

TRENDY V HEPATOLOGII

ROČNÍK 6

ČÍSLO 3/2014

TIRÁŽ

6. ročník, číslo 3/2014
REGISTRÁCIA MK SR
pod číslom EV3591/09
ISSN: 1337-9836
Skratka časopisu: Trendy Hepatol

Šéfredaktor:

prof. 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.
Jurigovo nám. 5
841 04 BRATISLAVA
IČO 35 905 115
tel: +421 905 617 988
fax: +421 905 677 988
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
+421 (02) 5810 37 45
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: 31.12.2014

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



OBSAH

HORÚCE TÉMY

- Editoriál** 3
MUDr. Ľubomír Skladaný, PhD.
- Národný program prevencie chorôb pečene - História a perspektíva odboru hepatológie** 4
Prof. MUDr. Jozef Holomáň, CSc.,
prof. MUDr. Jozef Glasa, CSc., PhD.,
MUDr. Ľubomír Skladaný, PhD.,
Ester Ďuráková
Olga Štefanická
- Liečba chronickej vírusovej hepatitídy C – aktualizácia pre rok 2015** 11
MUDr. Svetlana Adamcová-Selčanová,
MUDr. Ľubomír Skladaný, PhD.
- Akútne zlyhanie pečene v teréne jej chronického poškodenia (acute-on-chronic liver failure, ACLF)** 16
MUDr. Ľubomír Skladaný, PhD.,
MUDr. Michal Brunčák,
MUC. Róbert Nagypal
- Alkoholová hepatitída** 21
MUDr. Michal Brunčák,
MUDr. Ľubomír Skladaný, PhD.,
MUDr. Svetlana Adamcová-Selčanová,
MUDr. Jozef Baláž
- Elektívne chirurgické výkony u pacientov s cirhózou pečene** 27
MUDr. Marcel Uhliar,
MUDr. Ľubomír Skladaný, PhD.
- Albumín, viac ako plazmatický expander. Indikácie albumínu u pacientov s komplikáciami cirhózy pečene** 34
MUDr. Marek Rác,
MUDr. Ľubomír Skladaný, PhD.,
prof. MUDr. Peter Jarčuška, PhD.
- Hepatálna encefalopatia 1: Diagnostika** 41
MUDr. Ľubomír Skladaný, PhD.,
PhDr. Jana Vnenčáková,
MUDr. Svetlana Adamcová-Selčanová

Vážení čitatelia Trendov v hepatológii,

dostáva sa vám do rúk vydanie s názvom **Horúce témy**.

Horúcou sa téma v hepatológii - a azda v celej medicíne a živote - môže stať z viacerých dôvodov. Trebárs,

že je nová;

že došlo k objavu;

alebo že bol zasiahnutý niekto významný;

alebo už naozaj privela bezvýznamných;

alebo kvôli niekoho zisku niečoho;

alebo zdanlivo len tak;

alebo že sa niekto rozhodne poprieť jej existenciu...

a niekomu to nedá.

Bolo by zaujímavé a užitočné tieto dôvody kategorizovať a skúmať. Napríklad podľa štyroch etických princípov, operatívnych v medicíne - koľkým pacientom záujem o tému pomôže; ako veľmi; alebo quibono.

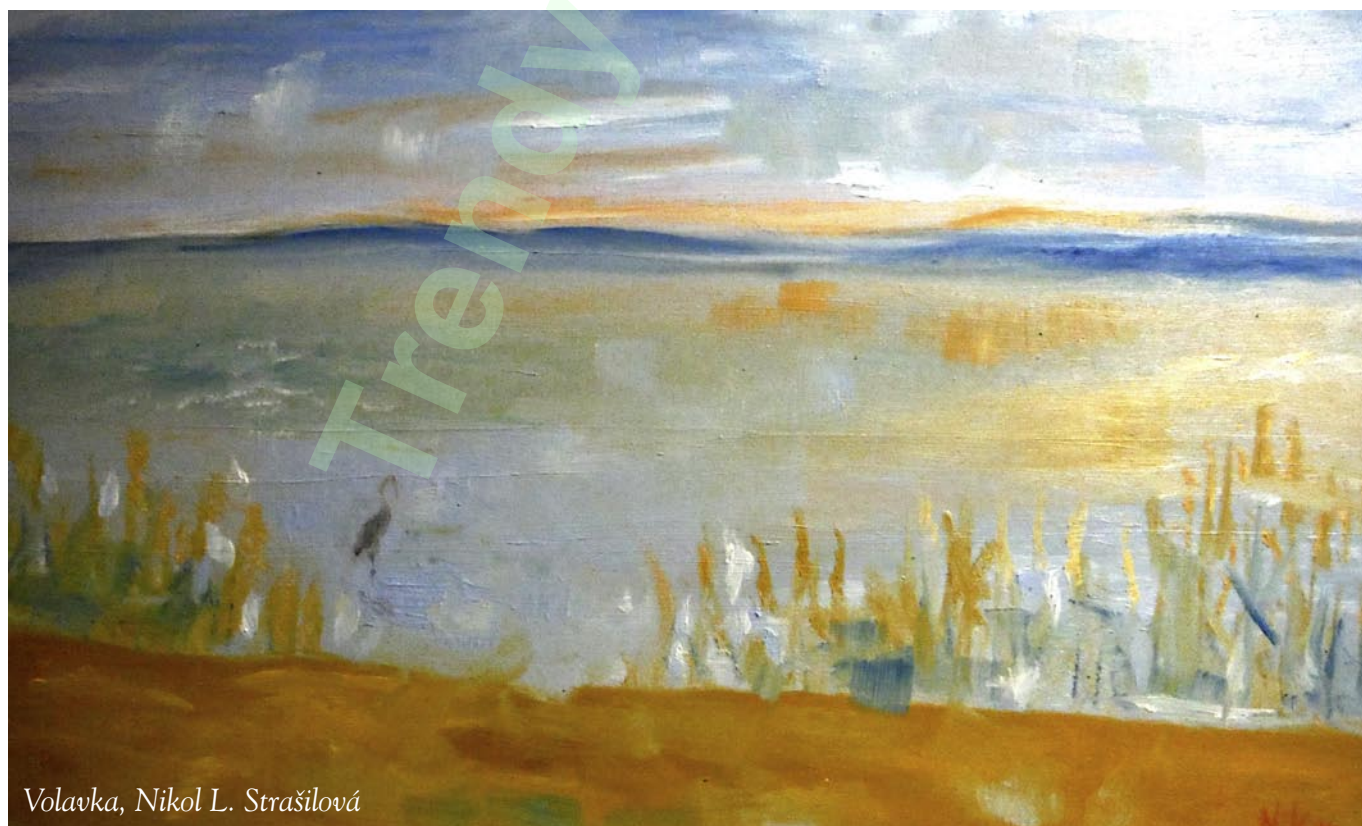
Jedna choroba pečene zasiahne polovicu a dostane päťdesiatinu; iná desatinu a dostane ich deväť; úmrtnosťou na choroby pečene je podľa Journal of Hepatology Slovensko štvrté v Európe a nemá na to mať strechu nad hlavou a skrýning. Tak to chodí.

Toto vydanie Trendov je aj ukážkou, aké všakovaké môžu byť okolnosti, stojace za obsahom; snáď bola príčinou osudu ich konceptu oponická knižnica, nad ktorou sa tvoril. V jej policiach boli spočiatku Gutenbergova prvotlač a Aristoteles, za socialistov obilie a myši; na biliardovom stole viac než spievala Josephine Baker - odetá do pohľadov mužov, z ktorých jeden vzápätí nastúpil na Titanic a prežil. Koncept Trendov nie. Ako však učí Plutarchos v tretej najprekladanejšej knihe histórie tohto sveta, ani to nemusí byť na škodu. Jeho svetlo vďaka tomu uzrú iné práce na iné témy, ktorých výber určilo, že boli aj pre autorov práve horúce.

Iba nová liečba hepatitídy C musí teraz popáliť každého - vyvíja sa s takou rýchlosťou, že sa pravidlá (guidelines) prestali tlačiť na papier. Aj táto rýchlosť však bola prekonaná:

Vírus hepatitídy C bol objavený zhruba v čase Nežnej revolúcie a ako horúca téma sa pravdepodobne onedlho vytratí; ONA je už dávno vytratená.

Všetku najlepšiu Pozornosť do roku 2015!
Lubomír Skladaný



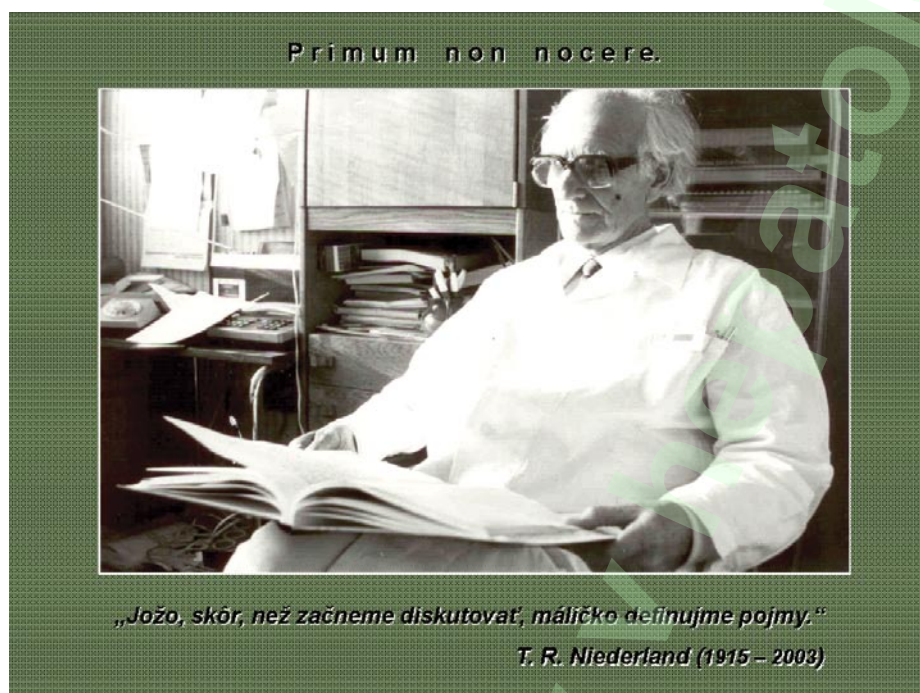
Volavka, Nikol L. Stražilová

NÁRODNÝ PROGRAM PREVENČIE CHORÔB PEČENE

História a perspektíva odboru hepatológia

*Jozef Holomáň, Jozef Glasa, Ľubomír Skladaný, Ester Ďuráková, Olga Štefanická**Ústav farmakológie, klinickej a experimentálnej farmakológie Lekárskej fakulty SZU v Bratislave*

Stará múdrosť hovorí: „Ak pozeráš do budúcnosti, nezabúdaj na minulosť a svojich predkov“. Ide o univerzálnu pravdu, platnú i pre nás, súčasníkov - hepatológov. V tomto duchu, odkaze a prání podávame stručný náhľad na históriu, vývoj, príčiny vzniku hepatológie ako samostatného medicínskeho špecializačného odboru, jeho perspektívy a svetlú budúcnosť.



Obr. 1: Profesor T. R. Niederland – praotec slovenskej hepatológie

Bezmála dvadsať rokov uplynulo od času, keď sa niekoľkým nadšencom (prof. Holomáň, prof. Glasa, prof. Kupčová - pokračovateľom „hepatologickej školy“ prof. Niederlanda, doc. K. Holomáňa, prof. Brixovej...), ale predovšetkým vďaka dokladovaným argumentom celosvetovo narastajúcej prevalencie a závažnosti chorôb pečene, podarilo presadiť oficiálne prijatie špecializačného odboru hepatológia do systému medicínskych špecializačných odborov v Slovenskej republike. Prvá koncepcia odboru hepatológia, ako jedna z prvých na svete, bola zverejnená vo vestníku MZ SR 1998, č. 6-7, s. 56-57. Hlavné dôvody jej vzniku bola stúpajúca morbidita a mortalita na choroby pečene (Obr. 3,4,5), poznanie nových etiopatogenetických faktorov - vírusy hepatitídy B, C, D, epidémia metabolických chorôb pečene (Obr. 6), nárast incidencie a prevalencie rakoviny pečene, po-

kroky v diagnostike a liečbe závažných chorôb pečene, narastajúca potreba transplantáčného programu pečene ako aj nedefinovaný systém zdravotnej starostlivosti o pacientov s chorobami pečene.

Následne po prijatí koncepcie odboru hepatológia sa vytvorili oficiálne podmienky pre postupné budovanie organizačnej štruktúry a siete samotného odboru. Vznikla funkcia hlavného odborníka odboru - prof. J. Holomáň, neskôr prof. Hrušovský. V r. 1999 vznikla Subkatedra hepatológie SPAM/SZU, vedúci prof. Hrušovský. Doposiaľ graduovalo viac ako 40 odborníkov - hepatológov. Hepatológia bola zaradená do systému ďalšieho vzdelávania Nariadením vlády 157/2002 o

ďalšom vzdelávaní pracovníkov v zdravotníctve. Iniciovalo sa oficiálne budovanie hepatologických pracovísk, ambulancií a oficializoval sa kód špecializácie 216, čím sa uvoľnilo preskripčné oprávnenie pre hepatológa.

Historicky nepochybne zohrala v tomto procese významnú úlohu Slovenská hepatologická spoločnosť ako garant odbornosti (v r. 1968 vzniká Československá hepatologická spoločnosť, prvý predseda prof. Hoenig, prvý predseda slovenského výboru prof. Niederland, v r. 1990-2006 bol prezidentom Slovenskej hepatologickej spoločnosti (SHS) prof. Holomáň, v r. 2007-2014 doc. Jarčuška, vedecký sekretár SHS je od r. 1990 doposiaľ prof. Glasa.

Obr. 2: Zrod samostatného odboru: Hepatológia – medicínsky špecializačný odbor

16. apríl 1998

Príloha Zdravotníckych novín

Číslo 15

Lekárske listy

PREVENČIA ■ DIAGNOSTIKA ■ TERAPIA ■ STAROSTLIVOSŤ ■ TEÓRIA ■ PRAX

Na tému HEPATOLÓGIA

Prípravila MUDr. Alena Mošanová, CSc.

V ČÍSLE

Hepatológia – medicínsky špecializačný odbor

Jozef Holomák, Milan Pavlovíč
str. 1 – 2

Historické korene a vývoj hepatológie

Teofil Rudolf Niederland
str. 3

Chronická hepatitída

Jozef Glasa, Jozef Holomák
str. 3

Wilsonova choroba

Dušan Rapoš
str. 4 a 11

Problém hemochromatózy

Dušan Rapoš
str. 4

Autoimúne hepatitidy

Tatiana Gürtler
str. 5 – 6

Klinicko-biochemická diagnostika ochorení pečene

Viera Kupčová
str. 6 – 7 a 11

Akutné vírusové hepatitidy a ich prevencia

Ivan Schreier
str. 8 a 12

Liečba chronických hepatitíd B, D a C

Jozef Holomák, Marian Olman
str. 9 a 15

Transplantácia pečene v SR

Stefan Hrušovský, Filip Dannerger
str. 9–10 a 14

Cholestatické ochorenia pečene

Jozef Glasa, Jozef Holomák
str. 12 – 13

Biopsia a moderné trendy v hepatológii

Stefan Galbavý
str. 14

PRIPRAVUJEME

★ VŠEOBECNÉ LEKÁRSTVO IV (č. 16)

★ GYNEKOLÓGIA (č. 17)

★ ATEROSKLERÓZA (č. 18)

★ MEDICÍNA PRVÉHO KONTAKTU (č. 19)

★ HORMÓNY (č. 20)

★ VŠEOBECNÉ LEKÁRSTVO V (č. 21)

★ CNS (č. 22)

★ ACE INHIBITORY A ANTIARYTMIKÁ (č. 23)

★ KARCINÓMY (č. 24)

Hepatológia – medicínsky špecializačný odbor

Stúpajúca morbidita a mortalita na ochorenia pečene si vyžaduje profiláciu špecialistov

Výskyt akútnych a chronických ochorení pečene zaznamenal vo svete i u nás narastajúci trend. V súčasnosti predstavujú závažný medicínsky i zdravotno-politický problém so všetkými ekonomickými a sociálnymi dopadmi. Jediným z faktorov, ktorý dokumentuje narastajúci význam a možnosti hepatológie je, že počet transplantácií pečene v Európe presiahol o viac ako 20 % počty transplantácií srdca a pľúc.

Vzrastajúca početnosť i závažnosť chorôb pečene v Slovenskej republike je podložená štatistickými i epidemiologickými údajmi. Chronický a progresívny charakter ochorení, výskyt mnohých závažných komplikácií, vyššia úmrtnosť v porovnaní s vyspelými krajinami, opakované hospitalizácie, ako i dlhodobá práceneschopnosť a invalidizácia chorých spôsobujú vysokú nákladovosť ambulantnej a nemocničnej starostlivosti.

Tak, ako sa postupne profilovali odbory kardiológia, nefrológia, gastroenterológia, pneumológia a iné, o ktorých racionalite sa dnes už nepochybuje, vzniká stále naliehavšia potreba profilácie a výchovy hepatologicky orientovaného špecialistu a jeho metodického i odborného usmernenia. Posledný – 32. kongres Európskej asociácie pre štúdium pečene (EASL) v Londýne v roku 1997 potvrdil smerovanie hepatológie ako vysoko špecializovaného odboru, nie atomizujúceho, ale skôr integrujúceho túto oblasť vnútorného lekárstva.

Nevyhnutnosť profilácie odborníka – hepatológa

Dôvody, ktoré viedli k vývoju a súčasnému stavu hepatológie majú podobný charakter na celom svete. Stručne ich možno zhrnúť ako: ● **náraz počtu „hepatálnych“ pacientov** (sledovaný nárastom počtu závažných štádií chronických ochorení pečene a ich komplikácií, ako sú chronické hepatitidy, cirhóza pečene, rakovina pečene, krvácanie, encefalopatia, ascites a pod.) a **poznanie nových etiologických faktorov** (hepatotropné vírusy A, B, C, D, E, G a mnohé iné, najmä xenobióty, lieky, drogy...); ● **intenzívny experimentálny a klinický výskum v hepatológii**; ● **dostupnosť progresívnych diagnostických metód**; ● **overenie a zavedenie nových terapeutických postupov**, ktoré charakterizujú sloganom: „od terapeutického nihilizmu k diferencovanej a racionálnej terapii“.

Viacere aktuálne dostupné terapeutické postupy znamenajú nezriedka popri zlepšení kvality života i ochranu pacientov s ochorením pečene. Tento významný proces možno doložiť nasledujúcimi príkladmi:

a) **Zavedenie kyseliny ursodeoxycholovej do terapeutického praxe** prinieslo významný pozitívny efekt v zmysle spomalenia progresie a predĺženia života pacientov s primárnou bilárnou cirhózou. Pri niektorých ďalších primárnych cholestatických ochoreniach pečene, ako napr. primárna sklerotizujúca cholangitída, chronická hepatitída s cholestatickou cholelitiázou v gravidite, cholestatické ochorenia u detí, sa realizuje v tomto smere intenzívny experimentálny a klinický výskum a ukazujú sa sľubné perspektívy.

b) **Transplantácia pečene** dosiahla vo vyspelých krajinách sveta vysokú úroveň. Transplantácia pečene patrí k neodmysliteľnej súčasťi modernej zdravotníctva. V súčasnosti sa dosahuje vysoké percento úspešnosti a dlhodobého prežívania pacientov po transplantácii pečene (problém transplantácie pečene v SR je podrobnejšie analyzovaný na inom mieste tejto prílohy ZdN).

Aktuálny stav hepatológie v Európe a SR

Aktuálny stav hepatológie v Európe stručne charakterizuje stanovisko generálneho sekretára EASL, prof. A. K. Burroughsa: „...hepatológia má menej vzťahov s gastroenterológiou ako so samotnou internou medicínou; napríklad transplantáciu aspektov vyžadujú široké znalosti internej medicíny a jej rôznych špecializácií – infekčné choroby, transplantčná imunológia, reálna zlyhanie atď. V súčasnosti väčšina hepatológov súhlasí so špecializáciou hepatológie. Ide o jednu z aktivít, ktorú EASL vyvíja na úrovni Európskej únie...“

Hepatológia je v SR prakticky už existujúcim odborom vnútorného lekárstva. Dokumentovaný je viac než 30-ročná existencia Slovenskej hepatologickej spoločnosti (SHS) (v roku 1998 sa bude konať 28. kongres SHS), desaťročia rozsiahle lečebno-preventívne, vedeckovo-kurálne, publikačné a edukačné činnosti. V súčasnosti existuje viacero pedagogických a vedeckých profilovaných odborníkov v hepatológii, ktorí sa celoživotne venujú tomuto odboru (profesor Niederland, Briková, Duriš, Mikulecký, docenti Holomák, Kupčová, Boca, Hildebrand, Schreier, Turecký, celý rad kandidátov a doktorov vied a mnohí ďalší). Existujú hepatologicke ambulancie pri interných klinikách, oddeleniach a poliklinikách (v rámci Zdravotného zariadenia a uznania). Čo je

● **Vírusové hepatitidy.** Odhaduje sa, že v SR v súčasnosti žije asi 30 až 40 tisíc pacientov s chronickou hepatitídou B a 20 až 25 tisíc pacientov s chronickou hepatitídou C. Po prekročení akútnej B alebo C hepatitídy pribúda do tejto skupiny približne 100 osôb ročne. Pri predpokladanej 1– až 2-percentnej ročnej progresii ochorenia do cirhózy pečene to znamená 500 až 1 000 nových prípadov cirhózy ročne. Odhadovaná akumulácia cirhóz pečene v SR za posledné desaťročie by potom dosahovala 5 až 10 tisíc prípadov (nezriedka oneskorené diagnostikovaných a včas neliečených). Ak uvažujeme, že asi 5 % cirhóz prichádza ročne k vývoju chronického zlyhania, t.j. k výskytu 250 až 500 prípadov dekompenzácie cirhózy pečene ročne, to pri 5 až 13 % úmrtnosti pacientov s dekompenzovanou cirhózou, znamená približne 25 až 65 úmrtí ročne.

S rezervovaným optimizmom sa v súčasnosti prijíma možnosť ovplyvnenia vývoja liečby a ochorenia časti pacientov s chronickými hepatitidami B, D a C interferónom alfa. I keď ide o finančne nákladnú terapiu, jej indikácia v definovaných prípadoch je jednoznačne metódou prvej voľby a je potrebné ju vnímať z hľadiska ekonomického ako efektívnu investíciu. Ziaľ, i v týchto súvislostiach sme boľ v posledných rokoch svedkami určitých nekoordinovaných aktivít a záujmov, nie vždy garantujúcich odbornosť a komplexnosť starostlivosti o „hepatálneho“ pacienta. Stanoviská i snahy

cionálnych medicínskych prístupov k pacientovi, ako aj prospešnosti (cost/benefit) ekonomických investícií a ich návratnosti.

● **Autoimúne hepatitidy a cholestatické ochorenia pečene.** Ide o ochorenia, pri ktorých rozhodujúcu úlohu zohrávajú poruchy regulácie imunitného systému. V súčasnosti, pokiaľ sa včas diagnostikujú, možno ich veľmi úspešne liečiť. Incidencia autoimúnej hepatitídy je približne 3 prípady na 100 000 obyvateľov, čo v SR znamená 100 až 150 nových prípadov ročne. Pri primárnej biliárnej cirhóze ide asi o 5 prípadov na 100 000 obyvateľov, t.j. približne 200 až 250 nových prípadov ročne.

● **Alkoholové poškodenia pečene** predstavujú závažný socio-ekonomický a zdravotnícky problém. V našich podmienkach počet osôb trpiacich na alkoholové ochorenie pečene prevyšuje počty chronických vírusových hepatitíd B a C o približne 50 až 100 % (vývoj do cirhózy pečene sa objavuje asi u 20 % týchto prípadov a asi u 10 % z nich sa v priebehu rokov vyvíja dekompenzácia cirhózy).

● **Narastajúci trend sa zaznamenal pri poškodení pečene po drogách.** Sú známe akútne hepatitidy po 3,4-met-hydroxymetamfetamíne – známom ako „Ecstasy“, ktoré pri opakovaných atakoch môžu byť fatálne.

● **Cirhóza pečene.** Podľa nových štatistických údajov je úmrtnosť mužov na cirhózu pečene v SR vo vekovej skupine 35– až 65-ročných takmer trojnásobne vyššia (v porovnaní s krajinami Európskej únie (127,1 vs. 45,8/100 000 mužov). U žien vo vekovej skupine 35– až 59-ročných je úmrtnosť na cirhózu pečene v SR vyššia dvojnásobne.

● **Primárna rakovina pečene** predstavuje obávanú komplikáciu chronických ochorení pečene, najmä v štádiu pečenej cirhózy. Dokázal sa významný vzťah primárneho karcinómu pečene a chronickej infekcie vírusmi hepatitíd B, D a C. Pokroky zobrazovacích a laboratorných diagnostických metód v hepatológii umožňujú dnes nezriedka včasnú diagnózu nádoru, čo vedie k úspešnejšej chirurgickej a medikamentózne liečbe. Základným predpokladom je zavedenie a realizácia účinných monitorovacích a preventívnych opatrení.

● **Transplantácia pečene.** Indikácia na transplantáciu pečene v SR sa odhaduje na 70 až 80 pacientov za rok. Doterajšie snahy o realizáciu transplantácie pečene programu pečene stroskotali predovšetkým v dôsledku niektorých neuvažovaných a nesyntetizovaných prístupov. Pozoruhodné je, že SHS ako garant odbornosti, napriek aktívnemu záujmu sa neprizývala, nekonzultovala a neinformovala o krokoch a rozhodnutiach v súvislosti s programom transplantácie pečene.

Ekonomické úvahy

Závažnosť uvedených epidemiologických údajov a odhadov akcentuje chronický, progresívny charakter ochorenia, výskyt početných a závažných komplikácií, dlhodobá práceneschopnosť a invalidizácia pacientov, opakované hospitalizácie a vysoké náklady na ambulantnú i nemocničnú zdravotnú starostlivosť.

Skupinu pacientov s dekompenzovanou cirhózou pečene, ktorí predstavujú podstatnú časť štádia ochorenia pečene, si vyžaduje veľké finančné a zdravotné zdroje (časť hospitalizácie s nutnosťou podávania krvi a krvných derivátov, albuminu, ATB liečby, podrobného laboratorného monitoringu a pod.). V konečnej fáze ochorenia a pri výskyte závažných komplikácií je nevyhnutnosťou ošetrovanie na oddeleniach intenzívnej (Pokračovanie na 2. str.)



Doc. MUDr. Jozef Holomák, CSc., predseda Slovenskej hepatologickej spoločnosti
Foto Miloslav Novák

najzávažnejšie – existuje veľký počet „hepatálnych“ pacientov, ktorým sa nedostáva dostatočne kvalifikovanej zdravotnej starostlivosti.

Vyhodnotenie úmrtnosti obyvateľov SR na následky cirhózy pečene v porovnaní s vybranými krajinami sveta potvrdilo jej narastajúci trend, ako aj nezávideniahodnú pozíciu nášho štátu v tejto štatistike. SR sa zaradila na jedno z prvých miest v úmrtnosti na cirhózu pečene medzi 58 krajinami sveta; postihnutí sú predovšetkým muži v produktívnom veku (35 až 65 rokov), kde je úmrtnosť najvyššia. Napr. v roku 1990 vo vekovej skupine 60– až 65-ročných mužov zožrela na cirhózu pečene 213 mužov/100 tisíc obyvateľov. Súčasný stav hepatologickej problematiky a jej riešenie v SR vyžaduje prechod na vyššiu kvalitatívny stupeň, ktorý by predovšetkým zabezpečil, zvýšil a kontinuálne rozvíjal úroveň starostlivosti o hepatálneho pacienta.

Epidemiologická a zdravotnícka závažnosť ochorenia pečene v SR

Epidemiologická a zdravotnícka závažnosť ochorenia pečene v SR má narastajúci charakter. Uvedieme stručne najkľúčové:

SHS sa opakovane oblieli. Snahy o vytvorenie Národného centra pre liečbu chronických hepatitíd v rámci klinickej imunológie nemajú racionálne opodstatnenie a zainteresované odborné spoločnosti a hlavné odborníci MZ SR (gastroenterológia, hepatológia, vnútorné lekárstvo, infekčiológia, pediatria) ich odmietajú, rovnako aj zainteresované štátne inštitúcie.

Klinickej imunológii, v súlade s koncepciou, prislúcha významné postavenie interdisciplinárnej spolupráce s uvedenými odborníkmi a nie metodické usmerňovanie starostlivosti o „hepatálneho“ pacienta. V súčasnosti sa presadzuje systémové riešenie formou Odborného usmernenia MZ SR a Metodického listu Ústrednej komisie pre racionálnu farmakoterapiu a liekovú politiku MZ SR (v tlačí), ktoré prešli širokou odbornou diskusiou v rámci zainteresovaných odborných spoločností, MZ SR a poisťovní. Základným kritériom tohto riešenia sú odborná spôsobilosť indikujúceho lekára, komplexná starostlivosť o „hepatálneho“ pacienta, rešpektovanie odborných indikačných kritérií racionálnej farmakoterapie pri rešpektovaní daných ekonomických možností. Odborné vypracované kritériá a ich rešpektovanie sú najlepšou garanciou ra-

Hepatológia – medicínsky špecializačný...

(Dokončenie z 1. str.)

starostlivosti, kde náklady na jeden deň hospitalizácie takéhoto pacienta sú v priemere 10 až 15 000,- Sk, čo pri priemernom čase hospitalizácie na lôžku takejto jednotky (7 až 14 dní) predstavuje náklady 70 až 210 000,- Sk. Ročne pribúda do tejto skupiny 250 až 500 pacientov (pacienti s dekompenzovanou cirhózou pečene) čo značí sumu cca 7 až 21 miliónov Sk/rok (najskromnejší odhad), ktorá sa vynakladá na ich liečbu. Výšnou a účinnou liečbou by približne u polovice týchto pacientov bolo možné spomaliť až zastaviť progresiu hepatálneho ochorenia.

Potreba transplantácie pečene v SR sa odhaduje na asi 70 až 80 transplantácií ročne. Doposiaľ sa realizovalo vďaka úsiliu niektorých hepatológov 12 transplantácií pečene v zahraničí s nákladmi približne 60 miliónov Sk. Náklady na transplantáciu pečene v SR sa odhadujú približne o 1/3 nižšie.

Vysoko aktuálna je potreba štandardizovaných diagnostických a terapeutických postupov, ako i metodické usmerňovanie racionálnej farmakoterapie chorôb pečene. Zásadný význam predstavuje kľúčové postavenie a úloha pečene v metabolizme liečiv, ktorý neziadne rozhoduje o ich klinickej účinnosti a bezpečnosti. Klinická závažnosť, ako aj dosah týchto faktorov na farmakoeconomiku liečebných postupov (minimalizácia, efektívnosť, užitočnosť a prospešnosť nákladov) konkrétneho liečiva sú zrejmé.

Riešenie a perspektívy

Riešenie uvedených problémov si vyžaduje efektívne zapojenie existujúcich klinických a vedeckých výskumných kapacít v rámci SR. Závažnou otázkou, s imperatívom včasného riešenia, je problematika transplantácie pečene. Základnými predpokladmi komplex-

ného riešenia problematiky hepatológie sú:

● **Definovanie a prijatie koncepcie odboru hepatológia.** Dňa 5. marca 1998 bola koncepcia jednomyseľne schválená a prijatá na zasadnutí Rady MZ SR a dňa 23. marca 1998 potvrdená operatívou poradou ministra zdravotníctva SR.

● **Príprava odborníka – hepatológa,** jeho zriadenie a uplatnenie v liečebno-preventívnej praxi.

● **Zabezpečenie ďalšieho a kontinuálneho vzdelávania v odbore hepatológia** (plánovaný Kabinet hepatológov pri Katedre vnútorného lekárstva IVZ).

● **Primeraná orientácia na hepatológiu v rámci interných oddelení a klinik.**

● **Vedeckovýskumná činnosť v odbore** (v skutočnosti existuje už niekoľko desaťročí – riešenie výskumných úloh, hepatologicky orientované pracoviská, atď.).

● **Medzinárodná spolupráca a integrácia** (v skutočnosti existuje – SHS je členom EASL, spoluorganizátorom vinových medzinárodných kongresov, účasť pracovísk zo SR v medzinárodných výskumných programoch, zastupenie SHS – doc. Holomán – v redakčnej rade najvýznamnejšieho európskeho hepatologického časopisu Journal of Hepatology a i.).

Návrh koncepcie odboru hepatológia

I. DEFINÍCIA ODBORU
Hepatológia je nadstavbový klinický medicínsky odbor, ktorý sa zaoberá diagnostikou, liečbou, prognostikou stratifikáciou, liečbou, epidemiológiou, prevenciou a profilaxiou chorôb pečene. Je nadstavbovým špecializačným odborom vnútorného lekárstva a pediatrie.

II. HLAVNÉ ÚLOHY ODBORU
a/ Prevencia, profilaxia, včasná diagnostika chorôb pečene.

b/ Diagnostika, sledovanie a liečba chorôb pečene.

c/ Epidemiológia, depistáž, vedenie registrov a dispenzarizácia závažných chorôb pečene.

d/ Používanie a rozvíjanie diagnostických a terapeutických metód v hepatológii, ako je dvojrozmerná Dopplerova diagnostika a intervenčná ultrasonografia, diagnostická a intervenčná endosonografia, diagnostická a intervenčná endoskopia.

e/ Zostavovanie a vedenie čakacej listiny na transplantáciu pečene u pacientov v terminálnom štádiu zlyhania funkcie pečene.

f/ Potransplantačná starostlivosť lôžkovú a ambulantnú vrátane imunopresívnej a antireknej terapie.

g/ Účasť na tvorbe koncepcie a na realizácii spoločenských a zdravotníckych programov boja proti závislosti na alkohole a proti drogovej závislosti.

h/ Osvetová činnosť v oblasti alkoholizmu a drogovej závislosti.

i/ Prevencia, profilaxia, záchyt a liečba závažných chorôb pečene spôsobených etanolom a xenobiotikami.

j/ Konziliárna, posudková a značká činnosť v hepatológii.

k/ Vedeckovýskumná činnosť v modelovaní, epidemiológii, prevencii, profilaxii, sledovaní a liečbe chorôb pečene.

l/ Účasť na pregraduálnom a zodpovedajúcom postgraduálnom vzdelávaní zdravotníckych pracovníkov v odbore.

m/ Interdisciplinárna spolupráca pri liečbe chorôb pečene s príbuznými odborníkmi, najmä odborníkmi vnútorného lekárstva, pediatrie, chirurgie a psychiatrie a s nadstavbovými odborníkmi ako je klinická farmakológia, infekčné a tropické lekárstvo, nukleárna medicína a odbor liečby drogových závislostí. Problematika akútnej infekčnej choroby pečene a ich následkov ostáva naplňovať interdisciplinárne

spolupráce s odborom infektológie a tropickej medicíny.

n/ Úzka odborná a metodická spolupráca so Slovenskou hepatologickou spoločnosťou Slovenskej lekárskej spoločnosti. Problematiku hepatológie detského veku rieši samostatná koncepcia.

III. SIET PRACOVISK

A PRACOVNÍCI ODBORU

Liečebno-preventívnu starostlivosť o pacientov s chorobami pečene poskytuje hepatológ: ● na lôžkovom internom oddelení alebo klinike a lôžkovej časti niektorých vybraných odborov ako gastroenterológia a pediatria, ak to vyžaduje potreba; ● na hepatologickej ambulancii nemocnice s poliklinikou (NsP).

Pracovníci v odbore hepatológia sú:

Lekár – hepatológ, ktorý získal odbornosť kvalifikačnou atestáciou. Liečebno-preventívnu činnosť v odbore vykonáva ako ordinár pre hepatológiu príslušného lôžkového oddelenia (kliniky) vnútorného lekárstva. Okrem plnenia základných úloh na oddelení vnútorného lekárstva alebo kliniky vykonáva špecializovanú činnosť v odbore a ako odborník – hepatológ pracuje i na hepatologickej ambulancii NsP II. a III. typu vrátane FN. Súčasťou náplne práce ordinára – hepatológa je aj konziliárna činnosť v rozsahu odboru hepatológia v rámci NsP a príslušného regiónu.

Zdravotné sestry, ktoré sú zaškolené v diagnostických a terapeutických postupoch používaných v hepatológii, najmä v endoskopických technikách.

Sieť pracovísk ordinára-hepatológa. Ordinár-hepatológ pracuje na lôžkovom oddelení resp. klinike vnútorného lekárstva NsP II. a III. typu. Na úrovni kliniky a oddelenia krajskej NsP sa odporúča do nadväznosti ďalšie hepatológ. Hepatologická ambulancia NsP sa zriaďuje pri krajských a okresných NsP.

Odborné metodické vedenie usmerňuje hlavný odborník v spolupráci s krajskými a okresnými odborníkmi. Táto činnosť je koordinovaná v úzkej spolupráci so Slovenskou hepatologickou spoločnosťou. Úlohy hlavného, krajských a okresných odborníkov usmerňuje smernica MZ SR o odbornom usmerňovaní zdravotnej starostlivosti.

IV. RIADENIE ODBORU

Odbor riadi ministerstvo zdravotníctva prostredníctvom hlavného odborníka pre hepatológiu, ktorý spolupracuje s krajskými, okresnými odborníkmi a so Slovenskou hepatologickou spoločnosťou.

V. ĎALŠIE VZDELÁVANIE PRACOVNÍKOV V ODBORE

Ďalšie vzdelávanie lekárov v odbore hepatológia riadi Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky prostredníctvom Inštitútu pre ďalšie vzdelávanie pracovníkov v zdravotníctve v Bratislave (IVZ). Na postgraduálne vzdelávanie lekárov a farmaceutov v odbore hepatológia sa zriaďuje Kabinet hepatológov pri Katedre vnútorného lekárstva IVZ.

Prípravu a náplň školiacich akcií v odbore hepatológia pre lekárov a farmaceutov zabezpečuje kabinet hepatológov IVZ v spolupráci s Katedrou vnútorného lekárstva, Subkatedrou klinickej farmakológie, Subkatedrou gastroenterológie, Katedrou infektológie a tropickej medicíny, prípadne ďalšími katedrami a subkatedrami IVZ, s výskumnými ústavmi. Národným centrom orgánových transplantácií (NCOT) s lekáromi fakultami, ako aj s Inštitútom pre liečbu drogových závislostí. Pri zvyšovaní odbornej úrovne pracovníkov v hepatológii spolupôsobí Slovenská hepatologická spoločnosť Slovenskej lekárskej spoločnosti. **Špecializačná príprava v odbore hepatológia,** ktorá trvá 3 roky, je ukončená atestáciou v nadstavbovom odbore hepatológia. Súčasťou prípravy je aj prax v infekčnom lekárstve. Podmienkou na zariadenie do špecializačnej prípravy je atestácia v odbore vnútorného lekárstva, resp. pediatrie.

Okrem špecializačnej prípravy s atestáciou v odbore hepatológia si lekári a ostatní pracovníci v odbore hepatológia dopĺňajú svoju kvalifikáciu na ostatných školiacich akciách Inštitútu pre ďalšie vzdelávanie zdravotníckych pracovníkov v Bratislave. Lekári a ostatní pracovníci v odbore hepatológia si prehlbujú svoje odborné znalosti účasťou na kongresoch, konferenciách a sympóziách Slovenskej hepatologickej spoločnosti, národných

a medzinárodných odborných spoločností, individuálnym štúdiom odbornej literatúry a uskutočňovaním vedeckovýskunnej činnosti.

VI. VEDECKOVÝSKUNNÁ ČINNOSŤ

Hlavné vedeckovýskumné úlohy odboru hepatológia v Slovenskej republike koordinuje Slovenská hepatologická spoločnosť Slovenskej lekárskej spoločnosti v úzkej spolupráci s Kabinetom hepatológov IVZ a v nadväznosti na úlohy určené Ministerstvom zdravotníctva Slovenskej republiky. Spolupracuje s ostatnými katedrami a subkatedrami IVZ, s lekáromi fakultami, s Ústavom preventívnej a klinickej medicíny (ÚPKM), s oddeleniami nemocnice a pracoviskami polikliník, s laboratóriami virológie, biochémie a molekularnej biológie. Podieľa sa na riešení vedeckovýskumných úloh v oblasti klinickej farmakológie, vnútorného lekárstva, gastroenterológie, biochémie a molekularnej biológie, chirurgie a ďalších úzkych súvisiacich odborov.

VII. PERSPEKTÍVA ODBORU

Zdokonalenie prevencie, depistáže a diagnostiky chorôb pečene, zlepšenie ich sledovania vytváraním registrov prospektívneho sledovania a dispenzarizácie, presadzovanie princípov racionálnej farmakoterapie.

Integrácia poznatkov a praxe do systému starostlivosti o obyvateľstvo prostredníctvom oddelení internistických zameraní, oddelení gastroenterológie, psychiatrických oddelení, chirurgických oddelení a transplantáčného centra s perspektívou vytvorenia Slovenského ústavu chorôb pečene.

Záver

Aktuálny vývoj i situácia vo svete jednoznačne ukázali, že starostlivosť o „hepatálneho“ pacienta nie je možné zvládnuť nešpecializovaným interdisciplinárnym prístupom. Súčasne epidemiologická situácia, nárast počtu závažných ochorení pečene, možnosti efektívnych terapeutických zásahov až po transplantáciu pečene, ako aj geometricky narastajúca ekonomická náročnosť výkonov v odbore hepatológov vyžadujú urýchlené systémové riešenie. Základným predpokladom je prijatie a realizácia koncepcie odboru hepatológov, jej chová odborníka – hepatológa a zabezpečenie jeho kontinuálnej činnosti, vzdelávania a odborného rastu.

Nezamedbateľným faktorom v celom komplexe vzťahov a problémov aktuálnej hepatológie je aj narastajúci záujem, systematický tlak a kritickosť informovanej verejnosti/pacienta na poskytovanie vysokokvalifikovanej zdravotnej starostlivosti o hepatálneho pacienta. Táto skutočnosť v súčasnosti akcentuje nutnosť riešenia problému liečby chronických vírusových hepatitíd interferónom, či otázky dostupnosti a realizácie transplantáčného programu pečene.

Analýza a uvedené riešenie problémov hepatológov nevyžadujú neprimerané ekonomické nároky. Naopak, v skutočnosti existujúca hepatológia v SR je predpokladom pre racionálne zvládnutie spomínanej problematiky hepatológov a efektívnu pomoc pacientom s chorobami pečene. V konečnom rozsahu predstavuje efektívne využitie dostupných ľudských i materiálnych zdrojov a ekonomickú prospešnosť. S prijatím navrhovaných riešení súčasnej hepatológie je úzko spätá oficiálna možnosť a povinnosť účasti na tvorbe pripravovaných racionalizačných a regulačných opatrení MZ SR, ale predovšetkým ich odborné rozpracovanie a garantovanie.

Aktuálne sa javí, že problematika hepatológov v SR a jej navrhované riešenia sú po širokej odbornej diskusii prijímané pozitívne. Nasvedčuje tomu i jednomyseľné schválenie a prijatie koncepcie hepatológov Radou MZ SR, podpora zo strany predstaviteľov MZ SR, ako i prevládajúca odborná medicínska verejnosť, kde významnú úlohu zohrávalo práve pochopenie a podpora zo strany odboru vnútorného lekárstva.

doc. MUDr. Jozef Holomán, CSc.,
predseda Slovenskej
hepatologickej spoločnosti,
Subkatedra klinickej
farmakológie IVZ,
Bratislava
doc. MUDr. Milan Pavlovic, CSc.,
Klinika gastroenterológie IVZ,
DNsP Kramáre,
Bratislava

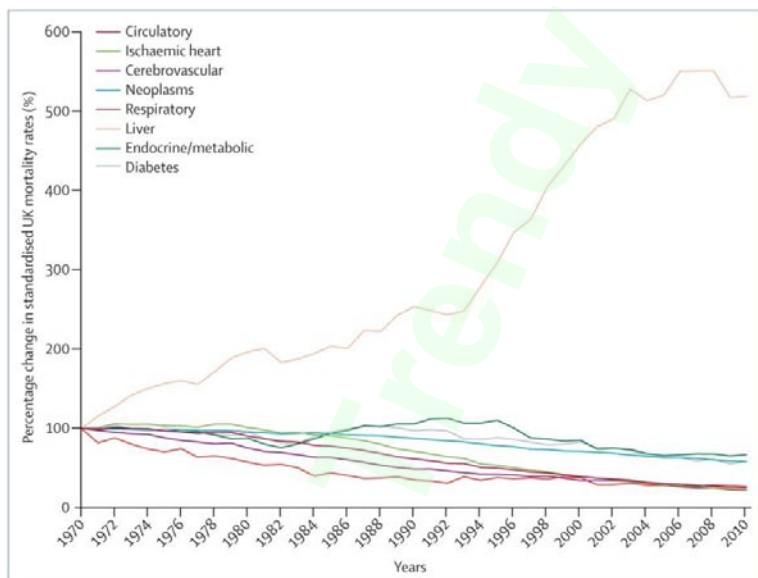


Figure: Percentage change in standardised UK mortality rates (age 0-64 years) normalised to 100% in 1970. Standardised mortality rate data for the UK was downloaded from WHO's Health for All Database (<http://data.euro.who.int/hfad/>) and normalised to 100% in 1970. Copyright Nick Sheron, October, 2013.

Obr. 3: Mortalita na choroby pečene v porovnaní s vybranými najzávažnejšími chorobami v r. 1970 - 2010 vo Veľkej Británii (Lancet, 2013)

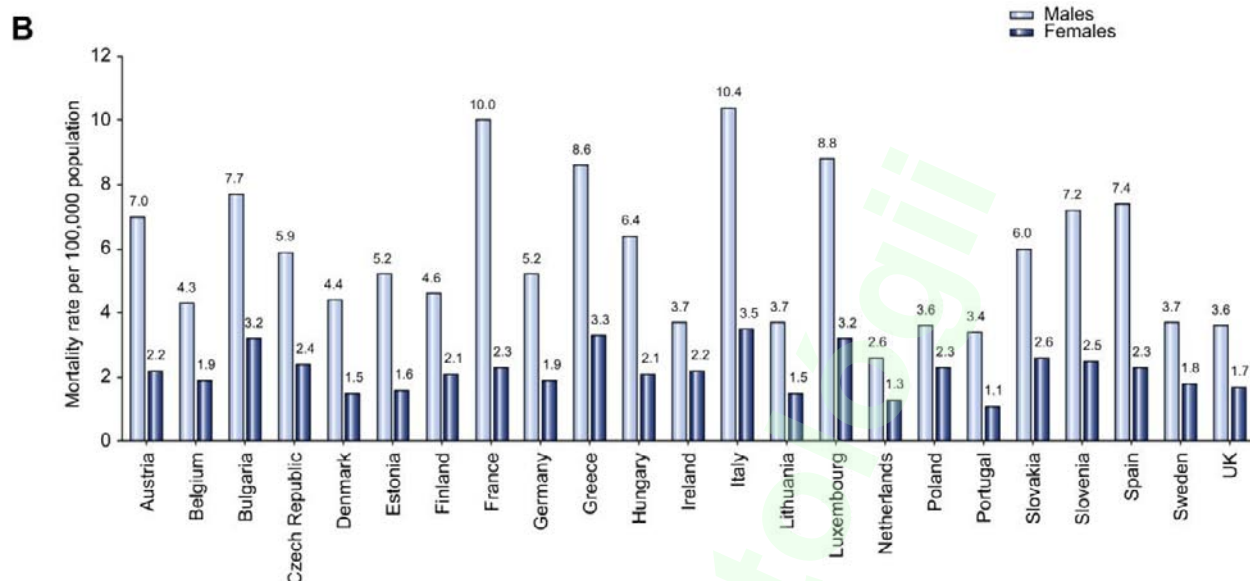


Fig. 2. (A) Estimated age-standardized incidence rates of liver cancer per 100,000 in 2008; WHO, GLOBOCAN, 2008. (B) Estimated age-standardized mortality rates per 100,000 for liver cancer in 2008; WHO, GLOBOCAN, 2008.

Obr. 4: Mortalita na karcinóm pečene v krajinách Európy (J Hepatol, 2013)

Spomínaný vývoj v oblasti hepatológie v SR bol svojím spôsobom vizionársky a správne predvídal vývoj vo svete. V Európe vďaka aktivitám Európskej asociácie pre štúdium pečene (EASL) sa už/až v r. 2002 konštatuje že: "...v blízkej budúcnosti sa bude vzdelávanie v hepatológii naďalej profilizovať a bude mať samostatnú skúšobnú inštanciu a certifikáciu." Dlhoročná celosvetová diskusia o potrebe a uplatnení hepatológie v systéme zdravotníckej starostlivosti dostáva koncom r. 2006 definitívnu odpoveď aj v USA - prezident AASLD G. J. Gores publiku-

je v renomovanom hepatologickom časopise Gastroenterology and Hepatology stanovisko: "... we are going to have accredited subspecialty in hepatology to the first time". V súčasnosti nikto z nezávislých expertov, ale ani z desiatok miliónov pacientov na celom svete s chorobami pečene, nepochybuje o potrebe existencie hepatológie a jej ďalšom vedecko-medicínskom rozvoji. Uvedieme len niekoľko podstatných argumentov pre toto tvrdenie: absolútny i relatívny (v porovnaní s mortalitou iných závažných chorôb) geometrický nárast mortality na chro-

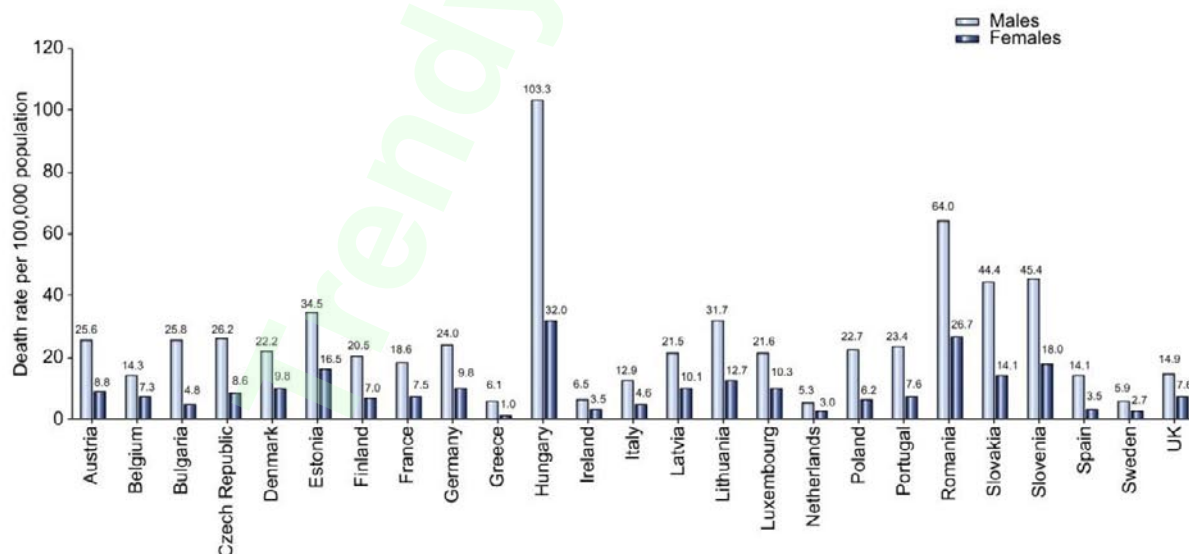


Fig. 1. Age-standardized death rates per 100,000 population from liver cirrhosis in European countries, males and females aged 20-64; WHO mortality database 2000-2002 [2].

Obr. 5: Mortalita na cirhózu pečene v krajinách Európy (J Hepatol, 2013)

nické ochorenia pečene; počet transplantácií pečene dynamicky narastá a počtom sa vyrovnáva transplantáciám srdca; rakovina pečene patrí medzi najčastejšie rakoviny na svete; celosvetová epidémia metabolického syndrómu, kde pečeň zohráva kľúčovú úlohu cez vysoký výskyt nealkoholovej choroby pečene (NAFLD); pretrvávajúca vysoká incidencia a prevalencia alkoholovej choroby pečene (ALD); počty účastníkov Európskeho hepatologického kongresu presiahli v ostatných rokoch viac ako 10 tisíc účastníkov...

Súčasná hepatológia na Slovensku je nepochybne na vyspelej kvalitatívnej i expertnej európskej úrovni. Napriek dobre vybudovaným základom (konceptia, špecializačná náplň, viac ako 40 špecialistov - hepatológov, transplantačné centrá v Bratislave a B. Bystrici, budovanie komplexných pracovísk - HEGITO, Banská Bystrica, dostupná sieť špecializovaných ambulancií, tvorba a implementácia štandardných diagnostických a terapeutických postupov v hepatológii - systematicky inovovaná od r. 1998, akceptácia štátnou správou - MZSR a platcami zdravotnej starostlivosti - zdravotnými poisťovňami), je nevyhnutné ďalej intenzívne rozvíjať vzdelávanie, vedecký výskum, doriešiť systém siete, dotvoriť a uplatňovať aktívnejšie skríningové programy a validné databázy, národné registre závažných chorôb pečene, vytvoriť pod-

mienky pre optimálne fungovanie transplantáčného programu; užšia a zmysluplná spolupráca s patientskymi organizáciami „HEP-HELP klub“ a „Šanca pre pečeň“, zmysluplná interdisciplinárna spolupráca s odborom gastroenterológie, infektológie, pediatrie a praktického lekárstva za definovaných kompetenčných pravidiel, ako aj obhajoba vlastnej identity a excelentnosti. Všetko toto by malo prispieť k vyššiemu kreditu a imidžu odboru hepatológia ako aj jeho významnejšiemu celospoločenskému i politickému vnímaniu a akceptácii.

Z vyššie stručne sumarizovaných argumentov sa potreba vytvorenia, resp. dotvorenia, Národného programu prevencie chorôb pečene zdá viac ako logická a nevyhnutná. V ďalšom, vychádzajúc z vyššie uvedených argumentov a celosvetovej dynamiky vývoja v oblasti hepatológie, podávame stručný náčrt perspektívneho Národného programu prevencie chorôb pečene. Nepochybne potrebuje širšiu diskusiu, racionálne podloženú validnými dátami, rešpektujúcu vývoj, vedecké dôkazy, ale predovšetkým potreby pacienta v tomto mimoriadne dynamicky sa vyvíjajúcom medicínskom odbore. Imperatívom by v tejto diskusii mala byť vedeckosť, slušnosť, morálka a preferovanie celospoločenských záujmov pred záujmami osobnými či skupinovými. Nepochybne by do tejto diskusie mali byť implementovaní samotní pacienti, resp. ich zástupcovia.

Table 9. European studies assessing the prevalence of NAFLD.

Country	Author, [Ref.]	Study year(s) and population	Case identification	Prevalence (of NAFLD unless otherwise stated)
14 EU countries	Gastaldelli <i>et al.</i> , [145]	2002-2004; 1400 apparently healthy subjects between 30 and 60 yr, 44% male	Fatty Liver Index*	33%
Germany	Imhof <i>et al.</i> , [83]	2002; 378 children and adolescents aged 12-20 yr, 49% male	Ultrasonography and liver enzymes	2% overall, 36% in obese male children
Germany	Haring <i>et al.</i> , [79]	2007; 4160 subjects aged 20-79 yr	Ultrasonography	30.4%
Greece	Zois <i>et al.</i> , [81]	2006-2008; post-mortem material from 498 patients aged 3-94 yr, 68% male	Histology	31% NAFLD and 40% NASH
Italy	Bedogni <i>et al.</i> , [77]	2001-2002; 659 subjects aged 18-75 yr, 58% male	Ultrasonography	26%
Italy	Caserta <i>et al.</i> , [82]	2007-2008; 676 adolescents aged 11-13 yr, 49.5% male	Ultrasonography	12.5% (95% CI 10.0-15.3)
Italy	Sartorio <i>et al.</i> , [84]	2006; 268 obese children aged 6-20 yr, 44% male	Ultrasonography	44%
Italy	Targher <i>et al.</i> , [85]	2005-2006; 2839 type 2 diabetic outpatients aged 40-86 yr, 55% male	Ultrasonography	69.5% (95% CI 68.5-70.5)
Romania	Radu <i>et al.</i> , [80]	2006-2007; 3005 inpatients, mean age 54 yr, 44% male	Ultrasonography	20%
Spain	Caballeria <i>et al.</i> , [146]	2007-2008; 773 individuals aged 15-85 yr, 42% male	Ultrasonography	25.8% overall, 33.4% in men and 20.3% in women
UK	Williamson <i>et al.</i> , [86]	2006-2007; 939 type 2 diabetic patients aged 60-74 yr, 52% male	Ultrasonography	46.2%

*Fatty Liver Index is based on BMI, waist circumference, triglycerides, and GGT. (See above-mentioned references for further information.)

Stručná osnova Národného programu prevencie chorôb pečene (NPPCHP):

- A. Preambula
- B. Ciele, základné princípy tvorby a poslanie NPPCHP
- C. Epidemiologická situácia v SR a EU
- D. Narastajúca prevalencia, závažnosť, medicínska, ekonomická a spoločenská záťaž chorôb pečene
- E. Prioritné problémy - primárna prevencia, aktívny skrining, dispenzár, sekundárna prevencia, transplantčný program pečene
- F. Národné registre najzávažnejších chorôb - chronické hepatitídy (cirhózy pečene) hepatocelulárny karcinóm pečene
- G. Prioritné diagnózy a ich riešenie - NAFLD, ALD, chronické vírusové hepatitídy, cirhóza pečene, rakovina pečene
- H. Štandardy a kvalita - odborné odporúčania (Metodické listy racionálnej farmakoterapie), odborné usmernenia (Vestník MZSR)
- I. Výskum v hepatológii - koordinácia, národné a medzinárodné angažovanie
- J. Pacientske organizácie - spolupráca, edukácia, implementácia
- K. Špecifikácia nástrojov a zdrojov na implementáciu, plnenie, monitorovanie a hodnotenie NPPCHP - finančné zdroje, vládne organizácie, mimovládne organizácie, súkromný sektor, ...
- L. Členstvo a spolupráca na národnej a medzinárodnej úrovni
- M. Adresy
- N. Info stránka **1.** HEP-NET SK, **2.** EASL....
- O. Prílohy - grafy, tabuľky, normy NPPCHP, koordinačný výbor, ekonomické analýzy, zoznam literatúry, zoznam skratiek

Vytvorenie zmysluplného a racionálne dokladovaného NPPCHP vyžaduje zodpovedný tímový prístup, ktorého lídrom majú byť experti v oblasti hepatológie v úzkej spolupráci ostatnými odborníkmi a patientskymi organizáciami. Jeho implementácii by mala predchádzať širšia expertná, celospoločenská i politická diskusia. Súčasná situácia dynamicky narastajúcej problematiky a celospoločenskej závažnosti chorôb pečene je imperatívom pre urýchlené konanie a naplnenie viac ako 10 ročnej spoločenskej i expertnej objednávky na tvorbu a implementáciu NPPCHP.

Aktuálne možno s pokojným svedomím naprieť rôznym polemikám i nepravdivým konštatovať, že odbor hepatológia má vytvorené pev-

né, vedecky zdôvodnené i dokladované základy, existuje a jeho perspektíva má vytvorené dobré podmienky pre ďalší rozvoj a uplatnenie v praxi. Začiatkom XXI. storočia sa potvrdilo, že svet i Slovensko vyriešili otázku, význam a nevyhnutnosť potrieb špecializovanej zdravotnej starostlivosti o pacientov s chorobami pečene, definovaním a prijatím odboru hepatológia do systému zdravotníckej starostlivosti. Slovensko vďaka viacerým priaznivým okolnostiam môže a musí ďalej profitovať z odkazu „otcov“ hepatológie a rozvíjať naďalej jej opodstatnenú existenciu a poslanie - predovšetkým v prospech a v napĺňaní oprávnených očakávaní našich pacientov.

Literatúra

1. Bacon R. Hepatology as a distinct specialty - Born in the USA. *Gastroenterology*, 2006.
2. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, et al. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol* 2013;58:593-608.
3. Gangl A. Evidence based medicine and hepatology. In: *Progress in Hepatology* 2000;5(Suppl 1):18-19.
4. Gores GJ. *Gastroenterology and Hepatology*, 2006.
5. Holomán J. Good Clinical Practice in Hepatology. In: *Progress in Hepato-Pharmacology* 1995;1:62-63.
6. Holomán J, Pavlovič M. Hepatológia medicínsky špecializačný odbor. *ZdN* 1998;(15):1-2.
7. Holomán J. Hepatológia na Slovensku – historické ohliadnutie ...?
8. Holomán J, Hrušovský Š, Glasa J. Conception of hepatology as a medical specialty. *J. Hepatol* 1998;28(Suppl. No 1):C11/020.
9. Holomán J, Glasa J, Hrušovský Š, Pavlovič M. Hepatology - Medical Specialty: Implementation of the new conception of hepatology in health care system and postgraduate medical education in Slovakia. *J Hepatol* 2000;32(Suppl. No 2):C11/24:228.
10. Holomán J, Glasa J. Hepatológia - európska i slovenská perspektíva. *Lek Obz* 2002;51(7):195-196.
11. Holomán J. Bratislavská deklarácia inšpiruje, ale aj ukazuje cestu do budúcnosti. *ZdN* 2009;XIV/LVIII:(13):8.
12. Holomán J, Glasa J. EASL practice guidelines. *J Hepatol* 2009;51:821-828.
13. Holomán J. Viral Hepatitis – the Health Priority in EU. In: *Progress in Hepato-Pharmacology* 2009;13:7-9.
14. Holomán J, Glasa J. Chronické vírusové hepatitídy - zdravotnícka priorita sveta, *ZdN* 2011; XVI/LX(3):5.
15. Kaščák M. História slovenskej gastroenterológie. *Gastroenterológia*. Bratislava: VEDA 2006:1-12.
16. Kuntz E, Kuntz HD. History of Hepatology. In: *Hepatology*. Springer Verlag 2006:2-12.
17. Liver and Drugs 94. In: *Progress in Hepato-Pharmacology* 1995;(1):1-332.
18. Liver and Drug 2000. Drug Policy in Hepatology. In: *Progress in Hepato-Pharmacology* 2000;5(Suppl 1):1-86.
19. Niederland TR. Historické korene a vývoj hepatológie. *ZdN* 1998;(15):3.
20. Pawlowsky JM. EASL Clinical Practice guidelines: Management of chronic hepatitis. *J Hepatol* 2009;50:243.
21. Valla DCH. Chronic Viral Hepatitis in the EU-A Call for EU Action. In: *Progress in Hepato-Pharmacology* 2009;13:11-18.
22. Williams R, Horton R. Liver disease in the UK: a Lancet Commission. *Lancet* 2013;382:1537-1538.

Prof. MUDr. Jozef Holomán, CSc.

Slovenská zdravotnícka univerzita v Bratislave

Limbová 12 -14, 833 03 Bratislava

e-mail: katedra.kf@szu.sk; jozef.holoman@szu.sk

LIEČBA CHRONICKEJ VÍRUSOVEJ HEPATITÍDY C – AKTUALIZÁCIA PRE ROK 2015

Svetlana Adamcová-Selčanová, Ľubomír Skladaný

*HEGITO - Hepatologické, gastroenterologické a transplantačné oddelenie
II. internej kliniky SZU, FNŠP F.D. Roosevelta, Banská Bystrica*

Súhrn

Chronická vírusová hepatitída C (CHC) je už 25 rokov jednou z najhorúcejších tém v hepatológii. Ostatné obdobie dochádza v oblasti liečby CHC k prevratným zmenám. Sú dôkazom skutočných možností medicínskej vedy, pričom pacient sa tentokrát zo zreteľa vytratil iba pri cenotvorbe, ktorá podmieni dostupnosť liekov. Nebyť tejto - snáď dočasnej, no zatiaľ decimujúcej okolnosti - dali by sa ľahšie prijať výroky slávnych o „smrti interferónu v roku 2015“ a „celosvetovej eradikácii infekcie HCV“. Nové lieky – tzv. priamo pôsobiace antivirotiká (Directly Acting Antivirals, DAA), sa vyznačujú niekoľkými doteraz nevídanými vlastnosťami, ktoré by – nahliadané izolovane – skutočne dovolili spomenutý ambiciózny cieľ naplniť:

- perorálna forma;
- zanedbateľná závažnosť a frekvencia nežiaducich účinkov;
- vysoká účinnosť naprieč demografickým a klinickým spektrom pacientov.

V súčasnosti je aj na Slovensku niekoľko DAA v pokročilých fázach procesu registrácie, určovania ceny a preskripčných pravidiel. Stanú sa v širšej miere potenciálne dostupnými v priebehu nastávajúcich mesiacov. Ďalšie desiatky sú v štádiách II a III klinického skúšania. Perorálna bezinterferónová liečba (INF-Free Regimens) predstavuje pre pacientov s HCV infekciou takmer 90% (v štádiu cirrózy o zhruba 10% nižšiu) pravdepodobnosť trvalej virologickej odpovede na liečbu (SVR – sustained virologic response).

Kľúčové slová

HCV infekcia - Interferon-Free Regimens - liečba - trvalá virologická odpoveď (SVR)

TREATMENT OF CHRONIC VIRAL HEPATITIS C – UPDATES FOR THE YEAR 2015

Svetlana Adamcová-Selčanová, Ľubomír Skladaný

*HEGITO - Div. Hepatology, gastroenterology and liver transplant,
Dept Internal medicine II, Slovak Medical University;
F.D. Roosevelt Univ. Hospital, Banská Bystrica*

Abstract

Over the last 25 years, chronic viral hepatitis C (CHC) is one of the hottest topics in hepatology. Recently, there have been revolutionary changes in the treatment of CHC. They demonstrate the real possibilities of medical science, but the price remains a limiting factor for many patients. Hopefully it is a temporary issue, but so far we cannot fully accept the statements of the famous ones like “death of interferon in 2015” or “global eradication of HCV infection”. New drugs – called Directly Acting Antivirals (DAA) - are characterized by an unprecedented several features that have a potential to achieve these goals: an oral form, the minimal side effects and a high efficiency across demographic and clinical spectrum of the patients.

Currently, the registration process of several DAA is in advanced stages, as well as pricing and prescription rules. They might become more widely available over the coming months. Dozens more are at stage II and III of clinical trials. Oral INF-Free regimens offer almost 90% (at the stage of cirrhosis by about 10% lower) probability of a sustained virological response (SVR) for patients with HCV infection.

Key words

HCV infection - interferon-Free Regimens - treatment - sustained virological response (SVR)

Chronická vírusová hepatitída C (CHC) je roky vážnym klinickým aj verejným zdravotným problémom. Vírus infikuje asi 3% svetovej populácie. Je jednou z príčin chronických ochorení pečene s možnosťou prechodu do cirhózy pečene a vzniku hepatocelulárneho karcinómu, čo spôsobuje viac ako 350 000 úmrtí ročne (1).

Na rozdiel od iných chronických infekcií (napr. HIV a HBV), HCV sa nemôže stať trvalou súčasťou intracelulárneho genomického archívu. Jeho vytrvalosť súvisí s kontinuálnou replikáciou, preto je možné HCV eradikovať pomocou blokády replikačných cyklov.

Už viac ako 20 rokov predstavuje duálna kombinácia **pegylovaného interferónu (PEG-INF) a ribavirínu (R)** pilier protivírusovej liečby HCV infekcie, ktorý bol donedávna považovaný za štandard starostlivosti (SOC). Úspešnosť SVR tejto liečby je asi 50%. Pacienti, ktorí nedosiahli SVR pri liečbe dvojkombináciou (**2K**), mali len veľmi malú šancu na úspech opakovanej liečby s rovnakou kombináciou a naďalej ešte ostávala skupina pacientov s komorbiditami, pri ktorých je liečba PEG-INF kontraindikovaná (2).

V roku 2011 boli uvedené do terapie HCV liečivá s priamou protivírusovou aktivitou (DAA). Prvými boli inhibítory proteázy (PI) prvej generácie **telaprevir a boceprevir**, ktoré boli schválené na liečbu chronickej HCV infekcie genotypu 1 v kombinácii s **PEG-INF a R** - táto kombinácia je známa ako trojkombinácia a označovaná **3K**. Tento typ kombinovanej terapie významne zlepšil klírens vírusu a percento SVR, je ale zároveň spojený s významným nárastom nežiaducich účinkov podieľajúcich sa na morbidite a v ojedinelých prípadoch aj mortalite CHC. Navyše, **3K** nevyriešila otázku liečby pacientov s kontraindikáciou použitia PEG-INF a s inými genotypmi (G) ako G1 (3,4).

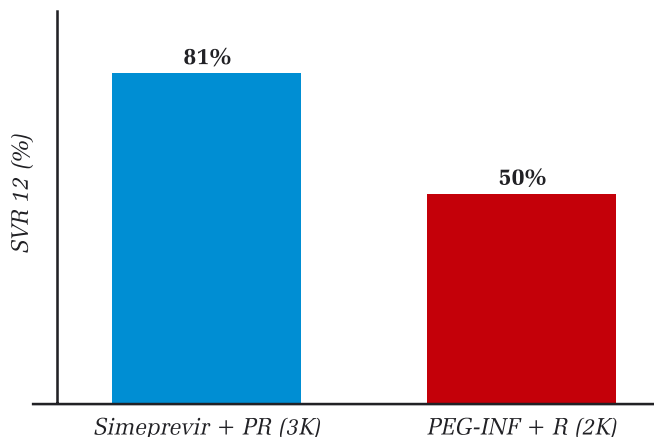
V roku 2014 boli na liečbu HCV infekcie schválené ďalšie nové preparáty zo skupiny DAA, **sofosbuvir** (inhibitor NS5B polymerázy) a **simeprevir** (druhá generácia PI), ktoré je možné použiť vo vzájomnej kombinácii (tzv. **INF-free režim**); zdá sa, že až na výnimky ribavirín výsledky významnejšie neovplyvňuje. Výhodou **INF-free** režimov je perorálna aplikácia, málo tabliet, dlhé intervaly medzi podaniami a krátka dĺžka liečby v porovnaní s predošlými režimami. V novembri 2014 FDA aj EMA schválila po ukončení klinických skúšaní na liečbu CHC všetky perorálne režimy so **simeprevirom** a **sofosbuvirom** u predtým liečených, ale aj neliečených, pacientov bez ohľadu na genotyp HCV (6).

V nasledujúcom období vstúpi do klinickej praxe mnoho ďalších DAA s rôznymi vírusovými cieľmi, vrátane NS5A inhibítorov (**ledipasvir, daclatasvir a ombitasvir**), preparáty druhej generácie PI (**asunaprevir a paritaprevir**) a NS5B inhibitor (**dasabuvir**). Kombinácia týchto látok je prelomovou liečbou s viac ako 90% účinnosťou, s lepším bezpečnostným profilom, s možnosťou využitia u pacientov s komorbiditami bez nutnosti využitia PEG-INF (Tab. 1).

Uvedené liečebné režimy sa stanú skutočnosťou v najbližšom období aj pre slovenských pacientov s chronickou HCV infekciou genotyp 1. Využitelnými možnosťami u pacientov bez kontraindikácie aplikácie interferónu budú režimy s **PEG-INF a R** v kombinácii so **simeprevirom**. Uvedený režim je indikovaný na liečbu pacientov doposiaľ neliečených a pacientov s relapsom hepatitídy C, kde sa počas prvých 12 týždňov podáva kompletná trojkombinácia (**3K**), po ktorých nasleduje ďalších 12 týždňov liečba **PEG-INF a R (2K)**. Pri liečbe predošlých non-responderov (parciálnych/alebo nulových) liečba bude prebiehať podobným spôsobom prvých 12 týždňov (**3K**), po ktorých nasleduje liečba **2K** ďalších 36 týždňov. U takto liečených pacientov je možné dosiahnuť SVR 12 približne u 80% pacientov (QUEST, PROMISE) (Graf 1).

Ďalšími možnosťami bude v rámci INF-free režimu kombinácia **sofosbuvir** (Sovaldi 400 mg) a **simeprevir** (Olysio 150 mg) v kombinácii s/alebo bez **R** v 12- alebo 24-týždňovom režime v závislosti od pokročilosti ochorenia, kde možnosť dosiahnutia SVR 12 u non-responderov je 90% a u pacientov s pokročilou fibrózou pečene (nainivní aj non-responderi) 94% (COSMOS) (Graf 2).

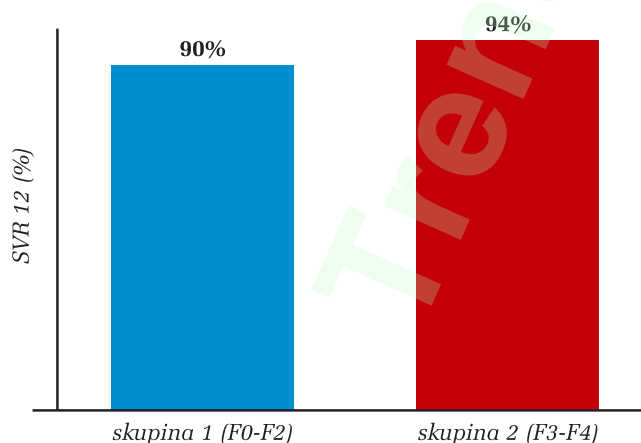
Kombinácia **sofosbuvir** a **ledipasvir** (Harvoni 90 mg) v režime **s/bez R**, počas 12 alebo 24 týždňov podľa pokročilosti ochorenia, ktorých



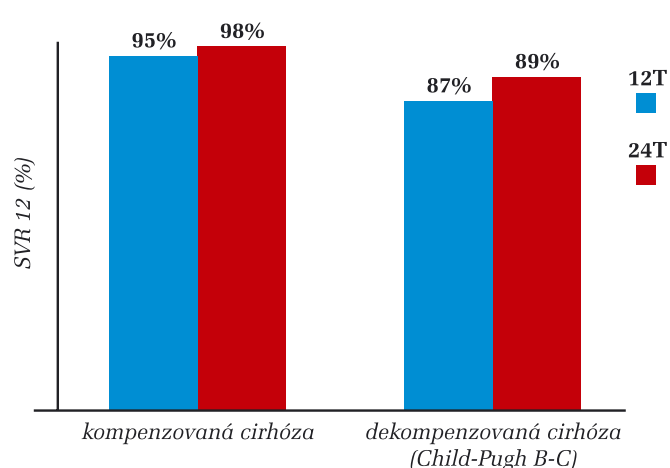
Graf 1: SVR 12: Simeprevir+PEG-INF+R u pacientov s G1

Tab. 1: Vývoj DAA na liečbu HCV do novembra 2014

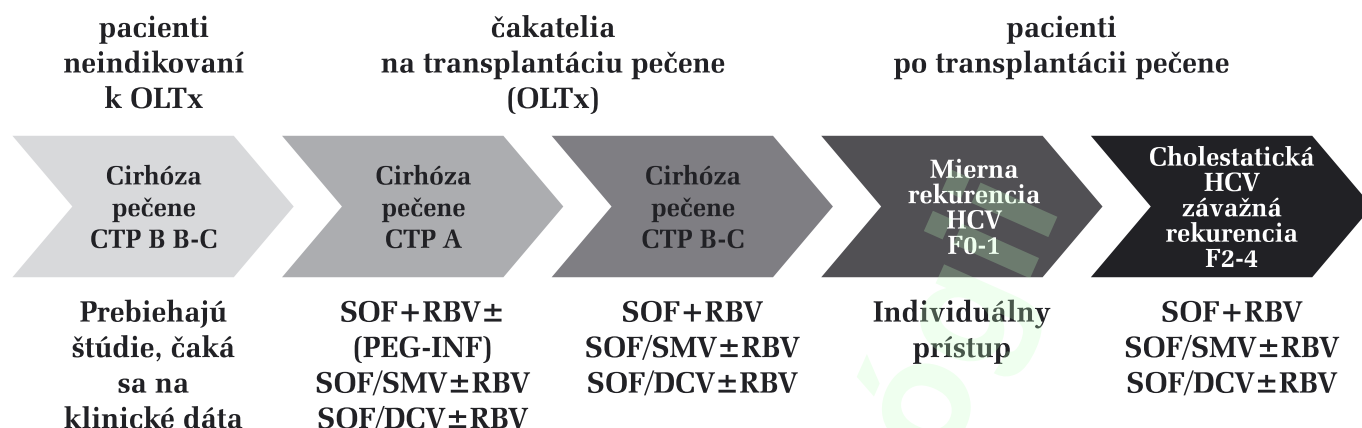
DAA	Výrobca	Fáza vývoja
NS3/4A proteázové inhibítory		
Lineárne		
Boceprevir	Merck	Ukončené/zavedené do klinickej praxe
Telaprevir	Vertex/janssen	Ukončené/zavedené do klinickej praxe
Paritaprevir (ABT 450)	AbbVie	Aktuálne zavádzaný do klinickej praxe
ABT 493	AbbVie	Fáza 2
Asunaprevir	Bristol-Myers-Squibb	Aktuálne zavádzaný do klinickej praxe
Vedoprevir	Gilead	Fáza 2
Narlaprevir	Merck	Fáza 2
Vaniprevir	Merck	Fáza 3
Sovaprevir	Achillion	Fáza 2
Makorcyklické		
Simeprevir	Janssen	ukončené/zavedené do klinickej praxe
MK-5172	Merck	Fáza 3
Danoprevir	Roche	Fáza 3
NS5A inhibítory		
Daclatasvir	Bristol-Myers-Squibb	ukončené/zavedené do klinickej praxe
Ombitasvir	AbbVie	Fáza 3
ABT-530	AbbVie	Fáza 2
ACH-3102	Achillion	Fáza 2
Ledipasvir	Gilead	ukončené/zavedené do klinickej praxe
GS 5816	Gilead	Fáza 2
GSK2336805	GlaxoSmithKline	Fáza 2
Samatasvir	Idenix Pharmaceuticals	Fáza 2
MK-8742	Merck	Fáza 3
Non-nukleozidové polymerázové inhibítory		
Thumb I		
BMS-791325	Bristol-Myers-Squibb	Fáza 3
TMC647055	Medivir/Janssen	Fáza 2
Thumb II		
GS-9669	Gilead	Fáza 2
Lomibuvir	Vertex	Fáza 2
Palm I		
Dasabuvir	AbbVie	Aktuálne zavádzaný do klinickej praxe



Graf 2: SVR 12: Sofosbuvir+simeprevir +/- RBV v sk.1 (Metavir F0-F2) a v sk.2 (Metavir F3-F4) u pacientov s G1 liečba 12/24 týž.



Graf 3: SVR 12: Sofosbuvir/Ledipasvir – pri kompenzovanej a dekompenzovanej cirhóze liečba 12/24 týž.



Obr. 1: Terapeutické prístupy k HCV infekcii v rôznych populáciách pacientov

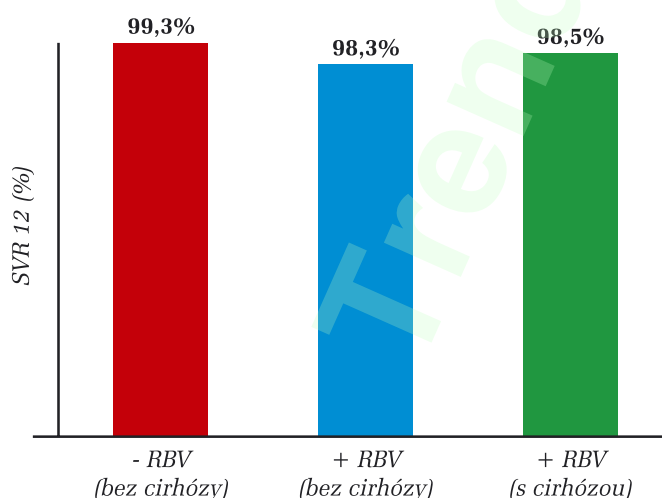
účinnosť bola overená viacerými klinickými štúdiami (ION- 1, ION-2, ION-3), bude na Slovensku pre pacientov zavedená do klinickej praxe v apríli 2015. SVR 12 v tomto prípade dosahuje od 87% - 99% v závislosti od štádia ochorenia (9,10,11) (Graf 3).

Inou z možností sa v roku 2015 pre prísne špecifickú kategóriu pacientov stane využitie kombinovanej terapie **paritaprevir a ombitasvir** v kombinácii s **dasabuvírom s/bez ribavirínu** v dĺžke trvania liečby 12/24 týždňov v závislosti od typu genotypu, štádia ochorenia a typu pacientov (naivní, non-reponderi, relapséri) s možnosťou dosiahnutia SVR v priemere v 97% (PEARL, SAPPHIRE, TURQUOISE) (Obr. 1), (Graf 4) (12,13,14,15).

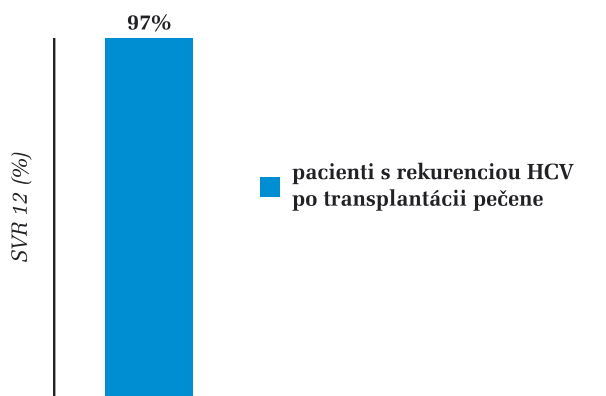
Veľkou výhodou posledných liečebných režimov je možnosť využitia aj u pacientov s dekompenzovanou cirhózou, ako aj u pacientov po transplantácii pečene bez potreby úpravy dávky imunosupresívnej liečby kalcineurínovými inhibítormi (CNI) (Graf 5).

Aj tento typ liečby skrýva v sebe úskalía; je ním najmä extrémne vysoká cena liečebných nákladov (v prieme 80 000 Eur) a indikačné obmedzenia v SR.

Ďalšou veľmi diskutovanou témou je odolnosť HCV voči antivirotikám, čo je spôsobené vysokou rýchlosťou replikácie a variabilitou HCV, s možnosťou tvorby mutácií a ich kombinácií, ktoré u infikovaného jedinca vznikajú denne, čo môže napriek liečbe DAA viesť k obnove replikácie vírusu (8,9).



Graf 4: SVR 12: Paritaprevir/Ombitasvir/Dasabuvir +/- RBV u pacientov s G1 bez cirhózy/s cirhózou liečba 12 týž.



Graf 5: SVR 12: Paritaprevir/Ombitasvir/Dasabuvir + RBV u pacientov s G1 po transplantácii pečene

Záver

Napriek úskaliam je možné na záver povedať, že nové kombinácie IFN-free liečebných režimov sú oveľa účinnejšie, s možnosťou dosiahnutia SVR nad 90%. Sú bezpečnejšie, kratšie a neporovnateľne menej toxické ako predchádzajúce režimy. Predstavujú šancu aj pre pacientov doposiaľ neliečených pre kontraindikáciu použitia INF, pacientov s dekompenzovanou cirkhózou, po transplantácii pečene, zlyhaní predošlých liečebných režimov a perspektívne aj pre pacientov s hepatocelulárnym karcinómom a po transplantácii obličky.

Rýchly progres v liečbe CHC teda smeruje ku skracovaniu dĺžky a zlepšovaniu komfortu liečby. Ak by sa podarilo vhodnými metódami skríningu detegovať pacientov s nediagnostikovanou CHC a liečiť ich vhodnými režimami s vysokou mierou úspešnosti, tak by sme možno v krátkej budúcnosti mohli o chronickej HCV infekcii hovoriť v minulom čase. Vzhľadom k týmto novým možnostiam by samotná HCV a jej liečba nemala predstavovať v budúcnosti závažný zdravotný problém (3-5).

Literatúra

1. Szántová M. Diagnostika a liečba alkoholového poškodenia pečene. *Via pract* 2008;5(4/5):170-172.
2. Jarčuška P, Beňa L, Timková A, et al. Hepatorenálny syndróm u pacientov s akútnou alkoholovou hepatitídou. *Gastroent Hepatol* 2012;66(2):101-108.
3. CANONIC Study Investigators of the EASL-CLIF Consortium. Acute-on-Chronic Liver Failure Is a Distinct Syndrome That Develops in Patients With Acute Decompensation of Cirrhosis. *Gastroenterology* 2013;144:1426-1437.
4. Katoonizadeh A, Laleman W, Verslype C, et al. Early features of acute-on-chronic alcoholic liver failure: a prospective cohort study. *Gut* 2010;59:1561-1569.
5. Carithers RL Jr, Herlong HF, Diehl AM, Shaw EW, Combes B, Fallon HJ, Maddrey WC. Methylprednisolone Therapy in Patients with Severe Alcoholic Hepatitis: A Randomized Multicenter Trial. *Ann Intern Med*. 1989;110(9):685-690.
6. Forrest EH, Evans CD, Steward S, et al. Analysis of factors predictive of mortality in alcoholic hepatitis and derivation and validation of the Glasgow alcoholic hepatitis score. *Gut* 2005;54:1174-1179.
7. Dominguez M, Rincon D, Abraldes JG, et al. A new scoring system for prognostic stratification of patients with alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2747-2756.
8. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, D'Amico G, Dickson ER, Kim WR. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2001;33(2):464-470.
9. Louvet A, Naveau S, Abdelnour M, Ramond MJ, Diaz E, Fartoux L, et al. The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. *Hepatology* 2007;45:1348-1354.
10. Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, Weber FL Jr, Mezey E, White RI Jr. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1978;75(2):193-9.
11. Dunn W, Jamil LH, Brown LS, et al. MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2005;41:353-8.
12. Srikrishna W, Kyulo NL, Runyon BA, Hu KQ. MELD score is a better prognostic model than Child-Turcotte-Pugh score or Discriminant Function score in patients with alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2005;42:700-6.
13. Louvet A, Wartel F, Castel H, Dharancy S, Hollebecque A, Canva-Delcambre V, Deltenre P, Mathurin P. Infection in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids: early response to therapy is the key factor. *Gastroenterology* 2009;137:541-8.
14. Chung T, Martin CS, Winters KC. Diagnosis, course and assessment of alcohol abuse and dependence in adolescents. *Recent Dev Alcoholism* 2005;17:5-27.
15. Moreau R, Lebrech D. Acute renal failure in patients with cirrhosis: perspectives in the age of MELD. *Hepatology* 2003;37:233-43.
16. Glud C. Alcoholic hepatitis: no glucocorticosteroids? In: Leuschner U, James OFW, Dancygier H, editors. *Steatohepatitis (NASH and ASH) - Falk Symposium 121*. Lancaster: Kluwer Academic Publisher 2001:322-342.
17. Mathurin P, O'Grady J, Carithers RL, Phillips M, Louvet A, Mendenhall CL, Ramond MJ, Naveau S, Maddrey WC, Morgan TR. Corticosteroids improve

AKÚTNE ZLYHANIE PEČENE V TERÉNE JEJ CHRONICKÉHO POŠKODENIA (ACUTE-ON-CHRONIC LIVER FAILURE, ACLF)

Lubomír Skladaný¹, Michal Brunčák¹, Róbert Nagypal²

¹HEGITO - Hepatologické, gastroenterologické a transplantačné oddelenie
II. internej kliniky SZU; FNsP F.D. Roosevelta, Banská Bystrica

²Lekárska fakulta Karlovej Univerzity, Praha

Súhrn

Sledovať vývoj klinického výskumu v oblasti zlyhania pečene je v súčasnosti prinajmenšom tak vzrušujúce a namáhavé, ako inváziu nových liekov na hepatitídu C. Ešte nestačila prebehnúť vonkajšia validácia nových diagnostických kritérií poškodenia obličiek (AKI) pri cirhóze pečene, ktoré boli navrhnuté v roku 2011, a už sa zjavili úvodníky bardov proti nim, na čo odpoveď v roku 2014 bola: validizujte, potom kritizujte; hepatorenálny syndróm I. typu (HRS-I) nepotrebuje určitý kreatinín; hepatálna encefalopatia (HE) a spontánna baktériová peritonitída (SBP) nepotrebujú viditeľné prejavy.

Ešte sa nestihli naučiť diagnostické kritériá akútneho zlyhania pečene v teréne cirhózy (ACLF) zo štúdie CANONIC, a už sa Ázia uzniesla na iných, kde cirhóza nebola podmienkou, na čo odpoveď v roku 2014 bola: dobre teda.

Každý, kto pracuje s hepatálnym zlyhaním s veľkým pé cíti, že nediagnostikovať AKI a skrytú HE, či SBP, je pre pacienta zle; že diagnostikovať HRS-I po starom, je pre pacienta neskoro; že ACLF nie je prefabrikát, ale vstupenka do jednotky intenzívnej starostlivosti a najvyššej vedy. Na konferencie sa dá chodiť s napätím, ako to dopadne, aj tipnúť sa môže. Zaplatiť sa musí. Aby sa dalo pomôcť už teraz. ACLF. Tretí diel.

Kľúčové slová

Acute-on-chronic liver failure - CLIF - CLIF-OF score

ACUTE-ON-CHRONIC LIVER FAILURE – ACLF

Lubomír Skladaný¹, Michal Brunčák¹, Róbert Nagypal²

¹HEGITO - Div. Hepatology, gastroenterology and liver transplant,
Dept Internal medicine II, Slovak Medical University;
F.D. Roosevelt Univ. Hospital, Banská Bystrica

²Faculty of Medicine, Charles University, Prague

Abstract

To follow the development of clinical research in the field of liver failure is now at least as exciting as the invasion of new drugs for hepatitis C. The external validation of new diagnostic criteria for acute kidney injury (AKI) in liver cirrhosis from 2011 has not been completed yet, and there are already editorials against them. The answer in 2014 was “validate then criticize”; hepatorenal syndrome type I (HRS-I) does not need a certain creatinine level; hepatic encephalopathy (HE) and spontaneous bacterial peritonitis (SBP) do not need visible manifestations.

Recently, the EASL – Chronic liver failure proposed new diagnostic criteria for acute-on-chronic liver failure (ACLF) from CANONIC study, but they were not accepted by Asia, where the chronic liver disease is not only cirrhosis. The answer from the “West” in 2014 was - well then.

Anyone working with hepatic failure knows, that to misdiagnose AKI, hidden HE, or SBP, is bad for the patient; that to diagnose HRS by old criteria is too late for the patient; that ACLF is not prefabricated, but a ticket for intensive care unit and into the highest science. You can follow the liver meeting with excitement how it will turn out; one **can** guess. One **must** pay. So that, one can already help. ACLF. The third part.

Key words

Acute-on-chronic liver failure – CLIF - CLIF-OF score

Úvod

Zlyhanie funkcie pečene sa dostáva do popredia príčin morbidita a mortality tzv. civilizovaných krajín (1). Medicína má v súčasnosti - azda zatiaľ prirodzene - bližšie k riešeniu tohto problému od konca, t.j. od klinických následkov. Musí sa, zdá sa, najprv presýtiť ikterom, encefalopatiou, krvácaním, ascitom, ascitom, ascitom, ikterom, ikterom, ikterom, ascitom, krvácaním, ascitom, ascitom, úmrtím, úmrtím, úmrtím, úmrtím, kým presunie svoju pozornosť na začiatok: „Odkiaľ sa tá masa nie starých, na smrť chorých berie? Nebudú nám vo výsledku spoločného diela chýbať ich sily?“ Kým sa tak stane - čo iste vezme svoj čas, pretože na začiatku sú aj politika a peniaze a bude sa treba rozhodnúť a pripraviť - je pre záchranu životov ľudí so zlyhaním pečene najefektívnejším opatrením klinický výskum so zameraním na presnejšie poznanie patogenézy, rizikových faktorov a liečby. Žiarivým príkladom tohto procesu je nový syndróm - ACLF.

Donedávna, presnejšie do spustenia štúdie CANONIC, sa rozlišovali dva typy hepatálneho zlyhania (2,3): **1. Akútne zlyhanie pečene** (Acute Liver Failure, ALF), ktoré postihuje prevažne pacientov bez predchádzajúceho hepatálneho ochorenia (4) a **2. Chronické hepatálne zlyhanie** (CLF), ktoré sa vyskytuje u pacientov s cirhózou pečene v terminálnom štádiu cirhózy (End Stage Liver Disease, ESLD) a je výsledkom postupnej progresie základného ochorenia a úbytku funkčného parenchýmu. Dlhšiu dobu však pozornosť klinikov pútala nezriedka do očí bijúca súvislosť náhleho zlyhania pečene s predchádzajúcou choroboplodnou udalosťou (inzultom), u predtým dobre kompenzovaných pacientov s cirhózou; príkladmi sú ožltnutie predtým klinicky aj laboratórne stabilizovaného pacienta po varikóznom krvácaní, po závažnej infekcii, operácii, užití liekov, alkoholu, alebo vzplanutí vírusovej hepatitídy B. Do pozornosti, najprv akademickej a v súčasnosti už aj klinickej časti hepatologickej obce, sa dostáva nový syndróm - podtyp CLF, ktorý dostal označenie **akútne zlyhanie pečene v teréne jej chronickej choroby**¹ (acute-on-chronic liver

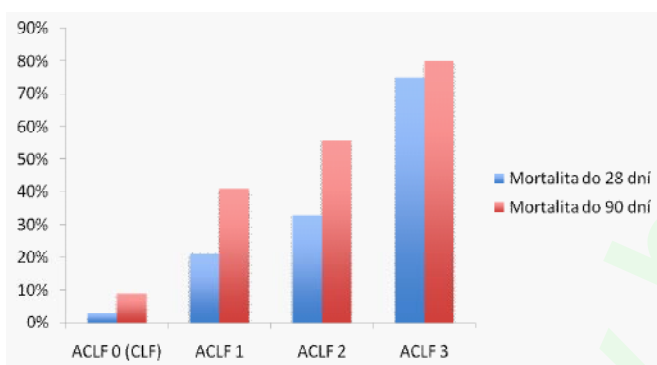
failure, ACLF). Napriek tomu, že je z určitého uhla pohľadu podtypom CLF, je samostatným - tretím - typom zlyhania pečene; vyznačuje sa podstatnými odlišnosťami od CLF aj ALF - v patogenéze, prognóze a liečbe. V patogenéze hodno spomenúť, že jednou z hlavných je Medzhitovova hypotéza o strate tkanivovej tolerance k inzultu (5). Syndróm ACLF je spojený s náhlym a rýchlo progredujúcim zhoršením hepatálnych funkcií v priebehu niekoľkých dní až týždňov u pacientov s doposiaľ kompenzovanou alebo nepoznanou cirhózou; alebo - podľa ostatnej aktualizácie z novembra 2014 - aj u pacientov s chronickým ochorením pečene bez cirhózy (6). Väčšinou, nie vždy, je zistiteľný vyvolávajúci faktor; zastúpenie jednotlivých vyvolávajúcich faktorov vykazuje značnú geografickú variabilitu - napr. v Ázii (okrem Indie, kde tiež alkohol) je to hlavne vzplanutie hepatitídy B, v Európe infekcie a alkohol. Ďalšími inzultami môžu byť chirurgický zákrok, varikózne krvácanie a i. (7). Po inzulte dochádza k rýchlej progresii ikteru, ktorý v diagnostickom algoritme zastupuje zlyhanie pečene (zlyhaný orgán č.1), a k zlyhaniu niektorého/ých ďalšieho/ích z orgánov a systémov:

2. obličiek - vo forme akútneho poškodenia obličiek (Acute Kidney Injury, AKI),
3. centrálného nervového systému (CNS) - vo forme hepatálnej encefalopatie (HE),
4. cirkulácie - vo forme poklesu stredného arteriového tlaku (Mean Arterial Pressure, MAP),
5. dýchania - vo forme poruchy výmeny plynov a
6. hemokoagulácie - vo forme vzostupu INR (3).

Podľa počtu postihnutých orgánov sa ACLF delí na stupne (grade) 0 až 3. Doteraz sa na klasifikáciu používalo skóre CLIF-SOFA, overené v štúdii CANONIC, v ktorom sa priradzovali body k výsledkom za AKI, HE, MAP, INR a pod. Zahrnutie sem tzv. prostého zlyhania pečene (CLF) s označením ACLF-0, je epistemologicky dôležité. Poukazuje na skutočnosť, ktorú vyzdvihol Vicente Arroyo v roku 2013 na barcelonskej konferencii o pečeni: že **ACLF nie je od CLF ľahko odlíšiteľné pri posteli chorého; je potrebné použiť skórovací systém u každého pacienta s dekompenzovanou cirhózou prijatého do nemocnice**. Význam tohto odlíšenia je mnohoraký, hlavne však mení vnímanie - opäť podľa Arroya - z doteraz terminálne chorého ikterického pacienta, umierajúceho na bež-

1 Najprv sme syndróm prekladali ako akútne zlyhanie pečene v teréne cirhózy; podmienka cirhózy sa však aj zo západnej definície ACLF v roku 2014 vytratila, čím sa táto priblížila k ázijskej definícii. APASL nevyhnutnosť prítomnosti cirhózy odmietala od počiatku.

nom oddelení, na kriticky chorého s potrebou umiestnenia na jednotke intenzívnej starostlivosti! V tejto súvislosti nemožno nespomenúť, že je jednomyselným stanoviskom Ginésa, Albertiho, Wendonovej, Jalana, Moreaua, Samuela a ďalších, že každá väčšia nemocnica by mala mať JIS s lôžkami profilovanými hepatologicky! S periodickým postgraduálnym štúdiom v intenzívnej starostlivosti v hepatológii. Druhým najzávažnejším bezprostredným dopadom je prognostická stratifikácia, ktorú ACLF sprostredkúva (Graf 1.). U pacientov s ACLF mortalita do troch mesiacov dosahuje až 60%, čo vyjadruje závažnosť tohto syndrómu. Predpokladá sa, že hlavnú úlohu pri vzniku ACLF hrá neprimeraná systémová zápalová odpoveď organizmu vyvolaná bakteriálnymi komponentmi z mikrobiómu čreva, a to hlavne lipopolysacharidmi (LPS) pri poruche mukozálnej integrity.



Graf 1: Prognostický význam jednotlivých stupňov ACLF (Moreau, 2013)

Keďže ide o doposiaľ len málo poznaný syndróm postihujúci relatívne mladých pacientov s vysokou mortalitou, vzniklo v roku 2009 EASL-CLIF konzorcium, ktoré vytvorilo sieť 63 európskych univerzitných nemocníc; je zamerané na výskum patofyziológie, diagnózy a liečby ACLF. Prvým významným počínom konzorcia bola tzv. CANONIC štúdia, zahŕňajúca 1343 pacientov hospitalizovaných v priebehu 6 mesiacov s akútnou dekompenzáciou cirhózy. Primárnym cieľom štúdie bolo zadefinovať ACLF a vytvoriť diagnostické kritériá. Výsledkom bolo takzvané CLIF-SOFA (chronic liver failure - sequential organ failure assessment) (Obr.1) (3). Diagnóza ACLF je podmienená prítomnosťou renálneho zlyhania alebo zlyhania iného orgánového systému, ak je súčasne prítomné aj AKI (kreatinín 133-176 $\mu\text{mol/l}$) a/alebo hepatálna encefalopatia 1.-2. stupňa (ACLF1). Pacient s dvoma orgánovými zlyhaniami je označený ako ACLF 2 a s trom a viac ako ACLF 3. Od stupňa ACLF sa odvíja aj

prognóza. Tiež sa zistilo, že prevalencia ACLF u pacientov hospitalizovaných pre akútnu dekompenzáciu cirhózy je 30%.

Ukázalo sa však, že CLIF-SOFA skóre sa v bežnej praxi prijímalo kvôli svojej komplexnosti pomaly a neúplne; napr. Nagypal a Skladaný v novembri 2014 zistili na vzorke 242 pacientov hospitalizovaných na HEGITO s dekompenzovanou cirhózou (priemerný vek 54 rokov; pomer muži: ženy = 1,9; priemerné skóre MELD 18; hospitalizačná úmrtnosť 12%), že v záverečných správach pacientov boli uvedené stupne ACLF len v 16% prípadov. Zavedeniu skórovacieho systému pritom predchádzala stáž M.B. na pracovisku, kde štúdia CANONIC prebiehala. Ďalšími analýzami kohorty CANONIC sa zistil prognostický význam veku a zástupného ukazovateľa pre zápal – leukocytémie, čo viedlo k aktualizácii diagnostického skóre pre ACLF: CLIF konzorcium vytvorilo nové prognostické skóre, špecifické pre ACLF, tzv. CLIF-C skóre, ktoré určuje mortalitu pacientov po 28 dňoch, 3, 6 a 12 mesiacoch od diagnózy ACLF (7). Do tohto skóre sa okrem orgánového zlyhania zakomponovala aj hladina leukocytov a vek pacienta. Tieto dva faktory signifikantne vplývali na prežívanie pacientov v CANONIC štúdiu. Toto nové skóre zlepšilo presnosť predikcie mortality u pacientov s ACLF o 25% v porovnaní s MELD, MELD-Na a CTP skóre.

On-line kalkulačtor pre CLIF-OF a CLIF-C skóre je dostupný zdarma na <http://www.clifresearch.com/ToolsCalculators.aspx>, treba mať len priravený konvertor jednotiek pre bilirubín v sére a ďalšie.

Výsledky ukázali, že predikcia mortality podľa **CLIF-C skóre bola najpresnejšia**, ak sa počítanie v priebehu hospitalizácie opakovalo viackrát. Význam CLIF-C je, že môže slúžiť na zhodnotenie odpovede na liečbu alebo jej neúčinnosti a napomôcť pri nájdení tzv. „bodu zlomu“, t.j. momentu, kedy je už ďalšia konzervatívna liečba márna (prognóza pacienta je infaustná). Skúma sa možnosť indikovať transplantáciu pečene v urgentnom režime, čo je jedným z ďalších plánovaných krokov CLIF konzorcia.

Význam vyčlenenia ACLF spomedzi doterajších nozologických jednotiek, prejavujúcich sa ako zlyhanie pečene, sa dá zhrnúť nasledovne:

1. Patogenéza. Za syndrómom ACLF je celkom nová patogenetická hypotéza nasledovaná experimentálnym aj klinickým výskumom, ktorý by sa mal priaznivo odraziť na diagnostike, liečbe a snáď aj zlepšení prognózy pacientov (3,7).

Organ/system	0	1	2	3	4
Liver (Bilirubin, mg/dL)	<1.2	≥1.2 - ≤1.9	≥2 - ≤5.9	≥6 - <12	≥12
Kidney (Creatinine (mg/dL))	<1.2	≥1.2 - ≤1.9	≥2 - <3.5 ≥3.5 - <5 ≥5 or use of renal-replacement therapy		
Cerebral (HE grade)	No HE	1	2	3	4
Coagulation (INR)	<1.1	≥1.1 - <1.25	≥1.25 - <1.5	≥1.5 - <2.5	≥2.5 or Platelets ≤20x10 ⁹ /L
Circulation (MAP mm Hg)	≥70	<70	Dopamine ≤5 or Dobutamine or Terlipressin	Dopamine >5 or E ≤ 0.1 or NE ≤ 0.1	Dopamine >15 or E > 0.1 or NE > 0.1
Lungs PaO ₂ /FiO ₂ : or SpO ₂ /FiO ₂	>400 >512	>300 - ≤400 >357 - ≤512	>200 - ≤300 >214 - ≤357	>100 - ≤200 >8 - ≤214	≤100 ≤89

Obr. 1: CLIF – SOFA score

- Precipitačné momenty a rizikové faktory ACLF. Ich poznanie bude mať dopad na primárnu prevenciu, včasnú liečbu a personalizovaný prístup. Sú už náznaky, že sa infekciami a AKI spustené ACLF vyčlenia ako I-ACLF a AKI-ACLF s odlišnosťami v manažmente; že tenofovir je účinný v liečbe hepatitídou B spusteného ACLF a pod.
- Odlíšenie tzv. простého zlyhania pečene (ACLF 0) od vyšších stupňov ACLF zásadným spôsobom zmení liečebný prístup k pacientom: z beznádejných prípadov sa stanú pacienti jednotiek intenzívnej starostlivosti s multidisciplinárnym manažmentom. Okrem všeobecných podporných opatrení, platných pre kriticky chorých pacientov so



Graf 2: Návrh algoritmu na manažment ACLF (Sarin, AASLD 2014)

zlyhaním pečene, sa už zjavujú prvé výsledky z intervenčných štúdií s ACLF:

- a) Zistilo sa, že existuje tzv. zlaté okno, alebo okno príležitosti (golden window, window of opportunity), t.j. časový interval, v ktorom má intenzívna cieľená liečba ACLF mimoriadnu efektivitu. Vychádza z poznania, že trvá zhruba 6 dní, kým sa vyvinie SIRS (8), a ďalších 7 dní, kým sa SIRS vyvinie do sepsy (9).
- b) Podanie rastového faktora pre granulocyty (GCSF), ktorých funkcia je pri ACLF znížená, viedlo k mobilizácii CD34+ leukocytov a k zníženiu úmrtnosti na ACLF. Rastový faktor bol použitý aj v zvláštnej skupine akútnou alkoholovou hepatitídou podmieneného ACLF a viedol k zníženiu úmrtnosti (11). Zisťujú sa premenné, podľa ktorých sa dajú vybrať pacienti, u ktorých by GCSF mohol byť účinný (9-11).
- c) Prehodnocuje sa postavenie extrakorporálnych pečien podporujúcich technik vrátane na Slovensku používaného MARS pri ACLF.

4. Prognostická stratifikácia bude ďalším prostriedkom v personalizovanom prístupe a vehiklom pre alokáciu liečby a komunikáciu s pacientom a jeho blízkymi (Graf 2).
5. Klinický výskum. Nemalý význam ACLF tkvie v podnecovaní výskumu pri lôžku pacienta, pretože syndróm vyvolal potrebu externej validizácie výsledkov.
6. Iné.

Záver

Nový syndróm ACLF už preveril čas a je zjavné, že v hepatológii zostane. Má vysokú mortalitu. Má šťastie preventabilné precipitačné momenty. Je načas zaviesť ho do záverečných správ. K dispozícii je internetový kalkulator. Pacienti s vyššími stupňami ACLF majú byť hospitalizovaní na JIS. Hodno oboznámiť sa s jeho patofyziologickými odlišnosťami od CLF, pretože liečba nasleduje patogenetické hypotézy. Liečba je v prudkom vývoji a treba ju sledovať každého pol roka.

Literatúra

1. Holomáň J, Glasa J, Skladaný L, et al. Národný program prevencie chorôb pečene - história a perspektíva odboru hepatológia. *Trendy Hepatol* 2014;6(3):4-10.
2. Jalan R, Gines P, Olson JC, et al. Acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol* 2012;57:1336-1348.
3. Moreau R, Gines P, Jalan R, et al. Acute-on-Chronic Liver Failure Is a Distinct Syndrome That Develops in Patients With Acute Decompensation of Cirrhosis. *Gastroenterol* 2013;144:1426-1437.
4. Bernal W, Wendon J. Acute Liver Failure. *N Engl J Med* 2013;369:2525-34.
5. Medzhitov R, Schneider D, Soares M. Disease Tolerance as a Defence Strategy. *Science* 2012;335:936-941.
6. Bajaj J. Multiple organ dysfunction defines Acute-on-chronic liver failure: the NACSELD study. AASLD - The Liver Meeting(R); #25370
7. Jalan R, Saliba F, Pavesi M, et al. Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol* 2014;61:1038-1047.
8. Chaudhary K. AASLD - The Liver Meeting(R); #530
9. Hotchkiss R, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nature Reviews Immunology* 2013;862-874.
10. Garg V, Garg H, Khan A, et al. Granulocyte-colony stimulating factor mobilizes CD34+ cells and improves survival of patients with acute-on-chronic liver failure. *Gastroenterology* 2012;142:505-512.
11. Singh V, Sharma AK, Narasimhan L, et al. Granulocyte Colony-stimulating factor in Severe Alcoholic Hepatitis: A randomized pilot study. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1417-1423.

MUDr. Ľubomír Skladaný, PhD.

HEGITO, II. interná klinika SZU, FNŠP F. D. Roosevelta
Nám. L. Svobodu 1, 975 17 Banská Bystrica
e-mail: lubomir.skladany@gmail.com

ALKOHOLOVÁ HEPATITÍDA

Michal Brunčák, Lubomír Skladaný, Svetlana Adamcová-Selčanová, Jozef Baláž

HEGITO – Hepatologické, gastroenterologické a transplantčné oddelenie II. internej kliniky SZU, FNŠP F.D. Roosevelta, Banská Bystrica

Súhrn

Alkoholová hepatitída (AH) je klinický syndróm u pacientov s dlhodobým abúзом alkoholu, pri ťažkom stupni ochorenia s mortalitou do jedného mesiaca 30 až 40%. Kortikoidy alebo pentoxifylín sú v súčasnosti liekmi prvej voľby. Tieto lieky sa odporúčajú u pacientov s Maddrey skóre (MDF) ≥ 32 alebo MELD skóre ≥ 21 . Lille skóre sa používa na určenie odpovede na liečbu kortikoidmi. U mnohých pacientov je táto liečba neúčinná, a preto je potrebné hľadať nové liečebné metódy. V prípade zlyhania farmakoterapie (Lille skóre $\geq 0,45$) je v súčasnosti jedinou kuratívnu liečbou transplantácia pečene. Avšak splniť zaužívané pravidlo 6-mesačnej abstinencie je pre pacientov pri tak vysokej mortalite väčšinou nemožné. Preto je v súčasnosti AH horúcou témou hepatológie. Cieľom prebiehajúcich prospektívnych štúdií je okrem snahy objaviť nové účinné farmaká aj presne zadefinovať prísne selekčné kritériá k urgentnej transplantácii pečene u non-responderov na liečbu kortikoidmi.

Kľúčové slová

Alkoholová hepatitída - kortikosteroidy - pentoxifylín - transplantácia pečene

ALCOHOLIC HEPATITIS

Michal Brunčák, Lubomír Skladaný, Svetlana Adamcová-Selčanová, Jozef Baláž

HEGITO - Div. Hepatology, gastroenterology and liver transplant,
Dept Internal medicine II, Slovak Medical University;
F.D. Roosevelt Univ. Hospital, Banská Bystrica.

Abstract

Alcoholic hepatitis (AH) is a clinical syndrome in patients with long-term alcohol abuse, with one month mortality up to 40% in severe cases. Prednisone or pentoxifylline are currently the drugs of choice. These drugs are recommended for patients with Maddrey score (MDF) ≥ 32 or MELD score ≥ 21 . Lille score is used to determine response to treatment with corticosteroids. Unfortunately, in many patients the treatment is ineffective, and new treatment methods are desperately needed. For non-responders (Lille score ≥ 0.45) the only curative therapy is early liver transplantation. But to meet the traditional 6-month rule of abstinence with such a high mortality is mostly impossible. That is why the AH becoming the hot topic in hepatology. The aim of on-going prospective studies, in addition to find new treatment options, is to precisely define selection criteria for urgent liver transplantation in non-responders to corticosteroids.

Keywords

Alcoholic hepatitis - corticosteroids - pentoxifylline - liver transplantation

Úvod

Spoločnosť Slovenska má k pitiu alkoholu permissívne stanovisko, vyjadrené o. i. absolútnou dostupnosťou, prijateľnou cenou a invazívnou reklamou; všetko sú to známe rizikové faktory úmrtnosti. Medicínska obec sa od spoločnosti v tomto ohľade veľmi neodlišuje; nielen že sa lekárovi akosi sluší vyznať sa v dobrom alkohole, čím sa môže nevdojak stať príkladom aj svojim pacientom, ale sa aj pretavili namiesto nie do Odporúčaní (Guidelines) známe J-krivky súvislosti miery pitia a umierania. Je naozaj treba v tejto krajine k pitiu nabádať, či radšej všemožne odrádzať? Je pravdou, že sa pitie začína v čo-

raz mladšom veku Slovákov a Sloveniek? Navyše sa nevie, ako by bola úmrtnosť ovplyvnená, keby sa namiesto pitia odporučilo (a pomohlo?) vyriešiť príčiny životnej tiesne inak; lebo J nie je podľa všetkých iba z resveratrolu - môže byť z psychologických účinkov alkoholu. Isté je, že takmer 50% všetkých chronických chorôb pečene, cirhóza, komplikácií cirhózy, zhubných nádorov pečene, transplantácií a smrti kvôli pečeni vo veku okolo 50 rokov, spôsobilo nadmerné pitie (1). Isté tiež podľa Ramona Batallera je, že alkoholu sa venuje iba 2% vedeckých publikácií. Jednou z nich je aj táto práca.

Definícia a diagnostika

Alkoholová hepatitída (AH) je klinický syndróm charakterizovaný náhlým vznikom ikteru s prejavmi hepatálneho zlyhávania u pacienta s dlhodobým abúзом alkoholu.

Alkoholová steatohepatitída (ASH) je histologický nález steatózy pečene, balónovania pečňových buniek, prítomnosti Malloryho teliesok a zápalových infiltrátov neutrofilov. ASH môže vzniknúť v ktoromkoľvek štádiu alkoholovej choroby pečene (ALD), od steatózy cez fibrózu až cirhózu, ale nie vždy progreduje do klinického obrazu AH. Nie je známa presná incidencia a prevalencia či už ASH alebo AH u pacientov s ALD. V regióne sa problematikou bližšie zaoberal Jarčuška a spol. (2).

Okrem progredujúceho ikteru, ktorý je charakteristickou črtou tohto syndrómu, môže byť AH sprevádzaná teplotou s alebo bez infekcie, chudnutím a malnutríciou, bolestivou hepatomegáliou. V laboratórnom obraze je typická 2- až 6-násobná elevácia hladín AST s AST/ALT pomerom viac ako 2, zvýšené hodnoty GMT, hyperbilirubinémia nad $80 \mu\text{mol/l}$, neutrofilia a makrocytóza.

Kriticky chorí pacienti s AH sú pacienti s ťažkým stupňom ASH, väčšinou v teréne pre-existujúcej cirhózy, s rapídne progredujúcim ikterom, renálnym poškodením alebo hepatálnou encefalopatiou. Títo pacienti zvyčajne naplňajú kritériá ACLF (acute-on- chronic liver failure), nového podtypu chronického hepatálneho zlyhávania. Vyznačuje sa rýchlou progresiou do multiorgánového zlyhania a vysokou, až 70% mortalitou do 1 mesiaca v závislosti od počtu zlyhávajúcich orgánových systémov (3). ACLF môže byť vyvolané viacerými precipitačnými faktormi, ako napr. infekcia, krvácanie alebo chirurgický zákrok, avšak jedným z najčastejších je v európskej populácii závažná ASH, ktorá tvorí až 25% pacientov s ACLF (4).

Zhodnotenie prognózy a závažnosti AH

Aby sme zvrátili alkoholom vyvolané ACLF, musíme v klinickej praxi čo najskôr rozpoznať závažnú ASH, u ktorej je spontánne zotavenie málo pravdepodobné. Na tento účel slúži viacero prognostických modelov špecificky vytvorených pre AH: Maddreyho diskriminačná funkcia (MDF), Glasgow Alcoholic Hepatitis Score (GAHS), Age-Bilirubin-INR-Creatinine Score (ABIC) a pre AH nešpecifický Model for End Stage Liver Disease (MELD). Lille model slúži na vyhodnotenie účinnosti liečby kortikoidmi (5-9).

V našej praxi používame celkovo tri prognostické modely – MDF, MELD a Lille model. Všetky tri modely počítame pomocou on-line kalkulatora na www.lillemodel.com.

Maddreyho diskriminačná funkcia (MDF) je široko akceptovaná vo všetkých krajinách a má viac ako 20-ročnú históriu. Ťažká AH je definovaná hodnotou $\text{MDF} \geq 32$. U týchto pacientov je pravdepodobnosť prežitia jedného mesiaca bez liečby kortikoidmi približne 50% (10). Nevýhodou tohto skóre je potreba hodnoty protrombínového času v sekundách, ktorá nie je štandardizovaná v jednotlivých laboratóriách a nie všade dostupná.

Model for End-Stage Liver Disease (MELD) skóre je jednoduché stanoviť, keďže na jeho vypočítanie sú potrebné štandardne vyšetrované laboratórne parametre – bilirubín, kreatinín a INR. V dvoch retrospektívnych štúdiách predpovedalo MELD skóre krátkodobú mortalitu u pacientov s AH tak dobre – alebo aj lepšie – ako MDF. Hodnota MELD skóre ≥ 21 definuje pacientov s ťažkou AH (11-12). Laboratórne parametre, ako aj klinický stav, sa u AH často zhoršujú v priebehu niekoľkých dní od prijmu do nemocnice. Ak v úvode stanovené laboratórne hodnoty neboli indikáciou k liečbe kortikoidmi a laboratórny nález pacienta progreduje, v tomto prípade je potrebné opätovne prepočítať MDF a MELD.

Lille model je dynamickým skóre a vychádza z laboratórnych hodnôt pred začatím liečby a hodnoty bilirubínu na siedmy deň liečby kortikoidmi. Podľa hodnoty Lille skóre rozlišujeme pacientov liečených kortikoidmi na responderov ($< 0,45$) a non-responderov ($\geq 0,45$). U non-responderov, sa odporúča liečbu kortikoidmi prerušiť, keďže u tejto skupiny pacientov nebol preukázaný signifikantný benefit kortikoidov na ich krátkodobé prežívanie a pokračovaním liečby by sme pacientov ohrozili zvýšeným rizikom infekcie. Tá sa vyskytuje u 25% pacientov s AH v čase prijatia do nemocnice a u ďalšej štvrtiny pacientov, hlavne u non-responderov, vzniká počas hospitalizácie (13).

Liečba AH

Bez ohľadu na závažnosť ochorenia, **abstinenca** je podmienkou sine qua non u každého pacienta s AH a u menej závažných stavov postačujúcim opatrením k dosiahnutiu zotavenia hepatálnych funkcií. Recidíva alkoholizmu u pacientov, ktorí prežili AH, sa pohybuje od 10 do 70% (14).

Malnutrícia je častým problémom. Odporúča sa príjem 35-40 kcal/kg/deň, proteínov 1,2-1,5 g/kg/deň aj u pacientov s hepatálnou encefalopatiou, suplementovať deficit vitamínov rozpustných v tukoch, kyselinu listovú, pyridoxín a tiamín v rámci prevencie Wernickeho encefalopatie. Preferuje sa enterálna výživa, pretože znižuje riziko bakteriálnej translokácie a infekcie.

Pacienti s AH majú často klinické príznaky **SIRS** (systemic inflammatory response syndrome), ktoré môžu v praxi prekrývať prítomnosť infekcie. Je nevyhnutný dôsledný infekčný skrining, ktorý pozostáva z RTG hrudníka, odberu hemokultúr, moču na kultivačné vyšetrenie a diagnostickej paracentézy ascitu. Až po vylúčení infekcie alebo po jej cielenom preliečení môžeme začať včasnú liečbu kortikoidmi (13).

Hemodynamické zmeny následkom portálnej hypertenzie a SIRS výrazne zvyšujú riziko renálneho zlyhania, ktorého najčastejšou príčinou je hepatorenálny syndróm (HRS) 1. typu a tubulárna nekróza. Ich prítomnosť má negatívny vplyv na prežívanie (15). Z tohto dôvodu je potrebné nevystavovať pacientov s AH nefrotoickým rádiokontrastným látkam a liekom ako napr. aminoglykozidy a nesteroidné antiflogistiká. Prevenciou renálneho zlyhania je adekvátne hydratácia a skorá liečba HRS albumínom a vazokonstriktormi.

Špecifická liečba ťažkej¹ formy AH

Okrem vyššie spomenutých opatrení, u pacientov so závažnou AH je indikovaná špecifická liečba kortikoidmi alebo pentoxifylínom.

Kortikoidy: Za posledných 40 rokov sa uskutočnilo viac ako 17 kontrolovaných štúdií a najmenej 13 metaanalýz, ktoré poukazovali na účinnosť kortikoidov v liečbe AH (16). Líšili sa vo vstupných a vylučovacích kritériách, skórovacích modeloch, dávkovaní a dĺžke liečby, a preto názory na ich účinnosť u AH neboli jednotné. Až metaanalýza individuálnych dát pacientov piatich randomizovaných štúdií potvrdila, že kortikoidy u pacientov s $\text{MDF} \geq 32$ signifikantne zlepšujú 1-mesačné prežívanie (17). Tento benefit sa pozoroval hlavne u pacientov klasifikovaných ako responderi podľa Lille modelu ($< 0,45$). Dané poznatky viedli k zavedeniu nového prístupu v liečbe AH, založeného na hodnotení skorej odpovede na kortikosteroidy

na siedmy deň liečby. Odporúčaná je liečba metylprednizolónom v dávke 32 mg alebo prednizónom v dávke 40 mg po dobu 28 dní. Potom sa liečba môže vysadiť buď náhle alebo postupne znižovaním dávky po dobu 3 týždňov. Preliečená infekcia nie je kontraindikáciou liečby kortikoidmi. Nebol pozorovaný rozdiel prežívania u pacientov s preliečenou infekciou a pacientov bez infekcie pred nasadením liečby kortikoidmi. Pravdepodobnosť infekcie bola výrazne nižšia u responderov ako u non-responderov (11% vs 43%). Skorá odpoveď na liečbu je hlavným faktorom ovplyvňujúcim prežívanie a výskyt infekčných komplikácií (13). Ak dôjde k rozvoju infekcie počas liečby kortikoidmi, rozhodnutie o jej prerušení závisí na jej závažnosti. Pri menej závažných infekciách, ako je uroinfekcia alebo infekcia dýchacích ciest, liečbu kortikoidmi neprerušujeme a pridávame ciele antibiotiká. Pri závažnejších stavoch sa liečba kortikoidmi dočasne preruší a po preliečení môže znovu pokračovať, ak sa pacient pred nástupom infekcie javil ako responder na liečbu. Kortikoidy sú indikované len u pacientov s $\text{MDF} \geq 32$ alebo $\text{MELD} \geq 21$. Bohužiaľ, u non-responderov, ktorých je zhruba 40%, doteraz nebola preukázaná účinnosť žiadnej inej liečby, vrátane anti-TNF a extrakorporálnej eliminačnej liečby MARS (molecular absorbent recirculating system) (18-20). Pravdepodobnosť prežitia 6 mesiacov u non-responderov je menej ako 25%, pričom takmer polovica zomiera v prvom mesiaci. Pri kontraindikácii liečby kortikoidmi, ako napr. sepsa, krvácanie z gastrointestinálneho traktu, infekcia vírusovou hepatitídou B,C alebo pri známkach renálneho poškodenia, je alternatívou liečby pentoxifylín.

Pentoxifylín je inhibítor fosfodiesterázy, čím znižuje tvorbu $\text{TNF-}\alpha$, ktorý sa považuje za jeden z kľúčových faktorov pri rozvoji AH. Do dnešného dňa je len jedna randomizovaná, placebom kontrolovaná štúdia, zahŕňajúca 101 pacientov bez biopsicky potvrdenej AH. V tejto štúdii mal pentoxifylín v porovnaní s placebom nižšiu krátkodobú mortalitu (24% vs 46,1%) (21). Bolo to vďaka signifikantnému zníženiu výskytu HRS, a nie zlepšeniu hepatálnych funkcií, ako je tomu u kortikoidov, keďže pacienti mali ku koncu 4-týždňovej liečby podobné hodnoty MDF, PT a bilirubínu ako tí, ktorým sa podávalo placebo.

V ďalšej štúdii u 68 pacientov s ťažkou AH, pentoxifylín 3x400 mg/deň v porovnaní s prednizónom 40 mg/deň po dobu 28 dní mal niž-

1 Na konsenzom určený ako vhodnejší, univerzálne platný preklad anglického pojmu severe, tak často používaného, sa ešte len čaká

šiu trojmesačnú mortalitu (14,71% vs 35,29%). V skupine liečenej pentoxifylínom sa nevyskytol HRS, oproti 6 pacientom liečeným prednizónom (22).

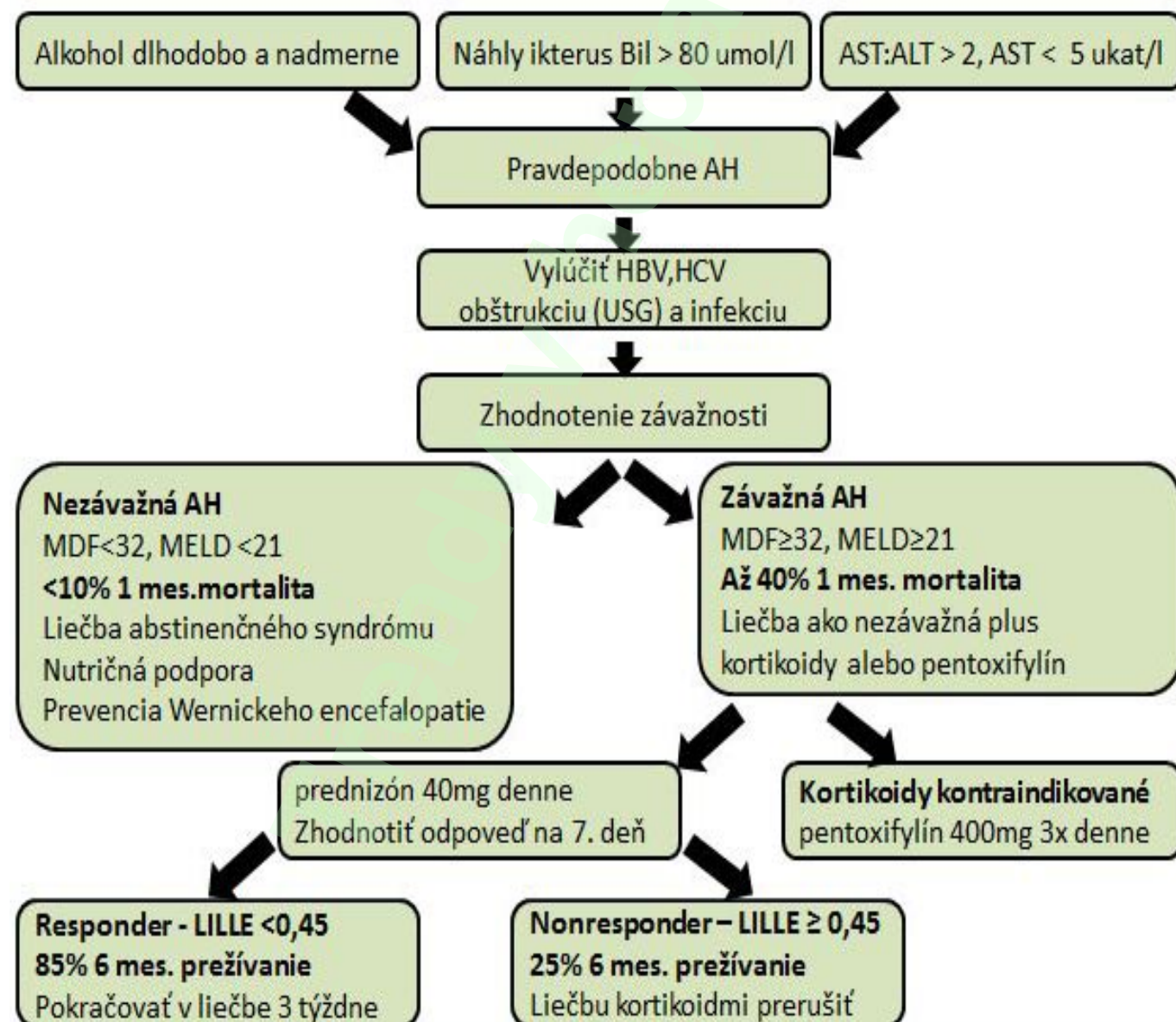
Pentoxifylín v porovnaní s placebom v súbore 333 pacientov s cirhózou v štádiu Child-Pugh C signifikantne neovplyvnil 6-mesačné prežívanie (70% vs 68%), ale aj tu sa u väčšiny pacientov liečených pentoxifylínom nevyskytlo renálne zlyhávanie (90,9% vs 79,4%) (23). Záver Cochranovej analýzy je, že pentoxifylín pravdepodobne znižuje celkovú mortalitu a výskyt HRS. Kombinovaná liečba u 270 pacientov s ťažkou AH liečených prednizónom plus pentoxifylínom pridaným na siedmy deň u non-responderov (Lille $\geq 0,45$) nepreukázala žiadny benefit oproti monoterapii kortikoidmi (24). Ani zámena kortikoidov za pentoxifylín na siedmy

deň u non-responderov nezlepšila ich 2-mesačné prežívanie (25). Nevýhodou terapie pentoxifylínom je absencia kritérií, podľa ktorých by sa hodnotila odpoveď na liečbu podobne ako u kortikoidov. Odporúčaná doba liečby pentoxifylínom je podľa EASL 4 týždne.

Momentálne prebiehajúca, doteraz najväčšia multicentrická štúdia s cieľom randomizovať až 1 200 pacientov s ťažkou AH, porovnáva prednizón, pentoxifylín, ich kombináciu a placebo. Výsledky nám poskytnú dlho očakávanú odpoveď, či vôbec a ako účinná je špecifická liečba AH týmito farmakami (www.stopah.com). Algoritmus liečby ťažkej AH znázorňuje obrázok 1.

Skorá transplantácia pečene

V prípade AH je transplantácia pečene kontroverznou témou. V mnohých transplantačných



Obr. 1: Algoritmus liečby ťažkej AH

centrách je AH stále považovaná za kontraindikáciu, keďže pacienti nespĺňajú podmienku 6-mesačnej abstinencie. Vyžadovať splnenie tohto pravidla pri AH u non-responderov, kde 6-mesačná mortalita dosahuje až 75%, je však kontroverzné. Štúdie zamerané na zistenie vplyvu dĺžky abstinencie pred transplantáciou na riziko relapsu alkoholizmu po transplantácii pečene (LTx) poukazujú na nulovú prediktívnu hodnotu tohto parametra (26-28). Význam 6-mesačnej abstinencie u pacientov s alkoholovou cirhózou spočíva v tom, že nie malá časť pacientov vďaka abstinencii dosiahne také zlepšenie hepatálnych parametrov, vďaka ktorému už nemusia byť kandidátmi na transplantáciu pečene. Kuratívny efekt LTx pri AH bol dokázaný v pilotnej francúzsko-belgickej štúdii. 26 non-responderov na kortikoidovú liečbu, ktorí boli transplantovaní, mali výrazne lepšie 6-mesačné prežívanie oproti netransplantovaným (77% vs 23%) (29). Treba zdôrazniť, že kvôli prísnej selekcii táto skupina tvorila menej ako 2% zo všetkých pacientov prijatých s ťažkou AH. Len u 3 pacientov sa po 2 rokoch potvrdila opätovná konzumácia alkoholu, ale iba u jedného nad odporúčané denné množstvo. V druhej americkej štúdii sa ukázalo, že 5-ročné prežívanie 59 transplantovaných non-responderov na kortikoidovú liečbu bolo v porovnaní s pacientmi elektívne transplantovanými pre alkoholovú cirhózu takmer totožné (80% vs 78%) (30). Tieto výsledky potvrdzujú, že u vhodne selektovaných pacientov s dobrým sociálnym zázemím, bez psychiatrických komorbidít, s

predpokladom dobrej compliance, je skorá LTx cestou k záchrane života s nízkym rizikom recidívy alkoholizmu, napriek porušeniu tradičného pravidla 6-mesačnej abstinencie. Nevidíme preto medicínsky ani etický dôvod, aby sa k týmto pacientom pristupovalo inak, než napríklad k pacientom s akútnym hepatálnym zlyhaním po predávkovaní paracetamolom alebo inými liekmi, len kvôli nesplneniu pravidla o abstinencii. Naopak, je tu riziko, že pravidlo 6-mesačnej abstinencie môže slúžiť ako ospravedlnenie v snahe vyhnúť sa ťažkým etickým rozhodnutiam.

Záver

Liečba AH sa za posledné štyri dekády zmenila len málo. Okrem kortikoidov pribudol pentoxyfylín, ale účinnosť týchto liekov nie je dostatočná a úmrtnosť stále veľmi vysoká. Do budúcnosti je potrebné lepšie objasniť mechanizmus AH a následne hľadať nové terapeutické možnosti. Vďaka zvýšenej pozornosti pre narastajúcu incidenciu a tým aj mortalitu ALD boli už vytvorené konzorciá s cieľom nájsť molekuly, ktoré by ovplyvnili 4 hlavné faktory: obnovu slizničnej integrity čreva, potlačenie prebiehajúcej zápalovej kaskády a imunitnej odpovede organizmu a podporu regenerácie hepatocytov. Kým nedôjde k objaveniu nových liečiv, je potrebné zmeniť pohľad lekárov na možnosť skorej LTx u pacientov - non-responderov na kortikoidy. Transplantácia pečene je momentálne jedinou medicínsky aj eticky oprávnenou liečbou s cieľom záchrany ich života.

Literatúra

1. Szántová M. Diagnostika a liečba alkoholového poškodenia pečene. *Via pract* 2008;5(4/5):170-172.
2. Jarčuška P, Beňa L, Timková A, et al. Hepatorenálny syndróm u pacientov s akútnou alkoholovou hepatítidou. *Gastroenterol Hepatol* 2012;66(2):101-108.
3. CANONIC Study Investigators of the EASL-CLIF Consortium. Acute-on-Chronic Liver Failure Is a Distinct Syndrome That Develops in Patients With Acute Decompensation of Cirrhosis. *Gastroenterology* 2013;144:1426-1437.
4. Katoonizadeh A, Laleman W, Verslype C, et al. Early features of acute-on-chronic alcoholic liver failure: a prospective cohort study. *Gut* 2010;59:1561-1569.
5. Carithers RL Jr, Herlong HF, Diehl AM, Shaw EW, Combes B, Fallon HJ, Maddrey WC. Methylprednisolone Therapy in Patients with Severe Alcoholic Hepatitis: A Randomized Multicenter Trial. *Ann Intern Med*. 1989;110(9):685-690.
6. Forrest EH, Evans CD, Steward S, et al. Analysis of factors predictive of mortality in alcoholic hepatitis and derivation and validation of the Glasgow alcoholic hepatitis score. *Gut* 2005;54:1174-1179.
7. Dominguez M, Rincon D, Abraldes JG, et al. A new scoring system for prognostic stratification of patients with alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2747-2756.

8. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, D'Amico G, Dickson ER, Kim WR. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001;33(2):464-470.
9. Louvet A, Naveau S, Abdelnour M, Ramond MJ, Diaz E, Fartoux L, et al. The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. *Hepatology* 2007;45:1348-1354.
10. Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, Weber FL Jr, Mezey E, White RI Jr. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1978;75(2):193-9.
11. Dunn W, Jamil LH, Brown LS, et al. MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2005;41:353-8.
12. Srikureja W, Kyulo NL, Runyon BA, Hu KQ. MELD score is a better prognostic model than Child-Turcotte-Pugh score or Discriminant Function score in patients with alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2005;42:700-6.
13. Louvet A, Wartel F, Castel H, Dharancy S, Hollebecque A, Canva-Delcambre V, Deltenre P, Mathurin P. Infection in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids: early response to therapy is the key factor. *Gastroenterology* 2009;137:541-8.
14. Chung T, Martin CS, Winters KC. Diagnosis, course and assessment of alcohol abuse and dependence in adolescents. *Recent Dev Alcoholism* 2005;17:5-27.
15. Moreau R, Lebrec D. Acute renal failure in patients with cirrhosis: perspectives in the age of MELD. *Hepatology* 2003;37:233-43.
16. Gluud C. Alcoholic hepatitis: no glucocorticosteroids? In: Leuschner U, James OFW, Dancygier H, editors. *Steatohepatitis (NASH and ASH) - Falk Symposium 121*. Lancaster: Kluwer Academic Publisher 2001:322-342.
17. Mathurin P, O'Grady J, Carithers RL, Phillips M, Louvet A, Mendenhall CL, Ramond MJ, Naveau S, Maddrey WC, Morgan TR. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: meta-analysis of individual patient data. *Gut* 2011;60:255-60.
18. Naveau S, Chollet-Martin S, Dharancy S, Mathurin P, Jouet P, Piquet MA, et al. A double-blind randomized controlled trial of infliximab associated with prednisolone in acute alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2004;39:1390-1397.
19. Boetticher NC, Peine CJ, Kwo P, Abrams GA, Patel T, et al. A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Multicenter Trial of Etanercept in the Treatment of Alcoholic Hepatitis. *Gastroenterology* 2008;135:1953-1960.
20. Boitard J, Louvet A, Bismuth B, Dharancy S, Wartel F, Canva-Delcambre V, Deltenre P, Jude B, Fourrier F, Mathurin P. Tolerance and efficacy of the mars system in patients with severe alcoholic hepatitis non-responders to steroids: a pilot study. *Hepatology* 2007;46:A202.
21. Akriviadis E, Bolta R, Briggs W, Han S, Reynolds T, Shakil O. Pentoxifylline improves shortterm survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000;119:1637-1648.
22. Krishna De B, Gangopadhyay S, Dutta D, Baksi SD, Pani A, Gosh P. Pentoxifylline versus prednisolone for severe alcoholic hepatitis: A randomized controlled trial. *World J Gastroenterol* 2009;15:1613-1619.
23. Lebrec D, Thabut D, Oberti F, Perarnau JM, Condat B, Barraud H, et al. Pentoxifylline Does Not Decrease Short-term Mortality but Does Reduce Complications in Patients With Advanced Cirrhosis. *Gastroenterology* 2010;138:1755-1762.
24. Mathurin P, Louvet A, Dao T, Nahon P, Diaz E, Carbonell N, et al. Addition of pentoxifylline to prednisolone for severe alcoholic hepatitis does not improve 6 month survival: results of the Corpentox trial. *Hepatology* 2011;54:391A.
25. Louvet A, Diaz E, Dharancy S, Coevoet H, Texier F, Thévenot T, Deltenre P, Canva V, Plane C, Mathurin P. Early switch to pentoxifylline in patients with severe alcoholic hepatitis is inefficient in non-responders to corticosteroids. *J Hepatol* 2008;48:465-70.
26. Mackie J, Groves K, Hoyle A, Garcia C, Garcia R, Gunson B, Neuberger J. Orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease: A retrospective analysis of survival, recidivism and risk factors predisposing to recidivism. *Liver Transpl* 2001;7:418-427.
27. DiMartini A, Day N, Dew MA, Javed L, Fitzgerald MG, Jain A, Fung J, Fontes P. Alcohol consumption patterns and predictors of use following liver transplantation for alcoholic liver disease. *Liver Transpl* 2006;12:813-820.
28. McCallum S, Masterton G. Liver transplantation for alcoholic liver disease: a systematic review of psychosocial selection criteria. *Alcohol Alcohol* 2006;41(4):358-363.
29. Mathurin P, Moreno C, Samuel D, Dumortier J, Salteron J, Durand F, Castel H, Duhamel A, et al. Early Liver Transplantation for Severe Alcoholic Hepatitis *N Engl J Med* 2011;365:1790-1800.
30. Singal AK, Bashir H, Anand BS, Jampana SC, Singal V, Kuo YF. Outcomes after liver transplantation for alcoholic hepatitis are similar to alcoholic cirrhosis: Exploratory analysis from the UNOS database. *Hepatology* 2012;55:1398-1405.

ELEKTÍVNE CHIRURGICKÉ VÝKONY U PACIENTOV S CIRHÓZOU PEČENE

Marcel Uhliar¹, Ľubomír Skladaný²

¹OAIM - Oddelenie anestéziológie a intenzívnej medicíny

²HEGITO – Hepatologické, gastroenterologické a transplantačné oddelenie II. internej kliniky SZU; FNŠP F. D. Roosevelta, Banská Bystrica

Súhrn

Pacienti s cirhózou pečene (End Stage Liver Disease, ESLD) nezriedka elektívne podstupujú invazívny výkon. Každý chirurgický výkon v anestézii nesie riziko dekompenzácie ESLD a zvyšuje pravdepodobnosť úmrtia pacienta. Na indikáciu pacienta sa využíva stratifikácia rizika (skórovacie kritériá). Voľba chirurgickej techniky a optimálneho anestéziologického - hemostazeologického manažmentu predstavujú modifikované rizikové faktory. Paradigma ESLD, že cirhotický pacient je krvácajúci, sa mení. Vývojom ESLD vzniká nestabilné equilibrium, fluidokoagulačná rovnováha. Pacient je tak aj po malom inzulte ohrozený rizikom krvácaných ale aj trombotických komplikácií.

Cieľom práce je poukázať na zásadné zmeny v perioperačnom manažmente pacienta s ESLD, identifikovať rizikovú skupinu a posúdiť efekt personalizovanej tromboelastometricky (TEM) riadenej liečby na perioperačný výskyt krvácaných a trombotických komplikácií. Práca predstavuje retrospektívnu štúdiu, do ktorej bolo zaradených 105 konsektívnych pacientov podstupujúcich transplantáciu pečene. Po identifikovaní rizikovej skupiny pacientov (výskyt spontánnej krvácanosti alebo trombózy v minulosti) 43,8% (105/46) boli títo pacienti rozdelení do skupiny A - bez použitia TEM riadenej hemostázy a skupiny B - s použitím TEM. Pacienti s použitím TEM mali nižšie intraoperačné krvné straty, nižšiu spotrebu transfúzičných derivátov, antifibrinolytickej terapie. V skupine B bol vyšší priemerný vek pacientov, vyšší MELD, kratší operačný čas a nižšia incidencia pooperačnej revízie pre krvácané, trombotické komplikácie.

Kľúčové slová

Cirhóza pečene - chirurgický výkon - tromboelastometria - krvácanie - trombóza

ELECTIVE INVASIVE PROCEDURE IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS

Marcel Uhliar¹, Ľubomír Skladaný²

¹Dept of Anaesthesiology and Intensive Medicine, F.D. Roosevelt Hospital, Banská Bystrica

²HEGITO - Div. Hepatology, gastroenterology and liver transplant, Dep of Internal medicine II, Slovak Medical University; F.D. Roosevelt Univ. Hospital, Banská Bystrica

Abstract

Patients with liver cirrhosis (End Stage Liver Disease, ESLD) often undergo invasive elective procedure. Risk of ESLD decompensation increases by any elective surgery under general anaesthesia carries. To indicate the patient risk stratification (scoring criteria) is used. The choice of surgical technique and optimal anaesthesia, management of abnormalities of haemostasis are modified risk factors. The paradigm of the ESLD, the cirrhotic patient is bleeding, varies. The development of the ESLD arise unstable equilibrium, fluid-coagulopathy balance. The patient is then after a little insult subject to the risk of bleeding as well as thrombotic complications.

The aim of this work is to highlight the major changes in the perioperative management of patients with the ESLD, to identify risk group and to assess the effect of personalized thromboelastometry (TEM) guided therapy controlled treatment on the incidence of perioperative bleeding and thrombotic complications. The work is a retrospective study, which enrolled 105 consecutive patients undergoing liver transplantation. After identifying risk group of patients (incidence of spontaneous bleeding / thrombosis in the past) 43.8% (105/46) of these patients were divided into groups A - without using TEM controlled haemostasis, B - using TEM. Patients using TEM had lower intraoperative blood loss, lower consumption of the blood derivatives, antifibrinolytic therapy. In group B was higher median age, higher MELD, shorter operating time and lower incidence of post-operative revision for bleeding, thrombotic complications.

Key words

Liver cirrhosis - surgery - thromboelastometry - bleeding - thrombosis

Úvod

Pacienti s cirhózou pečene (End Stage Liver Disease, ESLD) nezriedka potrebujú elektívny výkon. V kohorte potenciálnych kandidátov na transplantáciu pečene (Liver transplantation, LTx) sú invazívne výkony integrálnou súčasťou protokolu. Príčina, štádium a komplikácie ESLD, stupeň invazivity výkonu, znalosť komplikácií a viaceré iné okolnosti, ovplyvňujú rozhodovanie o indikácii a príprave na elektívny chirurgický výkon (Tab. 1). Napríklad pri chirurgickej liečbe cholecystolitíazy, ktorej výskyt ESLD zvyšuje 2,5-krát, je potrebné počítať s úmrtnosťou 7-20% (33).

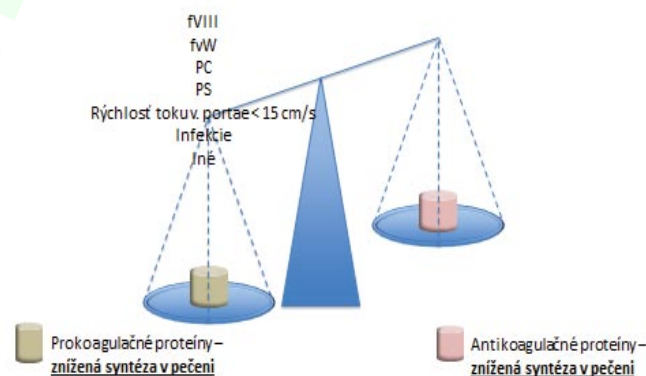
Na rizikovú stratifikáciu pacientov s ESLD sa používajú viaceré skórovacie systémy, ktorých použitie perioperačný manažment racionalizuje; najpoužívannejšie sú MELD (Model of End-stage Liver Disease) (24) a CTPS (Child-Pugh Skóre) (9,20), pri hepatocelulárnom karcinóme (HCC) aj BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) (4,14). Každá anestézia a chirurgický výkon v sebe nesú riziko dekompenzácie ESLD a úmrtia; najčastejšími príčinami pooperačnej mortality sú **krvácanie, trombóza, poškodenie obličiek (Acute Kidney Injury, AKI) a sepsa** (3). Kumulatívna úmrtnosť do 30 dní po invazívnych výkonoch je 11,6%, morbidita až 30,1%. Úmrtnosť v závislosti od stupňa ESLD podľa CTPS je 10%, 31% a 76% (pre CTPS kategórie A, B a C) (37). Riziko pooperačnej úmrtnosti pri elektívnom abdominálnom chirurgickom výkone stúpa už od MELD skóre 9. Najefektívnejším spôsobom prevencie pooperačných následkov pri ESLD je vysoký prah pre indikáciu a metikulózna príprava; výsledky okrem toho závisia od **chirurgickej techniky, dĺžky operácie, veľkosti krvných strát a tzv. hemostazeologického manažmentu**.

Hemostáza a ESLD

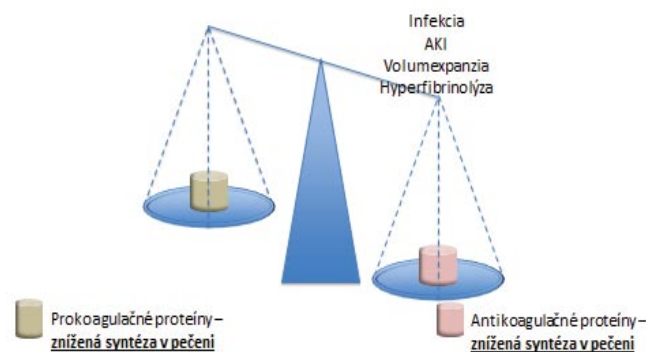
Štandardný prístup k pacientovi s ESLD pred invazívnym výkonom vychádzal z panujúceho presvedčenia, že ESLD je jednostranne krvácajúci stav; pozostával preto z **1)** vyšetrenia hemostázy pomocou panelu štandardných in-vitro vyšetrení (PT, aPTT, TT, FBG, AT III, trombocyty) a **2)** korekcie odchýlok, ktoré sa pri vyšetrení zistili (27,28). V praxi sa u pacientov s ESLD najčastejšie zistil predĺžený INR (International Normalised Ratio), ktorý sa korigoval pomocou vypočítaného objemu plazmy (ČMP). Na pokles INR o 0,1

je potrebné 250 ml plazmy (18), 100 ml plazmy zvýši portálny tlak o 1 mmHg (36); ak je objem podávanej plazmy priveľký¹, je možné použiť koncentráty faktorov protrombínového komplexu. Ďalšími častými spôsobmi liečby sú podávanie hemostyptík, antifibrinolytík, trombokoncentrátov, fibrinogénu. Tento prístup je ekonomicky nákladný a výskyt s výkonom spojeného krvácania (Procedure Related Bleeding, PRB) je pri ňom okolo 20% (28). Paradigma „ESLD = zníženie syntézy prokoagulačných faktorov = odraz vo vyšetreniach in vitro = riziko krvácania“ sa však mení (27,28). Počas obvykle mnohoročného vývoja ESLD vzniká veľmi **krhké nové equilibrium**, nazývané tiež ako **fluidokoagulačná rovnováha pacienta s ESLD** (8). Nová hemostatická rovnováha pri ESLD sa od rovnováhy zdravých ľudí líši svojou krehkosťou - je ľahko vychýliteľná na stranu **krvácania** alebo **trombózy** (Obr. 1,2).

1 S ohľadom napr. na kardiálnu rezervu

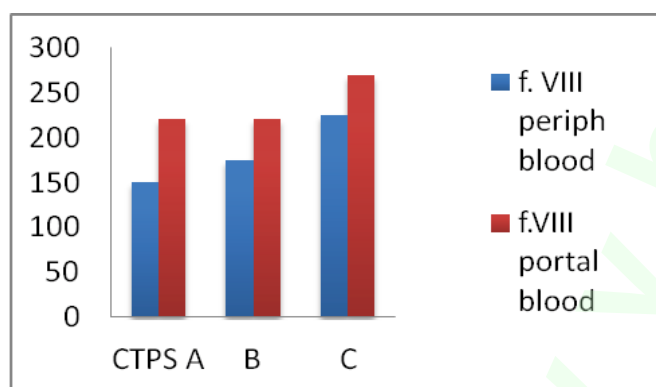


Obr. 1: Fluidokoagulačná rovnováha pri ESLD vychýlená k trombóze

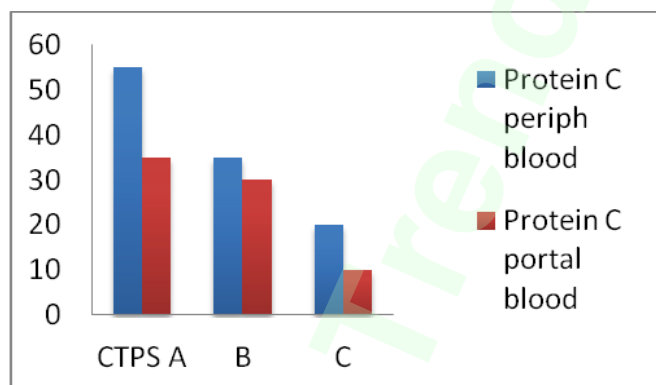


Obr. 2: Fluidokoagulačná rovnováha pri ESLD vychýlená k hemorágii

Proti sebe stoja **prokoagulačné faktory** a **inhibítory koagulácie**, ktorých syntéza je znížená úmerne stupňu pečenného ochorenia (Graf 1,2). Fluidokoagulačná rovnováha cirhotického pacienta je ľahko vychýliteľná aj minimálnym inzultom (napr. akútne krvácanie, podchladenie, infekcia, volumexpánzia, hemodilúcia, AKI, chirurgická intervencia, anestézia) k **hemorágii alebo k trombóze**. Riziko trombofilného stavu je vyjadrené vzostupom prokoagulačnej aktivity faktora VIII, vWF a poklesom inhibítorov koagulácie proteínu C, S, antitrombínu, navyše je výraznejšia v portálnej ako v periférnej cirkulácii (1,2,6,35). Tento stav dopĺňa často **aktivovaná fibrinolýza**, ktorá predčasne lytický naruší koagulum, čím výrazne skracuje jeho životnosť. Prítomnosť nedostatočnej aktivity už aktivovaných koagulačných faktorov - **koagulopatia** (aj pri dostatočnom počte), ich znížený hepatálny klírens, **trombocytopatia**, **trombocytopénia**, **dysfibrinogénia**, **prítomnosť heparin-like substancií** len premiešavajú paletu klinických prejavov hemorágie/trombózy.



Graf 1: Vzostup hladín prokoagulačných faktorov v periférnej a portálnej krvi

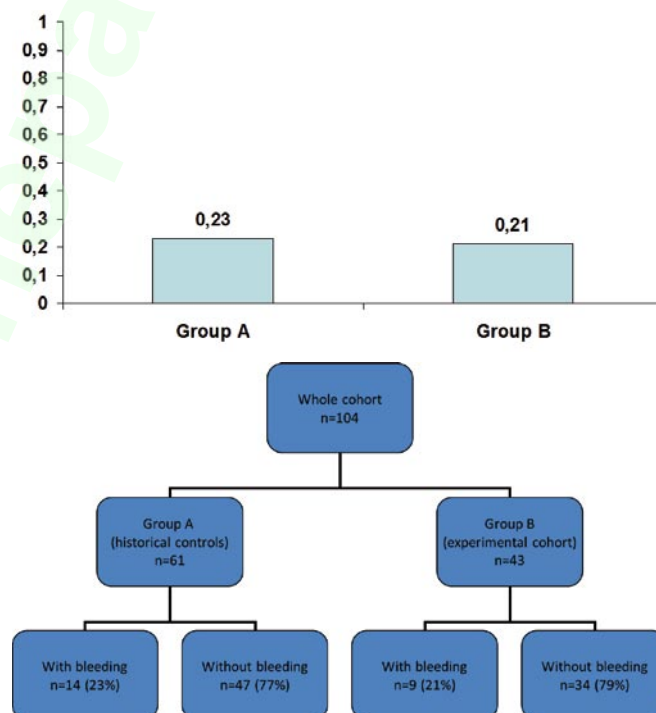


Graf 2: Pokles antikoagulačných faktorov v periférnej a portálnej krvi

Nedávno zverejnená štúdia vychádzajúca z retrospektívnej analýzy súboru 104 pacientov (25) potvrdila, že nie je nevyhnutné realizovať pro-

fylaktickú korekciu deficitov zistených štandardnými vyšetreniami hemostázy. Porovnávali sa 2 skupiny pacientov, kandidátov na LTx, zaradených na WL-TC B.B., ktorí v protokole prípravy na LTx podstupovali výkony prvého a druhého stupňa invazivity. U skupiny pacientov, kde bolo vynechané profylaktické podanie koagulačných faktorov, nebola zvýšená frekvencia PRB v porovnaní so skupinou, v ktorej sa korekcia robila pred výkonom (Graf 3,4). Výskyt krvácania bol navyše zhodný s údajmi v relevantnej literatúre, čo výsledkom dáva vonkajšiu validizáciu (7).

Príprava pacienta s ESLD na operačnú intervenciu (s ohľadom na stupeň invazivity) by mala zohľadňovať cirhotickú fluidokoagulačnú rovnováhu, pričom personalizovaná hemostazeologická liečba by mala byť vyhradená pre rizikovú skupinu pacientov (16,17,32,34).



Graf 3, 4: Výskyt krvácania v súvislosti s operačným výkonom; skupina A bez hemokoagulačnej prípravy, skupina B s prípravou pred operáciou

Personalizovanú hemostazeologickú liečbu tvorí :

- zhodnotenie celkového klinického stavu, štádia ESLD
- identifikácia rizikových pacientov - výskyt krvácania/trombózy (anamnéza)
- vyšetrenie hemostázy (doplnenie konvenčných hemokoagulačných testov u rizikových pacientov o tromboelastometrické vyšetrenie alebo trombín generálny test a stanovenie fibrinolýzy)

- personalizovaný prístup k preventívnej liečbe, zdržanlivosť u nerizikových pacientov
- skorá, agresívna substitučná liečba u rizikových pacientov, ktorá je personalizovaná, riadená tromboelastometricky s ohľadom na stupeň invazivity operačného výkonu

Vyšetrenie konvenčnej hemokoagulácie dopĺňa (nenahrádza) **tromboelastometria (TEM)** (26,29). Zobrazuje vnútornú aj vonkajšiu koagulačnú cestu, s možnosťou použitia konfirmačných testov na detekciu prítomnosti **heparínu, fibrinolytických enzýmov, trombocytopatie, koagulopatie, dysfibrinogenémie**. TEM umožňuje podrobnú detekciu porúch koagulácie z plnej krvi. Hodnotí viskóznou-elastické vlastnosti koagula: **vznik** - čas začiatku zrážania (coagulation time, CT), čas formovania, polymerizácie koagula (clot formation time, CFT); **kvalitu** - amplitúda fibrínovej siete v čase (amplitude firmness at time x A5, A 10, A15, A20), maximálna hrúbka koagula (maximum clot firmness, MCF); **stabilitu** - maximálna lýza (maximum lysis, ML), index fibrinolýzy (lysis index, LI) (23). TEM je komplexné, v čase ľahko opakovateľné vyšetrenie hemokoagulácie, ktorého použitie umožňuje aplikovať personalizovanú terapiu a sledovať efekt liečby (kontrolná TEM). Prvé vyšetrenie TEM je u cirhotikov často v medziach fyziologických hodnôt (equilibrium). Opakovanými vyšetreniami pred a počas podstupovania chirurgickej procedúry umožňuje však odhadnúť veľkosť funkčnej rezervy hemokoagulácie. Vyšetrenie je vhodné používať u rizikových pacientov s ESLD, ktorí podstupujú chirurgické intervencie druhého a tretieho stupňa invazivity. Použitie TEM riadenej hemostázy umožňuje optimalizovať hemostazologickú liečbu a znižovať spotrebu transfúzných derivátov, komplexov koagulačných faktorov a zároveň signifikantne znížiť krvné straty počas intervencie (34).

Koreláciu medzi TEM a konvenčným vyšetrením hemokoagulácie je možné použiť na indikáciu liekov zasahujúcich do hemostázy a transfúzných prípravkov perioperačne (29,31).

- CT vo vnútornej koagulačnej ceste (INTEM) silne koreluje s APTT
- CFT vo vonkajšej koagulačnej ceste (EXTEM) veľmi slabo koreluje s PT
- MCF v EXTEMe, FIBTEMe silne koreluje s hladinou fibrinogénu (stanovenou Claussovou metódou), množstvom trombocytov.

Rozdiely diagnostikovania porúch hemokoagulácie medzi TEM a konvenčným vyšetrením

- TEM je funkčné vyšetrenie hemokoagulácie, vyjadruje jej rezervu
- prvotný výsledok je k dispozícii po 10 minútach, definitívny do 60 minút
- množstvo trombínu potrebného na vytvorenie trombu je pri hodnotení TEM podstatne väčšie (je alternatívou trombín generáčného testu), PT a APTT sa stanovuje v plazme chudobnej na trombocyty, nezachytáva interakcie medzi koagulačnými faktormi a bunkami zapájajúcimi sa do hemostázy čím sa znižuje ich validita
- konvenčné testy nezachytávajú hyperkoagulačný stav (náznakom vyjadrenia je < APTT, > FBG), nevyjadria riziko trombózy

Ak sa nezohľadnia špecifické rozdiely medzi konvenčnými laboratórnymi vyšetreniami koagulácie a TEM, môže to viesť k rozdielnym klinickým interpretáciám a nesprávnym terapeutickým postupom.

Z konvenčných hemokoagulačných parametrov je najčastejšie monitorovaný PT, ktorého predĺženie o 2,5 s je sprevádzané 87% mortalitou, ak pacient s ESLD podstupuje operačný výkon. PT je u pokročilých foriem ESLD úmerné poškodeniu pečene parenchýmu (Ch-P, MELD) (30), ale tento parameter:

- nereprezentuje koaguláciu in vivo (vyšetrenie je bez trombocytov a iných krvných elementov)
- hodnotí len niektoré prokoagulačné faktory a nie účasť antikoagulačných faktorov
- test je veľmi málo citlivý na detekciu znížených hladín jednotlivých koagulačných faktorov

Cieľ práce

- 1) Identifikovať rizikovú skupinu pacientov (anamnéza spontánnej krvácanosti, trombózy) zo súboru pacientov, ktorí podstúpili elektívny chirurgický výkon s vysokým stupňom invazivity - transplantáciu pečene v TC B. Bystrica.
- 2) Posúdiť efektívnosť personalizovanej liečby u skupiny pacientov, kde bola použitá TEM riadená hemostáza analýzou množstva krvných strát počas operácie, spotrebou transfúzií erytrocytov a antifibrinolytík.
- 3) Analyzovať krvácané a trombotické komplikácie po vysoko invazívnom chirurgickom výkone u pacientov s a bez použitia TEM.

Tab. 1: Prehľad chirurgických výkonov podľa stupňa invazivity

Výkony s minimálnym stupňom invazivity	povrchová kožná a orálna mukonazálna chirurgia biopsie revízie rán stomatologická liečba okrem extrakcie
Výkony so stredným stupňom invazivity („minor procedures“)	transluminálne kardiálne, tepenné a žilové intervencie pacemakerová chirurgia punkcie pleury a ascitu chirurgia katarakty artroskopia, endoskopia, laparoskopia orgánové biopsie dentálna extrakcia hernioplastika TACE, TIPS, meranie HVPG,
Výkony s vysokým stupňom invazivity („major procedures“)	otvorená panvová, brušná a hrudná chirurgia chirurgia mozgu veľká ortopedická a traumatologická chirurgia cievna chirurgia resekcia pečene, segmentektómia, lobektómia transplantácia pečene

Súbor pacientov a metodika

Retrospektívna analýza elektronickej databázy pacientov TC BB, ktorí podstúpili transplantáciu pečene od mája 2008 do septembra 2014. Vstupné kritériá: transplantácie pečene pacientov s ESLD. Vylučovacie kritériá: ALF.

Výsledky

- 1) Z celkového počtu 106 transplantovaných pacientov v TC BB (máj 2008 - september 2014) bolo transplantovaných pre ESLD 105 pacientov. T tohto počtu pacientov boli identifikovaní rizikovní pacienti - 46 (43,8%), pričom u 42 (40%) išlo o incidencia spontánneho krvácania v hospitalizáciách ktoré predchádzali realizácii chirurgického výkonu, u 4 (3,8%) pacientov o trombotické komplikácie (najčastejšie trombózu vena portae).
- 2) Celkový počet rizikových pacientov 46 (n=46) bol rozdelený na skupinu A, kde bola realizovaná LTx bez použitia TEM riadenej hemostázy; počet 19 pacientov, 41,30% (17 krvácanie, 2 trombóza) a na skupinu B, u ktorej bola perioperačne použitá TEM riadená hemostazeologická terapia; 27 pacientov, 58,69% (25 krvácanie, 2 trombóza). Priemerné perioperačné krvné straty u skupiny A boli 6,51 l/LTx (medián 5,7), u skupiny B 4,42 l/LTx (medián 3,8). V skupine A priemerný vek

pacientov bol 49,7 v skupine B 56,12 rokov v čase realizácie LTx. V skupine A priemerný MELD bol 15,62 a v skupine B 18,23. Priemerný čas transplantácie: skupina A 412 minút, skupina B 328 minút. Množstvo podaných alogénnych transfúzií erytrocytárnych más a použité antifibrinolytickej terapie v jednotlivých prípadoch (diagnostikovaná pomocou euglobulínovej lýzy a TEM) vyjadruje krvácanosť pacienta počas operácie. V skupine A priemerný počet transfúzií erytrocytov bol 5,46 TU/LTx oproti skupine B 3,65 TU/LTx. V skupine A bola použitá perioperačne cieleňá, kontinuálna antifibrinolytická terapia v 42,1% (8/19), v skupine B v 33,3% (9/27).

- 3) Priemerné pooperačné krvné straty hodnotené do 48 hodín od ukončenia realizácie LTx boli v skupine A 3,24 l/pacient, v skupine B 2,03 l/pacient. Potreba revízie dutiny brušnej v tomto období (do 48 hodín po LTx) pre krvácanie, bez nálezu chirurgického zdroja, bola v skupine A v 10,52% (2/19), v skupine B v 3,70% (1/27). Revízia pre trombotické komplikácie (vždy išlo o trombózu artéria hepatica) v skupine A v 5,26% (1/19), v skupine B v 3,70% (1/27).

Záver

1), 2) Aplikácia TEM riadenej hemostazeologickej terapie u rizikových pacientov (krvácenie, trombóza - 58,69%), podstupujúcich pre ESLD elektívnu transplantáciu pečene, znižuje peroperačné krvné straty, množstvo podávaných transfúzií erytrocytov, ako aj frekvenciu použitia antifibrinolytickej terapie. Umožňuje skrátenie operačného času zabezpečením kvalitnejšej hemostázy, menšieho krvácania a prehľadnejšieho operačného poľa pre chirurga. Pacienti v skupine, kde bola aplikovaná TEM riadená terapia, mali vyšší priemerný vek aj MELD skóre.

3) Peroperačné použitie TEM riadenej terapie umožňuje znížiť krvné straty aj v pooperačnom období a znížiť tak potrebu revízie dutiny brušnej v pooperačnom období pre poruchu hemokoagulácie. Menej časté použitie antifibrinolytickej terapie v skupine B znižuje pravdepodobnosť trombotických komplikácií.

Personalizovaná TEM riadená hemoterapia u rizikových pacientov v terminálnom štádiu cirkózy pečene, podstupujúcich veľký chirurgický výkon, sa ukazuje ako efektívny a racionálny nástroj na zníženie perioperačnej morbidít.

Literatúra

1. Amitrano L, Guardascione MA, Brancaccio V, et al. Risk factors and clinical presentation of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *J Hepatology* 2004;40(5):736-41.
2. Amitrano L, Guardascione MA. Management of portal vein thrombosis in cirrhotic patients. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2009;1(3):e2009014.
3. Aranha GV, Sontag SJ, Greenlee HB. Cholecystectomy in cirrhotic patients: a formidable operation. *Am J Surg* 1982;143(1):55-60.
4. Bruix J, Sherman M. Management of Hepatocellular Carcinoma: An Update. Alexandria, VA: American Association for the Study of Liver Diseases. <http://www.aasld.org/practiceguidelines> 2011.
5. Caldwell SH. Management of Coagulopathy in Liver Disease. *Gastroenterol Hepatol* 2014;10(5):330-332.
6. Fimognari FL, Violi F. Portal vein thrombosis in liver cirrhosis. *Intern Emerg Med* 2008;3(3):213-218.
7. Giannini EG, et al. Incidence of bleeding following invasive procedures in patients with thrombocytopenia and advanced liver disease. *Clin Gastroenterol and Hepatol* 2010;8(10):899-902.
8. Charvát J. Diagnostika a léčba hematologických poruch u selhání jater. *Prakt Lék* 2001;81:624-626.
9. Child C, Turcotte J. The liver and portal hypertension. In: Child CI, ed. *Surgery and Portal Hypertension*. Philadelphia, USA: W. B. Saunders 1964: 50-8.
10. Kaul V, Munoz SJ. Coagulopathy of liver disease. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2000;3:433-438.
11. Kujovich JL. Hemostatic defects in end stage liver disease. *Crit Care Clin* 2005;21:563-587.
12. Lisman T, et al. Hemostasis and thrombosis in patients with liver disease: the ups and downs. *J Hepatol* 2010;53(2):362-371.
13. Louvet A, Naveau S, Abdelnour M, et al. The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. *Hepatology* 2007;5(6):1348-54.
14. Llovet JM, DiBisceglie AM, Bruix J, et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(10):698-711.
15. Mannucci PM. Abnormal hemostasis tests and bleeding in chronic liver disease: are they related? *No J Thromb Haemost* 2006;4:721-723.
16. Matsushita T, Saito H. Abnormal hemostasis tests and bleeding in chronic liver disease: are they related? No but they need a careful look. *J Thromb Haemost* 2006;4:2066-2067.
17. Mehta AB. Management of coagulopathy in patients with liver disease undergoing surgical intervention. *Indian J Gastroenterol* 2006;25:19-21.
18. Northup PG, Caldwell SH. Coagulation in liver disease: a guide for the clinician. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11(9):1064-1074.
19. Northup PG, McMahon MM, Ruhl AP, et al. Coagulopathy does not fully protect hospitalized cirrhosis patients from peripheral venous thromboembolism. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1524-1528.
20. Pugh R, Murray-lyon I, Dawson J. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973;60:646-9.
21. Reverter JC. Abnormal hemostasis tests and bleeding in chronic liver disease: they are related? Yes. *J Thromb Haemost* 2006;4:717-720.
22. Sallah M, Bobzien W. Bleeding problem in patients with liver disease. *Postgrad Med* 1999;106:187-195.
23. Salooja N, Pery DJ. Thrombelastography. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2001;12:237.
24. Schepke M, Roth F, Fimmers R, et al. Comparison of MELD, Child-Pugh, and Emory model for the prediction of survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunting. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1167-74.
25. Skladaný L, Šváč J, Molčan P. Procedure-related bleeding in liver transplant candidates with and without preemptive haematological therapy based

- on classical haemocoagulation tests. 8th ELITA, LiCAGE symposium, 2014;8:96.
26. Tchachil J. Relevance of clotting tests in liver disease. *Postgrad Med J* 2008;84:177-181.
 27. Tripodi A, Mannucci PM. The Coagulopathy of Chronic Liver Disease. *N Engl J Med* 2011;365:147-56.
 28. Tripodi A, Primignani M, Mannucci PM. Abnormalities of hemostasis and bleeding in chronic liver disease: the paradigm is challenged. *Intern Emerg Med* 2010;5(1):7-12.
 29. Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, et al. The coagulopathy of cirrhosis assessed by thromboelastometry and its correlation with conventional coagulation parameters. *Thromb Res* 2009;124(1):132-136.
 30. Tripodi A, Caldwell SH, Hoffman M, et al. Review article: the prothrombin time test as a measure of bleeding risk and prognosis in liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:141-148.
 31. Tripodi A, Salermo F, Chantarangkul V, et al. Evidence of normal thrombin generation in cirrhosis despite abnormal conventional coagulation tests. *Hepatology* 2005;41:553-558.
 32. Trotter JF. Coagulation abnormalities in patients who have liver disease. *Clin Liver Dis* 2006;10:665-678.
 33. Tuech JJ, Pessaux P, Regenet N, et al. Laparoscopic cholecystectomy in cirrhotic patients. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2002;12(4):227-231.
 34. Uhliar M, Skladaný L. Influence of thromboelastometry controlled prescription over function of liver allograft after liver transplantation in early post-operative period. 8th ELITA, LiCAGE symposium, 2014;8:97.
 35. Violi F, et al. Patients with liver cirrhosis suffer from primary haemostatic defects? Fact or fiction? *J Hepatol* 2011;55(6):1415-1427.
 36. Zimmon D S, Kessler RE. The portal pressure-blood volume relationship in cirrhosis. *Gut* 1974;15:99-101.
 37. Ziser A, Plevak DJ, Weisner RH, et al. Morbidity and mortality in cirrhotic patients undergoing anesthesia and surgery. *Anesthesiology* 1999;90(1):42-53.

ALBUMÍN, VIAC AKO PLAZMATICKÝ EXPANDER. INDIKÁCIE ALBUMÍNU U PACIENTOV S KOMPLIKÁCIAMI CIRHÓZY PEČENE

Marek Rác¹, Ľubomír Skladaný², Peter Jarčuška³

¹Interná klinika, Fakultná nemocnica Nitra

²HEGITO - Hepatologické, gastroenterologické a transplantačné oddelenie II. internej kliniky SZU, FNsP F.D. Roosevelta, Banská Bystrica

³I. interná klinika UPJŠ LF a UN LP Košice

Súhrn

Albumín - prirodzený koloid s molekulárnou hmotnosťou cca 67 kDa - je najhojnejším proteínom plazmy. Tvorí sa výlučne v pečeni a fyziologicky predstavuje približne 50% voľných proteínov v extracelulárnom priestore. Tradične sa použitie albumínu spája s jeho onkotickými vlastnosťami. Prvou indikáciou bola potreba objemovej expanzie. Za posledných asi desať rokov sa tradičný pohľad na albumín radikálne zmenil na základe explozívneho množstva nových vedomostí o jeho biológii. Dnes sú známe jeho multifunkčné vlastnosti. Siahajú od spomenutého zabezpečenia onkotického tlaku, transportu molekúl, cez reguláciu imunity, protizápalový efekt, stabilizáciu endotelu, až po jeho kľúčovú úlohu v intracelulárnom kompartmente pri regulácii množstva patofyziologických procesov. Jeho pleiotropné biologické vlastnosti dnes vo svetle medicíny založenej na dôkazoch účinne využívame pri komplikáciách cirhózy. Má nezastupiteľné miesto v liečbe spontánnej bakteriovej peritonitídy, hepatorenálneho syndrómu, pri prevencii vzniku cirkulačnej dysfunkcie po veľkoobjemovej paracentéze. Jeho efekt v spomenutých indikáciách sa nedá vysvetliť len objemovou expanziou, ale komplexným spektrom jeho biologických vlastností.

Pri ochoreniach pečene dochádza nielen k poklesu koncentrácie albumínu. Štrukturálne zmeny negatívne ovplyvňujú funkciu a biologickú aktivitu dostupného albumínu. Pri poškodení pečene je pokles funkcie albumínu oveľa výraznejší ako pokles jeho koncentrácie. Podstatnou mierou sa zvyšuje podiel frakcie ireverzibilne oxidovaného albumínu, označovaného ako non-merkaptalbumín 2 (HNA2). Ide o frakciu nenávratne poškodeného albumínu so stratou biologickej funkcie. Kvantifikáciou HNA2 v plazme pacientov s pokročilou cirhózou sa dá predvídať mortalita.

Aktuálne sa vo svetle nových vedomostí ponúka možnosť využiť albumín s jeho frakciami ako perspektívny biomarker. Isto sa čoskoro dočkáme nových indikácií použitia albumínu, pri ktorom nebude cieľom jednoduché dosiahnutie stanovenej plazmatickej koncentrácie, ale dosiahnutie jasne definovanej "efektívnej koncentrácie".

Kľúčové slová

Albumín - cirhóza pečene - cirkulačná dysfunkcia - spontánna bakteriová peritonitída - hepatorenálny syndróm - veľkoobjemová paracentéza - ascites - merkaptalbumín - efektívna koncentrácia albumínu

ALBUMIN, MORE THAN PLASMA EXPANDER. INDICATIONS FOR ALBUMIN IN PATIENTS WITH COMPLICATIONS OF LIVER CIRRHOSIS

Marek Rác¹, Ľubomír Skladaný², Peter Jarčuška³

¹Dept of Internal Medicine, University Hospital Nitra

²HEGITO – Div. Hepatology, gastroenterology and liver transplant, Dept of Internal medicine II, Slovak Medical University; F.D. Roosevelt Univ. Hospital, Banská Bystrica

³1st Dept of Internal Medicine, Faculty of Medicine, P. J. Šafárik University; L. Pasteur University Hospital, Košice

Abstract

Albumin - natural colloid with molecular weight about 67 kDa - is the main plasmatic protein. It is produced exclusively in the liver and in physiological situation it represents around 50% of free proteins in the extracellular space. Usually the use of albumin is connected to its osmotic characteristics. The first indication is need for volume expansion. In the last ten years the traditional view on

albumin has radically changed due to the explosion of new information on its biology. Nowadays, its multifunctional features are well known. They are covering from already mentioned maintenance of oncotic pressure, molecular transport, through regulation of immunity, anti-inflammatory effect, endothelial stabilisation, up to its key role in intracellular compartment in the regulation of many pathophysiological activities. Its pleiotropic biological features are in the light of the evidence based medicine routinely used in the therapy of cirrhosis complications. It has unsubstitutable place in the therapy of spontaneous bacterial peritonitis, hepatorenal syndrome, in the prevention of circulatory insufficiency after large-volume paracentesis. Its effect in mentioned indications cannot be explained just by volume expansion, but also by its complex spectrum of biological features.

In liver diseases there is not only albumin level decrease. Structural changes influence negatively function and biological activity of available albumin. In liver damage the decrease of albumin functions is even more expressed then the decrease in its concentration. The fraction of irreversibly oxidated albumin, which is called non-merkaptalbumin 2 (HNA2), is growing by substantial extent. It is the fraction of irreversibly damaged albumin with the loss of its biological functions. By the quantification of HNA2 plasmatic level mortality could be predicted.

Recently, in the light of new knowledge, there is possibility to use albumin and its fractions as perspective biomarkers. We can certainly expect new indications of albumin use, where the goal will not be the simple reaching of set plasmatic concentration, but the clearly defined „effective concentration“.

Key words

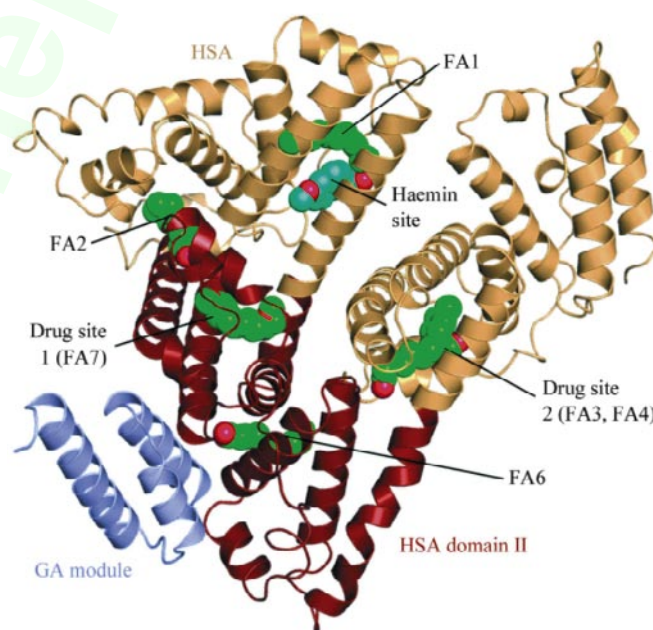
Albumin - liver cirrhosis - circulatory insufficiency - spontaneous bacterial peritonitis - hepatorenal syndrome - high volume paracentesis - ascites - merkaptalbumin - effective albumin concentration

Úvod – fyziologické vlastnosti a funkcia albumínu

Albumín ako liek uzrel svetlo sveta počas druhej svetovej vojny. Vtedy sa jeho použitie obmedzovalo na objemovú expanziu plazmy pri krvných stratách. Množstvo jeho indikácií odvtedy narastá, nakoľko sa jedná o podstatnú molekulu plazmy s množstvom fyziologických funkcií. Cieľom tejto prehľadovej práce je poukázať na nezastupiteľné miesto albumínu pri špecifických indikáciách u pacientov s pečeňovou cirhózou.

Albumín predstavuje prirodzený koloid s molekulárnou hmotnosťou cca 69 kDa. Je najväčším plazmatickým proteínovým systémom a tvorí asi 50% voľných proteínov v extracelulárnom priestore zdravého človeka. Je zodpovedný za 80% plazmatického onkotického tlaku. Albumín je oveľa viac ako expander plazmy, ktorého úlohou je udržiavať plazmatický onkotický tlak. Má množstvo ďalších, nie menej dôležitých fyziologických funkcií:

- viaže a transportuje množstvo endogénnych a exogénnych substancií. Jedná sa prevažne o vo vode rozpustné molekuly, kovy, mastné kyseliny, bilirubín a hormóny. Zohráva podstatnú úlohu pri transporte liekov;
- predstavuje kvantitatívne najväčší a najdôležitejší cirkulujúci antioxidačný-scavengerový systém;
- známe sú aj jeho protizápalové vlastnosti (1,2).



Dôležitosť fyziologických funkcií albumínu sa zvýrazní u pacientov v kritickom stave, kedy sa hypoalbuminémia jednoznačne spája so zhoršenou prognózou pacienta (3). Nielen nedostatočná koncentrácia albumínu, ale hlavne štrukturálne zmenený a nie plne funkčný albumín s pokročilou chorobou pečene predstavuje závažnú patológiu, ktorá si vyžaduje náležitú korekciu. Závažnosť situácie podtrhuje fakt, že biologický polčas albumínu u zdravého jedinca predstavuje 19 dní. Pri sepe, spontánnej baktériovej peritonitíde či iných kritických stavoch sa znižuje na 9 dní.

Dôležitosť a opodstatnenosť podania albumínu u **kriticky chorých** pacientov bola dokázaná vo viacerých indikáciách. Údaje získané v klinických štúdiách spĺňajú prísne kritériá medicíny založenej na dôkazoch. Realizované kontrolované klinické štúdie u akútne chorých a septických pacientov ukázali, že podanie albumínu môže významne znížiť incidenciu komplikácií. Hlavným problémom podania albumínu nielen v našich podmienkach zostáva jeho vysoká cena (4). Metaanalýza randomizovaných, kontrolovaných klinických štúdií ukazuje, že *albumín redukuje mortalitu pri podaní z indikácie tekutinovej resuscitácie u pacientov so sepsou*. Vyzdvihuje superioritu albumínu oproti kryštaloidom (5). Pri rozvinutej sepe sa popri hlavnej úlohe expanzie plazmy a udržiavaní koloidne osmotického tlaku uplatňujú ďalšie pozitívne efekty podania albumínu, nakoľko albumín predstavuje biologicky aktívnu molekulu. Nie menej významnou sa zdá byť funkcia transportéra biologicky aktívnych molekúl, transportného média pre liečivá, jeho pozitívny vplyv na permeabilitu kapilár, inhibíciu agregácie trombocytov a v neposlednom rade jeho antioxidantný efekt na voľné kyslíkové radikály a protizápalový efekt.

Pre svoj veľký význam z pohľadu hepatológie sa albumín stal veličinou, ktorá je zahrnutá v skórovacích systémoch, ktoré odrážajú prognózu pacientov s cirhózou pečene. Pri Child-Pugh skóre je plazmatická koncentrácia albumínu prvou otázkou, na ktorú musíme odpovedať.

Efektívna koncentrácia albumínu alebo poškodený albumín pri dysfunkcii pečene

Pečeň je výhradným producentom albumínu. Preto býva jeho celkové množstvo pri dysfunkcii pečene významne znížené. Stupeň hypoalbuminémie koreluje so stupňom poruchy funkcie pečene. Pri ochoreniach pečene sa v cirkulácii vyskytuje štrukturálne zmenený albumín. Realizované experimentálne štúdie ukazujú, že pri zlyhávaní pečene dochádza aj k morfológickému poškodeniu, kedy sa významne mení štruktúra molekuly albumínu. Táto zmena štruktúry má za následok poruchu funkcie albumínu. Pri zlyhávaní pečene dochádza súčasne k poklesu množstva albumínu a k poruche funkcie ešte prítomného cirkulujúceho albumínu. Na princípe využívania fyziologických vlastností albumínu bola založená a dnes funguje albumínová dialýza, ktorú využíva komerčne dostupný detoxifikačný systém MARS.

V súčasnosti sú dostupné údaje, ktoré poskytujú detailný obraz o kvalitatívnom a kvantitatívnom poškodení funkčnej kapacity albumínu u pacientov s ochorením pečene. Tieto údaje v skorej budúcnosti môžu poskytnúť informácie o závažnosti hepatálnej dysfunkcie a o prognóze pacientov s pečenným ochorením. Elektrónová paramagnetická rezonančná spektroskopia (EPR) sa využíva na analýzu väzbovej kapacity, ktorá predstavuje jednu z hlavných funkčných vlastností albumínu. Ischémiou modifikovaný albumín predstavuje test chelatačnej schopnosti voči kobaltu. Funkčnosť albumínu pri meraní metódou EPR je vyjadrením viacerých veličín. Ide o meranie kapacity väzbových miest albumínu a sily väzby mastných kyselín, transportnej kapacity a detoxikačnej kapacity. Detoxikačná kapacita sa meria vychytávaním a silou väzby toxických substancií.

Transportná efektivita. Transportná kapacita a efektivita albumínu klesá s poškodením funkcie pečene. U pacientov s cirhózou pečene sú hodnoty transportnej efektivity významne (signifikantne) nižšie v porovnaní so zdravými kontrolami. K ďalšiemu zníženiu dochádza pri nasadajúcom akútnom zhoršení funkcie pečene pri ACLF. U pacientov s akútne zhoršeným chronickým zlyhávaním pečene (ACLF) dosahuje nameraná transportná efektivita len cca 10% normálnej funkčnej schopnosti albumínu v porovnaní so zdravou populáciou. Pacienti, ktorí zomreli počas realizovaných klinických skúšaní, mali hodnoty nameranej transportnej efektivity albumínu významne nižšie v porovnaní s tými, ktorí prežili.

Detoxifikačná efektivita. Detoxifikačná schopnosť albumínu je vyjadrená schopnosťou vychytávať a viazať toxíny. Meraniami sa zistilo, že zdraví jedinci majú významne lepšiu detoxifikačnú kapacitu v porovnaní s pacientmi so stabilizovanou cirhózou pečene. Albumín pacientov s rozvinutou cirhózou pečene vykazuje signifikantne nižšiu väzbovú kapacitu pre mastné kyseliny v porovnaní so zdravými kontrolami. Detoxifikačná efektivita sa ďalej a progresívne znižuje pri akútnej dekompenzácií cirhózy a najnižšie hodnoty dosahuje pri pacientoch s ACLF. Detoxifikačná kapacita bola signifikantne nižšia u pacientov, ktorí zomreli v porovnaní s tými, ktorí prežili. Detoxifikačná aktivita úzko korelovala s transportnou efektivitou.

Ischémiou modifikovaný albumín (IMA). Hodnota IMAR vyjadruje pomer IMA k celkovému albumínu (IMA/albumin). IMAR sa zvyšuje nepriamo úmerne s poklesom funkcie pečene. Najvyššie hodnoty dosahuje u pacientov s ACLF. Vysoká hodnota koreluje aj s MELD skóre. Hodnoty IMAR boli signifikantne vyššie u zomrelých pacientov.

Najnovšie štúdie ukazujú, že pri ochoreniach pečene sa znižuje koncentrácia albumínu, ale aj jeho funkčnosť. Táto skutočnosť viedla k zavedeniu konceptu efektívnej koncentrácie albumínu, ktorý zohľadňuje oba aspekty. Pri ochoreniach pečene býva funkčnosť albumínu postihnutá oveľa výraznejšie ako jeho koncentrácia a absolútne množstvo (6). Výstupom z experimentálnych a klinických štúdií sú dáta, ktoré preukázali poruchu funkčnosti albumínu u pacientov s cirhózou. Uvedená funkčnosť albumínu vyjadrená efektívnou koncentráciou albumínu ďalej významne klesá pri prehlbení dysfunkcie pečene pri ACLF.

Platné indikácie podania albumínu pri komplikáciách cirhózy pečene

Benefit z podania albumínu u pacientov s cirhózou v špecifických situáciách je dnes jasne preukázaný. Parenterálne podanie albumínu dokázateľne redukuje mortalitu pacientov so spontánnou baktériovou peritonitídou. Albumín podaný v tejto indikácii robí prevenciu prehlbenia cirkulačnej dysfunkcie a znižuje riziko rozvoja hepatorenálneho syndrómu. Jeho podanie slúži na prevenciu rozvoja cirkulačnej dysfunkcie indukovanej veľkoobjemovou paracentézou.

V kombinácii s vazokonstriktorom terlipresínom je albumín základným a nevyhnutným predpokladom k úspešnému zvládnutiu hepatorenálneho syndrómu. V uvedených hepatologických indikáciách je cítiť historicky zaužívané vnímanie albumínu. V obdobiach vzniku a etablovania týchto indikácií sa vychádzalo z vlastností plazmatického expanderu. Táto vlastnosť kauzálna a dokázateľne ovplyvňuje hemodynamické zmeny, ktoré vystihuje pojem označený ako cirkulačná dysfunkcia. Na strane druhej sa dnes do popredia dostávajú ďalšie významné funkčné schopnosti albumínu, hlavne jeho schopnosť pozitívne a systémovo ovplyvniť zápalové procesy. Infekcie a endotoxémia, nielen spontánna baktériová peritonitída, predstavujú pre pacienta s cirhózou pečene smrteľné nebezpečenstvo. Infekčné

komplikácie predstavujú spúšťač celkovej systémovej zápalovej odpovede a endotoxémie. Infekcia býva štartérom prehlbenia cirkulačnej dysfunkcie s poruchou perfúzie orgánov, hlavne obličiek. Následne dochádza zapojením kontraregulačných mechanizmov k zvýšeniu aktivity vazokonstričných systémov. Toto má za následok ďalšie zhoršenie perfúzie orgánov a ich poškodenie. Prototypom takehoto poškodenia je vznik a rozvoj hepatorenálneho syndrómu (HRS). Nie zriedka sa na základe uvedených patofyziologických zmien manifestuje poškodenie ďalších orgánov. Môže dôjsť k rozvoju hepatálnej encefalopatie, prehlbeniu zlyhávania pečene alebo vzniku adrenálnej insuficiencie.

1. Prevencia vzniku cirkulačnej dysfunkcie a hepatorenálneho syndrómu 1. typu pri SBP.

SBP je komplikácia s vysokou prevalenciou. U pacientov s cirhózou pečene a ascitom sa vyskytuje v 10-30% prípadov. Podieľa sa na nemocničnej mortalite pacientov s cirhózou pečene cca 20 percentami. SBP predstavuje najčastejší precipitujúci faktor hepatorenálneho syndrómu 1. typu. Ten zároveň predstavuje najvážnejšiu komplikáciu s vysokou mortalitou, ktorá je u pacientov s prítomnou SBP asi 30-percentná. U pacientov s cirhózou pečene a spontánnou baktériovou peritonitídou dochádza k zhoršeniu preexistujúcej cirkulačnej dysfunkcie. Pri jej rozvoji hrá kľúčovú úlohu bakteriálna translokácia. Najväčším podielom sa na rozvoji cirkulačnej dysfunkcie zúčastňuje artériová vazodilatácia a pokles srdcového výdaja. Následkom prehlbenia cirkulačnej dysfunkcie spojennej s hypoperfúziou obličiek sa zvyšuje riziko rozvoja hepatorenálneho syndrómu. Podanie albumínu pri spontánnej baktériovej peritonitíde pozitívne ovplyvňuje hemodynamiku a zlepšuje cirkulačnú funkciu, čím významne redukuje incidenciu a riziko rozvoja hepatorenálneho syndrómu. Zároveň redukuje nemocničnú mortalitu a významne zvyšuje pravdepodobnosť prežitia 3 mesiacov. Podanie albumínu preukázalo v tejto indikácii jasnú superioritu nad podaním ostatných expanderov plazmy. Albumín zlepšuje cirkulačnú dysfunkciu v zmysle ovplyvnenia artériového, pľúcneho a kapilárneho tlaku. Dôkazom je zvýšenie hodnôt ANP (atrial natriuretic peptide). Toto zvýšenie bolo zaznamenané len po podaní albumínu, nie pri podaní iných expanderov plazmatického objemu. Po po-

daní albumínu dochádza k signifikantnému poklesu plazmatickej renínovej aktivity, ktorý je obrazom zlepšenia cirkulačnej funkcie. Albumín indukuje efektívnu a pretrvávajúcu expanziu centrálného objemu krvi a svojím biologickým efektom ovplyvňuje zápalovú aktivitu (7). Pridanie albumínu k antibiotiku cefotaximu znížilo incidencia HRS 1. typu z 30% na 10%. Jeho pridanie malo významný efekt na redukciu mortality z 29% na 10% (8). Hepatorenálny syndróm sa vyskytne asi u jednej tretiny pacientov so spontánnou bakteriou peritonitídou liečených antibiotikom. Spája sa so zlou prognózou pacienta. Podanie albumínu (1,5 g/kg v deň diagnózy, následne 1,0 g/kg na tretí deň) dokáže redukovať vznik HRS a zlepšiť prežívanie. Iné infekcie ako SBP predstavujú viac ako tretinu dôvodov hospitalizácie u cirhotických pacientov. Podanie albumínu predstavuje perspektívnu indikáciu aj pri týchto ostatných infekciách, pretože sa dokázal pozitívny vplyv jeho podania na prežívanie hospitalizovaných pacientov.

2. Diagnostika a liečba hepatorenálneho syndrómu. Hepatorenálny syndróm 1. typu je rýchlo progredujúca, no potenciálne reverzibilná forma zlyhávania obličiek vyskytujúca sa u pacientov s cirhózou pečene a ascitom. Je asociovaný s vysokou mortalitou. Hlavným patofyziologickým podkladom je progresívna systémová vazodilatácia, prevažne v splachnicom riečisku. Cirkulačná dysfunkcia vedie k vazodilatácii a následne k poklesu efektívneho prietoku krvi obličkou. To vedie k aktivácii sodík retinujúcich regulačných mechanizmov a významnej intrarenálnej artériovej vazokonstrikcii, čo má za následok zlyhávanie obličiek bez predchádzajúcej prítomnosti obličkového ochorenia (9).

Liečba HRS terlipresínom a albumínom predstavuje najväčší prelom a objav v liečbe stavov komplikujúcich cirhózu. Avšak liečba terlipresínom a albumínom je účinná len u polovice pacientov s HRS 1. typu. Spomenutá kombinovaná liečba by sa mala začať čo najrýchlejšie, to znamená bezprostredne po stanovení diagnózy HRS 1. typu. Je známe, že odpovedači na liečbu vazokonstriktorom terlipresínom reagujú zvýšením artériového tlaku a zlepšením renálnych funkcií. Štúdie ukázali, že dobrá odpoveď na liečbu terlipresínom a albumínom je spojená s poklesom aktivity renín-angiotenzínového systému a supresiou

sympatiku. V štúdiách používaný MAP (mean arterial pressure) je považovaný za dobrý náhradný marker hyperdynamickej cirkulácie. Ak terlipresín konzistentne zvýši MAP a to následne vyústi do zlepšenia obličkových funkcií, je to nepriamy dôkaz pozitívneho ovplyvnenia cirkulačnej dysfunkcie a zlepšenia hyperdynamickej cirkulácie. Progresívne zvyšovanie MAP je príznačné pre pacientov, u ktorých došlo k terapeutickému odpovedi (10). V manažmente hepatorenálneho syndrómu 1. typu je dnes na základe odporúčaní indikované podanie terlipresínu (1mg/4-6 hodín ako intravenózný bolus, maximálne v dávke 2mg/4 hodiny) v kombinácii s albumínom (prvý deň 1g/kg, nasledujúce dni 20-40g denne). Terlipresín s albumínom je v 60-70% účinný aj u pacientov s hepatorenálnym syndrómom 2. typu, avšak pretrvávajú nedostatok klinických údajov pre klinickú prax.

3. Veľkoobjemová paracentéza (LVP) - prevencia vzniku cirkulačnej dysfunkcie pri veľkoobjemovej punkcii ascitu. Odstránenie resp. vypustenie veľkého množstva ascitu je spojené s rozvojom cirkulačnej dysfunkcie, ktorá je charakterizovaná poklesom efektívneho cirkulujúceho objemu. Označuje sa ako PPCD – paracentézou indukovaná cirkulačná dysfunkcia. Táto situácia je na jednej strane spojená s rýchlou reakumuláciou ascitickej tekutiny, na strane druhej asi u 20% pacientov na podklade prehĺbenia cirkulačnej dysfunkcie dochádza k rozvoju hepatorenálneho syndrómu. Súčasne dochádza k retencii vody, čo má za následok dilačnú hyponatriémiu. Zhoršuje sa portálna hypertenzia. Rozvinutá cirkulačná dysfunkcia predstavuje faktor, ktorý sa spája so skrátením prežívania. LVP (veľkoobjemová paracentéza) je metódou voľby pri ascite 3. stupňa. V kombinácii s infúziou albumínu je efektívnejšia ako liečba diuretikami a skracaje dĺžku hospitalizácie. Predstavuje bezpečnejšiu modalitu liečby ako diuretiká. Nežiaduce udalosti a účinky diuretickej liečby v zmysle hyponatriémie, zhoršenia obličkových funkcií, hepatálnej encefalopatie sa vyskytujú častejšie v porovnaní s LVP. Najefektívnejšiu možnosť prevencie cirkulačnej dysfunkcie po LVP predstavuje podanie albumínu. Albumín je v tejto indikácii účinnejšou modalitou ako iné expandery plazmy. Ak sa odstráni menej ako 5 litrov ascitu, dextran a polygeline majú približne rovnakú efektivitu ako albumín. Ak

však dôjde k odstráneniu množstva ascitickej tekutiny väčšieho ako 5 litrov, podanie albumín predstavuje jednoznačnú a superiornú indikáciu. Pripomíname, že LPV predstavuje prvú líniu liečby pacientov s veľkým ascitom. LVP by sa mala uskutočniť v jednom sedení. Podané množstvo albumínu za účelom prevencie cirkulačnej dysfunkcie je 8g/l odstránenej ascitickej tekutiny. Podanie iných expanzerov plazmy v danej indikácii sa neodporúča, nakoľko je dnes jasne dokázaná superiorita albumínu v indikácii prevencie cirkulačnej dysfunkcie po veľkoobjemovej paracentéze. Po realizácii veľkoobjemovej paracentézy by mal pacient dostať minimálnu dávku diuretík účinnú v rámci zabránenia reakumulácie ascitu (11,12).

Nádejné indikácie podávania albumínu v hepatológii

Dlhodobé podávanie albumínu v rámci prevencie vzniku komplikácií cirhózy pečene. Rekurentný ascites predstavuje závažný problém pre zdravotnícky systém, nakoľko hospitalizácie pacientov s ascitom tvoria pomerne značné penzum z celkového počtu hospitalizácií na interných oddeleniach. Ascites predstavuje jednu z najčastejších komplikácií cirhózy pečene. Vyskytne sa u viac ako polovice pacientov do 10 rokov od vzniku cirhózy. Vzniknutý ascites významne zhoršuje stav pacienta a predstavuje závažný negatívny prognostický prediktor. Zvyčajne býva predzvesťou závažnejších komplikácií ako sú spontánna baktériová peritonitída a HRS. V Taliansku je v klinickej praxi široko rozšírené podávanie albumínu u pacientov s cirhózou a ascitom. Na základe tohto zvykového podávania boli dizajnované viaceré randomizované klinické štúdie. Je všeobecne známe, že podanie albumínu zmierňuje subjektívne ťažkosti pacientov s ascitom. Údaje z klinickej štúdie, v rámci ktorej pacienti s cirhózou a ascitom dostávali 25 gramov albumínu týždenne počas prvého roka, následne 25 gramov každé 2 týždne, jasne preukázali významné zvýšenie prežívania. Takéto pravidelné podávanie albumínu viedlo k redukcii rekurencií ascitu. Podarilo sa preukázať, že podanie albumínu v tejto indikácii vedie k skráteniu doby hospitalizácie a vedie k redukcii počtu rehospitalizácií. Hlavným zistením je fakt, že dlhodobé podávanie albumínu pacientom s cirhózou pečene po pr-

vej ascitickej epizóde môže viesť k zlepšeniu prežívania a zníženiu rizika rekurencie ascitu (13). Preto sa dá predpokladať aj napriek vysokej cene albumínu istá miera nákladovej efektivity a jeho podanie treba v tejto indikácii minimálne zvážiť.

Podanie albumínu v rámci prevencie hepatorenálneho zlyhávania pri infekcii inej ako SBP. Infekcie predstavujú častú komplikáciu cirhózy pečene. Až približne tretina pacientov hospitalizovaných pre cirhózu pečene má počas hospitalizácie dokázanú klinicky významnú infekciu. Vysoká mortalita je hlavne pri nozokomiálnych infekciách. Časté u pacientov s cirhózou bývajú uroinfekcie, respiračné infekcie vrátane pneumónií, infekcie kože a podkožia. Podobne ako spontánna baktériová peritonitída môžu rovnakým patogenetickým mechanizmom viesť k vzniku hepatorenálneho syndrómu u pacientov s cirhózou a ascitom. Ako bolo uvedené vyššie, stupeň dysfunkcie albumínu koreluje s rizikom smrti pacienta. Na základe prác viacerých autorov máme dnes dostupné údaje o pozitívnom efekte podania albumínu na prežívanie pacientov.

Zhrnutie

Albumín - prirodzený koloid s molekulárnou hmotnosťou cca 67 kDa je najhojnejším proteínom plazmy. Tvorí sa výlučne v pečeni a fyziologicky predstavuje cca 50% voľných proteínov v extracelulárnom priestore. Tradične sa použitie albumínu spája s jeho onkotickými vlastnosťami. Prvou indikáciou bola potreba objemovej expanzie. Za posledných cca desať rokov sa však tradičný pohľad na albumín radikálne zmenil na základe explozívneho množstva nových vedomostí o jeho biológii. Dnes sú známe jeho multifunkčné vlastnosti. Siahajú od spomenutého zabezpečenia onkotického tlaku, transportu molekúl, cez reguláciu imunity, protizápalový efekt, stabilizáciu endotelu, až po jeho kľúčovú úlohu v intracelulárnom kompartmente pri regulácii množstva patofyziologických procesov. Jeho pleiotropné biologické vlastnosti dnes vo svetle medicíny založenej na dôkazoch účinne využívame pri komplikáciách cirhózy. Má nezastupiteľné miesto pri liečbe spontánnej baktériovej peritonitídy, hepatorenálneho syndrómu, pri prevencii vzniku cirkulačnej dysfunkcie po veľkoobjemovej paracentéze. Pozitívny efekt je známy aj pri hepatálnej encefalopatii.

Jeho efekt pri spomenutých indikáciách sa nedá vysvetliť len objemovou expanziou, ale komplexným spektrom spomenutých funkcií a vlastností.

Pri ochoreniach pečene dochádza nielen k poklesu koncentrácie albumínu. Štrukturálne zmeny negatívne ovplyvňujú funkciu a biologickú aktivitu dostupného albumínu. Ide o model „efektívnej koncentrácie albumínu“. Podstatnou mierou sa zvyšuje podiel frakcie oxidovaného albumínu, označovaného ako non-merkaptalbumín 2 (HNA2). Ide o frakciu nenávratne poškodeného albumínu so stratou funkcie. Kvantifikáciou HNA2 v plazme pacientov s pokročilou cirhózou sa dá pred-

vídať mortalita (14). Zostáva nezodpovedaná otázka, či oxidovaný albumín predstavuje len prediktívny marker, alebo či sa jedná o molekulu s priamym cytotoxickým efektom. Presný mechanizmus jeho vzniku taktiež čaká na objasnenie. Dá sa predpokladať, že za jeho vznik môžu oxidatívny stres a “zápal”.

Aktuálne sa vo svetle nových vedomostí ponúka využiť albumín s jeho frakciami ako perspektívny biomarker. Isto sa čoskoro dočkáme nových indikácií použitia albumínu, pri ktorom nebude cieľom jednoduché dosiahnutie stanovenej plazmatickej koncentrácie, ale dosiahnutie jasne definovanej “efektívnej koncentrácie”.

Literatúra

1. Lang JD Jr, Figueroa M, Chumley P, Aslan M, Hurt J, Tarpey MM, et al. Albumin and hydroxyethyl starch modulate oxidative inflammatory injury to vascular endothelium. *Anesthesiology*;2004;100:51-8.
2. Quinlan GJ, Mumby S, Martin GS, Bernard GR, Gutteridge JM, Evans TW. Albumin influences total plasma antioxidant capacity favorably in patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2004;32:755-9.
3. Dubois MJ, Orellana-Chimenez C, Melot C, De Backer D, Berre J, Leeman M, et al. Albumin administration improves organ function in critically ill hypoalbuminemic patients: A prospective, randomized, controlled, pilot study. *Crit Care Med* 2006;34:2536-40.
4. Vincent JL, Dubois MJ, Navickis RJ, Wilkes MM. Hypoalbuminemia in acute illness: is there a rationale for intervention? A meta-analysis of cohort studies and controlled trials. *Ann Surg* 2003;237:319-34.
5. Delaney AP, Dan A, McCaffrey J, et al. The role of albumin as a resuscitation fluid for patients with sepsis: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2011;39:386-419.
6. Jalan R, Schnurr K, Mookerjee R, Sen S, et al. Alterations in the functional capacity of albumin in patients with decompensated cirrhosis is associated with increased mortality. *Hepatology* 2009;50:555-64.
7. Fernández J, Monteagudo J, Bargallo X, et al. A randomised unblinded pilot study comparing albumin versus hydroxyethyl starch in spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2005;42:627-34.
8. 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 Eng J Med* 1999;341:403-09.
9. Arroyo V, Guevara M, Gines P. Hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathogenesis and treatment. *Gastroenterology* 2002;122(6):1658-1667.
10. Boyer TD, Sanyal AJ, Garcia-Tsao G, Blei A, et al. Predictor of response to terlipressin plus albumin in hepatorenal syndrome (HRS) type 1: Relationship of serum creatinine to hemodynamics. *Hepatology* 2011;55:315-321.
11. Gines P, Titó L, Arroyo V, Planas R, Panés J, Viver J, Torres M, Humbert P, Rimola A, Llach J, et al. Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis. *Gastroenterology* 1988;94(6):1493-502.
12. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 2010;53:397-417.
13. Romanelli RG, La Villa G, Barletta G, Vizzutti F, et al. Long-term albumin infusion improves survival in patients with cirrhosis and ascites: An unblinded randomised trial. *World J Gastroenterol* 2006;12(9):1403-1407.
14. Oettl K, et al. Oxidative albumin damage in chronic liver failure: Relation to albumin binding capacity, liver dysfunction and survival. *J Hepatol* 2013;59(5):978-983.

MUDr. Marek Rác

Interná klinika, Fakultná nemocnica Nitra
Špitálska 6, 950 01 Nitra

HEPATÁLNA ENCEFALOPATIA 1: DIAGNOSTIKA

Lubomír Skladaný^{1,2}, Jana Vnenčáková¹, Svetlana Adamcová-Selčanová¹

¹HEGITO – Hepatologické, gastroenterologické a transplantačné oddelenie
II. internej kliniky SZU; FNŠP F.D. Roosevelta, Banská Bystrica

²FOZOŠ SZU Banská Bystrica

Súhrn

Hepatálna encefalopatia (HE), hoci zasiahla nejedného významného človeka, štatút horúcej témy kvôli tomu nedosiahla (31). Naopak. S postihnutím kognitívnych funkcií pri cirhóze sa nezvykne ísť na bubon. Bola to možno práve sociálna stigma, v spojení so záludnosťou prejavov a dopadov, ktoré HE medzi špecifickými komplikáciami portálnej hypertenzie držali dlho v úzadí záujmu. A to aj napriek tomu, že HE mení životy chorých na cirhózu a ich blízkych spomedzi tzv. špecifických komplikácií cirhózy najčastejšie a najviac (25).

Nová definícia, nový patofyziologický koncept, nová klasifikácia, nové diagnostické modality, nové záujmové združenie, nové údaje o skutočnom sociálno-medicínskom význame (bremene) a – azda pri koreni všetkého nového – nová liečba, vyzdvihli HE v ostatných rokoch do popredia záujmu hepatológie. Zmena „pri“ na „pre“ v definícii HE odzrkadlila prehodenie postoja k súvislosti medzi postihnutím pečene a CNS. STROOP TEST[®] vniesol do diagnostiky HE modernú technológiu a určitú príťažlivosť, čo by mohlo zvýšiť podiel odhalenej HE (6,34). V liečbe HE došlo k prielomu: Nielen že sa objavil nový medikament, ktorý je pri HE účinný vo väčšine domén kvality života a má veľmi priaznivý bezpečnostný profil; ukázalo sa aj, že dlhodobá liečba vedie k zníženiu úmrtnosti pacientov s cirhózou.

Budúcnosťou v klinickej praxi je:

- aktívne vyhľadávanie HE v hepatologických ambulanciách;
 - zapojenie sestier do tohto procesu v oveľa širšom meradle;
 - pomocou zatiaľ jednoduchých už známych testov, v dohľadnej budúcnosti azda aj STROOP[®] TEST-om;
- zapracovanie HE do prognostických modelov a rizikovej stratifikácie;
- poradenstvo s cieľom zmierniť bremeno z HE v rodinnom, pracovnom a spoločenskom živote pacienta;
- bezpečná a účinná dlhodobá liečba, ktorá predlžuje život.

Cieľ práce je komplementárny k verejne dostupným Odporúčaniam Európskej spoločnosti pre štúdium pečene (EASL Practice Guidelines) z mája 2014 a je zameraný hlavne na diagnostiku HE (www.easl.ch).

Kľúčové slová

Hepatálna encefalopatia - diagnostika - STROOP TEST - kvalita života - liečba

HEPATIC ENCEPHALOPATHY PART 1: Diagnosis

Lubomír Skladaný^{1,2}, Jana Vnenčáková¹, Svetlana Adamcová-Selčanová¹

¹HEGITO – Div. Hepatology, gastroenterology and liver transplant,
Dep of Internal medicine II, Slovak Medical University;
F.D. Roosevelt Univ. Hospital, Banská Bystrica

²Faculty of Nursing and Professional Health Studies, Slovak Medical University

Abstract

Despite the fact, hepatic encephalopathy (HE) had appeared in many a man, it had not achieved therefore the status of hot-topic (31). The contrary is, in fact, the case. The impact on cognitive functions in cirrhosis does not like to be presented in public. It was perhaps the social stigma in the connection of maliciousness of the expression and the impact, which held the HE back in the scope of interest.

And despite of the fact, that the HE changes lives of the cirrhotic patients and their relatives the most and with the highest impact of all specific complications (25).

The new definition, new pathophysiological concept, new classification, new diagnostic modalities, new society and new data on real burden - all that elevated HE to the very centre of interest in hepatology. Principal change in the definition of HE – concerning the relationship between liver and brain dysfunction – reflected the paradigm shift, whereas the STROOP^(R) TEST with its inherent attractivity has brought promise of increasing the ratio of diagnosed to real HE (6,34). There has also been breakthrough in therapy of HE: rifaximin - new kid on the block, has proved safe and effective over and above the expectations.

The aim of this article is complementary to the EASL Practice guidelines issued on May 2014, with emphasis on diagnosis of HE (www.easl.ch).

Key words

Hepatic encephalopathy - diagnosis - STROOP^(R) TEST - quality of life - therapy

ÚVOD

1.A. História

Dame Sheila Sherlock zaviedla pre syndróm, ktorý je dnes známy ako hepatálna encefalopatia (HE), názov portosystémová encefalopatia (30). Pracovná skupina¹ na Svetovom gastroenterologickom kongrese vo Viedni formulovala definíciu HE, ktorá tento názov prekonala; choroba pečene a neuropsychiatrické prejavy však boli ešte ponechané v postavení koincidencie, nie príčinnej súvislosti (Tab. 1) (11). Na diagnostiku sa odporúčalo používať kombináciu modalít známych pod názvami RBANS, HESA a CHESS² a na klasifikáciu tzv. West Haven kritériá a Glasgowskú škálu pre kómu (Tab. 2) (13,24). Prijímalo sa bez vzrušenia a konzekvencií, že HE je poddiagnostikovaná, a že nediagnostikovaná má neblahé následky na:

- kvalite života pacientov,
- dĺžke života,
- kvalite života rodiny - prostredníctvom
 - zmeny osobnosti a správania pacientov (agresivita, neprimerané správanie – dezinhibícia, zmätenosť),
 - straty zamestnania v dôsledku poznanej aj nepoznanej HE,
 - potreby zvýšenej starostlivosti zo strany rodinných príslušníkov,
 - ekonomickej krízy a utrpenia v rodine, ale aj
 - smrti - napríklad pri autonehodách (Graf 1-3) (8,17,20).

Veľkosť podielu nediagnostikovanej (skrytej, covert) HE k diagnostikovanej (zjavnej, overt) sa prirovnával k plávajúcemu ľadovcu, z ktorého vidno iba sedminu. Tento stav dlho nemal východisko, pretože **i)** vo West Haven klasifikácii nebolo odzrkadlené, akú veľkú časť problému predstavuje skrytá (covert) HE a **ii)** vyššie uvedené diagnostické batérie a aj jednotlivé testy tzv. papier-tužka sa robili na málo pracoviskách. Okrem iného preto, lebo majú subjektívne definované normy a boli „vybodované“ za okraj časovo-príjmovej rentability. Sofistikovanejšie prístupy neurológie a psychológie, vhodné pre klinický výskum, ich pre svoju komplexnosť nemohli v bežnej praxi nahradiť. Stanovovanie diagnózy HE bolo navyše decimované mýtom, že závisí na klinickej zručnosti. Mávajúcí tras rúk (flapping tremor) - ak sa vedel spozorovať či *lege artis* vyprovokovať - bol obvykle považovaný za podmienku diagnózy (www.youtube.com/flapping tremor).

Táto situácia sa nevyhnutne odrážala v významníctve – podľa chorobopisov pacientov s cirhózou pečene bola HE jej zriedkavou komplikáciou, pretože sa diagnostikovala prevažne v jej symptomatickom štádiu. Laktulóza a lactitol zostali jedinými odporúčateľnými liečebnými prístupmi, a to aj napriek zrejším slabším z pohľadu dokladovanej medicíny - pretože neomycín sa stal nedostupným a obmedzenie a zmena bielkovín v diéte sporným opatrením (1).

1.B. Súčasnosť

Nová etapa prístupu k HE začala, keď sa novozorganizovaná spoločnosť ISHEN³ uzhodla na revíziu definície HE (Val David, Quebec, Tab. 1).

1 International Working Party at the 11th World Congress of Gastroenterology, Vienna 1998

2 RBANS = repeatable battery for the assessment of neuropsychological status; HESA = Hepatic encephalopathy scaling algorithm; CHESS = Clinical hepatic encephalopathy staging scale

3 ISHEN = International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen

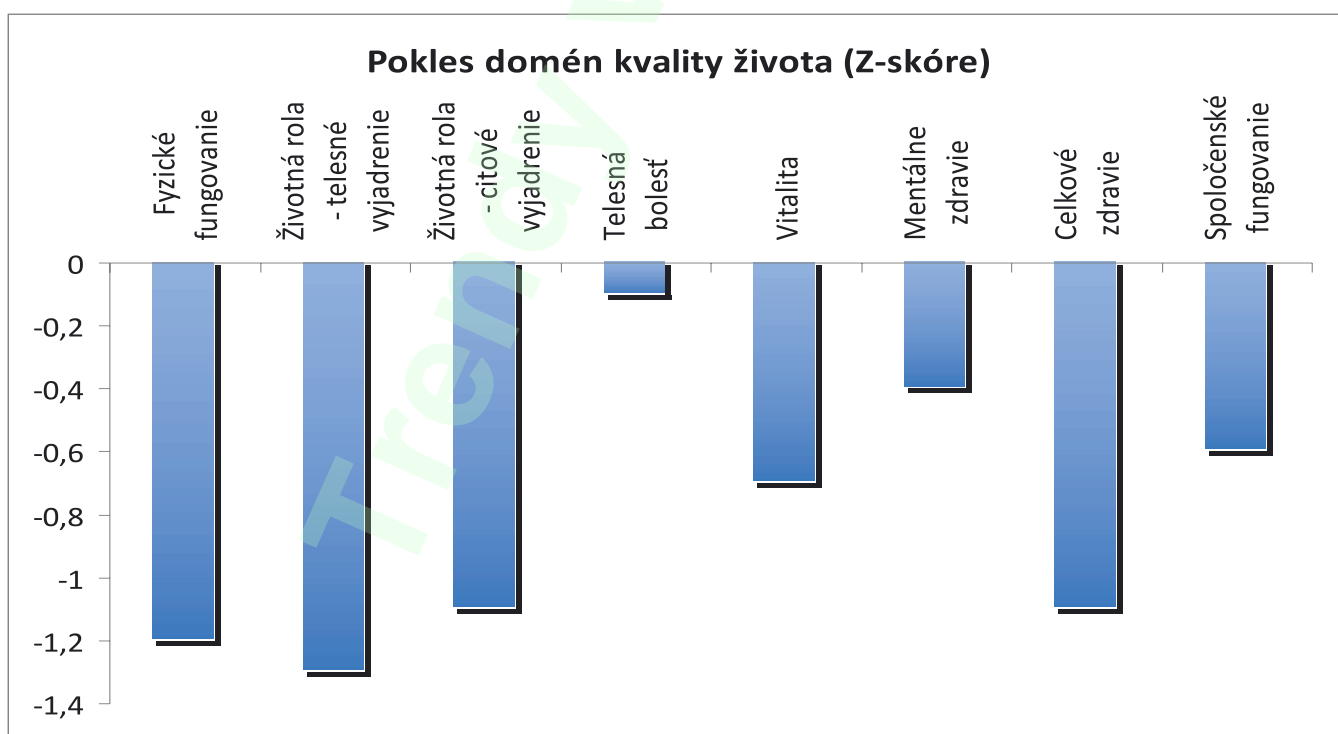
Tab. 1: Vývoj definície hepatálnej encefalopatie: od štatistickej (syndrómvej) k patofyziologickej

11. Svetový gastroenterologický kongres, Pracovná skupina (1998)	EASL/ISHEN* (2013)
• ... je spektrum neuropsychiatrických abnormalít, ktoré sa vyskytujú • u pacienta s poruchou funkcie pečene, • po vylúčení iných príčin	• ... je porucha mozgu, • spôsobená hepatálnou insuficienciou, alebo portosystémovým skratom - má mnohoraké neuropsychiatrické prejavy a - intenzitu od subklinickej po kómu

*EASL=Európska spoločnosť pre štúdium pečene; ISHEN = Medzinárodná spoločnosť pre hepatálnu encefalopatiu

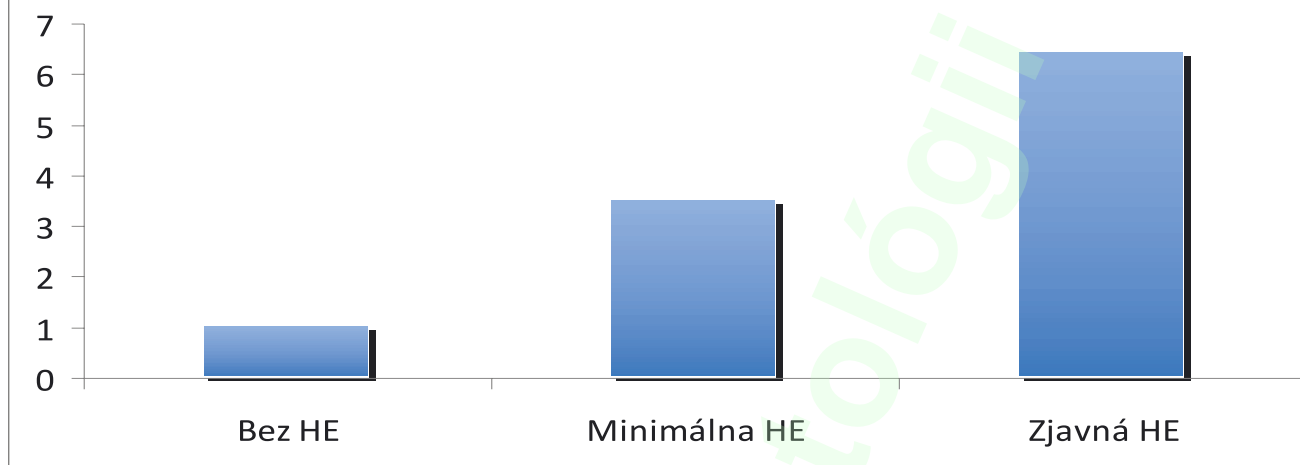
Tab. 2: West Haven klasifikácia hepatálnej encefalopatie

Stupeň	Opis charakteristík
0	Žiadne zistiteľné zmeny osobnosti, alebo správania
I	Pozornosť: Mierne znížená (skrátaná doba pozornosti, tzv. attention span) Emócie: Odstreďovanie (prílišná eufória, alebo úzkosť) Spánok: môže byť narušený (tendencia k inverzii) Počítanie: Narušené odpočítavanie čísel niekedy Asterixia : +/-
II	Pozornosť: Hrubo narušená (letargia, apatia); pridáva sa dezorientácia (miesto, čas) Emócie: Hrubo narušené, je zrejmá zmena osobnosti Počítanie: Narušené odpočítavanie čísel vždy Asterixia: +
III	Zmätenosť, bizarné správanie Somnolencia - odpovedá na slovné podnety Asterixia: obvykle vymizne
IV	Kóma

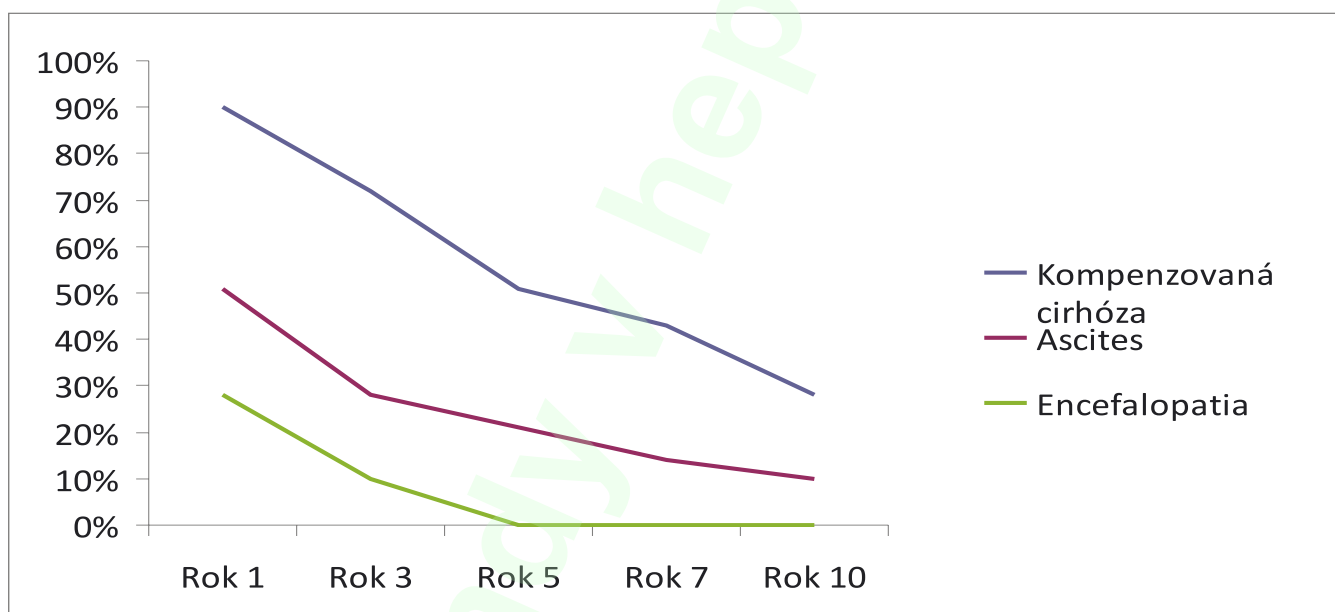


Graf 1: Hepatálna encefalopatia a kvalita života postihnutých

CBI škála: kvantifikuje objektívnym meraním bremeno nesené blízkymi chorého v dôsledku jeho HE



Graf 2: Následky hepatálnej encefalopatie pacienta na živote ostatných v jeho rodine (úhrnné bremeno)



Graf 3: Prežívanie pacientov so zjavnou HE v porovnaní s inými špecifickými komplikáciami cirhózy

Príčinne sa spojila choroba pečene s prejavmi CNS a do klasifikácie sa zaviedli pojmy *skrytá* (covert, CHE) a *zjavná* (overt, OHE), pričom sa zdôraznili vysoký výskyt skrytej formy (50%), aj jej prognostický význam (Tab. 3) (22). **V patogeneze** sa potvrdila **i) nevyhnutná úloha amoniaku** pri vzniku HE a vysvetlila sa aj príčina neúplnej korelácie medzi jeho hladinou a stupňom HE, predtým hľadaná a nakoniec nenájdená v predanalytickej fáze laboratórneho vyšetrenia (Graf 4) (9,23). Diskrepancia sa v súčasnosti vysvetľuje tým, že amoniak samotný väčšinou nie

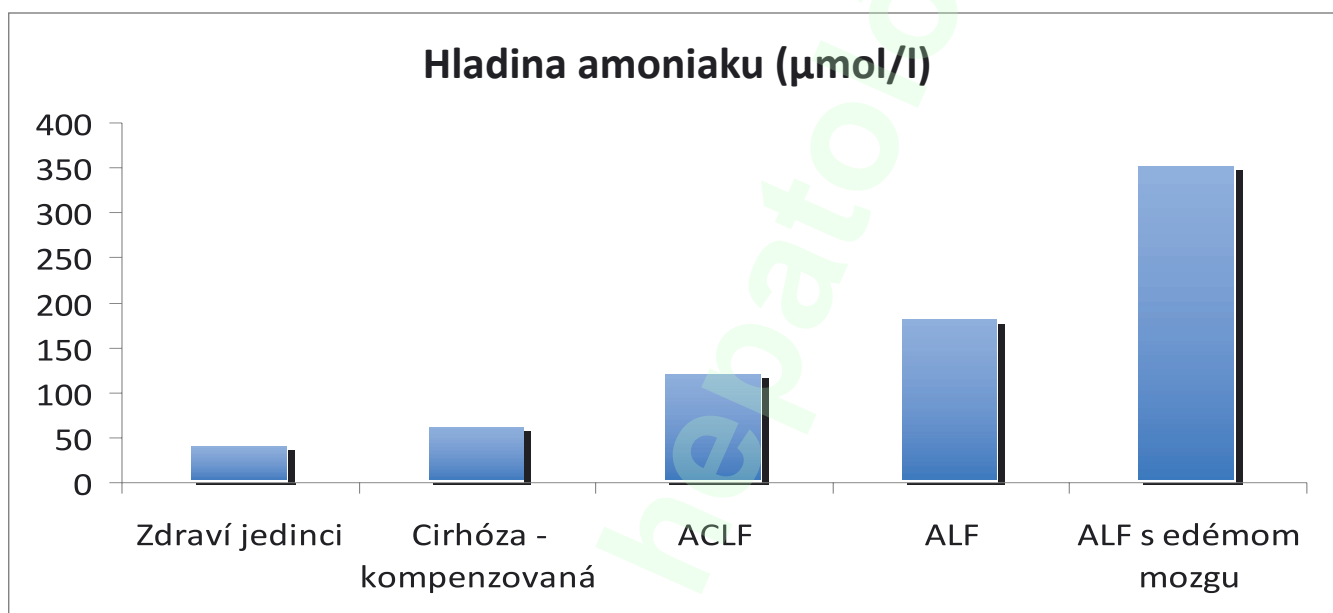
je postačujúcou podmienkou vzniku HE: začala sa raziť teória dvoch úderov, z ktorých druhým je najčastejšie **ii) zápal** (15). Súvislosť zápalu a HE je najlepšie vidno na subanalýzach štúdií o syndróme ACLF (Acute-On-Chronic Liver Failure) (21,32). Nasledujúce nové výskumy **výskytu a dopadov HE** zväčša preukázali predpokladané skutočnosti - že HE je častá; že väčšinu prípadov HE tvorí jej skrytá forma; že aj tá sa dá odhaliť na to určenými prostriedkami; že aj skrytá forma HE má významné negatívne následky a že liečba skrytej formy HE má opodstatnenie a efekt aj nad

Tab. 3: ISHEN klasifikácia hepatálnej encefalopatie (HE)

Bajaj Aliment Pharmacol Ther. 2011
(Val David, Quebec, 2011)

Bez HE	Skrytá (Covert) HE		Zjavná (Overt) HE		
Absencia zmien: 1)Klinických 2)Neurofyzilogických 3)Neuropsychometrických	Minimálna HE	Stupeň* I	Stupeň II	Stupeň III	Stupeň IV

*Stupne podľa West Haven klasifikácie



Graf 4: Hladina amoniaku koreluje so stupňom hepatálnej insuficiencie

ACLF = Acute-on-Chronic Liver Failure (Akútne zlyhanie pečene v teréne jej chronickej choroby)

ALF = Acute Liver Failure (Akútne zlyhanie pečene)

rámec HE (4). Bajaj a spol. dokázali, ako významne HE ovplyvňuje kvalitu života – napríklad tým, že napadá predilekčne práve tie domény, na ktorých jedincomi najviac záleží. Encefalopatia je významným nezávislým rizikovým faktorom pre úmrtnosť pri cirhóze a syndróme ACLF⁴ (33). V oblasti diagnostiky sa stalo zrejším, že tvrdohlavé ústne aj písomné opakovanie odporúčaní používať psychometrické testy zlyhalo; keďže na odhalenie skrytej HE nie sú k dispozícii overené alternatívy, sú dve možnosti ďalšieho postupu: analyzovať a odstrániť skutočné príčiny suboptimálneho používania dlho známych jednoduchých psychometrických testov (napr. tužka-papier) a/alebo hľadať nové diagnostické prístupy. Bajaj v roku 2012 referoval o výsledkoch s novou diagnostickou modalitou skrytej

HE – tzv. STROOP TEST-om^(R); či je vhodný pre všetky demografické skupiny – napr. pre ľudí z vidieka, ktorí nezvyknú obsluhovať beztláčidlové mobilné telefóny – je predmetom regionálneho klinického výskumu (6,34). Diagnostikovaná HE je v súčasnosti dobre liečiteľná rifaximínom a/alebo laktulózou; zdá sa, že lepšie rifaximínom, lebo má okrem vyššej účinnosti aj neočakávanú pridanú hodnotu: pri dlhodobom užívaní znižuje výskyt epizód hepatálnej dekompenzácie a úmrtnosť (AASLD - RFHE3001; RFHE3002; 7,12,18). Tieto priaznivé výsledky viedli k zorganizovaniu prospektívnych štúdií s rifaximínom v primárnej prevencii závažných komplikácií cirhózy a mortality (RFHE 043, RFHE 044).

V roku 2014 došlo v oblasti HE aj k významnej strate. Všetky vyššie uvedené problémové okruhy pomohol svojou neúnavnou a - podľa písomných svedectiev tých, čo ho poznali - mimoriadnym spôsobom vykonávanou prácou

⁴ ACLF = Acute-On-Chronic Liver Failure = Akútne zlyhanie pečene v teréne jej chronickej choroby

lepšie spoznať a do viesť do *Novej éry HE* lekár a vedec Joán Cordoba; skončil vo veku 50 rokov (Obr. 1) (16).



Obr. 1: Joan Cordoba: priekopník výskumu HE *1964, †2014

2. DIAGNOSTIKA A KLASIFIKÁCIA

DEFINÍCIA: HE je porucha funkcie mozgu, spôsobená nedostatočnou funkciou pečene, a/alebo portosystémovými skratkami; môže sa prejavovať ako široké spektrum neurologických alebo psychiatrických abnormalít, s intenzitou od subklinických po kómu (Guidelines 2014, JH).

Pre potreby diagnostiky je najdôležitejším poznatkom skutočnosť, že väčšia časť spektra klinických prejavov SONIC⁵ nie je do očí bijúca, že je preto potrebné na HE myslieť a pátrať po nej u každého pacienta s cirhózou - a to tým viac, čím je výraznejšie porušená funkcia pečene. Pravdepodobnosť, že sa prípad HE odhalí, je tým väčšia, čím vyšší je stupeň povedomia a podozrenia; ak sa na ňu myslí, metodika sa obvykle nájde. Užitočné je vedieť, že výskyt HE stúpa s pokročilosťou cirhózy. **Spektrum prejavov HE**, známe ako SONIC, je nasledovné (Tab. 3, Tab. 4):

1. **Žiadna HE** – pacient s cirhózou sa cíti dobre, blízke okolie (rodinní príslušníci žijúci s pacientom v jednej domácnosti) nereferuje o žiadnej zmene, fyzikálne vyšetrenie je v tomto zmysle negatívne, všetky testy majú negatívne výsledky.
2. **Skrytá HE** (Covert HE, CHE) je prítomná u 50-80% neselektovaných pacientov s cirhózou pečene (19). Má dva stupne:
 - a) **minimálna HE** (MHE) - je skrytá všetkým (samotnému pacientovi, jeho blízkym, vyšetrujúcemu lekárovi včítane hepatológa) a dá sa odhaliť iba pomocou psychometrických testov – včítane testu spájania čísel (NCT) a STROOP^(R) TEST-u. Všetky testy sú zacielené na známe postihnuté domény:
 - i. pozornosť,
 - ii. pracovnú pamäť (working memory),
 - iii. psychomotorickú rýchlosť,
 - iv. vizuálne-priestorovú orientáciu a
 - v. elektrofyziológickú funkciu mozgu.
 - b) **HE I. stupňa** podľa West Haven klasifikácie - HE je skrytá pacientovi a lekárom vykonávajúcim bežné vyšetrenia, no vedia ju rozoznať poučení jedinci žijúci v blízkosti pacienta a lekár, ktorý ich poučil, vypočul a pacienta cielene vyšetрил. Najčastejšie zmeny osobnosti, ktoré - ak pozorovateľ nie je náležite poučený o ich spektre a význame – zostanú nerozpoznané, lebo sú neodlíšiteľné od bežnej undulácie duševných prejavov jedinca, sú:
 - i. znížená sústredenosť,
 - ii. podráždenosť,
 - iii. dezinhibícia,
 - iv. zmena spánkového rytmu.

Samozrejme sú v tomto štádiu pozitívne spomínané psychometrické testy. Ich použitie však v ďalších štádiách (hlavne III) HE stráca svoje uplatnenie, pretože do spektra prejavov sa definujúcim spôsobom začleňuje zmätenosť (10). Córdoba preto odporúča pred ich aplikáciou vykonať formálny štvorotázkový test na zistenie jej prítomnosti (CAM - Confusion Assessment Method) (14).

3. **Zjavná HE** (Overt HE, OHE). Ako napovedá názov, je už diagnostikovateľná bez použitia testov a prístrojov, v nižších štádiách je však na strane lekára naďalej potrebné povedomie a podozrenie na ňu. Vyskytuje sa v 10% pri kompenzovanej, v 20% pri dekompenzovanej

⁵ SONIC – (z angl.) Spektrum neuro-kognitívneho poškodenia pri cirhóze

Tab. 4: Štyri diagnostické piliere hepatálnej encefalopatie

1. TYP HE	2. STUPEŇ HE*		3. HE V ČASE**	4. PRECIPIT. FAKTOR
A (AKÚTNE ...)	MHE 1	SKRYTÁ (COVERT)	EPIZODICKÁ	SPONTÁNNÁ
B (SKRATY)	2	ZJAVNÁ (OVERT)	< 6 Mes >	PRECIPITOVANÁ
C (CIRHÓZA ...)	3 4		PERZISTUJÚCA	

MHE = minimálna hepatálna encefalopatia

* podľa West Haven škály;

** z didaktických dôvodov je vynechaný stredný stupeň "Rekurentná"

cirhóze a v 30% po TIPS-e (Transjugulárny Intrahepatálny Portosystémový Skrat) (28).

a) HE II. stupňa:

- dezorientácia v čase,
- apatia,
- dyspraxia a asterixia,
- neprimerané správanie.

b) HE III. stupňa:

- somnolencia,
- celková zmätenosť a dezorientácia,
- bizarné správanie.

c) HE IV. stupňa – kóma.

2.A. Diagnostický postup

Prvým krokom po fyzikálnom vyšetrení⁶ pacienta s cirhózou je získanie objektívnej anamnézy; či uňho - manžela, rodiča, dieťaťa - nedošlo k zmene správania, spánku, nálady, zabehného životného rytmu a pod. *Foetor hepaticus* je pre stanovenie diagnózy veľmi užitočný, môže ho však prekryť efekt žuvacej gumy, kozmetiky a hyposmie lekára. Lepšie, ako naučiť sa, že je podobný „myšacine“, je zažiť ho. Asterixia (mávavý tras, flapping tremor) nie je nevyhnutnou podmienkou diagnózy, ak je však prítomný (hoci aj provokačnými manévrami), je pre HE špecifický ([www.youtube.com/flapping tremor](http://www.youtube.com/flapping_tremor)). Klinické podozrenie, spojené s vyššie uvedeným, záchyt skutočnej HE v porovnaní s pasívnym prístupom⁷ znásobí, skrytých foriem HE však naďalej zostane takmer 50% (19).

⁶ Fyzikálne vyšetrenie (od fyzikus, lekár) zahŕňa anamnézu a objektívne vyšetrenie

⁷ Pasívny prístup k diagnostike HE: bez podozrenia od začiatku vyšetrenia, bez cielennej anamnézy, bez objektívnej anamnézy, bez provokácie mávavého trasu, bez privoňania k dychu, bez psychometrických testov, bez zápisu atď.

Najdôležitejším krokom k odhaleniu skrytej formy HE je predpokladať ju u každého pacienta s cirhózou pečene pri každej kontrole a aktívne po nej pátrať; u blízkych cielenou anamnézou, u pacienta prognostickou stratifikáciou (MELD, amoniak, DM, hepatitída C) a psychometrickými testami.

2.A.1. Dá sa skrytá forma HE predvídať?

V súčasnosti nie sú jednoznačne overené rizikové faktory, ktorých prítomnosť u pacienta s cirhózou predpovedá HE - personalizovaný prístup je preto zatiaľ potrebné nahradiť predpokladom, že ju môže mať každý z pacientov. Riziková stratifikácia je však predmetom výskumu; hľadajú sa predpovedné markery z oblastí demografických a klinických charakteristík, ako aj genetické polymorfizmy (27). V ojedinelých štúdiách sa ukázalo, že incidencia HE je vyššia u pacientov s:

- MELD > 15 (Model for End Stage Liver Disease)⁸;
- Child-Pugh skóre > 7;
- hladinou amoniaku > 85 $\mu\text{mol/l}$ (29).

Efektívnym spôsobom na diagnostiku je aj znalosť precipitačných faktorov – klinického kontextu, v ktorom HE obvykle vzniká; dajú sa identifikovať až v 70% prípadov HE. Najčastejšími precipitačnými faktormi sú:

- diuretiká (80%),
- bakteriálne infekcie (20%),
- aktívny alkoholizmus (15%),
- krvácanie z hornej časti tráviaceho traktu,
- obštipácia,
- elektrolytová dysbalancia.

⁸ Kalkulátor pre MELD, ktorý sa používa na HE-GITO BB: www.lillemodel.com

2.A.2. Diagnostické testy na odhalenie CHE sa nazývajú BRCT (Battery of recommended cognitive tests) a delia do dvoch kategórií: psychometrické a neuropsychologické. Štandardný prístup by mal obsahovať dva z batérie psychometrických testov. K dispozícii sú testy skupiny PHES (Psychometric hepatic encephalopathy score)⁹:

- Test spájania čísel (Number connection test, NCT) (Obr. 2A,B),
- Test písmeno-symbol (Digit symbol test) (Obr. 2C),
- Test sériového bodkovania (Serial dotting test) (Obr. 2D),
- Test sledovania krivky (Line tracing test) (Obr. 2E).

Ďalšími, menovanými pre úplnosť, sú Block design test (BDT), inhibičný kontrolný test, digital flicker frequency test (DFF) a STROOP TEST (2,3,5,11,26). Je známe, že sa v bežnej praxi vykonávajú zriedka; okrem už spomenutých vágnych definícií normy a ďalšieho postupu sa na tom spolupodieľa potreba validizovať ich v každej populácii (krajine) zvlášť. Kým sa nájdú a validizujú iné, je *lege artis* siahnuť a *non lege artis* nesiiahnuť po niektorom z BRCT aj na Slovensku; je už možné napojiť sa na distribučnú sieť NCT a stiahnuť si aplikáciu STROOP^(R)TEST v slovenčine.

2.A.2.1. Vlastné skúsenosti s NCT a STROOP^(R) TEST-om na HEGITO. Rozmedzie noriem (pacienti vs kontrolná skupina) pre NCT a STROOP^(R)TEST skúmali Vnenčáková a spol (Obr. 3). V pilotnej štúdii na vzorke 101 pacientov HEGITO s cirhózou pečene¹⁰ bola lekárom stanovená diagnóza HE v 9% prípadov; lekár nevedel, že pacient bude v ďalšom testovaný pomocou NCT aj STROOP^(R) TEST-u. Všetky testy vykonal jeden vyšetrovateľ (J.V.). Oba testy mali „normu“ odvodenú od výsledkov získaných vyšetrením kontrolnej skupiny - zamestnancov HEGITO a pacientov bez ochorenia pečene (N = 37):

⁹ Názvy testov sú uvádzané v pôvodnom znení zámerne; hlavnými dôvodmi sú, že na Slovensku nie sú používané a názvoslovie nie je zaužívané.

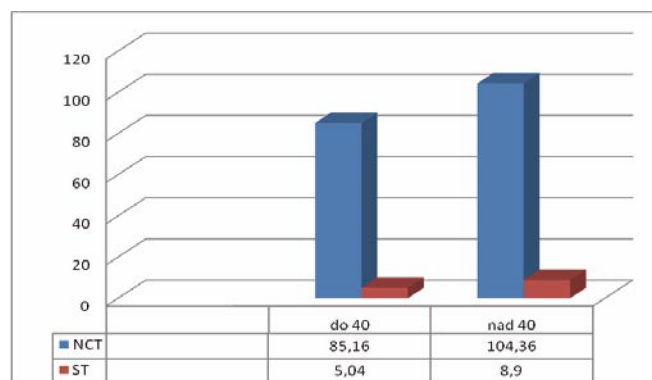
¹⁰ Priemerný vek 52 rokov, 63% mužov, 60% alkoholová choroba pečene, 10% vírusové hepatitídy, priemerné skóre MELD 15 (7-38), Child-Pugh 8 bodov (5-14), amoniak 58 $\mu\text{mol/l}$ (17-142)

- NCT v kontrolnej skupine: čas, potrebný na spojenie všetkých čísel, v rozpätí 18-67 sekúnd (s) (priemer: 41 s). Žiaden proband neurobil pri spájaní čísel chybu;
- STROOP^(R) TEST v kontrolnej skupine: rozpätie časov, potrebných na ukončenie testu, bolo 0,38 - 13,56 s (priemer: 3,76 s).
- NCT u pacientov s cirhózou: priemerný čas, potrebný na dokončenie testu, bol 98 s (35 - 439 s).
- STROOP^(R) TEST u pacientov: priemerný čas, potrebný na dokončenie testu, bol 19 s (0,45 - 43,4 s).

Podmienky na vyšetrenie boli štandardné a uniformné, pacienti aj kontroly boli pred vyšetreniami náležite poučení. Výsledky NCT aj STROOP^(R) TEST-u sa hodnotili podľa dosiahnutého času a počtu chýb; pri NCT sa test považuje za pozitívny, ak nie je ukončený do 120 s, v tejto štúdii však nebol zastavený. Pacienti neboli schopní vykonať NCT napriek inštrukčii v 4% prípadov, STROOP^(R) TEST v 8%. NCT nad referenčné rozmedzie malo 38% pacientov, STROOP^(R) TEST 18%. Podľa stanoviska vyšetrovateľov, pozitivita týchto testov koreluje s HE (ak je test mimo referenčné rozmedzie, signalizuje HE; nejedná sa o falošnú pozitivitu). Výsledky testov boli v korelácii s hladinou amoniaku (Graf 5).

V skupine neselektovaných za sebou idúcich pacientov s cirhózou pečene, hospitalizovaných na HEGITO, bola frekvencia HE nasledovná:

- zjavná - 9%,
- skrytá, odhalená pomocou jedného NCT vykonaného skúseným vyšetrovateľom - 38% (štvornásobný nárast incidencie HE v porovnaní s klinickým vyšetrením),
- skrytá, odhalená pomocou STROOP^(R) TEST-u skúseným vyšetrovateľom - 18% (dvojnásobný nárast).



Graf 5: Závislosť výsledkov psychometrických testov a hladiny amoniaku

Figure 1. The five paper and pencil tests that make up the Psychometric Hepatic Encephalopathy Score (PHES), which assesses attention, visual perception, and visuo-constructive abilities [6,19]. Number Connection Tests **A** and **B**: subjects are asked to join the numbers or numbers and letters in sequence as quickly as possible. The time taken to complete the task is recorded. Digit Symbol Test (**C**): subjects are asked to insert symbols in the blank squares below the numbers using the key provided. The exercise is timed and the number correctly completed in 90 s recorded. Serial Dotting (**D**): subjects are asked to place a dot in the center of each circle as quickly as possible. The time taken to complete the task is recorded. Line Tracing (**E**): subjects are asked to trace a line between the two guidelines as quickly and accurately as possible without moving the paper. The time taken to complete the task and the number of errors made are recorded.

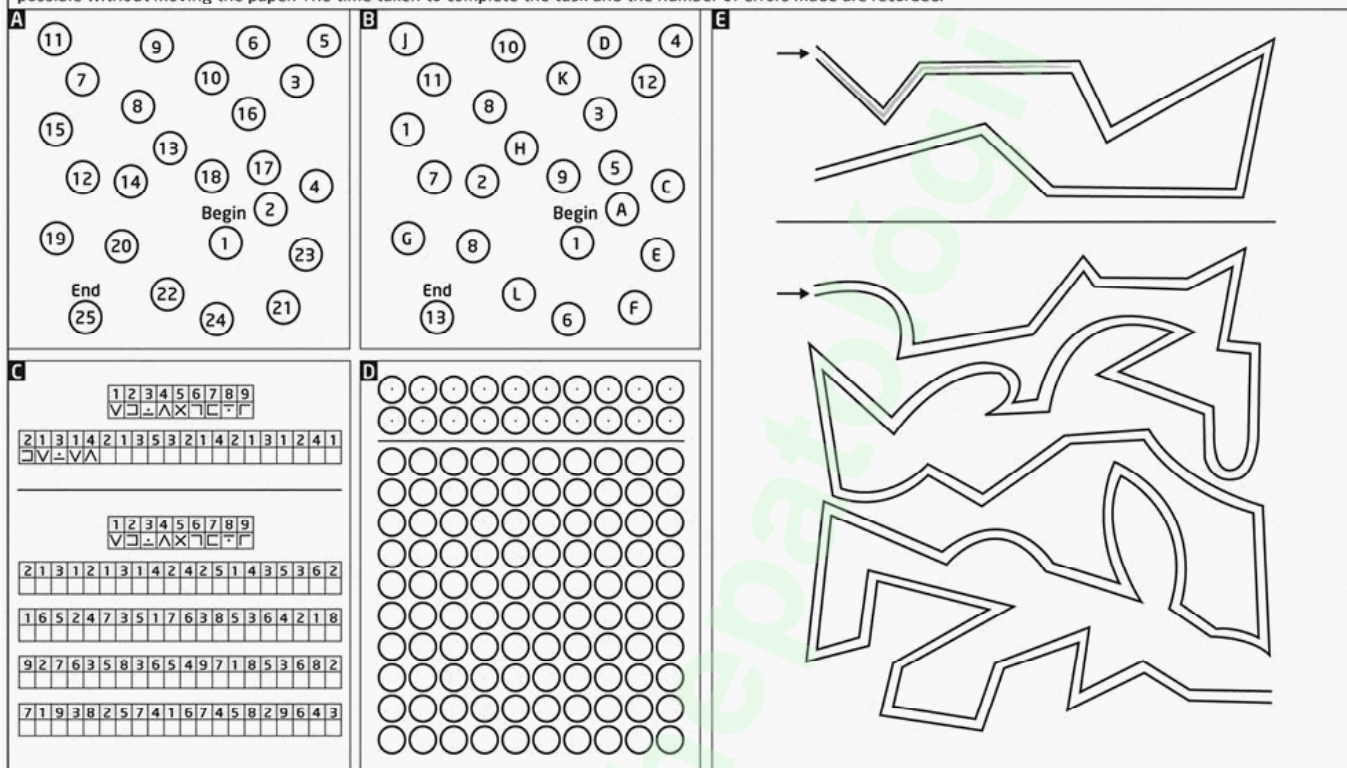


Image courtesy of Remedica Journals
<http://www.remedicajournals.com/CML-Gastroenterology/BrowseIssues/Volume-29-Issue-4/Article-Hepatic-Encephalopathy-in-Patients-with-Cirrhosis>

Obr. 2: Prieklady psychometrických testov z batérie BRCT (podľa Remedica Journals)

BRCT: Battery of recommended cognitive tests



Obr. 3: Test spájania čísel a STROOP(R) Test - príklady

Komentár: podľa výsledkov pilotnej štúdie sa ukazuje, že NCT je pre populáciu zo spádu HE-GITO citlivejším vyšetrením. Je navyše časovo aj finančne menej náročné a pre pacientov ľahšie pochopiteľné. Test je možné považovať za pozitívny pri nesprávnom spojení a nad časový interval. Výskum pokračuje v prospektívnej štúdii. Senzitivita a špecificita STROOP[®] TEST-u sa v literatúre uvádza 78% a 90% pri súčte časov (on-time + off-time) nad 275 s (6).

2.A.3. Štyri piliere modernej diagnostiky HE (Tab. 4). Záver v dokumentácii pacienta s cirhózou pečene má v súčasnosti zahŕňať v prvom rade vyjadrenie sa k prítomnosti / neprítomnosti HE (podobne, ako pri ACLF) - t.j. HE je / nie je prítomná. Nasledovať má opis ďalších charakteristík HE:

1. typ (A pri ALF; B pri portosystémovom skrate, najčastejšie TIPS; C pri cirhóze),
2. stupeň HE (Tab. 3),
3. precipitačný faktor (prítomný / neprítomný / čo - napr. infekcia, diuretiká a pod.),
4. časový faktor (epizodická / perzistentná).

Pri všetkých podtypoch HE, obzvlášť však pri chronickej forme (perzistentná HE), je potrebná diferenciálna diagnostika za pomoci neurológa. Ak sa takto vylúčia iné príčiny zmeny kognitívnych funkcií, chronická závažná HE sa môže nazvať aj inak - napr. získaná hepatocerebrálna degenerácia (10).

Literatúra

1. Als-Nielsen, et al. Non-absorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: systematic review of randomised trials. *BMJ* 2004;328(7447):1046.
2. Bajaj JS, Hafeezullah M, Franco J, Varma RR, Hoffmann RG, Knox JF, et al. Inhibitory control test for the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 2008;135:1591-1600.
3. Bajaj JS, Wade JB, Sanyal AJ. Spectrum of neurocognitive impairment in cirrhosis: Implications for the assessment of hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2009;50:2014-21.
4. Bajaj JS. Review article: the modern management of hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31(5):537-547.
5. Bajaj JS, Cordoba J, Mullen KD, et al. Review article: the design of clinical trials in hepatic encephalopathy - an International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN) consensus statement. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33(7):739-747.
6. Bajaj JS, Heuman DM, Sanyal AJ, et al. Modulation of the microbiome by rifaximin in patients with cirrhosis and minimal hepatic encephalopathy. *PloSOne* 2013;8(4):e60042.
7. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 2010;362(12):1071-1081.
8. Bianchi G, Giovagnoli M, Sasdelli AS, Marchesini G. Hepatic encephalopathy and health-related quality of life. *Clin Liver Dis* 2012;16:159-70.
9. Clemmesen J, Larsen F, Kondrup J, Hansen B, and Ott P. Cerebral herniation in patients with acute liver failure is correlated with arterial ammonia concentration. *Hepatology* 1999;29:648-653.
10. Cordoba J. New assessment of hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2011;54(5):1030-1040.
11. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy - definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002;35:716-721.
12. Flamm SL. Rifaximin treatment for reduction of risk of overt hepatic encephalopathy recurrence. *Ther Adv Gastroenterol* 2011;4(3):199-206.
13. Hassanein TI, Hilsabeck RC, Perry W. Introduction to the Hepatic Encephalopathy Scoring Algorithm (HESA). *Dig Dis Sci* 2008;53:529-538.
14. Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegel AP, Horwitz RI. Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med* 1990;113:941-948.
15. Jalan R, et al. Acute-on-chronic liver failure. *J Hepatology* 2012; 57(6):1336-1348.
16. Jalan R. Obituary. *J Hepatol* 2014;60:1105-1107.
17. Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sorensen HT, Vilstrup H. Clinical course of alcoholic liver cirrhosis: a Danish population-based cohort study. *Hepatology* 2010;51(5):1675-1682.
18. Kimer N, et al. Safety, efficacy, and patient acceptability of rifaximin for hepatic encephalopathy. *J Gastro Hepatol* 2013;28(3):450-455.
19. Lauridsen MM, Jepsen P, Vilstrup H. Critical flicker frequency and continuous reaction times for the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy: a comparative study of 154 patients with liver disease. *Metab Brain Dis* 2011;26:135-139.
20. Montagnese S, et al. Simple tools for complex syndromes: A three-level difficulty test for hepatic encephalopathy. *Digestive and Liver Disease* 2012;44(11):957-960.
21. Moreau R, et al. Acute-on-chronic liver failure is a

- distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* 2013;144(7):1426-37, 1437.e1-9.
22. Mullen K, Prakash R. New perspectives in hepatic encephalopathy. *Clin Liver Dis* 2012;16(1):1-5.
23. Ong, JP, Aggarwal A, Krieger D, et al. Correlation between ammonia levels and the severity of hepatic encephalopathy. *Am J Med* 2003;114:188-193.
24. Ortiz M, Cordoba J, Doval E, Jacas C, Pujadas F, Esteban R, et al. Development of a clinical hepatic encephalopathy staging scale. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:859-867.
25. Rakoski MO, McCammon RJ, Piette JD, Iwashyna TJ, Marrero JA, Lok AS, et al. Burden of cirrhosis on older Americans and their families: analysis of the health and retirement study. *Hepatology* 2012;55:184-191.
26. Randolph C, Hilsabeck R, Kato A, Kharbanda P, Li YY, Mapelli D, et al. Neuropsychological assessment of hepatic encephalopathy: ISHEN practice guidelines. *Liver Int* 2009;29:629-635.
27. Romero-Gómez M, Jover M, Del Campo JA, Royo JL, Hoyas E, Galán JJ, et al. Variations in the promoter region of the glutaminase gene and the development of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: A cohort study. *Ann Intern Med* 2010;153:281-288.
28. Saunders JB, Walters JRF, Davies P, Paton A. A 20-year prospective study of cirrhosis. *BMJ* 1981;282:263-266.
29. Sharma P, Sharma BC. Predictors of Minimal Hepatic Encephalopathy in Patients with Cirrhosis. *Saudi J Gastroenterol* 2010;16(3):181-187.
30. Sherlock S, Summerskill WHJ, White LP, Phear EA. Portal-systemic encephalopathy. Neurological complications of liver disease. *The Lancet* 1954;264:453-457.
31. Skladaný L. Editoriál. *Trendy Hepatol* 2014;6(3):3.
32. Skladaný L. Akútne zlyhanie pečene v teréne jej chronického poškodenia (acute-on-chronic liver failure, ACLF). *Trendy Hepatol* 2014;6(3):16-20.
33. Stewart CA, Malinchoc M, Kim WR, et al. Hepatic encephalopathy as a predictor of survival in patients with end-stage liver disease. *Liver Transpl* 2007;13:66-1371.
34. Vnenčáková J. Ako môže zdravotná sestra prispieť k diagnostike hepatálnej encefalopatie? *MHD* 2014.

MUDr. Ľubomír Skladaný, PhD.

HEGITO, II. interná klinika SZU, FNŠP F. D. Roosevelta
Nám. L. Svobodu 1, 975 17 Banská Bystrica
e-mail: lubomir.skladany@gmail.com

OZNAM o odborných podujatiach

V Banskej Štiavnici sa v dňoch 19. - 20. júna 2015 uskutoční 7. ročník Štiavnického sympózia. Podujatie sa koná pod záštitou Slovenskej hepatologickej spoločnosti, Slovenskej gastroenterologickej spoločnosti, Slovenskej lekárskej spoločnosti a Slovenskej zdravotníckej univerzity. Hlavným garantom podujatia je MUDr. Ľubomír Skladaný, PhD. Viac informácií na www.stiavnickesympozium.com. Abstrakty je možné prihlásiť do 31. marca 2015.



Slovenská hepatologická spoločnosť
Slovenská gastroenterologická spoločnosť
Slovenská lekárska spoločnosť
Slovenská zdravotnícka univerzita

Sympóziu bude predchádzať už 8. ročník Letnej školy hepatológie, ktorý sa uskutoční rovnako v Banskej Štiavnici, v dňoch 16. - 19.6.2015. Letnú školu hepatológie organizujú za Slovenskú hepatologickú spoločnosť doc. MUDr. Peter Jarčuška, PhD. a za II. internú kliniku SZU, FNŠP F. D. Roosevelta v Banskej Bystrici MUDr. Ľubomír Skladaný, PhD. Viac informácií na adropcova@nspbb.sk

Trendy v hepatológii

TRENDY
V HEPATOLÓGII

ISSN 1337-9836