

# PRIMER BOLNIKA Z RESNIMI ZAPLETI OB NAPREDOVALI JETRNI CIROZI

## CLINICAL CASE: A PATIENT WITH SEVERE COMPLICATIONS OF PROGRESSIVE LIVER CIRRHOSIS

AVTOR / AUTHOR:

Matej Dobravc Verbič, mag. farm., spec.

*Univerzitetna klinika za pljučne bolezni  
in alergijo Golnik, Golnik 36, 4204 Golnik*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: matej.dobravc@klinika-golnik.si

## 1 UVOD

Najpogostejši vzrok jetrne ciroze pri nas je dolgotrajno prekomerno uživanje alkohola (1). Bolnik z napredovalo obliko jetrne ciroze je izpostavljen številnim resnim zapletom zaradi slabšanja biosintetske, presnovne in izločevalne jetrne funkcije ter spremenjenih hemodinamskih razmer (2, 3). Stopnjo jetrne okvare najpogosteje opredelimo s Child-Pugh točkovnikom, po katerem stopnja A pomeni blago jetrno

## POVZETEK

Bolnik z napredovalo obliko jetrne ciroze je izpostavljen številnim resnim zapletom zaradi slabšanja biosintetske, presnovne in izločevalne jetrne funkcije ter spremenjenih hemodinamskih razmer. Predstavljen je klinični primer bolnika z ascitesom, hepatično encefalopatijo in hepatorenalnim sindromom ob napredovali alkoholni jetrni cirozi.

## KLJUČNE BESEDE:

napredovala jetrna ciroza, ascites, hepatična encefalopatija, hepatorenalni sindrom

## ABSTRACT

Patient with progressive liver cirrhosis is exposed to various severe complications due to deteriorating biosynthetic, metabolic and excretory function of the liver as well as due to changes in haemodynamics. A clinical case of ascites, hepatic encephalopathy and hepatorenal syndrome in a patient with end-stage alcoholic liver cirrhosis is presented.

## KEY WORDS:

end-stage liver cirrhosis, ascites, hepatic encephalopathy, hepatorenal syndrome

okvaro, pri stopnji B in C pa običajno že govorimo o dekompenzaciji. Med pogoste zaplete sodijo ascites, varice požiralnika ali želodca, spontani bakterijski peritonitis, hepatična encefalopatija (HE) in hepatorenalni sindrom (HRS) (1). Predstavljen je klinični primer bolnika z različnimi zapleti napredovale alkoholne jetrne ciroze.

## 2 ASCITES

Bolnik (BT, 64 let) z anamnezo dolgoletnega prekomernega uživanja alkohola opravi pregled pri osebnem zdravniku. BT ima slab apetit in slab prehranski status (66 kg; pomanjkanje mišične mase, kaheksija), z vidnim nabiranjem tekočine in tiščočo bolečino v abdomnu. Laboratorijski izvidi:  $\text{Na}^+$  135 mmol/l,  $\text{K}^+$  4,5 mmol/l; celokupni bilirubin 81  $\mu\text{mol/l}$ ; direktni bilirubin 32  $\mu\text{mol/l}$ ; ALT 0,64  $\mu\text{kat/l}$ ; AST 0,60  $\mu\text{kat/l}$ ; alkalna fosfataza 3,74  $\mu\text{kat/l}$ ; albumin 28 mg/l. V terapiji prejema spi-



ronolakton 100 mg zjutraj, vitamine B-kompleksa 1 tbl dnevno, pantoprazol 20 mg zjutraj. Postavljena je diagnoza zmerne ascitesa ob alkoholni jetrni cirozi.

Ascites, tj. nabiranje proste zunajcelične tekočine v peritonealni votlini, je najpogostejši zaplet jetrne ciroze. Zaradi portalne hipertenzije pride do povečanega intrasinusoidalnega tlaka, splahnihčne in sistemske vazodilatacije. Ob posledični aktivaciji sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) in simpatičnega živčnega sistema se zmanjša pretok krvi skozi ledvica, pride do zadrževanja natrija in vode. Ob slabši biosintetski funkciji jeter je zmanjšana sinteza albumina in znižan onkotski tlak (1). Blagi ascites je viden le z ultrazvokom trebuha; pri zmerem ascitesu je abdomen simetrično razširjen, trebušna stena pa je mehka, v nasprotju s tesnim ascitesom, pri katerem je trebušna stena napeta (4).

Pri zdravljenju ascitesa je cilj izguba 0,5–1 kg tekočine dnevno. Pri hitrejši odstranitvi tekočine obstaja nevarnost ledvične odpovedi in/ali hiponatriemije (5). Prvi ukrep je omejitev vnosa soli (<2 g dnevno), kar zadošča pri približno 15 % bolnikov (4). Pri ostalih je potrebno diuretično zdravljenje. Prva izbira je antagonist aldosterona. Najučinkovitejši je spironolakton, ki ga predpišemo v monoterapiji ali skupaj s furosemidom, v razmerju 100 mg spironolaktona: 40 mg furosemid (5). Odmerek po potrebi titriramo do najvišjih odmerkov 400 mg spironolaktona in 160 mg furosemid, pri tem moramo biti pozorni na morebitne zaplete, povezane z diuretično terapijo, kot so motnje elektrolitov, metabolna alkalozna in HE (1). Približno 10 % bolnikov pa ima na diuretike neodzivno oz. refraktarno obliko ascitesa, ki jo potrdimo s furosemidnim testom (intravensko aplikacijo furosemid in 8-urnim zbiranjem urina) (7). Pri obilnem ascitesu z večjo abdominalno distenzijo ali ob neučinkovitosti diuretikov se odločimo za razbremenilno paracentezo. Za preprečevanje hemodinamskih zapletov ob zmanjšanju volumna krvi sočasno uporabimo 6–8 g albumina (v obliki i.v. infuzije 20-odstotne raztopine) na vsak liter odstranjenega ascitesa (5, 7, 8).

Realna ocena delovanja ledvic je težka, saj imajo bolniki s cirozo pogosto znižano koncentracijo serumskega kreati-

nina (zaradi zmanjšane mišične mase in manjše pretvorbe kreatina v kreatinin). Pri bolnikih z ascitesom je telesna masa zaradi nabiranja tekočine višja. Vsa zdravila, ki se v večji meri izločajo skozi ledvica, in tista z ozkim terapevtskim oknom je potrebno predpisovati previdno. Potrebna je dodatna pozornost na nefrotoksična zdravila, ki lahko prispevajo k okrnjeni ledvični funkciji (6).

Pri BT se ob zmerem ascitesu odločimo za dodatek furosemid 40 mg v diuretično terapijo in spremljanje učinkovitosti. Po potrebi odmerkov diuretikov povišujemo ob kontroli elektrolitov in ledvičnih retentov.

## 3 HEPATIČNA ENCEFALOPATIJA

BT je po 3 tednih sprejet v bolnišnico z znaki zmedenosti, splošne utrujenosti, časovne dezorientiranosti in nehotenih trzljajev rok. Laboratorijski izvidi:  $\text{Na}^+$  130 mmol/l,  $\text{K}^+$  3,2 mmol/l, sečnina 16,5 mmol/l, kreatinin 149  $\mu\text{mol/l}$ , celokupni bilirubin 90  $\mu\text{mol/l}$ ; direktni bilirubin 41  $\mu\text{mol/l}$ . V terapiji sedaj prejema spironolakton 200 mg dnevno, furosemid 80 mg dnevno, pantoprazol 20 mg zjutraj, flurazepam 30 mg zvečer. Postavljena je diagnoza HE 3. stopnje. HE je presnovni učinek ob dekompenzaciji jetrne bolezni na centralni živčni sistem (CŽS). Ob zmanjšani metabolni funkciji jetrnih celic, portalni hipertenziji s portosistemskimi obvodi in povečani prepustnosti krvno-možganske pregrade številne nevroaktivne snovi, kot so amonijak in arotične aminokisliline, prehajajo v CŽS (6, 9). Odraža se s širokim spektrom kognitivnih, vedenjskih in motoričnih simptomov in znakov, prikazanih v preglednici 1, na podlagi katerih stopenjsko opredelimo resnost HE (2, 10, 11).

Možnih sprožilnih dejavnikov HE je več: okužba (npr. spon-tani bakterijski peritonitis), dehidracija ali elektrolitske motnje,

**Preglednica 1:** Stopnje hepatične encefalopatije glede na simptome (10, 11)

**Table 1:** Grades of hepatic encephalopathy according to manifestations (10, 11)

| Stopnja hepatične encefalopatije | Simptomi                                                                                                                |
|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1                                | motnje čustvovanja, npr. evforija, depresivnost; motnje fine motorike, npr. pisanja; zmanjšana pozornost; motnje spanja |
| 2                                | letargija; intelektualni upad; spremenjeno, neustrezno obnašanje; plahutajoči tremor                                    |
| 3                                | somnolenca; časovna in krajevna zmedenost; amnezija                                                                     |
| 4                                | sopor, koma                                                                                                             |

visok vnos beljakovin, zaprtje, krvavitve v prebavila, pa tudi nekatera zdravila z delovanjem na CŽS (9, 11). Pri bolnikih s cirozo se želimo izogniti opioidnim analgetikom, saj imajo sedativne lastnosti in pogosto povzročajo zaprtje, s čimer lahko sprožijo ali poslabšajo HE (6, 9). Zelo pogost sprožilni dejavnik HE so benzodiazepini in drugi hipnotiki, ki jih je ob pojavu HE potrebno ukiniti (4, 6, 11). Med zdravili moramo biti pozorni tudi na diuretike, ki lahko povzročijo motnje elektrolitov in dehidracijo. Mehanizem njihovega vpliva ni v celoti pojasnjen, v določeni meri je verjetno odgovorna jetrna hipoksija (ob poslabšanem pretoku krvi skozi jetra) in posledično zmanjšan metabolizem toksinov v jetrih (6).

Poleg prepoznavne in korekcije sprožilnega dejavnika je zdravlilo prvega izbora laktuloza v začetnem odmerku 45–90 ml dnevno, razdeljeno na več odmerkov. Odmerek prilagajamo s ciljem 2–3 odvajanj mehkega blata na dan (2, 10). Višji odmerki laktuloze niso zaželeni in lahko povzročijo aspiracijo, dehidracijo, hipernatriemijo, iritacijo v perianalnem predelu in celo poslabšanje HE (6). Laktulozo uporabimo tudi kot sekundarno preventivo za preprečevanje ponovitev HE (7). Ob neučinkovitosti laktuloze ali ponavljajoči HE se uporablja rifaksim in v odmerku 800–1200 mg dnevno (1, 11). Pri bolnikih s cirozo je, neodvisno od HE, priporočeni dnevni vnos beljakovin 1,2–1,5 g/kg telesne mase. Dieti z znižanim vnosom proteinov se izogibamo (11).

*Pri BT ob dehidraciji začasno ukinemo diuretike in bolnika hidriramo z 0,9% raztopino NaCl, z dodatkom kalija i.v. ali per os. Flurazepam je ob HE kontraindiciran, zato ga trajno ukinemo. Uvedemo laktulozo, npr. 20 ml 3x dnevno. V primeru vztrajajoče HE je smiselna uvedba rifaksimina.*

## 4 HEPATORENALNI SINDROM

*BT je po 3 mesecih sprejet v bolnišnico, ob ponovnem nabiranju tekočine v peritonealni votlini. Pove, da v zadnjih dneh odvaža manj vode. Laboratorijski izvidi: Na<sup>+</sup> 132 mmol/l, K<sup>+</sup> 4,6 mmol/l, sečnina 11,5 mmol/l, kreatinin 268 μmol/l, celokupni bilirubin 112 μmol/l; direktni bilirubin 53 μmol/l. V terapiji prejema laktulozo 2 merici dnevno, rifaksim 550 mg 2x dnevno, pantoprazol 40 mg zjutraj, spironolakton 100 mg zjutraj, furosemid 40 mg zjutraj, diklofenak 75 mg 2x dnevno, tianeptin 12,5 mg 3x dnevno. Po ukinitvi diuretikov in diklofenaka se ledvična funkcija ne izboljša. Postavljena je diagnoza HRS.*

O HRS govorimo, ko pri bolniku s hudo jetrno boleznijo pride do ledvičnega popuščanja s porastom serumske koncentracije kreatinina nad 133 μmol/l, ki se ne izboljša ob ukinitvi diuretikov in ob nadomeščanju tekočin z 1,5 litra 0,9-odstotne raztopine NaCl (11). Ker ni klinične metode, s katero HRS ločimo od drugih vzrokov akutne ledvične odpovedi, je potrebno izključiti parenhimsko bolezen ledvic, obstrukcijo v sečilih, šok, bakterijsko okužbo in gastrointestinalne ali ledvične izgube tekočine (1, 12, 13). HRS se največkrat razvije pri bolnikih z napredovalo cirozo, ki že kažejo druge znake jetrne bolezni, kot so zlatenica, zatekanje prstov, pajkasti nevusi, splenomegalija, nagnjenost h krvavitvam, HE, edemi in ascites (12).

Do HRS pride zaradi slabše prekrvavljenosti ledvic pri napredovali jetrni cirozi (6). V zgodnejši fazi ledvična perfuzija ostaja ohranjena zaradi povečane sinteze vazodilatatornih prostaglandinov, v kasnejših fazah pa ob vse slabši polnitvi arterij in maksimalni aktivaciji vazokonstriktorskih sistemov pride do oligurične ledvične odpovedi (3, 12). Med vsemi zapleti ciroze jeter HRS predstavlja najslabšo prognozo (13). Hitra diagnoza in ukrepanje sta pomembna, saj z ustreznimi ukrepi izboljšamo kratkoročne izide v času čakanja na presaditev jeter (2).

Ločimo dva tipa HRS. Tip 1 odraža hitro, akutno odpoved ledvic, pri kateri se koncentracija serumskega kreatinina poveča za 100 % oziroma nad 221 μmol/l. Pogosto je povezan s sprožilnimi dejavniki, kot sta spontani bakterijski peritonitis ali razbremenilna paracenteza. Tip 2 predstavlja počasneje potekajoče slabšanje funkcije ledvic, pogosto se pojavlja ob refraktarnem ascitesu in ima nekoliko boljšo stopnjo preživetja kot tip 1 (1).

Pri sumu na HRS ukinemo zdravljenje z diuretiki (5). Tip 1 HRS zdravimo s sistemskimi vazokonstriktori, najpogosteje s terlipresinom i.v. 2–12 g dnevno, razdeljeno na več odmerkov (1, 6). Terlipresin povzroči kontrakcijo splahnjčnega krvnega obtoka in porast arterijskega tlaka, kar je pomembno pri predhodno zmanjšanem volumnu krvi v ledvičnem obtoku (4, 13). Na ta način izboljša delovanje ledvic pri 40–50 % bolnikov s HRS tipa 1 in pri 60–70 % bolnikov s HRS tipa 2 (5). Začetni odmerek je običajno 1 mg na 6 ur, v kombinaciji z albuminom (1 g/kg telesne mase prvi dan, nato pa 20–50 g dnevno). Doseči želimo padec serumskega kreatinina pod 133 μmol/l. Če vrednost kreatinina ne pade vsaj za 25 % v treh dneh, odmerek terlipresina povečamo na 2 mg na 6 ur. Zdravljenje ukinemo po največ 14 dneh (5, 14). Terlipresin je kontraindiciran pri ishemični bolezni srca in periferni ishemiji udov (3).

Namesto terlipresina se pri tipu 1 redkeje uporabljata oktreotid (priporočena je kombinacija z midodrinom, ki pa v

Sloveniji ni dobavljiv) ali noradrenalin. Za oba je na voljo malo dokazov o klinični učinkovitosti (5).

Če ni kontraindikacij, v določenih primerih pri HRS pride v poštev vstavev transjugularnega intrahepatičnega portosistemskega obkoda (TIPS) (1). TIPS zmanjša portalno hipertenzijo in omogoči prerazporeditev dela krvi iz splahnicega obtoka v sistemske cirkulacijo. S tem se nekoliko zavre aktivacija RAAS in simpatika, zato se zmanjša vazokonstrikcija v ledvičnem obtoku (2). Vstavev TIPS-a ima določena tveganja, kot je npr. pojav ali poslabšanje HE, zato je kontraindicirana pri bolnikih s cirozo stopnje C po Child-Pugh, ob aktivni okužbi, progresivnem ledvičnem popuščanju, pa tudi pri hudih okvarah srca ali pljuč (2, 10). Pri tipu 2 HRS zdravimo refraktarni ascites z razbremenilno paracentezo in albuminom (5).

Nadaljnje zdravljenje z diuretiki lahko poslabša ledvično odpoved (1, 6). Spironolakton je zaradi nevarnosti hiperkaliemije pri tipu 1 kontraindiciran. Furosemid se ob tehtni presoji pri določenih bolnikih lahko uporablja za ohranitev izločanja urina ali pri hipervolemiji (5). Nesteroidna protivnetna zdravila pri bolnikih s cirozo niso optimalna izbira za zdravljenje bolečine (15).

Edino zdravljenje, ki pomembno podaljša čas preživetja bolnikov s HRS, tako pri tipu 1 in 2, je presaditev jeter (8). O presaditvi se odločamo tudi pri bolnikih z drugimi resnimi zapleti jetrne bolezni, kot so refraktarni ascites, HE stopnje 3–4 in varice požiralnika ali želodca. O ustreznosti kandidatov za razvrstitev na listo za presaditev jeter odloča multidisciplinarni tim, glede na definirane kriterije, kot sta oceni po Child-Pugh in MELD (ang. Model for End-Stage Liver Disease) (1, 16).

Pri BT po ukinitvi diuretikov in diklofenaka ob prisotnem tesnem ascitesu bolnika razbremenilno punktiramo. Uvedemo terlipresin 1 mg na 6 ur, v kombinaciji z albuminom (1 g/kg telesne mase prvi dan, nato pa 20–50 g dnevno). Po potrebi odmerke terlipresina po 3 dneh povečamo na 2 mg na 6 ur. Edino zdravljenje, ki BT dolgoročno lahko podaljša preživetje, je presaditev jeter. O predlogu uvrstitve BT na listo za presaditev odloča multidisciplinarni tim.

## 5 ZAKLJUČEK

Pri bolnikih z napredovalo jetrno cirozo se pogosto pojavijo resni pridruženi zapleti, ki zahtevajo kompleksno obravnavo. Edini način, ki dolgoročno vpliva na preživetje bolnika,

je presaditev jeter. Z drugimi ukrepi lahko izboljšamo kratkoročne izide. Pri predpisovanju zdravil moramo biti pozorni na profil neželenih učinkov, ki lahko stanje bolnika poslabšujejo, npr. dehidracija in elektrolitske motnje ob diuretikih, sedacija pri zdravilih z delovanjem na CZS, zaprtje pri opioidih, nefrotoksičnost in tveganje za krvavitve pri NSAID.

## 6 LITERATURA

1. Tasnif YO, Hebert MF. Complications of End-Stage Liver Disease. V: Koda-Kimble & Young's Applied Therapeutics, 10. ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2012. str. 720-42.
2. Koffas A, Kennedy P. Liver disease. V: Whittlesea C, Hodson K. Clinical pharmacy and Therapeutics. 6. ed. London: Elsevier; 2019. str. 258-77.
3. Drnovšek J, Štepec S. Zapleti jetrne ciroze. Gastroenterolog. 2017;21(pril. 2): 169-79.
4. Hafner M. Zapleti jetrne ciroze. Gastroenterolog. 2013;17(pril. 1): 90-97.
5. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. Journal of Hepatology. 2010;53: 397-417.
6. North-Lewis P. Drugs and the liver. London: Pharmaceutical Press; 2008. str. 139-41.
7. Hafner M. Ascites pri jetrni cirozi. V: Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D. Interna medicina, 4. ed. Littera picta, 2011. str. 672-3.
8. [http://www.ztm.si/uploads/pdf\\_datoteke/Zdravila\\_1\\_1\\_2018.pdf](http://www.ztm.si/uploads/pdf_datoteke/Zdravila_1_1_2018.pdf) (dostopano 14.7.19)
9. Markovič S. Hepatična encefalopatija. V: Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D. Interna medicina, 4. ed. Littera picta, 2011. str. 669-72.
10. Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: 2014 Practice Guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. J hepatol. 2014;61(3): 642-659.
11. Hafner M. Diagnostika in zdravljenje hepatične encefalopatije. Gastroenterolog. 2016;20 (pril. 1): 37-44.
12. Ng C, Chan M, Tai M, Lam C. Hepatorenal syndrome. Clin Biochem Rev. 2007;28: 11-17.
13. Hafner M. Hepatorenalni sindrom. V: Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D. Interna medicina, 4. ed. Littera picta, 2011. str. 674-5.
14. Hafner M. Uporaba humanih albuminov v hepatologiji. 97-102. (dostopano na: <http://www.ztm.si/uploads/publication/610/626.pdf>, dne 14.7.2019)
15. North-Lewis P. Drugs and the liver. London: Pharmaceutical Press; 2008. str. 200-5.
16. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. J Hepatol. 2016; 64(2): 433-485.