

Hepatorenal syndrome

Kuzela L, Oltman M, Novotna T, Vavrecka A

Hepatorenálny syndróm

Abstract

Kuzela L, Oltman M, Novotna T, Vavrecka A:
Hepatorenal syndrome
Bratisl Lek Listy 2000; 101 (12): 639–644

Background: The association of renal failure with terminal liver insufficiency is referred to as hepatorenal syndrome (HRS). It is characterized by impaired renal function together with abnormalities in arterial circulation and activity of endogenous vasoactive system. In the pathogenesis of HRS, vasodilatation in the splanchnic circulation plays a major role. This leads to underfilling in arterial circulation in this area with subsequent vasoconstriction in renal arteries leading to lower renal circulation and functional renal failure. One of the most difficult tasks in clinical evaluation of patients with cirrhosis is to diagnose renal functions, because the standard methods used in evaluation of glomerular filtration are not reliable. The most important agents in the treatment of patients with cirrhosis, ascites and HRS are identification, prevention of precipitating factors, correction and treatment of prerenal failure and acute tubular necrosis. Up to now, the only effective treatment of HRS is orthotopic liver transplantation, which cannot be applied in all patients.

Conclusions: HRS is a serious complication of liver diseases with a very bad prognosis quoad vitam and quoad sanationem, which is only rarely reversible. After diagnosing HRS, the renal insufficiency is already mostly progressive, and patients have only a minimal chance to improve their renal functions. The only currently proved treatment modality, which is successful in terms of improving renal functions and long-term survival rate is liver transplantation. (Tab. 2, Fig. 1, Ref. 28.)

Key words: hepatorenal syndrome, liver insufficiency, ascites, liver transplantation.

Porucha funkcie obličiek sa vyskytuje pomerne často u pacientov s cirhózou. Jej závažnosť spočíva v tom, že môže z liečebného hľadiska predstavovať výrazný problém. Súvislosť medzi poruchou funkcie pečene (podmienená organicky) a obličiek

Abstrakt

Kuzela L., Oltman M., Novotná T., Vavrečka A.:
Hepatorenálny syndróm
Bratisl lek Listy, 101, 2000, č. 12, s. 639–644

Pozadie problému: Spojenie zlyhania obličiek s terminálnou insuficienciou pečene sa označuje ako hepatorenálny syndróm (HRS). Je charakterizovaný zhoršenou funkciou obličiek spolu s výraznými abnormalitami v artériovej cirkulácii a aktivite endogénneho vazoaktívneho systému. V patogenéze HRS má hlavnú úlohu vazodilatácia v splanchnickej oblasti, ktorá vedie k nedostatočnej náplni artériovej cirkulácie v tejto oblasti, s následným vývojom vazokonstrikcie v povodí renálnych artérií, dôsledkom čoho klesá prietok krvi obličkami a vzniká funkčné zlyhanie obličiek. Najťažšou úlohou pri klinickom vyšetrení pacienta s cirhózou je určenie obličkových funkcií, pretože štandardné metódy používané pri určení glomerulárnej filtrácie nie sú veľmi spoľahlivé. Najdôležitejšími činiteľmi v liečbe pacientov s cirhózou pečene, ascitom a hepatorenálnym zlyhaním sú rozpoznanie a prevencia precipitujúcich faktorov, korekcia a liečba prerenálneho zlyhania a akútnej tubulárnej nekrózy. Doteraz jedinou efektívnou liečbou HRS je ortotopická transplantácia pečene, ktorú však nemožno aplikovať u všetkých pacientov.

Záver: HRS je závažnou komplikáciou pečeneňových ochorení, prognóza quoad vitam aj quoad sanationem je veľmi zlá, iba vo výnimočných prípadoch je stav reverzibilný. Po diagnóze HRS je insuficiencia obličiek vo väčšine prípadov progresívna, pacienti majú iba minimálnu šancu na zlepšenie obličkových funkcií. Dodnes jedinou dokázanou liečebnou modalitou, ktorá je prospešná z dlhodobého hľadiska pre obličkové funkcie a prežívanie, je transplantácia pečene. (Tab. 2, obr. 1, lit. 28.)

Kľúčové slová: hepatorenálny syndróm, insuficiencia pečene, ascites, transplantácia pečene.

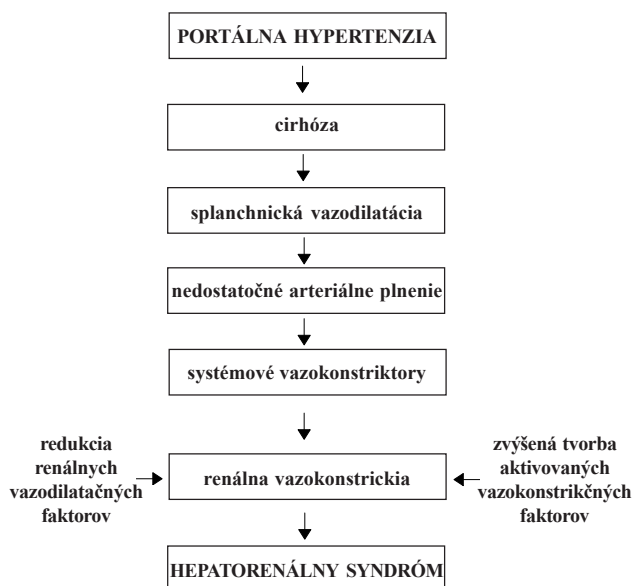
(podmienená funkčne) je o to významnejšia, o čo viac je chorobný proces na pečeni pokročilý. Svedčí o tom aj skutočnosť, že u pacientov s cirhózou pečene v konečnom štádiu v zmysle zlyhávania pečeneňových funkcií sa zlyhanie obličiek s oligúriou

Department of Gastroenterology, Slovak Postgraduate Academy of Medicine, Bratislava. kuz.laco@usa.net

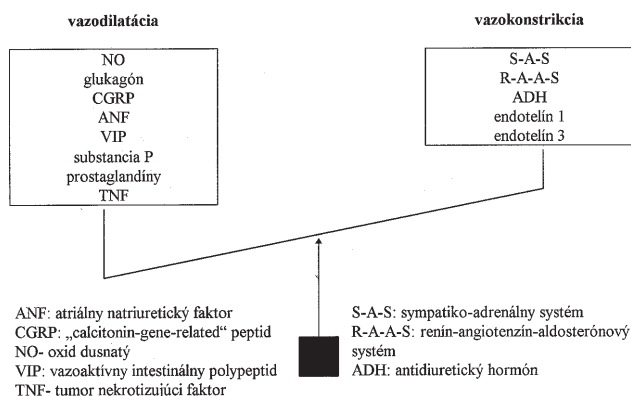
Address for correspondence: L. Kuzela, MD, PhD, Dpt of Gastroenterology SPAM, Hospital St. Cyril and Metod, Antolska 11, SK-851 07 Bratislava 5, Slovakia.
Phone: +421.7.6867 3566, Fax: +421.7.6381 1218

Gastroenterologická klinika Slovenskej postgraduálnej akadémie medicíny v Bratislave

Adresa: MUDr. L. Kuzela, CSc., Gastroenterologická klinika SPAM, Nemocnica Sv. Cyrila a Metoda, Antolská 11, 851 07 Bratislava 5.



Obr. 1. Predpokladaná patogenéza hepatorenálneho syndrómu. Upravené podľa Hadengue et al. (21).



Obr. 2. Vazodilatačné a vazokonstrikčné mechanizmy v splanchnickej oblasti pri hepatorenálnom syndróme. Upravené podľa Henriksen (7).

a azotémiou vyskytuje až v 50 %. Spojenie zlyhania obličiek s terminálnou insuficienciou pečene (často je u týchto pacientov prítomný aj ascites) sa označuje ako hepatorenálny syndróm (HRS). HRS sa nachádza v priemere u 17 % pacientov s cirhózou a ascitom. Celkovo sa vyskytuje u pacientov s chronickým ochorením pečene, pokročilým pečevým zlyhaním a prítomnou portálnou hypertenziou. Charakterizovaný je zhoršenou funkciou obličiek spolu s výraznými abnormalitami v arteriovej cirkulácii a aktivite endogénneho vazoaktívneho systému. U pacientov, ktorí cirhózu nemajú, je vždy potrebné vylúčiť kombinované poškodenie pečene a obličiek. HRS je okrem už uvedeného charakterizovaný spontánnym vznikom výraznej redukcie renálneho krvného prietoku, redukciiu glomerulárnej filtrácie a vznikom oligúrie. U pacientov sa v anamnéze nevyskytuje renálne

ochorenie (klinicky, laboratórne a histologicky), čím sa HRS odlišuje od akútneho zlyhania obličiek. Skutočnosť, že HRS je funkčnej povahy potvrdzuje aj to, že obličky pacientov s HRS boli úspešne transplantované pacientom s chronickým obličkovým zlyhaním, ako aj to, že renálne zlyhanie je reverzibilné po transplantácii pečene (1, 2, 3).

Etiopatogenéza

V patogenéze hepatorenálneho syndrómu má hlavnú úlohu vazodilatácia v splanchnickej oblasti, ktorá vedie k nedostatočnej náplni arteriovej cirkulácie v tejto oblasti, s následným v - vojom vazokonstrikcie v povodí renálnych artérií, dôsledkom čoho klesá prietok krvi obličkami a vzniká funkčné zlyhanie obličiek (obr. 1). Zásadnú úlohu v regulácii splanchnickej a renálnej cirkulácie majú hormóny (hlavne endotelín 1 a 3), sympatiko-adrenálny systém a renin-angiotenzín-aldosterónový systém (RAAS) (obr. 2). Vazokonstrikcia obličkových ciev u pacientov s cirhózou vznikne v prípade spolupôsobenia viacerých vazokonstrikčných faktorov vrátane RAAS (hlavne angiotenzín II), zvýšenej aktivity sympatického nervového systému (pacienti s HRS majú zvýšené hladiny cirkulujúcich katecholamínov), endotelínu (zvýšené hladiny sa pozorovali najmä u pacientov s cirhózou a výraznou renálnou vazokonstrikciou) a anti-diuretického hormónu (ADH), ktorého hladiny sú nepriamo závislé od prietoku krvi obličkou a glomerulárnej filtrácie. Ukazuje sa, že zvýšená aktivita sympatického nervového systému je primárnym patogenetickým činiteľom (samozrejme v spolupráci s RAAS a endotelíni, ktoré majú tiež významnú úlohu). U pacientov s cirhózou, ascitom a HRS sa vyskytuje aj porucha v syntéze vazodilatačných substancií. Majú znížené vylučovanie vazodilatačného prostaglandínu E_2 (pravdepodobne spôsobenú redukovanou enzymatickou aktivitou v renálnych bunkách) a 6-keto-prostaglandínu F_1 močom (našli sa však zvýšené aj normálne hladiny 6-keto-prostaglandínu F_1 v moči), zvýšené vylučovanie tromboxánu B_2 (TxB_2) močom (ktoré kleslo po zlepšení funkcie obličiek), redukovaný obsah prostaglandín- H_2 -syntetázy v obličkách. Toto viedlo k predpokladu, že nerovnováha medzi vazokonstrikčnými a vazodilatačnými metabolitmi arachidónovej kyseliny (zvýšený pomer TxB_2 ku PGE_2) by mohla byť relevantným faktorom v patogenéze HRS. Pretože pacienti s HRS majú výraznú aktiváciu obličkového vazokonstrikčného systému, porucha v rovnováhe medzi vazokonstrikčným systémom a produkciou vazodilatačných prostaglandínov v obličkách môže vysvetliť značnú redukciiu renálneho krvného toku a zníženie glomerulárnej filtrácie. Toto potvrdzuje aj fakt, že po podaní nesteroidových antiflogistík pacientom s cirhózou a ascitom sa značne redukoval krvný prietok obličkou a znížila sa glomerulárna filtrácia. Experimentálne štúdie však ukázali, že na udržaní hemodynamiky u pacientov s cirhózou sa zúčastňujú aj iné vazodilatačné látky, ako napríklad oxid dusnatý (NO) a natriuretický peptid. Hemodynamické zmeny u pacientov s cirhózou svedčia o renálnej hypoperfúzií, ktorá (aspoň zo začiatku) je fyziologickou odpoveďou na zmeny v systémovej cirkulácii. V skorých štádiách funkčného poškodenia obličiek je renálny krvný tok viac znížený ako glomerulárna filtrácia (vysoká filtračná frakcia), neskôr dochádza k postupnému poklesu glomerulárnej filtrácie

cie a pacienti s plne rozvinutým HRS majú nízku filtračnú frakciu, čo dokazuje, že ide skôr o preferenčnú konstrikciju aferentných arteriol (4–7).

Prvou zmenou pri HRS vo funkcii obličiek je redukcia ich schopnosti vylučovať sodík pri zachovanej glomerulárnej filtrácii spočívajúcej paradoxne v zvýšenej tubulárnej reabsorpcii. Túto zmenu možno pozorovať už u pacientov s kompenzovanou cirhózou. Manifestnou sa stane vtedy, keď kapacita vylučovania sodíka sa významne redukuje a pacient nie je schopný vylúčiť sodík prijatý stravou (8). Mechanizmus zvýšenej tubulárnej reabsorpcie sodíka je multifaktoriálny. Zvýšená aktivita RAAS a zvýšená aktivácia sympatikového nervového systému majú pravdepodobne najdôležitejší význam v patogenéze retencie sodíka (9, 10). Napriek uvedenému však existuje skupina pacientov s cirhózou, ascitom a s výraznou retenciou sodíka, ktorí majú normálne hladiny plazmatickej reninovej aktivity, aldosterónu a koncentrácie noradrenalinu, čo svedčí o tom, že retencia sodíka môže vzniknúť aj v prípade, ak sa uvedené antinatriuretické faktory neaktivujú. Preto sa uvažuje o podiele ďalších faktorov (11). Okrem toho pacienti s cirhózou a ascitom majú aj porušenie schopnosť obličiek vylučovať voľnú vodu, pravdepodobne vplyvom zvýšených hladín ADH, redukovanej syntézy prostaglandínov, redukovanej dodávky filtrátu do ascendentnej vetvy Henleho kľučky. Navyše poruchu vylučovania voľnej vody potencuje aj už prítomná retencia sodíka. Napriek uvedeným kompenzačným mechanizmom, ktorými sa organizmus snaží udržať dostatočný prietok splanchnickej oblasti, je nedostatočná vzhľadom na prevahu vazodilatačných faktorov (ktorých produkcia sa neustále potencie zhoršovaním funkcie pečene). Nastáva renálna vazokonstrikcia vznikajúca napriek zvýšenému kardiálnemu výdaju (hyperkinetická cirkulácia) a expanzii plazmatického objemu, čo vedie k redukcii toku krvi obličkou a zníženiu glomerulárnej filtrácie. Uvedený mechanizmus je chronologicky poslednou obličkovou funkčnou abnormalitou u pacientov s cirhózou (12).

Aj keď posledné desaťročie prinieslo veľa nových poznatkov, ktoré prispeli k porozumeniu abnormálnej renálnej hemodynamiky a neurohumorálnej dysregulácie vplyvajúcej na HRS, dodnes je záhadou, prečo títo pacienti majú vazodilataciu a „overload“, no pritom sú z funkčného hľadiska hypovolemickí. Ani mechanizmus zodpovedný za abnormálnu distribúciu krvného objemu nebol dosiaľ objasnený (7).

Diagnóza

Napriek tomu, že počas poslednej dekády nastali veľké pokroky v objasnení patogenézy a v liečbe HRS, málo pozornosti sa venovalo štandardizácii nomenklatury a diagnostických kritérií rôznych syndrémov spojených s cirhózou a ascitom. Roku 1978 sa konala v Sassari (Taliansko) konferencia v súvislosti s definíciou a návrhom diagnostických kritérií (tab. 1) (13). Podľa názoru niektorých odborníkov (International Ascites Club) by však uvedené kritériá mali byť modifikované z hľadiska nových poznatkov získaných výskumom pacientov s HRS (tab. 2). HRS by mal byť na základe klinického stavu rozdelený na 2 rozdielne klinické formy:

1. typ I: charakterizovaný rapidnou progresívnou redukciou obličkových funkcií, definovanou ako zdvojnásobenie počiatoč-

Tab. 1. Diagnostické kritériá hepatorenálneho syndrómu (Sassari, Taliansko, 1978).

Hlavné kritériá
Renálna insuficiencia (hladiny kreatinínu v plazme >130 $\mu\text{mol/l}$), ktorá progreduje počas niekoľko dní alebo týždňov u pacientov s prítomným závažným ochorením pečene, ktorí neužili nefrotoxickej látky
Tubulárna funkcia na začiatku ochorenia intaktná: U/P osmolalita >1,0 U/P kreatinín >30 UNa znížené: <10 mmol/l, často <5 mmol/l
Uvedené nálezy sa nezlepšujú pri expanzii intravaskulárneho objemu a dosiahnutí centrálného venózneho tlaku do 10 cmH ₂ O
Doplňujúce kritériá
Moč môže alebo nemusí obsahovať stopové časti bielkoviny a sediment môže alebo nemusí obsahovať hyalínové a/alebo granulárne valce
Objem moču je väčšinou malý (<800 ml/deň), čo však nemusí byť vždy podmienkou
Začiatok renálneho zlyhania môže nastať spontánne v priebehu pečeneového ochorenia, alebo môže byť spojený s infekciou, krvácaním, paracentézou, diuretickou liečbou alebo inými mechanizmami, pri ktorých sa znižuje objem
Počiatkové príznaky renálneho zlyhania môžu byť nasledované o niekoľko dní tubulárnou dysfunkciou charakterizovanou izotonickým močom, zvýšeným UNa a poklesom U/P kreatinínu; tieto zmeny môžu byť sprevádzané akcelorovaným nárastom plazmatických hladín kreatinínu
Postmortálne histologické vyšetrenie obličiek je rozličné, nešpecifické a môže byť aj normálne
U/P — pomer hladín v moči a plazme, UNa — sodík v moči
Upravené podľa: Earley (13).

Tab. 2. Diagnostické kritériá hepatorenálneho syndrómu (International Ascites Club).

Hlavné kritériá
Chronické alebo akútne ochorenie pečene s pokročilým zlyhaním pečene a portálnou hypertenziou
Nízka glomerulárna filtrácia, hladiny sérového kreatinínu >130 $\mu\text{mol/l}$ alebo 24-hodinový kreatinínový klírens <40 ml/min
Neprítomnosť šoku, baktériovej infekcie a súčasnej alebo nedávna liečba nefrotoxickými látkami; neprítomnosť strát tekutín zo zažívacieho traktu (opakované vracanie alebo intenzívna hnačka) alebo strata tekutín obličkami (strata na hmotnosti >500 g/deň v priebehu niekoľkých dní u pacienta s ascitom bez periférnych edémov alebo 1000 g/deň u pacienta s periférnymi opuchmi)
Žiadne zlepšenie obličkových funkcií (pokles hladiny sérového kreatinínu na 130 $\mu\text{mol/l}$ a menej alebo nárast kreatinínového klírensu na 40 ml/min a viac) po vylúčení diuretik z liečby a po expanzii plazmatického objemu s 1,5 l fyziologického roztoku
Proteinúria <500 mg/dl a žiadne známky obštrukčnej uropatie alebo parenchymového obličkového ochorenia
Doplňujúce kritériá
Objem moču <500 ml/deň
Na v moči <10 mmol/l
Osmolalita moču väčšia ako osmolalita plazmy
Na v sére <130 mmol/l
Upravené podľa: Arroyo et al. (4).

ných hladín kreatinínu v sére na hladiny vyššie ako 220 $\mu\text{mol/l}$ alebo 50 % redukcia počiatočnej 24-hodinového kreatinínového klírensu na hladiny nižšie ako 20 ml/min po dobu menej ako 2 týždne;

2. typ II: pri ktorom renálne zlyhanie nemá progresívny priebeh (9).

Najťažšou úlohou pri klinickom vyšetrení pacienta s cirhózou je určenie obličkových funkcií, pretože štandardné metódy používané pri určení glomerulárnej filtrácie nie sú veľmi spoľahlivé u pacientov s HRS. Hladiny sérového kreatinínu sú vysoko špecifické v detekcii nízkej glomerulárnej filtrácie, ale majú pomerne nízku senzitivitu, čo je pravdepodobne následkom redukcie endogénnej produkcie kreatinínu pri bielkovinovej malnutriícii. Preto iba pri výraznej redukcii glomerulárnej filtrácie dôjde k zvýšeniu hladiny kreatinínu v sére nad normálne hodnoty. O niečo vyššia senzitivita sa pripisuje hladine urey v sére, no aj túto môže ovplyvňovať porucha hepatálnej syntézy urey, katabolický stav alebo krvácanie do zažívacieho traktu (14). Ideálne by bolo určiť glomerulárnu filtráciu u pacientov s pečevným poškodením presnejšími metódami, ako napríklad inzulínový alebo $^{51}\text{Cr-EDTA}$ klírens. Pretože tieto diagnostické možnosti nie sú ľahko dostupné, boli určené nasledovné kritériá (ktoré sú sice vysoko špecifické, ale môžu byť relatívne nízko senzitivné) svedčiace o redukcii glomerulárnej filtrácie:

1. hladiny kreatinínu v sére $>130 \mu\text{mol/l}$ alebo
2. 24-hodinový kreatinínový klárens menej ako 40 ml/min (za predpokladu, že moč bol zberaný správne).

U pacientov s HSR je obvykle objem moču menší ako 500 ml/deň (existujú však aj zriedkavé neoligurické formy). Tubulárna funkcia je zachovaná a hladiny sodíka v moči sú väčšinou nižšie ako 10 mmol/l (existujú však aj sporadické prípady s hladinami sodíku v moči vyššími ako 10 mmol/l). Pretože koncentračná schopnosť moču je zachovaná, osmolalita moču je obvykle väčšia ako osmolalita plazmy. V prípade, že dochádza k progresii zlyhania obličiek, možno u niektorých pacientov pozorovať pokles osmolality moču. U pacientov s HRS sa väčšinou nevyskytuje hematuria a títo pacienti obvykle majú poruchu vo vylučovaní voľnej vody (často spojená s dilučnou hyponátriémiou) (9).

HRS vzniká vždy u pacientov s výrazne zníženou funkciou pečene, ascitom a pridruženými komplikáciami, ako napríklad ikterus alebo hepatálna encefalopatia. HRS sa často nachádza u alkoholikov s cirhózou a závažnou alkoholovou hepatitídou alebo u pacientov s cirhózou inej etiológie a ascitom, u ktorých sa hepatálne funkcie rýchlo zhoršujú následkom závažnej bakteriovej infekcie (bakteriémia alebo spontánna bakteriová peritonitída), gastrointestinálneho krvácania alebo veľkého chirurgického výkonu (15).

Pacienti s cirhózou sú často vystavení rozličným klinickým situáciám, ktoré môžu predisponovať k renálnemu zlyhaniu inej etiológie ako HRS. Preto je potrebné pred určením diagnózy HRS vylúčiť všetky iné možné príčiny zlyhania obličiek. Diferenciálna diagnóza HRS a akútnej tubulárnej nekrózy je veľmi ťažká, niekedy až nemožná. Krvácanie z gastrointestinálneho traktu a bakteriové infekcie sa vyskytujú pomerne často u pacientov s cirhózou. U niektorých pacientov môžu viesť až k vývinu šoku (spojený s redukcii tkanivovej perfúzie), ktorý ak je prolongovaný, môže spôsobiť akútne zlyhanie obličiek (pre akútnu tubulárnu nekrózu). Akútna tubulárna nekróza môže vzniknúť aj u pa-

cientov s HRS následkom intenzívnej renálnej vazokonstrikcie a následnej renálnej ischémii (16). Asi u 1/3 pacientov s cirhózou a spontánnou bakteriovou peritonitídou dôjde k zhoršeniu obličkovej funkcie (vznikne na začiatku infekcie). Toto renálne zhoršenie je po úspešnom preliečení spontánnej bakteriovej peritonitídy cefalosporínmi reverzibilné. Preto u pacienta s cirhózou a renálnym zlyhaním treba vždy vylúčiť prebiehajúcu infekciu (17). Aj lieky môžu indukovať vznik renálneho zlyhania u pacientov s cirhózou. Spomedzi všetkých sú klinicky najvznamnejšie nesteroidové antiflogistiká (cestou inhibície syntézy prostaglandínov v obličkách), aminoglykozidy (hlavne v kombinácii s cefalotínom) a diuretiká (vo vysokom dávkovaní). Pre-renálne zlyhanie vznikne aj u pacientov s cirhózou, u ktorých dôjde k deplécii intravaskulárneho objemu vplyvom významných strát tekutín zažívacím traktom (vracanie, hnačky) alebo obličkami (agresívna liečba diuretikami). Pretože pri HRS nedochádza k významnému poškodeniu glomerúl alebo tubúl, proteínúria sa obvykle nevyskytuje. Prítomnosť významnej proteínúrie (viac ako 500 mg/deň) u pacientov s cirhózou a zlyhaním obličiek je preto vždy podozrivá z glomerulárneho ochorenia (9). HRS možno považovať za funkčnú nefropatiu, ktorá je progresívna (často pomaly). Renálny perfúzný tlak je znížený nielen preto, že artériový krvný tlak je nízky (pri pokročilej cirhóze), ale aj pre elevovaný renálny venózný tlak (hlavne u pacientov s tenzným ascitom) (12).

Liečba

Racionálna ani špecifická liečba funkčnej insuficiencie obličiek nie je v súčasnosti dostupná a žiaľ ani možná. V liečbe je dôležité snažiť sa o obnovu pečevných funkcií a o úpravu cirkulačných pomerov. Najdôležitejšími činiteľmi v liečbe pacientov s cirhózou pečene, ascitom a hepatorenálnym zlyhaním sú rozpoznanie a prevencia precipitujúcich faktorov, korekcia a liečba prerennálneho zlyhania a akútnej tubulárnej nekrózy. Zvčšenie takzvaného efektívneho krvného objemu infúziami albumínu, plazmy alebo plazmaexpandermi je indikované, účinok je však iba prechodný (ak je vôbec nejaký). U pacientov s poškodením pečene, u ktorých vznikne renálne zlyhanie, treba korigovať hypovolémiu náhradou objemu a vylúčiť z liečby všetky nefrotoxické lieky (včítane diuretik). Ak je prítomná subklinická infekcia, je potrebné pridať do liečby širokospektrálne antibiotiká. Peritoneálno-venózný shunt môže priležitostne dramaticky zlepšiť funkciu obličiek. Pri aplikácii liekov s vazokonstrikčným efektom (ornipresín, terlipresín) na splanchnickú cirkuláciu sa očakáva zmiernenie vazodilatácie v tejto oblasti. Súčasná plazmaexpansion albumínom vedie k zvýšenému objemu cirkulujúcej plazmy v splanchnickej oblasti. Následne dôjde k zvýšeniu renálneho prietoku krvi a v optimálnom prípade k úprave HRS. Väčšinou však došlo iba k prechodnej regresii HRS (v literatúre registrujeme iba kazuistické prípady opisujúce zníženie mortality, nebola však publikovaná dvojité slepá štúdia, ktorá by potvrdila zníženie mortality pacientov pri aplikácii liekov s vazokonstrikčným efektom na splanchnickú cirkuláciu) (18–23). Ani snahy o farmakologické ovplyvnenie systémovej cirkulácie a preruvenie obličiek metaraminolom, prostaglandínom A, dopamínom, midodrínom, oktrotidom nepriniesli žiadany efekt. Uvedené farmaká však môžu umožniť pacientovi prežitie do času,

kým mu nebude realizovaná transplantácia pečene (18–25). V súčasnosti sa ukazuje implantácia transjugulárneho intrahepatálneho shuntu (TIPS) sľubnou liečebnou modalitou pacientov s HRS. Po implantácii TIPS dôjde nielen k portálnej dekompresii, ale aj k nárastu centrálného venózneho plnenia z splachnickej cirkulácie napriek tomu, že pretrváva na periférii hyperdynamický stav. Zlepšením „preloadu“ môže dôjsť k zníženiu tvorby viacerých vazokonstriktorov, a tým aj k zlepšeniu renálnych funkcií. Znížením sinusoidálneho tlaku po TIPS môže dôjsť aj k zlepšeniu retencie sodíka, a to cestou sympatikovej nervovej dráhy pôsobiacej na proximálny tubulus. Ukazuje sa, že implantácia TIPS u pacientov s pokročilým pečeneovým ochorením a HRS typu I je technicky bezpečná liečebná modalita zlepšujúca obličkové funkcie u väčšiny pacientov, ktorá upravuje aj prežívanie do 6 mesiacov od implantácii shuntu (26). Žiaľ štúdie s dlhodobým sledovaním pacientov a kontrolované prospektívne štúdie zatiaľ neboli publikované napriek tomu, že sú veľmi potrebné pre určenie ozajstného osuhu tejto liečebnej modalit. Dosiaľ jedinou efektívnou liečbou HRS je ortotopická transplantácia pečene, ktorú však nemožno aplikovať u všetkých pacientov (1, 24).

Prognóza

HRS je závažnou komplikáciou pečeneových ochorení, prognóza rovnako aj rovnako sanationem je veľmi zlá, iba vo výnimočných prípadoch dôjde k reverzibilite HRS. Často sa nachádza u pacientov s refraktérnym ascitom a pokročilou pečeneovou cirhózou. Po diagnóze HRS je insuficiencia obličiek vo väčšine prípadov progresívna, pacienti majú iba minimálnu šancu na zlepšenie obličkových funkcií, a preto aj prognóza napriek medikamentózne liečbe je chabá. V dosiaľ najväčšej publikovanej štúdii zomrelo 9 z 10 pacientov s pokročilým HRS počas 10 týždňov (väčšina počas prvého mesiaca) od diagnostikovania HRS (27). Ťažká porucha funkcie obličiek v terminálnom štádiu cirhózy má ešte horšiu prognózu (letalita je v tomto štádiu až do 96 %). Smrť väčšinou vzniká kombináciou hepatálneho a obličkového zlyhania (riziko krvácania a infekcie je zvýšené, regenerácia hepatocytov v uremickom prostredí znižovaná). Dodnes jedinou dokázanou liečebnou modalitou, ktorá je prospešná z dlhodobého hľadiska pre obličkové funkcie a prežívanie je transplantácia pečene, preto dúfame, že prebiehajúce a klinické štúdie v budúcnosti určia presný prínos každej z uvedených liečebných modalít, ako aj ich miesto v liečbe pacientov s HRS (28).

Literatúra

- Kühn H.A., Wernze H.: Leberkrankheiten. S. 156–292. In: Kühn H.A., Wernze H. (Eds.): Leber- und Gallenwegerkrankungen. Stuttgart, Georg Thieme Verlag 1988.
- Koppel M.H., Coburn J.N., Mims M.M. et al.: Transplantation of cadaveric kidneys from patients with hepatorenal syndrome. Evidence for the functional nature of renal failure in advanced liver disease. *New Engl. J. Med.*, 280, 1969, s. 1367–1371.
- Iwatsuki S., Popovtzer M.M., Corman J.L. et al.: Recovery from hepatorenal syndrome after orthotopic liver transplantation. *New Engl. J. Med.*, 289, 1973, s. 1155–1159.
- Arroyo V., Ginés P., Gerbes A. et al.: Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology*, 23, 1996, s. 164–176.
- Moreau R.: Relationship between endogenous factors and vascular tone in cirrhosis. S. 153–154. In: Tiniakos G. (Ed.): *Progress in hepatology '94*. Atény, BETA Medical Publishers Ltd. 1994.
- Laffi G.: The role of prostaglandins on circulatory alterations in cirrhosis. S. 153–154. In: Tiniakos G. (Ed.): *Progress in hepatology '94*. Atény, BETA Medical Publishers Ltd. 1994.
- Henriksen J.H.: Cirrhosis: Ascites and hepatorenal syndrome. Recent advances in pathogenesis. *J. Hepatol.*, 23, 1995, Suppl. 1, s. 25–30.
- Bernardi M., Di Marco C., Trevisani F. et al.: Renal sodium retention during upright posture preascitic cirrhosis. *Gastroenterology*, 105, 1993, s. 188–193.
- Bernardi M., Trevisani F., Gasbarrini A. et al.: Hepatorenal disorders: role of the renin-angiotensin-aldosterone system. *Semin. Liver Dis.*, 14, 1994, s. 23–34.
- Henriksen J.H., Ring-Larsen H.: Hepatorenal disorders: role of the sympathetic nervous system. *Semin. Liver Dis.*, 14, 1994, s. 35–43.
- Saló J., Ginés A., Anibarro L. et al.: Effect of upright posture and physical exercise on endogenous neurohormonal systems in cirrhotic patients with sodium retention and normal supine plasma renin, aldosterone and norepinephrine levels. *Hepatology*, 22, 1995, s. 479–487.
- Arroyo V., Clària J., Saló J. et al.: Antidiuretic hormone and the pathogenesis of water retention in cirrhosis with ascites. *Semin. Liver Dis.*, 14, 1994, s. 44–58.
- Earley L.E.: Presentation of diagnostic criteria of the hepatorenal syndrome. S. 495–504. In: Bartoli E., Chiandussi L. (Eds.): *Hepatorenal syndrome*. Padova, Piccin Medical Books 1979.
- Maroto A., Ginés A., Saló J. et al.: Diagnosis of functional kidney failure of cirrhosis with Doppler sonography: prognostic value of resistive index. *Hepatology*, 20, 1994, s. 839–844.
- Arroyo V., Ginés P., Jiménez W. et al.: Ascites, renal failure, and electrolyte disorders in cirrhosis. Pathogenesis, diagnosis, and treatment. S. 429–470. In: McIntyre N. et al. (Eds.): *Oxford textbook of clinical hepatology*. Oxford, Oxford University Press 1992.
- Mandal A.K., Lansing M., Fahmy A.: Acute tubular necrosis in hepatorenal syndrome: an electron microscopy study. *Amer. J. Kidney Dis.*, 1982, s. 2363–2374.
- Follo A., Llovet J.M., Navasa M. et al.: Renal impairment following spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. Incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatology*, 20, 1994, s. 1495–1501.
- Lenz K., Druml W., Kleinberger G. et al.: Enhancement of renal function with ornipressin in a patient with decompensated cirrhosis. *Gut*, 26, 1985, s. 1385–1386.
- Guevara M., Gines P., Fernandez-Esparrach G. et al.: Reversibility of hepatorenal syndrome by prolonged administration of ornipressin and plasma volume expansion. *Hepatology*, 17, 1998, s. 35–41.
- Cervoni J.P., Lecomte P., Cellier C. et al.: Terlipressin may influence the outcome of hepatorenal syndrome complicating alcoholic hepatitis. *Amer. J. Gastroenterol.*, 92, 1997, s. 2113–2114.

- 21. Hadengue A., Gadano A., Moreau R. et al.:** Beneficial effects of the 2-day administration of terlipressin in patients with hepatorenal syndrome. *J. Hepatol.*, 29, 1998, s. 563–570.
- 22. Jarčuška P., Hildebrand T., Zakuciová M.:** Reverzibilita hepatorenálneho syndrómu dlhotrvajúcim podávaním terlipressinu (Remestyp) v kombinácii s plazmaexpanziou popis 2 prípadov. *Chir. Spravodaj*, 2, 1999, s. 39–44.
- 23. Jarčuška P., Hildebrand T., Zakuciová M., Veselíny E., Nováková B.:** Reversibility of hepatorenal syndrome-description of 4 cases. XI. International Congress of Liver Diseases and its Development, Poster Abstracts, s. 323.
- 24. Bataller R., Gines P., Guevara M et al.:** Hepatorenal syndrome. *Semin. Liver Dis.*, 17, 1997, s. 233–247.
- 25. Fevery J., Van Cutsem E., Nevens F. et al.:** Reversal of hepatorenal syndrome in four patients by peroral misoprostol (prostaglandin E1 analogue) and albumin administration. *J. Hepatol.*, 11, 1990, s. 153–158.
- 26. Guevara M., Gines P., Bandi J.C. et al.:** Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrome. Effects on renal function and vasoactive systems. *Hepatology*, 28, 1998, s. 416–422.
- 27. Ginés A., Escorsell A., Ginés P. et al.:** Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology*, 105, 1993, s. 229–236.
- 28. Arroyo V., Ginés P., Gerbes A.L. et al.:** Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology*, 23, 1996, s. 164–176.

Received October 15, 2000.
Accepted November 17, 2000.