

Zapleti jetrne ciroze

Complications of liver cirrhosis

Matjaž Hafner*

Klinični center Ljubljana SPS Interna klinika, Klinični oddelek za gastroenterologijo, Japljeva 2 Ljubljana
Gastroenterolog 2013; suplement 1: 90–97

Ključne besede: dekompenzirana jetrna ciroza, ascites, spontani bakterijski peritonitis, gastroezofagealna varikozna krvavitev, hepatična encefalopatija

Key words: decompensated liver cirrhosis, ascites, spontaneous bacterial peritonitis, gastroesophageal variceal bleeding, hepatic encephalopathy

IZVLEČEK

Dolgoročno preživetje bolnikov z napredovalo jetrno boleznijo z znaki dekompenzacije, kot so ascites, krvavitev iz gastroezofagealnih varic in hepatična encefalopatija, je bilo do pred kratkim zelo slabo. Prognoza tovrstnih bolnikov se je bistveno spremenila po uvedbi transplantacije jeter v običajno zdravljenje dekompenzirane jetrne ciroze. Prispevek se osredotoča na ustrezno ukrepanje pri najpogostejših zapletih napredovale jetrne bolezni, s čimer izboljšamo preživetje bolnikov, kandidatom za presaditev jeter pa omogočimo, da njihovo zdravstveno stanje pred posegom zagotavlja uspešnost le-te.

ABSTRACT

Patients with advanced liver disease with features of decompensation such as ascites, gastroesophageal variceal bleeding and hepatic encephalopathy had a poor long-term survival until recently. Introduction of liver transplantation as an established therapy of decompensated liver cirrhosis has significantly changed their prognosis. This article is focused on the appropriate management of the most frequent complications to improve patients survival and to assure candidates reach transplantation in an adequate condition that ensures a good outcome.

UVOD

Čeprav jetrno cirozo obravnavamo kot enotno bolezen, gre v ozadju za vrsto etiološko različnih obolenj, ki jim je v končni fazi skupen propad jetrnih celic. Hkrati s propadanjem jetrnih celic poteka razraščanje vezivnega tkiva in preurejanje normalne zgradbe jetrnega tkiva. Zaradi zmanjšane števila delujočih jetrnih celic je okrnjena

funkcija jeter. Razrast veziva in preustroj jetrnega tkiva poveča upor portalnemu toku krvi, kar posledično vodi do portalne hipertenzije. Portalna hipertenzija in zmanjšanje števila delujočih jetrnih celic so vzrok zapletom jetrne ciroze kot so ascites, krvavitev iz gastroezofagealnih varic in hepatična encefalopatija. Preživetje bolnikov z napredovalo jetrno boleznijo z zapleti je slabo, več kot 50 % bolnikov ne preživi 5 let. Šele po uvedbi presaditve

* Mag. Matjaž Hafner dr. med.

Klinični center Ljubljana SPS Interna klinika
Klinični oddelek za gastroenterologijo, Japljeva 2 Ljubljana

jeter v rutinsko zdravljenje lahko pričakujejo popolno ozdravitev. Z novimi pristopi v zdravljenju zapletov jetrne ciroze lahko izboljšamo preživetje in povečamo kvaliteto življenja napredovalih jetrnih bolnikov, pri tistih, ki so kandidati za presaditev jeter, pa zmanjšamo smrtnost na čakalni listi.

KLINIČNI POTEK JETRNE CIROZE

Bolnik z jetrno cirozo je običajno vrsto let brez posebnih težav, bolezen pa v tem tkim. *predkliničnem ali kompenziranem stadiju* ne daje značilnih znakov. Preden se razvijejo zapleti ciroze, zdravniško pomoč poišče le 20 % bolnikov, pri 20 % bolnikov bolezen odkrijemo slučajno pri sistematskih pregledih, pri 40 % pa se bolezen za časa življenja ne pokaže in jo odkrijemo z avtopsijo. V predkliničnem stadiju, preden se pojavijo zapleti, lahko zanesljivo diagnozo jetrne ciroze postavimo samo na osnovi biopsije jeter. Povišane laboratorijske vrednosti jetrnih encimov kažejo le, da imamo opraviti z jetrno okvaro. Bolj sumljive, da gre za jetrno cirozo, so patološke vrednosti laboratorijskih kazalcev jetrne presnovne funkcije – podaljšan protrombinski čas, hiperbilirubinemija in hipoalbuminemija. Da gre pri bolniku z laboratorijsko ugotovljeno jetrno okvaro za cirozo, pomislimo, kadar zatipljemo čvrsta jetra. Sumljivi so tudi sočasni nespecifični simptomi in znaki: utrujenost, hujšanje, atrofija mišic, zlatenica, amenoreja pri ženskah, ginekomastija in atrofija testisov pri moških. V posredno pomoč pri diagnozi jetrne ciroze nam je ultrazvok, ki pokaže povečano odbojnost in spremenjeno strukturo jeter oziroma z ultrazvočnimi znaki portalne hipertenzije (npr. s splenomegalijo).

Zapleti, s katerimi bolezen preide v *klinični ali stadij dekompenzacije*, so povezani s portalno hipertenzijo in zmanjšanjem števila delujočih jetrnih celic. O portalni hipertenziji govorimo, ko se razlika tlakov med portalno veno in spodnjo veno kavo poveča nad 1-5 mmHg, zapleti portalne hipertenzije pa nastanejo, ko se razlika tlakov poveča

nad 10–12 mmHg. Portalna hipertenzija igra ključno vlogo pri prehodu jetrne ciroze iz predklinične v klinično fazo in je neposredno ali posredno vzrok večini zapletov jetrne ciroze: krvavitvi iz varic požiralnika, ascitesu, ledvični odpovedi, hepatični encefalopatiji, arterijski hipotenziji, bakteriemiji in hipersplenizmu. Ko propad jetrnih celic preseže regeneratorno sposobnost organa, se začne funkcijska odpoved jeter – njen najbolj očiten odraz je zlatenica.

KRVAVITEV IZ VARIC POŽIRALNIKA

Krvavitve iz gastroezofagealnih varic, ki so najpomembnejše portosistemske kolateralne žile, s katerimi organizem bolnika z jetrno cirozo skuša zmanjšati portalni venski tlak, so najpogostejši in za bolnika lahko tudi smrtni zaplet jetrne ciroze. Ko postavimo diagnozo jetrne ciroze, ima varice požiralnika in/ali želodca 30–40 % bolnikov s kompenzirano in več kot 80 % bolnikov z dekompenzirano jetrno cirozo (1,2). Povečano tveganje za prvo krvavitev iz varic je povezano z velikostjo varic, z rdečimi znamenji na varicah in z resnostjo jetrne ciroze, ki jo ocenimo s Child-Pughovo klinično-laboratorijsko lestvico. Verjetnost krvavitve iz varic je pri bolnikih z velikimi varicami in kompenzirano jetrno cirozo 25 % v enem letu, pri bolnikih z malimi varicami in dekompenzirano jetrno cirozo pa 20 % v enem letu (3). Torej so tveganje za krvavitev poleg velikih varic tudi male varice pri bolnikih z napredovalo jetrno cirozo.

Da bi odkrili morebitne varice, je pri vseh bolnikih z jetrno cirozo in portalno hipertenzijo potrebno opraviti presejalno ezofagogastroskopijo. Pri bolnikih z jetrno cirozo, ki so brez varic, preiskavo ponavljamo na 2-3 leta. Če so varice majhne, jetrna ciroza pa kompenzirana, je tveganje krvavitve manjše od 10 % v dveh letih (3). Ti bolniki ne potrebujejo zdravljenja za preprečitev krvavitve iz varic, ampak le endoskopske kontrole na 1-2 leti za spremljanje nadaljnjega razvoja varic.

Preprečevanje prve krvavitve iz varic

V primarni profilaksi krvavitev iz varic zdravimo vse bolnike z večjimi varicami, pa tudi bolnike z malimi varicami in napredovalo dekompenzirano jetrno cirozo.

Neselektivni beta-blokator propranolol znižuje portalni tlak tako, da zmanjša splahnčni pretok, s tem pretok krvi v portalnem povirju in posredno pretok skozi portosistemske kolaterale. Z delovanjem na beta 1 adrenergične receptorje srca zniža utripni volumen srca, z blokado beta 2 adrenergičnih receptorjev splahnničnega žilja pa povzroči splahnnično vazokonstrikcijo. V času 24 mesečnega opazovanja beta-blokator zmanjša tveganje krvavitve iz varic za 40-50 %: to znaša 25 % pri nezdravljeni skupini in 15 % pri skupini, ki je prejela beta-blokator (1,4). Propranolol dajemo v peroralni obliki v odmerku, ki postopno zniža srčno frekvenco v mirovanju za 25 %. Potreben odmerek propranolola variira pri različnih bolnikih od 40-120 mg. Ob skrbnem nadzoru povišujemo odmerek vsak drugi dan, vendar srčni utrip ne sme pasti pod 55/minuto in sistolni krvni tlak ne pod 90mmHg. Neselektivni beta-blokator večina bolnikov dobro prenaša, pri 25-30 % pa je kontraindiciran ali pa se razvijejo stranski učinki, ki preprečijo stalno jemanje zdravila. Pomemben problem zdravljenja portalne hipertenzije z beta-blokatorjem je, da ima enak odmerek pri bolnikih različen učinek na znižanje portalnega tlaka in je zato težko napovedati klinični odgovor. Čeprav pri 60-70 % bolnikov zniža portalni tlak, ga kljub najvišjemu možnemu odmerku le pri 10-30 % bolnikov zniža za več kot 20 % (5). Krvavitev iz varic lahko preprečimo tudi z ligaturami, ki jih endoskopsko postavimo na varice. Ligacijo varic ponavljamo na 3-4 tedne do eradikacije varic, običajno so potrebni 3 posegi. Meta-analiza kliničnih raziskav je pokazala, da je preventiva prve krvavitve z ligacijo varic pri preprečevanju krvavitev v malenkostni prednosti pred zdravljenjem z beta-blokatorjem, ima pa nekaj več zapletov (6). Ligacije so tudi dražji postopek, ki zahteva ustrezno usposobljene endoskopiste. Zaenkrat se za ligature varic v preprečevanju prve krvavitve iz varic odločimo le pri bolnikih, ki ne prenašajo neselektivnega beta-blokatorja ali je le-ta kontraindiciran.

Aktivna gastroezofagealna varikozna krvavitev

Krvavitev iz gastroezofagealnih varic je urgentno življenjsko ogrožujoče stanje, ki zahteva takojšnjo obravnavo v urgentni internistični ambulanti in internistični intenzivni enoti. Povprečna smrtnost ob prvi krvavitvi iz varic se je zahvaljujoč takojšnjemu intenzivnemu zdravljenju in urgentnim endoskopskim posegom v zadnjih letih zmanjšala, še vedno pa znaša 15-20 % (1). Vsak bolnik z jetrno cirozo, ki ima meleno in/ali hematemezo, četudi morda trenutno ni hemodinamsko prizadet, sodi na pregled v urgentno ambulanto. Tam ga po potrebi hemodinamsko stabiliziramo, glede na izvid krvne slike naročimo nadomestno transfuzijo krvi in bolniku damo prvi parenteralni odmerek enega od zdravil, ki znižajo portalni tlak (selektivni vazokonstriktor terlipresin 2 mg/4h i.v. ali bolusni odmerek oktreetida 50 mcg i.v.) (1). Pretirano nadomeščanje krvi poveča portalni tlak in s tem tveganje za ponovno krvavitev, zato s transfuzijo ciljamo le na povečanje hemoglobina do 8 g/l. Ker krvavitev v prebavila pri cirotikih zelo poveča tveganje bakterijskih okužb in s tem zvezano smrtnost, je splošno uveljavljeno 5-7 dnevno profilaktično antibiotsko zdravljenje (7). Pri nas uporabljamo amoksisicilin s klavulansko kislino, prvi odmerek 1,2 g i.v. naj bolnik dobi že ob pregledu v urgentni ambulanti. Tako pripravljenega bolnika pošljemo na urgentni gastroskopski pregled. Aktivno krvavitev zaustavimo z ligacijo ali s sklerozacijo krvaveče varice.

Preprečevanje ponovne krvavitve iz varic

Tveganje za ponovno krvavitev iz varic je po prvi krvavitvi 60 % letno, mortaliteta vsake ponovne krvavitve pa znaša 20 % (8). Pri vseh bolnikih, ki so že zakraveli iz varic, je v preventivi ponovne krvavitve potrebno kombinirano zdravljenje z neselektivnim beta-blokatorjem in ligacijo varic (9). Če je šlo za krvavitev iz želodčnih varic ali če gre za ponavljajoče se krvavitve iz varic požiralnika, moramo razmisliti o vstavitvi transjugularne intrahepatične portosistemske opornice (TIPS-a) v jetra, s čimer ustvarimo neposredno povezavo med veno porte in veno kavo in tako zmanjšamo portalno hipertenzijo (1).

ASCITES

Ascites je najpogostejši zaplet jetrne ciroze in predstavlja slab prognostični znak te bolezni. Po pojavu ascitesa le 50 % bolnikov s cirozo jeter preživi 5 let (10). Ascites poveča tudi tveganje za nastanek drugih zapletov jetrne ciroze kot so spontani bakterijski peritonitis, hepatorenalni sindrom, elektrolitsko neravnovesje in jetrna encefalopatija.

Pojav ascitesa je najpogosteje povezan z napredovalo jetrno boleznijo. Vendar pa moramo pri bolniku, ki zaradi ascitesa prvič obišče zdravnika, pomisliti tudi na druge možne vzroke zanj. Ascites se lahko pojavi tudi pri bolnikih, ki imajo portalno hipertenzijo zaradi venske tromboze portalnega žilja, jetra pa so zdrava. Pri desnostranskem srčnem popuščanju se sicer najprej pojavijo periferni edemi, z napredovanjem bolezni pa tudi ascites. Maligni ascites je posledica bodisi karcinomatose bodisi limfomske infiltracije peritoneja. Redkejši je ascites pri tuberkuloznem peritonitisu. Vsako od omenjenih obolenj ima značilno klinično sliko, zato je za napotitev k ustreznemu specialistu potrebna skrbna anamneza, natančen fizikalni status in vsaj osnovne laboratorijske preiskave.

Ascites pri bolniku z jetrno cirozo nastaja postopno več tednov in se praviloma pojavi pred perifernimi edemi (v nasprotju z ascitesom drugih etiologij, na primer ob srčnem popuščanju). Nastane lahko tudi v krajšem času, če se nenadoma poslabša jetrna funkcija (na primer ob okužbi ali krvavitvi v prebavila). Ascites klinično dokažemo, kadar je v trebušni votlini več kot 500 ml tekočine. Bolniki z ascitesom občutijo nelagodje in napetost v trebuhu, pri velikem ascitesu pa zaradi dvignjene in slabše gibljive trebušne prepone tudi težje dihajo.

Ascites razdelimo v tri stopnje: *blagi*, ki ga zaznamo le z ultrazvokom trebuha, *zmerni* s simetrično razširjenim abdomnom, a s še mehko trebušno steno, in *tesni* ascites z napeto trebušno steno. Osnovni diagnostični postopek pri bolniku z ascitesom vključuje najmanj diagnostično paracentezo in ultrazvok

trebuha. Diagnostično paracentezo napravimo ne glede na hemostazne pogoje in vrednost INR. Kadar na osnovi klinične slike in ostalih preiskav utemeljeno sumimo, da gre pri bolniku za jetrno cirozo, zadošča za analizo ascitične tekočine določitev specifične teže, koncentracije beljakovin oziroma albuminov ter štetje in diferenciacija celic v njej (11). Razlika med koncentracijo serumskih albuminov in albuminov v ascitični tekočini je pri bolnikih z jetrno cirozo večja od 11g/l. Kadar na osnovi klinične slike sumimo, da vzrok ascitesu ni jetrna ciroza, so potrebne dodatne biokemijske, mikrobiološke in citološke preiskave ascitesa, pa tudi ustrezno usmerjene laboratorijske krvne, slikovne in druge preiskave.

Pri bolnikih z *blagim do zmernim ascitesom* je prvi ukrep počitek v postelji in omejitev soli (40–80 mmol/dan, to je 1–2 g/dan). Pri približno 15 % cirotikov z ascitesom na ta način dosežemo izplavljenje ascitesa. Vse ostale zdravimo z diuretiki. Z diuretskim zdravljenjem želimo doseči, da na račun izplavljenega ascitesa telesna teža pade za 300–500 g dnevno, pri bolnikih z ascitesom in hkrati z edemi pa za 800–1000 g dnevno (12). Učinek zdravljenja ocenjujemo z dnevnim spremljanjem telesne teže, v začetku zdravljenja pa enkrat tedensko kontroliramo tudi vrednosti elektrolitov in retentov v serumu. Pričnemo z antagonistom aldosterona spironolaktonom v odmerku 100 mg dnevno. Če ni dovolj diuretskega učinka, lahko odmerek spironolaktona povečujemo do 300 mg/dan. Pogosteje kot za povečevanje odmerka spironolaktona se odločimo, da 100 mg spironolaktona dodamo 40 mg furosemida dnevno (12). Če bolnikova teža kljub diuretskemu zdravljenju ne pada, odmerek diuretikov stopnjevito dvigamo: odmerek spironolaktona do 400 mg/dan in furosemida do 160 mg/dan (vedno vzdržujemo razmerje med obema: na vsakih 40 mg furosemida dodamo 100 mg spironolaktona) (12). Bolnik naj vzame zdravila skupaj na tešče in naj nato 2 uri poleži v vodoravnem položaju. Pogosto je diuretsko zdravljenje manj uspešno tudi zato, ker se bolniki ne držijo priporočene omejitve soli.

Pri bolnikih z *obilnim (tesnim) ascitesom* je popolna razbremenilna paracenteza (popolna izpraznitev ascitesa z enim posegom) najprimernejša izbira zdravljenja. S sočasno nadomestno infuzijo 6-8 g albuminov na vsak liter odstranjenega ascitesa preprečimo hiter padec učinkovitega krožečega volumna krvi in posledične hemodinamske zaplete (11). Omenjeni poseg lahko opravimo v nujni internistični ambulanti ali v okviru 24-urne bolnišnice. Po izpraznitvi moramo nadaljevati diuretsko zdravljenje v odmerku, ki prepreči ponovno nabiranje ascitesa.

Približno 10 % bolnikov je neodzivnih na običajno zdravljenje z omejitvijo soli in z največjim odmerkom diuretikov. V teh primerih imamo opraviti z *na diuretike neodzivno obliko ascitesa*. Na diuretike neodzivni in z diuretiki nevodljivi ascites zdravimo s ponovljenimi paracentezami in nadomestitvijo albuminov. Izboljšanje in odzivnost na diuretike pa lahko dosežemo z vstavitvijo transjugularne intrahepatične portosistemske opornice (TIPS-a), s katero zmanjšamo portalno hipertenzijo

Kot velja za vse zaplete jetrne ciroze, je presaditev jeter edino dolgoročno uspešno zdravljenje ascitesa. To potrjujejo podatki o preživetju bolnikov: petletno preživetje bolnika s cirozo in ascitesom znaša le 20 %, petletno preživetje po presaditvi jeter pa je v večini transplantacijskih centrov 70–80 %. Če je bolnik primeren kandidat za presaditev jeter, na to možnost pomislimo že ob prvem pojavu ascitesa.

SPONTANI BAKTERIJSKI PERITONITIS

Spontani bakterijski peritonitis je relativno pogost zaplet pri bolnikih z napredovalo jetrno cirozo in ascitesom, njegova prevalenca med hospitaliziranimi bolniki z jetrno cirozo je 10-30 % (13). 1-letno preživetje bolnikov po zapletu s spontanim bakterijskim peritonitisom znaša le 40 % (13). Klinična slika je zelo pestra in neznačilna, vključuje povišano temperaturo, abdominalno bolečino, palpatorno občutljivost trebuha, sliko ileusa, šoko-

vno stanje, ledvično odpoved ali poslabšanje hepatične encefalopatije. Mikrobiološka kultura ascitesa je negativna pri več kot polovici bolnikov s spontanim bakterijskim peritonitisom, zato diagnozo postavimo na osnovi kliničnega suma in povečanega števila polimorfonuklearnih (PMN) levkocitov v ascitični tekočini (250/mm³).

Okužbo empirično zdravimo s cefalosporinom 3. generacije dokler ne izzveni klinična simptomatika oz. dokler število PMN levkocitov v ascitesu ne pade pod 250/mm³ (14). Da preprečimo razvoj ledvične odpovedi, ki se često pojavi ob spontanem bakterijskem peritonitisu, damo bolniku ob diagnozi okužbe in po 48h infuzijo humanih albuminov (15,16). Pri vseh bolnikih, ki so preboleli spontani bakterijski peritonitis, je indicirano trajno profilaktično zdravljenje le-tega z norfloksacinom 400 mg dnevno (17).

HEPATIČNA ENCEFALOPATIJA

Hepatična encefalopatija je nevropsihiatrični sindrom pri bolniku z napredovalo jetrno boleznijo, ki se kaže z nevro-muskularnimi motnjami, spremenjenim razpoloženjem in obnašanjem, upadom intelektualnih sposobnosti in motnjami zavesti.

Nastane zaradi presnovne nesposobnosti jeter in pretoka krvi iz prebavil po portokavalnih kolateralah mimo jeter. Je posledica prevlade zaviralnih nad spodbujajočimi impulzi v centralnem živčevju. Zaradi presnovne nezmožnosti bolnih jeter za razstrupitev se v telesu kopičijo snovi, ki delujejo zaviralno na centralno živčevje. Med njimi je najpomembnejši amonijak, ki ga tvorijo črevesne bakterije pri presnovi beljakovin, maščobnih kislin in merkaptanov. Ker se v jetrih aromatske aminokisliline slabše razgrajujejo, v večji meri prehajajo krvno-možgansko pregrado. V možganih iz njih nastajajo neučinkoviti lažni neurotransmitorji. Pri bolnikih z jetrno boleznijo je povečano tudi nastajanje zaviralnih neurotransmitorjev (endogeni benzodiazepini). Zaradi portalne hipertenzije si pri kroničnih jetrnih bolnikih kri poišče naravne

kolateralne portokavalne obvoje, po katerih teče iz prebavil mimo jeter. Tako je dodatno zmanjšana možnost presnove škodljivih snovi v jetrih.

Dejavniki, ki sprožijo poslabšanje hepatične encefalopatije, vplivajo prek povečanega nastajanja za osrednje živčevje strupenih snovi (po obilnem beljakovinskem obroku, ob krvavitvi v prebavila, pri zaprtju), slabšega delovanja jeter (na primer ob okužbah) in povečane prepustnosti krvno-možganske pregrade (pri elektrolitskem neravnovesju in izsušenosti). Tveganje za nastanek tovrstne motnje se poveča tudi po vstavitvi transjugularnega portosistemskega intrahepatičnega šanta (TIPS-a) za razbremenitev portalne hipertenzije – po takem obvodu steče velik del krvi iz portalnega povirja mimo jeter. Zaradi sinergističnega zaviralnega učinka na možgane je pri bolnikih z napredovalo jetrno boleznijo tvegano tudi zdravljenje z narkotiki in benzodiazepinskimi pomirili.

Na hepatično encefalopatijo pomislimo pri vsakem bolniku z jetrno cirozo, ki ima nevrološke in psihiatrične motnje. Simptome hepatične encefalopatije razdelimo v štiri stopnje. Hepatična encefalopatija 1. stopnje se kaže z motnjami čustvovanja (euforičnost ali depresivnost) in motnjami fine motorike (pisanje), v 2. stopnji se pokaže intelektualni upad, neustrezno obnašanje in plahutajoči tremor, 3. stopnja prinese zaspanost, časovno in krajevno zmedenost in amnezijo, za 4. stopnjo pa sta značilna sopor in koma.

Diagnozo hepatične encefalopatije postavimo na osnovi kliničnih kazalcev. Serumski amonijak je povečan pri več kot 70 % bolnikov s hepatično encefalopatijo, ne pa pri vseh. Normalna vrednost amonijaka še ne izključuje hepatične encefalopatije, velikost povečanja pa se ne odraža v njeni stopnji. V nejasnih primerih si lahko pomagamo z EEG posnetkom, ki kaže značilno sliko. Slikovna diagnostika (CT, MR) je koristna v posameznih primerih za izključitev drugih stanj (18). Kadar gre za motnjo zavesti, s pregledom bolnika, okolice in s pridobitvijo heteroanamnestičnih podatkov izklju-

čimo morebitni drugi vzrok zanjo. Pozorni smo na poškodbo glave, nevrološke izpade in otrplost tilnika, izključiti je potrebno zastrupitve in zamračenost po epileptičnem napadu. S tem se izognemo neustreznim napotitvi bolnika, podatki pa so pomembni tudi za nadaljno obravnavo bolnika. Kadar gre pri bolniku za nov nastanek oziroma za poslabšanje kronične hepatične encefalopatije, vedno skušamo ugotoviti, kaj bi lahko bil sprožilni dejavnik: dietni beljakovinski prekršek, zaprtje, prevelik odmerek diuretikov s posledičnim neravnovesjem elektrolitov in izsušenostjo, krvavitev v prebavila (melena pri rektalnem pregledu!), okužba, zdravila (benzodiazepini) in drugo.

Zdravilo izbora za zdravljenje hepatične encefalopatije je laktuloza. Ker človekov organizem ne proizvaja laktulaze, pride disaharid laktuloza nerazgrajen v široko črevo, kjer ga tamkajšnje bakterije razgradijo do mlečne kisline. S tem se široko črevo zakisli, kar zmanjša ionizacijo amonijaka in s tem njegovo reabsorbcijo. Ker kislo okolje ne ustreza črevesnim bakterijam, ki proizvajajo amonijak, se zmanjša tudi njihovo število, s tem pa tudi proizvodnja amonijaka. Kronično hepatično encefalopatijo brez motnje zavesti zdravimo z laktulozo per os, akutna poslabšanja z motnjo zavesti pa s klizmo z raztopino laktuloze (2/3 vode, 1/3 laktuloze) (18,19). Odmerek laktuloze prilagajamo tako, da ima bolnik do 3 mehke stolice dnevno. Običajno zadošča 30-90 ml/dan razdeljeno v 2-3 odmerke. Nikakor pa ne smemo z laktulozo sprožiti driske, ker le-ta vodi v elektrolitska neravnovesja in posledično poslabšanje hepatične encefalopatije. V zadnjih letih se je za preprečevanju tako imenovane spontane hepatične encefalopatije brez jasnega sprožilnega vzroka uveljavil širokospektralni antibiotik rifaksimim, ki deluje le v svetlini črevesa in se ne resorbira (20). V odmerku 800 do 1100 mg dnevno je pri preprečevanju poslabšanj hepatične encefalopatije statistično značilno učinkovitejši in varnejši od laktuloze (21). Pri nas zaenkrat ni registriran. Poleg skrbi za redno stolicco je pomembna tudi visokokalorična dieta. Bolnik naj zaužije vsaj 4200 kJ/dan. S kalorično hrano omejimo katabolno razgradnjo mišičnega tkiva, ob kateri

nastajajo snovi, ki sodelujejo pri nastanku hepatične encefalopatije. Omejitev dnevnega vnosa beljakovin ni več priporočen ukrep, odsvetujemo le pretirano uživanje beljakovinske hrane (22). Kontraindicirano je zdravljenje z narkotiki in benzodiazepinskimi pomirili in uspavali. Ob poslabšanju hepatične encefalopatije vedno sočasno zdravimo tudi sprožilno bolezensko dogajanje - morebitno okužbo, elektrolitsko neravnovesje in izsušenost (tudi s prehodno ukinitvijo ali zmanjšanjem odmerka diuretikov), akutno krvavitev v prebavila in drugo.

Hepatično encefalopatijo 1. in 2. stopnje zdravimo ambulantno, sprejem v bolnišnico je potreben le, kadar diagnoza ni jasna ali gre za življenjsko ogrožujoč sprožilni dejavnik. V bolnišnico pa sodijo bolniki z encefalopatijo 3. in 4. stopnje – torej vsi zmedeni in z moteno zavestjo.

PRIPOROČILA ZA AMBULANTNO VODENJE ZAPLETOV JETRNE CIROZE

Priporočila za ambulantno vodenje bolnika z varicami požiralnika

- **Endoskopski pregled zgornjih prebavil.** Vsakega bolnika, pri katerem klinično sumimo na jetrno cirozo, četudi je ta kompenzirana, napotimo na presejalni endoskopski pregled zgornjih prebavil. Če najdemo male varice, bolnik pa je kompenziran, so potrebne endoskopske kontrole na 1-2 leti.
- **Preprečevanje prve krvavitve iz varic.** Če endoskopsko najdemo večje varice ali ima bolnik z malimi varicami dekompenzirano jetrno cirozo, je potrebna primarna preventiva krvavitve iz varic. Endoskopske kontrole niso več potrebne. V primarni preventivi krvavitve iz varic uporabljamo neselektivni beta-blokator propranolol. Če ga bolnik ne prenaša ali je njegova uporaba kontraindicirana, je potrebno preventivno endoskopsko podvezovanje varic (ligature).
- **Akutna krvavitev iz varic.** Vsakega bolnika z jetrno cirozo in hematememo in/ali meleno, četudi ni hemodinamsko prizadet, takoj napotimo v urgentno internistično ambulanto.

- **Preprečevanje ponovne krvavitve iz varic.** V sekundarni preventivi krvavitve iz varic je potrebno kombinirano zdravljenje z neselektivnim beta-blokatorjem in endoskopska ligacija varic.

Priporočila za ambulantno vodenje bolnika z ascitesom

- **Osnovni diagnostični postopek** pri bolniku z novonastalim ascitesom vključuje diagnostično paracentezo in ultrazvok trebuha. Diagnostično paracentezo napravimo ne glede na hemostazne pogoje in vrednost INR. Pri bolniku z anamnezo jetrne bolezni in ascitesom zadošča določitev števila levkocitov in njihova diferenciacija ter razlika v koncentraciji albuminov v serumu in ascitesu.
- **Blagi do zmerni ascites** lahko izplavimo z omejitvijo soli v hrani (na 2g/dan) in z uvedbo diuretikov (spironolaktona in furosevida). Bolnikov osebni zdravnik spremlja učinkovitost diuretičnega zdravljenja, prilagaja odmere diuretikov in laboratorijske kontrolira elektrolite in ledvične retente.
- **Napeti ascites** razbremenilno punktiramo v urgentni internistični ambulanti, ascitično tekočino pošljemo na laboratorijske preiskave, nadaljevanje zdravljenja z neslano dieto in diuretiki vodi bolnikov osebni zdravnik.
- **Na diuretike neodzivni ascites** zdravimo s ponavljajočimi paracentezami, približno na 14 dni. Na vsak liter odstranjenega ascitesa parenteralno nadomestimo 6 do 8 gramov albuminov. Poseg opravimo v urgentni internistični ambulanti.

Priporočila za ambulantno vodenje bolnika s hepatično encefalopatijo

- **Diagnoza hepatične encefalopatije.** Diagnozo hepatične encefalopatije postavimo na osnovi klinične slike. Laboratorijska vrednost serumskega amonijaka ni vedno diagnostična, povečana je le pri 70 % bolnikov s hepatično encefalopatijo. Nivo amonijaka ne korelira s težo klinične slike. V nekaterih primerih moramo z dodatnimi preiskavami izključiti druge možne vzroke motenj zavesti.

- **Poslabšanje hepaticne encefalopatije.** Pri vsakem poslabšanju hepaticne encefalopatije je potrebno izluščiti sprožilni dejavnik. Če ne najdemo ogrožujočega sprožilnega dejavnika in bolnik nima motene zavesti, bolniku ambulantno napravimo klizmo z raztopino laktuloze.
- **Sprejem v bolnišnico** je potreben le pri bolnikih, ki so zmedeni ali imajo moteno zavest, pri ostalih pa le, če diagnoza ni jasna ali je v ozadju ogrožujoč sprožilni dejavnik.

Literatura

1. Garcia-Tsao G, Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *N Engl J Med* 2010;362:1071-8.
2. Zaman A, Hapke R, Flora K, et al. Prevalence of upper and lower gastrointestinal tract findings in liver transplant candidates undergoing screening endoscopic evaluation. *Am J Gastroenterol* 1999;94:895-9.
3. North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. A prospective multicenter study. *N Engl J Med* 1988;319:983-9.
4. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, et al. Practice Guidelines Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology* 2007;46:922-38.
5. Turnes J, Garcia-Pagan JC, Abraldes JG, et al. Pharmacological reduction of portal pressure and long-term risk of first variceal bleeding in patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:506-12.
6. Tripathi D, Graham C, Hayes PC. Variceal band ligation versus beta-blockers for primary prevention of variceal bleeding: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19:835-45.
7. Bernard B, Grange JD, Nguyen K, et al. Antibiotics prophylaxis in cirrhotic patient with gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 1999;29:1655-61.
8. de Franchis R, Primignani M. Natural history of portal hypertension in patients with cirrhosis. *Clin Liver Dis* 2001;5:645-63.
9. Mehta G, Abraldes JG, Bosch J. Developments and controversies in the management of oesophageal and gastric varices. *Gut* 2010;59:701-5.
10. Planas R, Montoliu S, Balleste B, et al. Natural history of patients hospitalized for management of cirrhotic ascites. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1385-94.
11. Gines P, Cardenas A. The management of ascites and dilutional hyponatremia in cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2008;28:43-58.
12. Hafner M. Ascites - priporočila za zdravljenje. 44. Tavčarjevi dnevi. *Med Razgl* 2002; 41(suppl 3): 13-18.
13. Fasolato S, Angeli P, Dallagnese L, et al. Renal Failure and bacterial infections in patients with cirrhosis: epidemiology and clinical features. *Hepatology* 2007;45:223-9.
14. Rimola A, Garcia-Tsao G, Navasa M, et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous peritonitis: a consensus document. International Ascites Club. *J Hepatol* 2000;32:142-53.
15. 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;341:403-9.
16. Sigal SH, Stanca CM, Fernandez J, et al. Restricted use of albumin for spontaneous bacterial peritonitis. *Gut* 2007;56:597-9.
17. Fernandez J, Navasa M, Planas R, et al. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology* 2007;133:818-24.
18. Bajaj JS. Review article: the modern management of hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:537-47.
19. Hafner M. Hepatic encephalopathy. V: Mrevlje F, Možina H, Kocijančič A. 41. Tavčarjevi dnevi. Zbornik predavanj, povzetkov posterjev in kliničnih primerov. Ljubljana: Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, 1999: 79-85.
20. Lawrence KR, Klee JA. Rifaximin for the treatment of hepatic encephalopathy. *Pharmacotherapy* 2008;28:1019-32.
21. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 2010;362:1071-8.
22. Cordoba J, Lopez-Hellin J, Planas M, et al. Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy: results of a randomized study. *J Hepatol* 2004;41:38-43.