

HEPATORENÁLNÍ SYNDROM

doc. MUDr. Radan Brůha, CSc.¹, MUDr. Jaromír Petrtýl, CSc.¹, doc. MUDr. Petr Urbánek, CSc.¹,
MUDr. Tomáš Švestka¹, prof. MUDr. Zdeněk Mareček, DrSc.²

¹ IV. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha, ² Interní klinika 1. LF a UK UVN, Praha

Hepatorenální syndrom (HRS) je funkční ledvinné selhání u pacientů s pokročilou jaterní cirhózou a portální hypertenzí nebo s akutním jaterním selháním. Podstatou je extrémní vazokonstrikce renálního řečiště. HRS I. typu je akutně vzniklé renální selhání, HRS II. typu se rozvíjí pozvolna většinou u pacientů s refrakterním ascitem. Prognóza je velmi špatná, přežití u HRS I. typu se pohybuje v týdnech. Zásadním léčebným postupem je transplantace jater. Symptomatická léčba spočívá v podávání léků způsobujících vazokonstrikci splanchnického řečiště (terlipresin) a plazmaexpanzi albuminem. V případě neúspěchu lze zvážit provedení TIPS. V prevenci je třeba vyloučit všechny nefrotoxické léky (nesteroidní antirevmatika, aminoglykosidy) a důsledně léčit infekční komplikace.

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

HEPATORENAL SYNDROME

Hepatorenal syndrome is a functional renal failure in patients with advanced cirrhosis and portal hypertension or acute liver failure. It is caused by extreme vasoconstriction in renal arterial bed. Type I HRS presents as an acute renal failure, while type II HRS is chronic alteration of renal function in patients with refractory ascites. Prognosis of HRS is very poor with survival reaching several weeks in patients with HRS type I. Causal treatment is liver transplantation, other treatment options include use of splanchnic vasoconstrictors (terlipressin) together with plasmaexpansion (albumin) and TIPS. It is important to exclude nephrotoxic medication (non-steroid anti inflammatory drugs, aminoglycosides) and properly treat all infective complications in prevention of HRS.

Key words: cirrhosis, hepatorenal syndrome, portal hypertension.

Interní Med. 2006; 3: 106–108

Název hepatorenální syndrom byl poprvé použit v r. 1932 při popisu ledvinného selhání v důsledku chirurgického výkonu na žlučových cestách. Od té doby byl tento pojem používán zcela nesystematicky k označení mnoha chorobných stavů, které s týkaly současného onemocnění jater a ledvin. V dnešní době se termín „hepatorenální syndrom – HRS“ používá výlučně k označení specifického ledvinného selhání, které se vyvine u pacientů s jaterní cirhózou, pokročilým jaterním selháním a těžkou portální hypertenzí (3). Za této situace je téměř vždy spjat s přítomností ascitu. Podobný stav též může provázet akutní jaterní selhání (8). Tato funkční, potenciálně vratná porucha vzniká následkem změn vedoucích u nemocných s jaterní cirhózou a portální hypertenzí k vazokonstrikci renálních tepen, aktivaci renin-angiotenzinového systému, retenci sodíku a snížení glomerulární filtrace (13) – obrázek 1. Je tedy typickým příkladem prerenálního selhání. Jinými příčinami prerenálního selhání při cirhóze může být hypovolémie při krvácení, sepse či **užívání nesteroidních antirevmatik**. Prerenální selhání je třeba odlišit od samotného poškození parenchymu ledvin; v souvislosti s pokročilou cirhózou se nejčastěji objeví akutní tubulární nekróza na ischemickém či toxickém (*aminoglykosidy*!!) podkladě (12).

Rozeznávají se 2 typy HRS (3):

Typ 1: rychle progredující renální selhání – tj. situace, kdy dojde ke dvojnásobnému zvýšení sérové koncentrace kreatininu dosahující alespoň 221 $\mu\text{mol/l}$ v průběhu 2 týdnů.

Typ 2: ostatní pacienti s alterací renálních funkcí splňující níže uvedená diagnostická kritéria a nespl-

ňující kritéria HRS typu 1. Tento typ je většinou spojen s přítomností refrakterního ascitu a dlouhodobou „stabilní“ alterací renálních funkcí.

Renální selhání je poměrně častou a prognosticky závažnou komplikací u pacientů s pokročilou jaterní cirhózou (3). Hodnota kreatininu se stala součástí prognostického skóre MELD (11), které se používá při indikaci k jaterní transplantaci. Ne vždy se však v případě selhání ledvin jedná o vlastní HRS. V rozsáhlé multicentrické studii hodnotící 355 pacientů s cirhózou a renálním selháním (15) vzniklo ledvinné poškození jen u 20 % pacientů v souvislosti s hepatorenálním syndromem. U 38 % pacientů bylo ledvinné poškození způsobeno jiným typem prerenálního selhání a u necelých 42 % pacientů by-

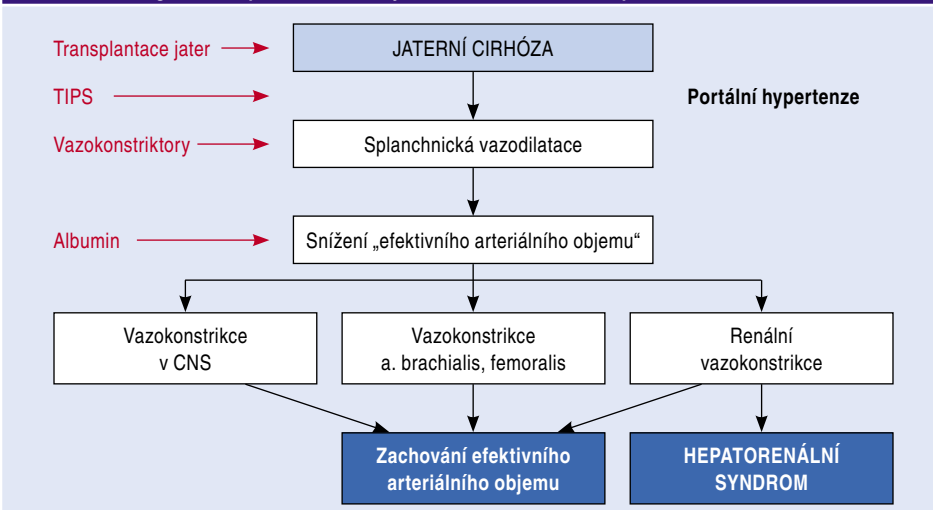
la přítomna akutní tubulární nekróza (většinou ischemického původu). Jen u jednoho pacienta byla diagnostikována subrenální blokáda.

HRS je přítomen asi u 4 % pacientů s dekompenzovanou cirhózou a u 17 % pacientů s ascitem přijímaných k hospitalizaci (7). V průběhu 5letého sledování se objeví u 39 % pacientů s ascitem (14).

Diagnóza

Diagnóza HRS se opírá o kritéria stanovená organizací „International Ascites Club“ v roce 1995 (3) a současně vyloučení jiných možných příčin renálního selhání. Řada autorů dnes již nepovažuje přítomnost infekce (například spontánní bakteriální peritonitidy) za vylučující podmínku diagnózy HRS,

Obrázek 1. Patogeneze hepatorenálního syndromu a možnosti terapeutického ovlivnění



neboť je známo, že takovéto infekce mohou vést ve svých důsledcích ke vzniku renálního selhání totožného s HRS. Stejně tak může být HRS indukován velkoobjemovou paracentézou (tj. více než 5 l odpuštěného ascitu) bez doplnění oběhu albuminem.

Diagnostická kritéria HRS (hlavní):

- Nízká glomerulární filtrace s hodnotami sérového kreatininu $> 133 \mu\text{mol/l}$ nebo glomerulární filtrace $< 40 \text{ ml/min}$ u pacienta s cirhózou a s pokročilým jaterním selháním a portální hypertenzí nebo akutním jaterním selháním.
- Absence šokového stavu, aktivní bakteriální infekce či ztrát tekutin. Vyloučení nefrotoxických léků.
- Alterace renálních funkcí přetrvávající i po přerušení diuretické léčby a podání 1,5 l fyziologického roztoku v infuzi.
- Proteinurie $< 0,5 \text{ g/den}$.
- Nepřítomnost známek obstrukce vývodných močových cest či parenchymatozní léze ledvin (dle USG).

Další pomocná kritéria (vedlejší; nejsou již podmínkou diagnózy):

- oligurie pod 500 ml/den
- koncentrace Na v moči $< 10 \text{ mmol/l}$
- osmolalita moče větší než osmolalita séra
- množství erytrocytů v moči méně než 50
- sérová koncentrace Na $< 130 \text{ mmol/l}$.

Léčba

Léčba HRS je založena na patofyziologických souvislostech (obrázek 1). Jedinou příčinou léčbou HRS je transplantace jater (OLT). Je známo, že pacienti s HRS, kteří jsou před OLT léčeni vazokonstriktory (terlipresin), mají po transplantaci stejnou prognózu jako pacienti bez HRS (18). Všechny ostatní postupy jsou symptomatické a neřeší primární příčinu stavu.

Původní snaha o přímou vazodilataci renálních tepen např. prostaglandiny či dopaminem nebyla úspěšná. Naopak léčba vazokonstrikčními látkami (látkami, které způsobí vazokonstrikci dilatovaného splachnického řečiště a současně tím sníží portální hypertenzi) zlepšuje prognózu HRS může zvrátit progresi renálního selhání. Mnoho studií včetně placebo kontrolovaných prokázalo účinek terlipresinu (10, 15, 19, 21), který je v dnešní době základním lékem tohoto stavu. Nedílnou součástí vazokonstrikční léčby je též plazmaexpanze pomocí albuminu (16). Tento postup může zlepšit či normalizovat renální funkce u 60–70 % pacientů s HRS I. typu. Délka této léčby není jednoznačně stanovena, většina studií uvádí 15denní podávání. Medián přežití se tak může prodloužit ze 2 týdnů na 6–12 týdnů.

Podobný efekt na zlepšení renálních funkcí byl popsán ve dvou studiích při požití α -agonistů mido-

drinu či noradrenalinu (1, 5), další údaje o těchto dvou látkách nejsou k dispozici. Naopak příznivý účinek nebyl nalezen při použití samotného octreotidu (17).

Tam kde vazokonstriktory nevedou ke zlepšení renálních funkcí, lze uvážit zavedení transjugulární intrahepatální spojky – TIPS (9).

Léčba HRS I. typu:

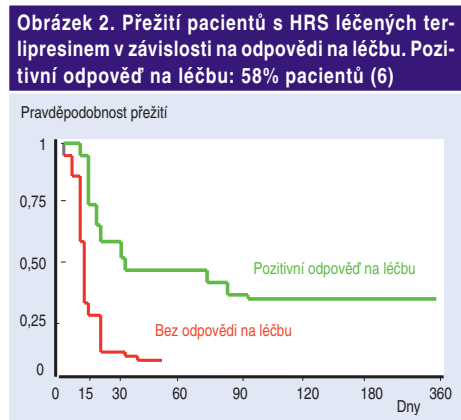
- Vždy je nezbytná hospitalizace, monitorace vitálních funkcí a dle možností úprava vnitřního prostředí a vysazení léků, které mohou zhoršovat renální funkce. Vhodné je podávání širokospektrých antibiotik.
- Základem léčby je podávání terlipresinu v dávce $0,5\text{--}2 \text{ mg}$ po $4\text{--}6$ hodinách spolu s i.v. albuminem ($100\text{--}200 \text{ ml } 20\% \text{ albuminu/den}$). U pacientů, kteří nezareagují na vazokonstrikční léčbu, je možno zvážit provedení TIPSu.
- Použití různých metod dialýzy je kontroverzní, většinou nevede ke zlepšení prognózy pacienta. Tyto metody by se měly indikovat jen v případě těžké hyperkalémie, metabolické acidózy či hyperhydratace s plicním edémem, které ne-reagují na medikamentózní léčbu.
- Vždy by měla být zvážena transplantace jater.

Léčba HRS II. typu:

- Léčba je většinou zaměřena na léčbu refrakterního ascitu. Metodou volby jsou opakované paracentézy s podáním albuminu i.v.
- Diuretickou léčbu je třeba pečlivě titrovat, většinou se diuretika podávají jen v případě, že vyšší odpad Na moči na více než 30 mmol/den .
- V případě neúspěchu výše popsaných metod je možno zvážit provedení TIPSu. Stejně tak je možno se pokusit o léčbu vazokonstriktory (terlipresin v dávce $0,5\text{--}2 \text{ mg i.v. po } 4\text{--}6$ hodinách), délka této léčby není známa.
- Vždy je třeba zvážit indikaci k transplantaci jater.

Prognóza

Před zavedením nových léčebných postupů byl medián přežití pacientů s HRS typu I 14 dnů a s HRS



typu II 6 měsíců. Léčebnou metodou, která zásadně změnila špatnou prognózu, je jaterní transplantace. Pětileté přežití cirhotiků transplantovaných pro HRS je jen lehce horší než pacientů bez HRS (60 % vs 68 %). K této léčbě je však z různých důvodů vhodná pouze menší část pacientů s HRS. Dalšími slibnými metodami je podávání vazokonstrikčních látek spolu s plazmaexpanzí či TIPS. Průměrné přežití pacientů s HRS I. typu lze použitím novějších léčebných postupů prodloužit ze 2 týdnů až na 14–16 týdnů. Přežití těchto pacientů po OLT se blíží přežití pacientů bez HRS v předtransplantačním období.

Průměrné přežití pacientů s HRS II. typu je 6–9 měsíců.

Prevence HRS

Je pravděpodobné, že prevence či velmi časná léčba HRS může zabránit progresi renálního selhání. Zatím jsou známy 2 postupy, které cíleně brání vzniku HRS: 1. podávání albuminu spolu s antibiotiky u pacientů se spontánní bakteriální peritonitidou snižuje riziko vzniku HRS na 10 % z 33 % ve srovnání s pacienty neléčenými albuminem (20), 2. u těžké akutní alkoholické hepatitidy může podání pentoxifylinu (antagonisty TNF alfa) snížit riziko vzniku HRS z 35 % na 8 % (2).

Jinak kromě důsledného vyloučení nefrotoxických léků či nepřiměřené diuretické léčby, prevence infekcí či prevence krvácení z jícnových varixů neexistuje postup, který by prokazatelně bránil vzniku hepatorenálního syndromu. V budoucnu lze očekávat výsledky studií s antagonisty V2 receptorů (6), které upraví u většiny pacientů s ascitem diluční hy-

ponatremii. Stejně tak lze očekávat více informací o klinickém průběhu ledvinného poškození pacientů po zavedení TIPS (4).

Literatura

1. Angeli P, Volpin R, Gerunda G, Craighero R, Roner P, et al. Reversal of type 1 hepatorenal syndrome with the administration of midodrine and octreotide. *Hepatology* 1999; 29: 1690–1697.
2. Akriviadis E, Botla R, Briggs W, Han S, Reynolds T, Shakil O. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000; 119: 1637–1648.
3. Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, Reynolds TB, Larsen HR, Scholmerich J. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 1996; 23: 164–176.
4. Brensing KA, Textor J, Perz J, et al. Long-term outcome after transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in non-transplant patients with hepatorenal syndrome: a phase II study. *Gut* 2000; 47: 288–295.
5. Duvoux C, Zandirenas D, Hezode C, Chauvat A, Monin J et al. Effects of noreadrenalin and albumin in patients with type 1 hepatorenal syndrome: a pilot study. *Hepatology* 2002; 36: 374–380.
6. Gerbes AL, Gulberg V, Gines P, et al. Therapy of hyponatremia in cirrhosis with a vasopressin receptor antagonist: a randomized double-blind multicenter trial. *Gastroenterology* 2003; 124: 933–939.
7. Gines A, Escorsell A, Ginas P, et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 1993; 105: 229–236.
8. Gines P, Guevara M, Arroyo V, Rodes C. Hepatorenal syndrome. *Lancet* 2003; 363: 1819–1827.
9. Guevara M, Gines P, Bandi JC, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrome: effects on renal function and vasoactive systems. *Hepatology* 1998; 27: 35–41.
10. Jarčuška P, Hildebrand T, Zakuciová M. Reverzibilita hepatorenálního syndromu dlouhodobě podáváním terlipressinu (Remestyp) v kombinaci s plazmaexpanzí. *Popis 2 případů. Chirurgický zpravodaj* 1999; 2: 39–44.
11. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001; 33: 464–470.
12. Lata J, Šenkyřík M. Hepatorenální syndrom. *Interní medicína pro praxi* 2002; 1: 6–9.
13. Moller S, Henriksen JH. Pathogenesis and pathophysiology of hepatorenal syndrome – is there scope for prevention? *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 (Suppl. 3): 31–41.
14. Moore K, Wong F, Gines P, Bernardi M, Ochs A, et al. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the international ascites club. *Hepatology* 2003; 38: 258–266.
15. Moreau R, Durand F, Poynard T, Duhamel C, Cervoni J-P, Ichai P, Abergel A, et al. Terlipressin in patients with cirrhosis and type I hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study. *Gastroenterology* 2002; 122: 923–930.
16. Ortega R, Gines P, Uriz J, Cardenas A, Calahorra B, et al. Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective nonrandomized study. *Hepatology* 2002; 36: 941–948.
17. Pomier-Layrargues G, Paquin S, Hassoun Z, Lafortune M, Tran A. Octreotide in hepatorenal syndrome: a randomized, double blind, placebo controlled, crossover study. *Hepatology* 2003; 38: 238–243.
18. Restuccia T, Ortega R, Guevara M, Gines P, Alessandria C, Zdogan O, et al. Effects of treatment of hepatorenal syndrome before transplantation on posttransplantation outcome: A case-control study. *J Hepatol* 2004; 40: 140–146.
19. Solanki P, Chawla A, Garg R, Gupta R, Jain M, Sarin S. Beneficial effects of terlipressin in hepatorenal syndrome: a prospective, randomized placebo-controlled clinical trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 152–156.
20. Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz-del-Arbol L, 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: 403–409.
21. Uriz J, Gines P, Cardenas A, Sort P, Jimenez W, et al. Terlipressin plus albumin infusion: an effective and safe therapy of hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 2000; 33: 43–48.

doc. MUDr. Radan Brůha, CSc.

IV. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2
e-mail: bruha@cesnet.cz