

HEPATORENÁLNÍ SYNDROM

doc. MUDr. Jan Lata, CSc., MUDr. Michal Šenkyřík

Interní gastroenterologická klinika, FN Brno

V článku jsou uvedeny základní informace o jednom z důsledků cirhózy a portální hypertenze – hepatorenálním syndromu. Je uvedena patofyziologie tohoto stavu, klinický obraz, diagnostika a jsou diskutovány možnosti léčby (včetně efektivity podání terlipresinu s albuminem a zavedení transjugulární portosystémové spojky) a především nutnost prevence. Na závěr je uvedeno přehledné schéma doporučeného postupu.

Klíčová slova: hepatorenální syndrom, cirhóza jaterní, portální hypertenze.

HEPATORENAL SYNDROME

In the paper are discussed pathophysiology, symptoms and diagnosis of one of the consequences of portal hypertension – hepatorenal syndrome. The possibilities of treatment are point out, especially combination of terlipressin with albumin and transjugular intrahepatic portosystemic shunt. The recommended procedure is presented in the end of the paper.

Key words: hepatorenal syndrome, liver cirrhosis, portal hypertension.

Příznaky a klinický obraz chronického onemocnění jater, především nejvýraznější z nich – cirhózy jaterní, vyplývají jednak z postupně se zhoršující funkce tohoto orgánu a dále z postupně narůstajícího tlaku v portální žíle – portální hypertenze. Tyto důsledky, či komplikace, bývají častou příčinou úmrtí těchto nemocných. Jejich léčba sice neřeší základní chorobu (která je ovšem medikamentózně neřešitelná a jedinou skutečnou léčbou je transplantace), ale může nemocným prodloužit či zlepšit kvalitu života. Dobře známé je krvácení z jicnových varixů, ascites i jaterní encefalopatie, byť jejich léčba není mnohdy zcela správná. Méně je již známa spontánní bakteriální peritonitida (spontánní infekce ascitu s častým výskytem a vysokou mortalitou) a selhání ledvin, které poškození jater mnohdy doprovází – hepatorenální syndrom.

K poškození ledvin dochází u cirhotiků časně, již v prvních fázích choroby, byť se klinicky nemusí projevovat. Prvním klinickým příznakem je vznik ascitu. Pokud ascites přestane reagovat na léčbu (stane se refrakterním), prokážeme funkční poškození ledvin vždy. Konečným stadiem těchto změn je vznik hepatorenálního syndromu.

Tento pojem se někdy nesprávně používá pro současné selhání ledvin a jater, např. v důsledku intoxikací či infekčních chorob. V tomto případě však jde o současné selhání těchto orgánů, nikoliv o tento syndrom. Hepatorenální syndrom (HRS) je definován jako funkční selhání ledvin (tj. ledviny jsou morfologicky intaktní, zdravé), které doprovází jaterní onemocnění s portální hypertenzí. Nejde o jakékoliv renální selhání provázející jaterní lézi, nýbrž o úzce specifickou situaci. Důsledkem je urémie, rozvrat vodního a elektrolytového hospodářství a ve většině případů exitus. Jak již bylo řečeno, je nalézán téměř výhradně u nemocných s ascitem.

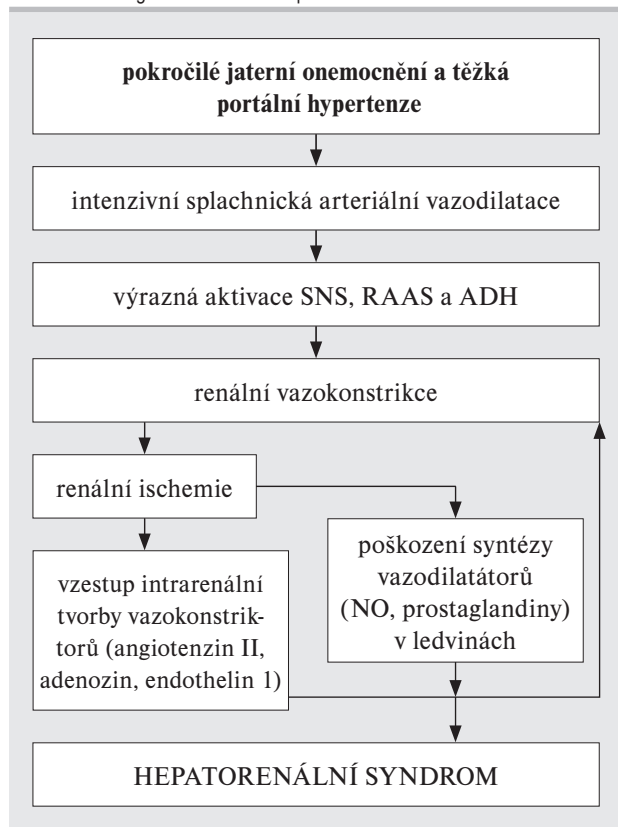
Patogeneze

Patogeneze HRS je uvedena v tabulce 1. Zjednodušeně lze říci, že jednou z důležitých hemodynamických změn při portální hypertenzi je výrazná dilatace arteriálního řečiště ve splachnické oblasti (jako důsledek řady změn, ve kterých důležitou roli hraje oxid dusnatý – NO), což vede k relativní hypovolemii. Na tuto situaci reaguje organismus snahou zvýšit cirkulující objem aktivací sympatiku (SNS), renin-angio-

tenzin-aldosteronového systému (RAAS) a adiuretinu-vasopresinu (ADH), což ovšem vede k intrarenální vazokonstrikci. Tato vazokonstrikce spolu s arteriální hypotenzí, která sama ještě nemusí dosahovat šokových hodnot, vede k ischemii ledvin a k následnému selhání původně organicky intaktních ledvin s poklesem glomerulární filtrace (10). Sympatikus a RAAS navíc přímým účinkem stimulují reabsorpci sodíku v proximálním tubulu a dochází k oligurii až anurii.

Existuje i další možnost vzniku tohoto stavu – teorie přímé reflexní vazby mezi játry (resp. portálním systémem) a renální cirkulací. Byla prokázána renální vazokonstrikce (provázená poškozením renálních funkcí) jako přímý důsledek zvýšení portálního tlaku (7). Eferentní větev tohoto reflexu

Tabulka 1. Patogeneze HRS: teorie periferní arteriální vazodilatace



je zřejmě tvořena sympatickými nervovými vlákny. Tento mechanismus však s největší pravděpodobností jen potencuje situaci vyvolanou vazodilatací.

Z výše uvedeného je zřejmé, že tento stav souvisí především s vyšší portální tlak. Nezávisí tudíž na stupni funkčního poškození jater vyjádřeného Childovou Pughovou klasifikací. Tak jako často z jicnových varixů krvácející nemocní se zachovávají funkční kapacitou jater, tak i HRS může vzniknout u cirhotiků relativně klinicky kompenzovaných. Vysokou pravděpodobnost vzniku HRS mají tudíž nemocní s ascitem, diluční hyponatremií, hypotenzí, často nalézáme další známky vysokého portálního tlaku – jicnové či žaludeční varixy.

Klinický obraz

Jak již bylo řečeno, HRS se vyskytuje téměř výhradně u nemocných s ascitem. Po pěti letech trvání ascitu má nemocný až 40% pravděpodobnost vzniku HRS.

Klinicky se HRS může vyvinout rychle, vést k rychlému renálnímu selhání a úmrtí nemocných v průběhu týdnů. Většinou provází klinicky závažné stavy, má velmi špatnou prognózu a označujeme ho jako *typ I – rychle progredující*. Kreatinin v séru dosáhne během dvou týdnů obvykle hodnot kolem 350 $\mu\text{mol/l}$, či se minimálně během této doby zdvojnásobí. *Typ II – pomalu progredující*, má prognózu podstatně lepší, sérový kreatinin se zvyšuje pozvolna a obvykle nepřesáhne hodnoty 180 $\mu\text{mol/l}$.

Diagnostika

Základním krokem je vyloučení jiné možnosti selhávání ledvin, tj. organického poškození, které obecně u nemocných s chronickým onemocněním jaterním bývá vyšší. U nemocných s chronickou hepatitidou B či C, resp. při etiologii autoimunní, může vzniknout membránová glomerulonefritida či vaskulitida, relativně častá je akutní tubulární nekróza. Proto je vždy nutné ultrazvukové vyšetření ledvin, vyšetření moče a sedimentu, stanovení odpadů v moči včetně kvantifikace proteinurie event. vyšetření bakteriologické a imunologické. Pro funkční poškození ledvin bývá typický nízký odpad sodíku do moči ($<10 \text{ mmol/l}$) při nízké koncentraci v séru ($\text{Na} <130 \text{ mmol/l}$) a nízká diuréza ($<500 \text{ ml/den}$). Přesná diagnostická kritéria International Ascites Clubu (1) jsou uvedena v tabulce 2.

Terapie

V přístupu vůči HRS je velmi důležitá *prevence*, která je v rukou především ambulantních lékařů; vlastní léčba bývá již většinou velmi obtížná.

Jak již bylo opakovaně uvedeno, HRS se vyskytuje téměř výhradně u nemocných s ascitem. V jejich léčbě je proto nezbytné se vyvarovat podávání preparátů, které mohou funkci ledvin poškodit a řádně léčit všechny situace, které vedou k těmto efektům. Ascitikům by neměly být podávány potenciálně nefrotoxická antibiotika (aminoglykosidy, především gentamycin) ani velmi často používaná nesteroidní antiflogistika, která mohou funkci ledvin negativně ovlivnit. Totéž mohou způsobit endotoxiny. Proto je třeba včas diagnostikovat infekce a řádně je přeléčit, což se týká především mnohdy nerozpoznané spontánní bakteriální peritonitidy. I když nemocní s cirhózou mají v séru nízkou hodnotu sodíku, neměl by být

sodík substituován. Hodnoty do 120 mmol/l jsou obvykle dobře snášeny, při hodnotách nižších je vhodná restrikce příjmu tekutin pod 1000 ml/den . Negativní vliv mohou v některých případech mít diuretika, která jsou ascitikům pochopitelně podávána. Při vzestupu kreatininu je vhodné je vysadit a raději provádět opakovaně paracentézu s náhradou albuminu. Doplnění intravaskulárního objemu je u cirhotiků nutné při vzniku všech komplikací. Nejvhodnější plazmaexpansi je pochopitelně úprava hypalbuminémie intravenózním podáním albuminu. Na negativní účinky hypovolemie je třeba myslet i při léčbě krvácení do gastrointestinálního traktu. V této situaci je také nutné podávat antibiotika jako prevenci častého vzniku infekce.

Při rozvoji HRS a při úvahách o jeho další léčbě, která je mj. finančně velmi nákladná, je vždy třeba přistupovat k nemocnému individuálně. Jistě se náš přístup bude lišit, vznikne-li HRS u mladšího nemocného s vysokým stupněm portální hypertenze, ale s relativně dobrou funkční kapacitou jater, od případu HRS u cirhotika s Childovou Pughovou klasifikací C a celkově špatnou prognózou choroby.

V případě HRS I. typu, který probíhá rychle a vede k exitu během týdnů, je terapie velmi omezená a většinou nepříliš úspěšná. HRS II. typu lze však mnohdy úspěšně terapeuticky ovlivnit.

Vzhledem k tomu, že laboratorní nález u HRS je podobný prerenální uremii, je již delší dobu snaha ovlivnit tento syndrom korekcí hypovolemie. Užíval se fyziologický roztok, který je však v této situaci nevhodný, neboť dodává sodík, případně Dextran; nejvhodnějším se však ukázal lidský albumin. Množství, jež je třeba podávat, je mnohdy vysoké – až 50 g denně. Korekce hypovolemie je v každém případě nezbytná před i během následné medikamentózní léčby.

První skupinou léků užívaných v této indikaci ve snaze snížit intrarenální vaskulární rezistenci byly prostaglandiny. Přestože byly mnohdy v této indikaci doporučovány, renální funkce prokazatelně nezlepšily.

Vzhledem ke známým patogenetickým faktorům se zdá teoreticky opodstatněným užití systémových vazokonstriktorů. Určitý efekt může mít infuze dopaminu v malé až střední dávce, který však nebyl klinicky jednoznačně potvrzen, a není-li zazna-

Tabulka 2

Hlavní kritéria

1. Chronické či akutní jaterní onemocnění s alterací jaterních funkcí a s portální hypertenzí
2. Nízká glomerulární filtrace indikovaná sérovým kreatininem $>135 \mu\text{mol/l}$ či kreatininovou clearancí $<40 \text{ ml/min}$
3. Nepřítomnost šoku, probíhající bakteriální infekce a předchozí léčby nefrotoxickými léky. Nepřítomnost nadměrných ztrát tekutin (včetně krvácení do GIT)
4. Nedojde k trvalému zlepšení renálních funkcí po doplnění intravaskulárního objemu 1,5 l fyziologického roztoku (či lépe koloidu)
5. Proteinurie $<500 \text{ mg/den}$. Nejsou ultrazvukové známky organického onemocnění ledvin a močového traktu

Doplňková kritéria (nejsou podmínkou diagnózy)

1. Diuréza $<500 \text{ ml/den}$
2. Natriuréza $<10 \text{ mmol/l}$
3. Osmolalita moči $>$ osmolalita séra
4. Erytrocyturie <50 v jednom zorném poli při velkém zvětšení
5. Natremie $<130 \text{ mmol/l}$

menáno zlepšení do 24 hodin, dopamin by měl být vysazen. Naproti tomu přesvědčivé výsledky byly zaznamenány při kombinaci substituce albuminu a podávání ornipressinu (5). Problémem této terapie, která je schopná prakticky zvrátit alteraci renálních funkcí, je nutnost kontinuálního intravenózního podávání a především poměrně vysoké riziko ischemických komplikací. Terlipresin (Remestyp) byl podáván s obdobným efektem, ale bez zaznamenaných vedlejších účinků. Navodil zvrat v hepatorenálním syndromu a uspokojivě renální funkce udržel až do transplantace (3). Efekt podávání terlipresinu (spolu s albuminem) bez nežádoucích účinků byl opakovaně popsán i u dalších menších skupin nemocných (8,13) a retrospektivně byl u velkého souboru nemocných prokázán jeho příznivý vliv i u HRS I. typu, kdy umožnil v řadě případů provedení transplantace (11).

V našich podmínkách je tedy možno doporučit podávání terlipresinu v obvyklé dávce 1 mg á 4 hodiny za současné substituce albuminem či náhradním koloidním roztokem. Protože terlipresin významně a s poměrně rychlým účinkem snižuje tonus sympatiku i RAAS, a tím zlepšuje perfuzi ledvin, můžeme jeho kladný efekt zaznamenat i při reparaci akutního renálního selhání při jaterní cirhóze (které má navíc vždy určitou funkční hepatorenální složku). Případnou kombinaci terlipresinu s dopaminem lze rovněž považovat za racionální, ač klinicky dosud neprovedenou. Hlavní nevýhodou medikamentózní léčby vzhledem k její náročnosti zůstává, že její efekt je omezen pouze na dobu podávání.

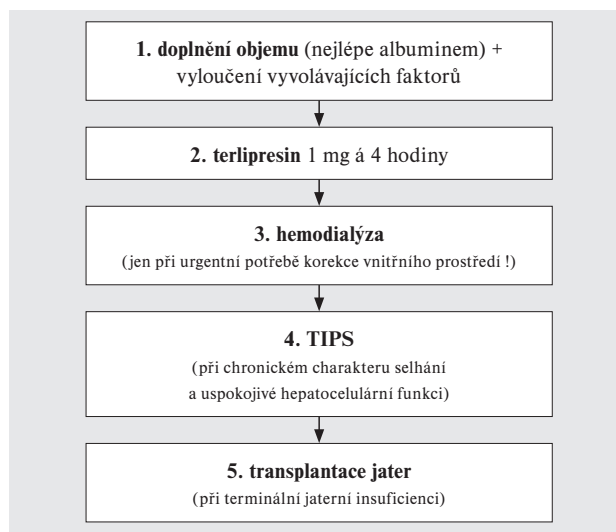
Dialyzační léčba může řešit akutní problém minerálového a vodního rozvratu, retence dusíkatých látek eventuálně hyperhydratace, její dlouhodobý přínos je však sporný (2). Její užití je třeba omezit pro případy s určitou perspektivou. Za optimální režim je považována kontinuální hemodiafiltrace s použitím maximálně hemokompatibilních membrán.

Vhodnou terapií těchto nemocných je zavedení transjugulární intrahepatální portosystémové spojky (TIPS). Efektivně sníží portální tlak čímž zruší hepatorenální reflex, přes prohloubení hyperdynamické cirkulace vede i k poklesu aktivity sympatiku a RAAS. Jeho kladný účinek na renální funkce při jaterní cirhóze s ascitem byl prokázán v řadě studií (12). Po několika publikovaných kazuistikách byl tento efekt zaznamenán i v malé prospektivní studii u nemocných s hepatorenálním syndromem prvního typu (4). Použití TIPS je vhodné u všech nemocných s určitou jaterní funkční rezervou, a to buď

jako přemostující zákrok prodlužující dobu čekání na transplantaci jater, nebo jako léčba dlouhodobá v případě uspokojivé a stabilizované jaterní funkce. Efekt této léčby lze ovšem očekávat až po několika dnech či týdnech po zákroku. TIPS je navíc již prokázanou terapeutickou metodou v léčbě refrakterního ascitu (6), a tudíž by u těchto nemocných mohl být indikován časněji i jako prevence vzniku HRS.

Transplantace jater je pochopitelně jediným racionálním řešením v případě pokročilého jaterního onemocnění, přítomnost funkčního selhání ledvin však prognózu těchto pacientů výrazně zhoršuje (9).

Doporučený postup



Závěr

Hepatorenální syndrom je závažný důsledek jaterní cirhózy a portální hypertenze s mnohdy fatálním průběhem. U nemocných, u kterých se jeho vznik dá předpokládat, tj. především u cirhotiků s refrakterním ascitem, je proto nutné se vyvarovat situací, které ho mohou vyvolat (např. podání nefrotoxických léků), případně tyto situace řádně řešit (především včasná léčba infekcí). V terapii je nejdůležitějším krokem doplnění intravaskulárního objemu (nejlépe albuminem) a podání vazokonstriktorů (terlipresin – Remestyp). Při chronickém průběhu lze zavést transjugulární intrahepatální portosystémovou spojku a pokud je možno, provést transplantaci jater.

Literatura:

1. Arroyo V, Ginés P, Gerbes AL, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 1996; 23: 164–173.
2. Bataller R, Ginés P, Arroyo V et al. Hepatorenal syndrome. *Semin Liver Dis* 1997; 17: 233–247.
3. Ganne-Carrie A, Hadengue A, Mathurin P, et al. Hepatorenal syndrome. Long-term treatment with terlipressin as a bridge to liver transplantation. *Dig Dis Sci* 1996; 41, 6: 1054/1056.
4. Guevara M, Ginnés P, Rodés J, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrome: effects on renal function and vasoactive systems. *Hepatology* 1998; 28: 416–422.
5. Guevara M, Ginés P, Rodés J, et al. Reversibility of hepatorenal syndrome by prolonged administration of ornipressin and plasma volume expansion. *Hepatology* 1998; 27: 35–41.
6. Hülek P, Krajina A editors. Current practice of TIPS. OŠ Publishing, 2001.
7. Jalan R, Forrest EH, Hayes PC, et al. Reduction in renal blood flow following acute increase in the portal pressure: evidence for the existence of a hepatorenal reflex in man? *Gut* 1997; 40: 664–670.

8. Jarčuška P, Hildebrand T, Zakuciová M. Reverzibilita hepatorenálního syndrómu dlhotrvajícím podáváním terlipressinu (Remestyp) v kombinácii s plazmaexpanziou popis 2 pripadov *Chirurgický zpravodaj* 1999; 2: 39–44.
9. Lafayette RA, Paare G, Schmid CH, et al. Pretransplant renal dysfunction predicts poorer outcome in liver transplantation. *Clin Nephrol* 1997; 48, 3: 159–164.
10. Moore K. The hepatorenal syndrome. *Clin Sci* 1997; 92: 433–443.
11. Moreau R, Durand F, Poynard T, et al. Improved renal function is associated with increased survival in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome (HRS) treated with terlipressin. A retrospective multicenter study. *Hepatology*, 2001; 34, 4, pt 2: 541 A.
12. Quiroga J, Sangro B, Nunez M, et al. Transjugular intrahepatic portal-systemic shunt in the management of refractory ascites: Effect on clinical, renal, humoral and hemodynamic parameters. *Hepatology* 1995; 21: 986–994.
13. Uriz J, Gines P, Cardenas A, et al. Terlipressin plus albumin infusion: an effective and safe therapy of hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 2000; 33: 43–48.