± 1 deň v skupine pacientov s hepatorenálnym syndrómom pred transplantáciou, 8 ± 1 deň v kontrolnej skupine), v celkovej dĺžke hospitalizácie po transplantácii pečene (27 ± 4 dňa v skupine pacientov s hepatorenálnym syndrómom pred transplantáciou, 31 ± 4 dňa v kontrolnej skupine) ani v počte podaných transfúzií (11 ± 3 transfúzií v skupine pacientov s hepatorenálnym syndrómom pred transplantáciou pečene, 10 ± 2 transfúzií v kontrolnej skupine pacientov). Trojročné prežitie bolo v skupine pacientov s hepatorenálnym syndrómom pred transplantáciou pečene 100%, v kontrolnej skupine 85% ($p=0,16$). Na základe uvedenej štúdie možno povedať, že hepatorenálny syndróm pred transplantáciou pečene je potrebné vždy liečiť. Pacienti s úspešne liečeným hepatorenálnym syndrómom majú po transplantácii pečene rovnakú prognózu ako pacienti, ktorí v predtransplantačnom období nemali hepatorenálny syndróm (16).

Transplantácia pečene je najlepšia liečba HRS 1. aj 2. typu. (A1). Pacienti, ktorí odpovedajú na liečbu vazokonstriktormi, by mali byť liečení iba transplantáciou pečene. Pacienti, ktorí neodpovedali na liečbu a vyžadujú pred transplantáciou dialýzu, by mali byť liečení iba transplantáciou pečene, po ktorej sa upraví obličkové funkcie. Pacienti, ktorí vyžadujú prolongovanú náhradnú obličkovú liečbu (>12 týždňov), by mali byť navrhnutí na kombinovanú transplantáciu pečene a obličiek (B2) (3).

Záver

HRS je závažnou komplikáciou pacientov s cirhózou pečene, portálnou hypertenziou a ascitom. V profylaxii HRS je potrebné liečiť základné ochorenie a odstrániť precipitujúce faktory pre jeho vznik. Liečba splanchnickými vazokonstriktormi v kombinácii s albumínom zlepší u väčšiny pacientov renálne parametre a u časti pacientov aj prežívanie.

Literatúra

1. Akriviadis E, Botla R, Briggs W, et al. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000;119(6):1637-1648.
2. Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 1996;23(1):164-176.
3. EASL practical guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010;53(3):397-417.
4. Epstein M, Goligorsky MS. Endothelin and nitric oxide in hepatorenal syndrome: A balance rest. *J. Nephrol* 1997;3(10):120-135.
5. Gines A, Escorell A, Gines P, et al. Incidence, predictive factors and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 1993;105(1):229-236.
6. Gluud LL, Christensen K, Christensen K, Krag A. Systematic review of randomised trials on vasoconstrictor drugs for hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2010;51(2):576-584.
7. Henriksen JH. Cirrhosis: Ascites and hepatorenal syndrome. Recent advances in pathogenesis. *J. Hepatol* 1995;23(suppl.1):25-30.
8. Jarčuška P, Fraenkel E, Fehér J. Hepatorenalis szindróma. *Orvosi Hetilap* 2005;146(40):2073-2081.
9. Koppel MH, Coburn JN, Mims MM, et al. Transplantation of cadaveric kidneys from patients with hepatorenal syndrome. Evidence for the functional nature of renal failure in advanced liver disease. *N Engl J Med* 1969;289(25):1155-1159.
10. Lafayette RA, Pare G, Schmid CH, et al. Pretransplant renal dysfunction predicts poorer outcome in liver transplantation. *Clin Nephrol* 1997;48(3):159-164.
11. Lata J, Šenkyřík M. Hepatorenální syndrom. *Interní medicína pro praxi* 2002;4(1):7-9.
12. McIntyre CW, Fluck RJ, Freeman JG, Lambie SH. Characterization of treatment dose delivered by albumin dialysis in the treatment of acute renal failure associated with severe hepatic dysfunction. *Clin Nephrol* 2002;58(5):376-383.
13. Mitzner SR, Klammt S, Peszynski P, et al. Improvement of multiple organ functions in hepatorenal syndrome during albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system. *Ther Apher* 2001;5(5):417-422.
14. Ortega R, Gines P, Uriz J, et al. Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: results of prospective, nonrandomized study. *J Hepatol* 2002;36(4):941-948.
15. Pereira G, Guevara M, Gines P. Management of hepatorenal syndrome. In Gines P, Forns X, Abraldes JG, Fernández J, Bataller R, Rodés J, Arroyo V, eds. *Therapy in Liver Diseases*. Barcelona: Elsevier Doyma 2010:227-234.
16. Restuccia T, Ortega R, Guevara M, et al. Effect of treatment of hepatorenal syndrome before transplantation on posttransplant outcome. A case-control study. *J Hepatol* 2004;40(1):140-146.
17. Salerno F, Gerbes A, Gines P, et al. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007;56(9):131-1318.
18. Salerno F, Gerbes A, Gines P, et al. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Postgrad Med J* 2008;84(998):662-670.
19. Sort P, Navasa M, Arroyo V, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999;341(6):403-409.

SURVEILLANCE HEPATOCELULÁRNEHO KARCINÓMU U PACIENTOV Z RIZIKOVEJ KOHORTY

Jana Badinková, Ľubomír Skladaný, Svetlana Adamcová-Selčanová, Jozef Baláž, Zuzana Peťková, Michal Brunčák

HEGITO II. internej kliniky SZU, FNŠP F. D. Roosevelta Banská Bystrica

Súhrn

Hepatocelulárny karcinóm (*HepatoCellular Carcinoma*, HCC) predstavuje 5,6% všetkých prípadov rakoviny sveta, 80% primárnych (t.j. nemetastatických) zhubných nádorov pečene u mužov a 60% u žien. Je piatou najčastejšou malignitou sveta a jeho incidencia v tzv. civilizovaných krajinách prudko stúpa. Prognóza závisí zo všetkého najviac na včasnej diagnóze, ku ktorej má smerovať program *surveillance HCC* - systematické opakovanie skríningu v rizikových skupinách.

V nasledujúcej práci sa predstavuje *surveillance HCC* z pohľadu retrospektívnej analýzy v kohorte s indikáciou. Výsledky analýzy dovoľujú tri predbežné závery: spôsob vykonávania *surveillance* je suboptimálny; veľkosť HCC pri diagnóze presahuje hlavný cieľ *surveillance* – zachytiť HCC vo včasnom štádiu a umožniť tým použitie tzv. kuratívnych spôsobov liečby; výskyt HCC a demografické charakteristiky pacientov sa zhodujú s údajmi z tzv. civilizovaných krajín. Z toho vyplýva, že *surveillance HCC* je v rizikových skupinách Slovenska program indikovaný, no aby naplnil vytýčené ciele, je potrebné zvýšiť jeho efektívnosť.

Kľúčové slová

Hepatocelulárny karcinóm - *surveillance HCC*

Úvod

Skríning je jednorazové použitie vyšetrovacej metodiky v rizikovej skupine, *surveillance* je systematické opakovanie skríningu. Cieľom *surveillance* je znížiť úmrtnosť na predmetnú chorobu. Rozmery premenných riziková skupina a čas určujú mimoriadnu náročnosť projektu *surveillance*, pretože riziková skupina môže byť v štáte početná a časové rozmedzie, v ktorom sa *surveillance* vykonáva, veľké - ukončené úmrtím, alebo cieľovou udalosťou. To bolo podnetom pre Svetovú zdravotnícku organizáciu, aby prijala súbor podmienok *surveillance*, ktorých naplnenie je prvou zárukou efektivity programu pre krajinu. Súhrnne sa dajú vyjadriť takto:

- i) choroba, ktorej sa *surveillance* týka, má byť v predmetnom regióne dostatočne častá;
- ii) jej následky (hlavne úmrtnosť) početnosťou významné;
- iii) existuje štádium choroby, v ktorom sa diagnostika dá považovať za včasnú;
- iv) existuje vhodná diagnostická metóda, ktorá je neinvazívna, nízkoriziková, dostupná, dostatočne presná a pre pacientov aj systém prijateľná;
- v) existuje liečebná modalita, ktorá včas diagnostikovaný proces odstráni, alebo zastaví;

- vi) včasná diagnostika vedie k zníženiu úmrtnosti;
- vii) program *surveillance* je celkovo nákladovo efektívny.

Surveillance hepatocelulárneho karcinómu (HCC) metódou v polročných intervaloch opakovaného ultrasonografického vyšetrovania pečene (USG) u pacientov z rizikovej skupiny (hlavne s cirhózou pečene) je v krajinách s presiahnutou prahovou incidenciou HCC najefektívnejší prístup k jeho liečbe (Tab. 1) (2).

Sú vcelku presvedčivé, no zatiaľ nemnohé dôkazy, že *surveillance HCC* vedie k včasnej diagnóze (v prípade HCC sa za včasnú diagnózu považuje malý tumor v malom počte), včasná diagnóza umožňuje použiť kuratívne spôsoby liečby HCC a kuratívna liečba vedie k zlepšeniu inak v priemere jednoročného mediánu prežívania pacientov (13). Analyzovať dôvody používania USG (a nie kombinácie s alfa-fetoproteínom - AFP, ako tomu bolo v predchádzajúcich odporúčaní) a polročného intervalu (a nie iného - dlhšieho alebo kratšieho), presahuje rámec zámeru práce (2).

Z rizikových skupín sú na Slovensku pravdepodobne najdôležitejšie cirhóza pečene akejkoľ-

vek etiológie a infekcia vírusom hepatitídy B aj bez prítomnosti cirhózy; zdá sa, že je potrebné venovať zvýšenú pozornosť aj prípadom vzniku HCC v necirhotickom teréne, hlavne u pacientov s nealkoholovou tukovou chorobou pečene a hepatitídou C (Tab. 1) (2,3,10).

Je to práve potreba dosiahnutia prahovej incidencie, ktorá robí surveillance HCC do istej miery geograficky špecifickým programom, pretože incidencia HCC sa medzi jednotlivými regiónmi sveta významne odlišuje (4,12); a je to aj hlavná motivácia pre túto prácu.

Cieľ práce

Predstaviť prvé výsledky analýzy surveillance HCC v rizikovej kohorte.

Pacienti a metodika

Spôsob surveillance HCC. Analýza sa týka periódy, v ktorej bolo na pracovisku autorov v platnosti odporúčanie vykonávať surveillance pomocou USG a AFP v polročných intervaloch (v roku 2010 bolo odporúčenie zmenené na USG v polročných intervaloch bez AFP).

Spôsob vyhľadávania pacientov. Analýza elektronickej databázy pacientov (JB) z hlavných rizikových skupín pre HCC. V programe MEDICOM verzia 2010® boli podľa kľúčových hesiel *surveillance HCC, cirhóza pečene a HBV*

infekcia vyhľadané zložky pacientov. Pacienti s rizikom HCC v databáze Hepatologickej ambulancie HEGITO II. internej kliniky SZU mali odporúčené (a odporúčenie vysvetlené ambulantným hepatológom – LS, SAS) surveillance HCC, pričom odporúčenie bolo zapísané do odseku programu, ktorý podlieha vyhľadávaniu podľa hesla. Súbor „cirhóza pečene“ a „HBV infekcia“ boli ohľadne realizácie surveillance prehľadané aj manuálne (JB).

Vstupné kritériá:

1. záznam v dokumentácii, že bola pacientovi odporúčená surveillance;
2. záznam v dokumentácii „cirhóza pečene“ alebo „infekcia vírusom hepatitídy B“ (HBV);
3. identifikácia v dokumentácii aspoň dvoch po odporúčení surveillance HCC nasledujúcich kontrol s odstupom 6 mesiacov a možnosť zistiť, či bola vykonaná USG alebo vyšetrený AFP.

Sledované premenné: pohlavie, vek etiológie cirhózy, spôsob surveillance, počet a charakter diagnostikovaných HCC, použitá liečba.

Vylučovacie kritérium: nemožnosť zhromaždiť sledované premenné.

Tab. 1: U koho indikovať surveillance hepatocelulárneho karcinómu (HCC): prahová incidencia HCC a rizikové skupiny (upravené podľa Bruix, 2011)

Riziková skupina	Požadovaná prahová incidencia (% za rok)	Skutočná incidencia (% za rok)
CIRHÓZA PEČENE		
Cirhóza pečene kvôli hepatitíde C	1,5	3-5
Cirhóza pečene kvôli hepatitíde B	0,2-1,5	3
Cirhóza pečene iných etiológií	1,5	Neznáma / rôzna
HBV INFEKCIA		
Muž ázijského pôvodu s HBV infekciou > 40 rokov veku	0,2	0,4-0,6
Ženy ázijského pôvodu s HBV infekciou > 50 rokov veku	0,2	0,3-0,6
Jedinci afrického pôvodu (aj Američania) s HBV infekciou > 20 rokov veku	0,2	HCC začína v mladom veku
Jedinci s HBV infekciou a rodinnou anamnézou HCC	0,2	0,3-0,6
Skupiny, u ktorých je prínos surveillance neistý		
Jedinci s HBV infekciou: muži do 40 rokov, ženy do 50 rokov	0,2	<0,2
Jedinci s hepatitídou C v METAVIR štádiu 3 (fibróza)	1,5	<1,5
NAFLD bez cirhózy	1,5	<1,5

HBV infekcia: infekcia vírusom hepatitídy B; **NAFLD:** nealkoholová tuková choroba pečene

Výsledky

V databáze bolo vyššie uvedeným spôsobom identifikovaných **376 pacientov**, ktorí splnili vstupné kritériá. Priemerná **doba sledovania bola 39 mesiacov** (12 - 120). V kohorte bolo 210 mužov (56%) a 166 žien, priemerný vek 54,58 rokov (20 - 80). *Etiológia cirhózy* pečene bola alkoholová choroba pečene (ALD) u 113 pacientov (30,1%), nealkoholová steatohepatitída (NASH) u 67 (19,8%), infekcia HBV u 61 (16,2%), infekcia vírusom hepatitídy C (HCV) u 26 (6,9%), autoimunitná hepatitída (AIH) u 19 (5,1%), primárna sklerotizujúca cholangitída (PSC) u 8 (2,1%), kryptogénna cirhóza u 8 (2,1%), primárna biliárna cirhóza (PBC) u 5 (1,3%). Prípady HBV infekcie nebolo v tejto analýze možné rozdeliť na s/bez cirhózy.

Spôsoby surveillance: Vyšetrenie AFP samotného sa zistilo u 64,94% pacientov; USG + AFP u 20,74%; USG samotné u 3,76%.

Hepatocelulárny karcinóm bol zistený u 8 pacientov (2,1%). Ich priemerný vek bol 64 rokov, muži tvorili 87,5% (pomer muži : ženy = 4:1). Priemerná veľkosť tumoru pri diagnóze bola 5,9 cm. U všetkých pacientov (100%) bola diagnostikovaná cirhóza heparu.

Liečba pacientov s diagnostikovaným HCC: Jeden pacient je čakaťom na transplantáciu pečene (OLTx). U jedného pacienta bola použitá transarteriálna chemoembolizácia s doxorubicínom (DCB-TACE), u jedného perkutánna rádiofrekvenčná ablácia (RFA) a u 6 pacientov bol použitý sorafenib.

Diskusia

Výsledky štúdie ukazujú niekoľko závažných skutočností, preto je potrebné pristaviť sa pri niektorých jej obmedzujúcich charakteristikách. Hlavnou slabou stránkou štúdie je jej retrospektívny dizajn. Jeho dopad na výsledky vo všeobecnosti je známy; v tomto prípade však možnosť ich interpretácie neznemožňuje, pretože veľkosť základného súboru, aj počet zistených udalostí, boli dostatočné. Možnosť chýb (hlavne vo výbere pacientov, tzv. selection bias) inherentných retrospektívnemu dizajnu je tu navyše minimalizovaná charakterom vedenia ambulantnej databázy; záznamníctvo bolo a je vedené s vedomím potreby jeho štatistického spracovania, a preto ho približuje k prospektívnemu sledovaniu. Prospektívne sledovanie so

štandardným CRF presahuje personálnu kapacitu pracoviska.

1. Program surveillance HCC prebieha suboptimálne. Výber metódy surveillance za uvedenú periódu koreloval s vtedy platnými odporúčaniami (USG + AFP) len u jedného z piatich pacientov. Možnosť, že tento výsledok odzrkadľuje promptné aplikovanie v študijnom intervale platných odporúčaní Americkej spoločnosti pre štúdium chorôb pečene (American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD Guidelines), v ktorých sa AFP neodporúča, sa javí ako pomerne málo pravdepodobná už na prvé počutie; definitívnym vylúčením tejto možnosti je nález nízkej frekvencie surveillance pomocou samotného USG (<4%) a vysoká frekvencia vyšetrenia samotného AFP (65%). Príчины nadmerného neindikovaného použitia AFP a nedostatočného indikovaného vyšetrenia USG nie sú známe a výsledky štúdie zatiaľ nedovolili vytvoriť pre tento jav hypotézu; to, čo môže pri prezretí výsledkov vyvstať na mysli, je tristné a špekulatívne. Analýzu príčin môže nahradiť propagácia používania USG. Naopak, je potrebné zdôrazniť, že AFP sa nemá používať na zachytávanie HCC, ale len na diferenciálnu diagnostiku ložiskových útvarov pečene a na prognostickú stratifikáciu HCC.

Súčasná analýza nedovoľuje vyjadriť sa k **mie-re aplikácie surveillance** vo všeobecnosti (t.j. v akom percente indikovaných prípadov je odporučená a uskutočnená). Výsledky inej analýzy z pracoviska autorov však naznačujú, že sú značné rezervy aj v tejto stránke surveillance: v kohorte 70 pacientov s HCC sa zistila aplikácia surveillance (definovaná ako nájdenie aspoň dvoch potrebných vyšetrení v polročnom odstupe) len u štvrtiny; veľkosť HCC v tejto skupine však bola signifikantne menšia v porovnaní s veľkosťou HCC u pacientov bez surveillance (Adamcová a spol., zverejnené na Prague Hepatology Meeting 2010).

2. Výskyt HCC koreluje s incidenciou HCC v Európe. Osem prípadov HCC v sledovanom období (2,1% za zhruba 3 roky) potvrdzuje zistenia globálnych databáz založených na hlásení, že Slovensko patrí medzi krajiny s nízkou incidenciou HCC (8,9,10,12): Spomedzi piatich hladín je na tretej s incidenciou 5-10. Je však dôležité upozorniť na tendenciu k nárastu incidencie HCC v tzv. civilizovaných krajinách

a s tým spojenú potrebu neustáleho monitoringu epidemiologickej situácie aj na Slovensku (6,11). V súlade s informáciami o tomto neblahom trende zo zahraničia (za ktorým sa skrývajú viaceré hybné sily, napríklad tzv. tsunami efekt infekcie vírusom hepatitídy C, nárast incidencie cirhózy pečene, dlhšie prežívanie pacientov s cirhózou pečene a epidémia nealkoholovej tukovej choroby pečene) je aj počet hospitalizovaných pacientov s nádormi pečene – prevažne HCC - v Rooseveltovej nemocnici Banská Bystrica (Graf 1). Vek pacientov (v priemere o 10 rokov vyšší v porovnaní s kohortou cirhóza pečene bez HCC) a prevaha mužov sú tiež v súlade s vlastnosťami HCC v tzv. západnom, civilizovanom svete.

3. Priemerná veľkosť zistených ložísk nedovoľuje použiť tzv. kuratívne liečebné metodiky. Priemerná veľkosť zachytených ložísk nad 5 cm je zlyhaním programu surveillance. Považuje sa za priamy následok vyššie uvedených zistení (bod 1), a nie je preto prekvapujúca. Priemer ložíška HCC do 5 cm je hranica, v ktorej je možné dúfať v priemerné 5-ročné prežívanie nad 50-75%, pretože len pri takejto veľkosti je možné použiť tzv. kuratívne liečebné metodiky (resekciu, LTx, rádiofrekvenčnú alebo inú abláciu – RFA, a transarteriálnu chemoembolizáciu - TACE) (5,14). Ak je ložisko väčšie ako 5 cm, spektrum liečebných možností a aj ich dopad na prežívanie sú dramaticky zredukované (7). Výsledok podčiarkuje nízky prínos vyšetrenia

AFP a chýbanie pravidelného USG; ďalšou možnou príčinou skutočnosti, že veľkosť HCC v programe surveillance prekračuje jej vytýčený cieľ, je suboptimálna výťažnosť samotného USG. Program surveillance má zmysel vtedy, keď je jeho výsledkom zachyt HCC v tzv. včasnom štádiu (obvykle definovanom ako útvar do 2 cm) a, ako bolo spomenuté vyššie, keď je jeho aplikácia v rizikovej skupine rozsiahla.

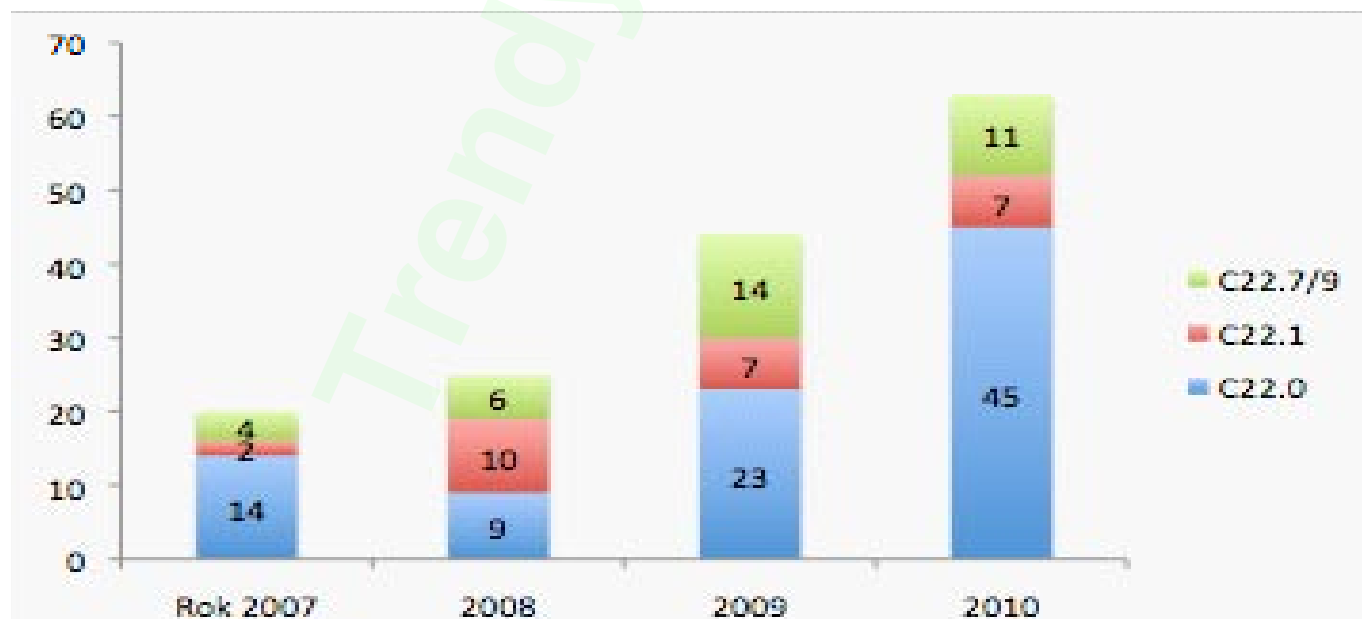
Záver

Odporiť surveillance HCC v hepatologickej ambulancii formou zápisu do dokumentácie v odseku odporúčania je nedostatočné opatrenie.

Efektivita surveillance a jej priaznivý dopad na prežívanie pacientov s HCC môžu byť dosiahnuté kombináciou opatrení, ktoré reflektujú výsledky tejto a predchádzajúcej z analýz:

- 1) zvýšenie miery aplikácie surveillance HCC v rizikových skupinách (u všetkých pacientov s cirhózou pečene a u pacientov s HBV infekciou),
- 2) aplikácia správnej metodiky surveillance (USG v polročných intervaloch) a, pravdepodobne, zvýšenie výťažnosti USG u pacientov s cirhotickou prestavbou parenchýmu pečene.

Dúfa sa, že zverejnené výsledky pomôžu nasmerovať aktivity v organizácii racionálneho prístupu k pacientom s rizikom HCC a s ním.



Graf 1: Počet hospitalizovaných pacientov s nádormi pečene - prevažne HCC - v Rooseveltovej nemocnici Banská Bystrica.

Literatúra

1. Adamcová - Selčanová S, Skladaný L, Badinková J, et al. Hepatocelulárny karcinóm - analýza kohorty. Trendy Hepatol 2011;3(Suppl. 1):26-27.
2. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: An update. Hepatology 2011;53(3):1020-22.
3. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al. EASL panel of experts on HCC: Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of Barcelona - 2000 EASL Conference. J Hepatol 2001;35:421-430.
4. Cabibbo G, Craxi A. Hepatocellular cancer: optimal strategies for screening and surveillance. Dig Dis 2009;27:142-147.
5. Daninger F, Gindlová P, Kulíšek F. Aktuálne miesto rádiofrekvenčnej ablácie pri liečbe zhubných nádorov pečene. Trendy Hepatol 2010;2(4):30-33.
6. El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. N Engl J Med 1999;340:745-750.
7. Hrušovský Š, Šálek T, Žigrai M. Systémová medikamentózna liečba hepatocelulárneho karcinómu. Trendy Hepatol 2010;2(4):40-44.
8. Global burden of disease: 2004 update. World Health Organization; 2008.
9. GLOBOCAN 2002. International Agency for Research on Cancer (IARC). <http://www-dep.iarc.fr>
10. Holomáň J. Chronické (vírusové) hepatitídy - najčastejšia príčina rakoviny pečene. Zdravotnícka priorita sveta a Európskej únie. Trendy Hepatol 2010;2(4):4-7.
11. Perkin DM, Bray F, Ferlaay, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2005;55:74-108.
12. Szántová M, Petrakovičová Z. Epidemiológia hepatocelulárneho karcinómu. Trendy Hepatol 2010;2(4):8-13.
13. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. J Cancer Res Clin Oncol 2004;130:417-422.
14. Žigrai M, Šoka A, Belan V, et al. Liečba hepatocelulárneho karcinómu transartériovou chemoembolizáciou. Trendy Hepatol 2010;2(4):34-39.

Trendy v hepatológii

LISTY VYDAVATEĽOVI

Vážená redakcia,

s cieľom otvoriť túto rubriku, ale hlavne využiť jej dominantnú vlastnosť – značnú formálnu voľnosť – dovoľujeme si priblížiť čitateľom formou *Listu vydavateľovi* prvú časť z informácií o portálnej hypertenzii, ktoré sme mali možnosť zachytiť pri účasti na vedeckých konferenciách v roku 2011. Výber témy *Listu* vyplynul zo zámeru predstaviť informáciu zásadného významu a zároveň nadviazať na niektorý z príspevkov v *Trendoch*.

Mimoriadny význam nadobudla v tejto súvislosti výročná schôdza Európskej spoločnosti pre štúdium pečene (European Association for the Study of the Liver, **EASL**), ktorá sa tradične koná v jarných mesiacoch; tento rok bola organizovaná v Berlíne. Mimoriadnosť tohoročného, asi podľa amerického vzoru erkom v krúžku zabezpečeného podujatia (International Liver Congress®), spočívala v tom, že jej bezprostredne predchádzalo zasadanie Medzinárodného klubu ascitu (IAC), na ktorom došlo k **otvoreniu doterajšej definície hepatorenálneho syndrómu**, pochádzajúcej z roku 2010! (Clinical prac-

tice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis and hepatorenal syndrome. *J Hepatol*, 2010). Hlavné dôvody za zostavením medzinárodnej skupiny expertov (vedúca F. Wong), ktorá má formulovať novú definíciu HRS, sú uvedené v tabuľke (Tab. 1). Len 20% expertov IAC a len 5% expertov z USA akceptuje súčasnú definíciu, väčšina z nich sa prikláňa k dynamickejšiemu základu definície – zmene kreatinémie v definovanom čase (Tab. 2).

Sentimentálny nádyh pre slovenskú hepatologickú pospolitosť nadobúda naopak **potvrdenie prioritného postavenia liečby HRS-1** kombináciou terlipresín + albumín (odporúčanie A1 – t.j. najvyšší stupeň medicínskeho dôkazu a najsilnejšie odporúčanie), keďže terlipresín môže v tejto indikácii dostať na Slovensku červenú. Okrem IAC 2011 priniesla nové dôkazy o prioritě terlipresínu v liečbe HRS-1 aj Americká spoločnosť pre štúdium ochorení pečene (American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD) na svojom zasadaní The Liver Meeting®, v novembri 2011 (Graf).

Tab. 1: Nedostatky súčasných diagnostických kritérií hepatorenálneho syndrómu (HRS) (upravené podľa 1,2)

- diagnóza je retrospektívna (vzhľadom na potrebu niekoľkodňovej volumexpanzie albumínom)
- opiera sa o sérovú hladinu kreatinínu (KrS > 133 $\mu\text{mol/l}$) - nespoľahlivý ukazovateľ funkcie obličiek*
- patogenéza HRS je zložitejšia - ukazuje sa, že jej jediným podkladom nie je hypovolémia / hypoperfúzia obličiek (ako sa predpokladalo)**
- nie je jasné, ako klasifikovať pacientov z tzv. šedej zóny • s KrS medzi 100 a 133 $\mu\text{mol/l}$ • s intermitentne vyšším KrS
- nie je jasné, aká je ich prognóza a či majú byť liečení

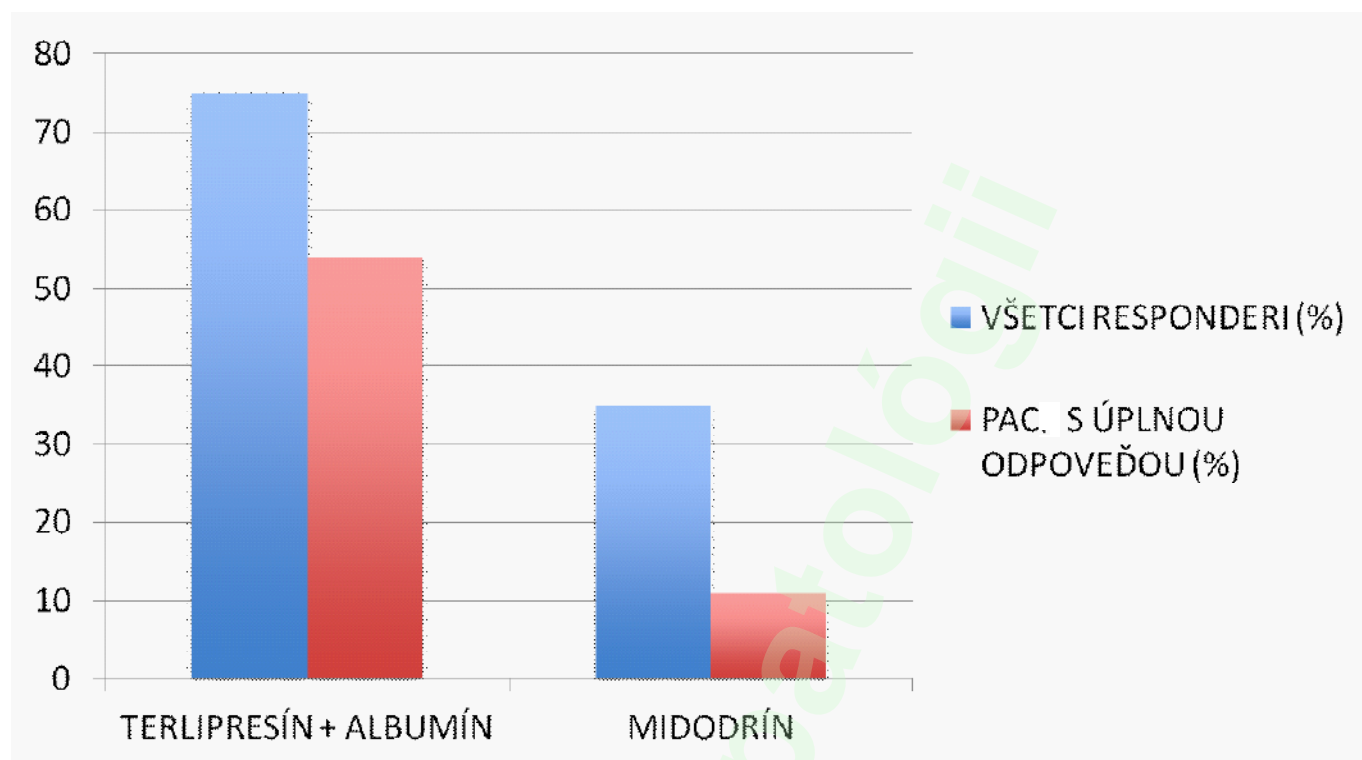
1. Wong, Gut 2011; 2. *J Hepatol* 2010;

* KrS ovplyvňujú okrem funkcie obličiek aj: a) pohlavie, b) malnutícia, c) Cockcroft-Gaultov vzorec, d) MDRD-4 vzorec.

** hľadajú sa markery parenchýmového poškodenia obličiek pri HRS, ktoré by umožnili jeho diferenciálnu diagnostiku od akútnej tubulárnej nekrózy a iných syndrómov (hovorí sa o tzv. troponínoch v nefrológii): IL-18 v moči; NGAL; KIM-1; L-FABP

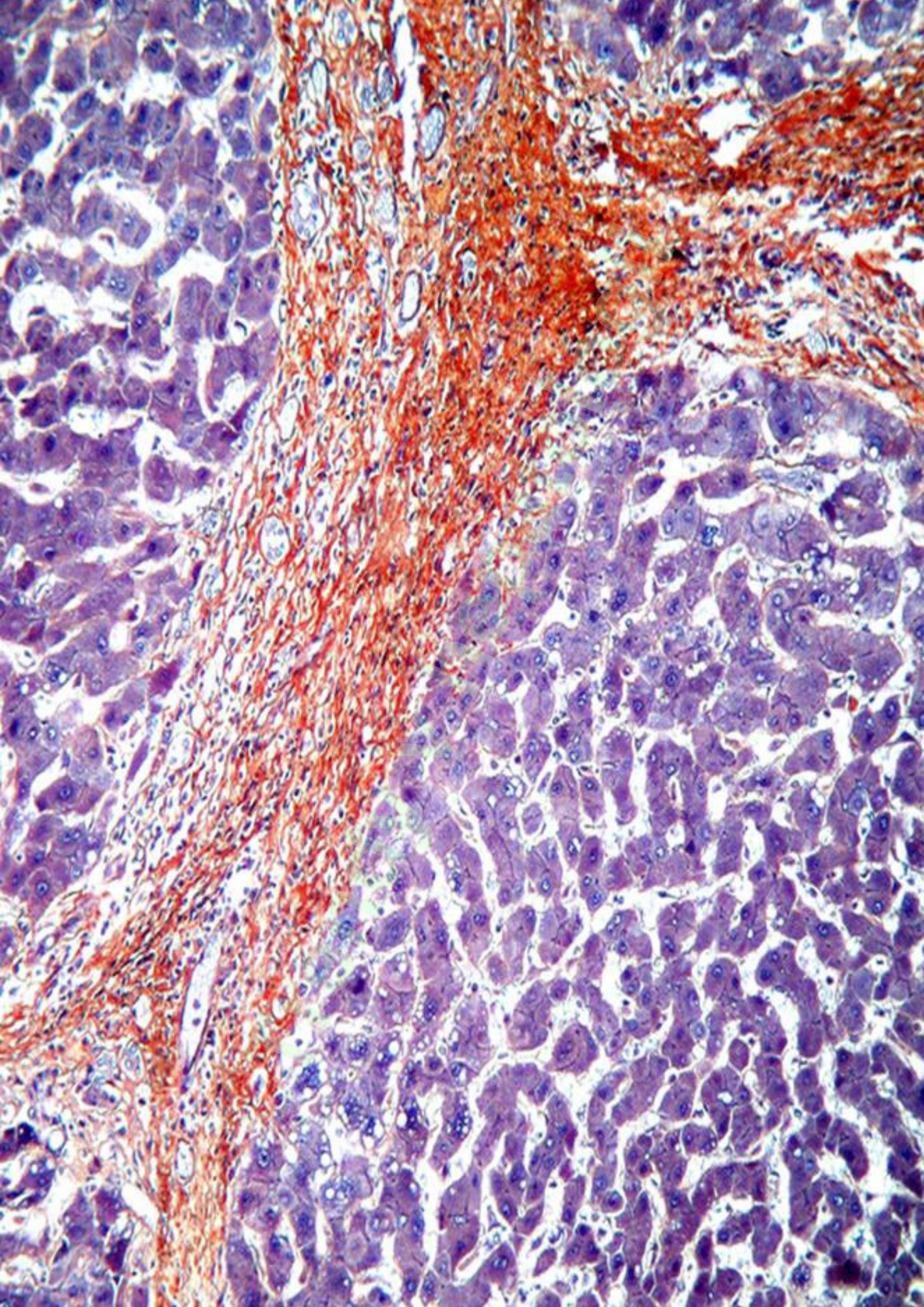
Tab. 2: Návrh novej klasifikácie obličkového postihnutia pri cirhóze pečene vrátane hepatorenálneho syndrómu (Panel expertov IAC 2011).

1. Akútne poškodenie obličiek (AKI) • Zvýšenie KrS • o 50% pôvodnej hodnoty a/alebo • o 26 $\mu\text{mol/l}$ • HRS 1 je špecifická forma AKI
2. Chronické ochorenie obličiek (CKD) • GF < 60ml/min počas aspoň 3 mesiacov (výpočet podľa MDRD-6) • HRS 2 je špecifickou formou CKD
3. Superpozícia akútneho poškodenia na chronické ochorenie obličiek • 1 & 2



Graf: LIEČBA HRS-1 (z AASLD 2011)

Cavallin M et al. Terlipressin and albumin vs Midodrine plus Octreotide and albumin in the treatment of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis: Results of a controlled clinical trial by the Italian association for the study of the liver. ASLD 2011; #LB-2: 100



Trendy v hepatológii

TRENDY
V HEPATOLÓGII

ISSN 1337-9836