

Lek. Agata Andrzejewska

„Ocena efektów leczenia zespołu wątrobowo-nerkowego u pacjentów z marskością wątroby leczonych w Klinice Hepatologii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego po roku 2015”.

Marskość wątroby jest ostatnim etapem zwłóknienia tego narządu spowodowanym przez wirusowe zapalenia wątroby, alkoholizm, czy różnego rodzaju choroby wrodzone i nabyte, np. o etiologii autoagresyjnej. Głównymi konsekwencjami klinicznymi marskości są upośledzona funkcja hepatocytu, czyli niewydolność syntetyczna oraz wydzielnicza wątroby, wzrost oporu wewnątrzwątrobowego, a co za tym idzie nadciśnienie wrotne oraz rozwój raka wątrobowokomórkowego (HCC). Marskość wątroby związana jest również ze zmianami w układzie krążenia, takimi jak wazodylatacja łożyska trzewnego, wazokonstrykcja naczyń nerkowych i hypoperfuzja nerek, zatrzymanie wody oraz soli, zwiększony rzut serca oraz krążenie hiperkinetyczne.

Zespół wątrobowo-nerkowy (hepatorenal syndrome, HRS) jest jednym z powikłań marskości wątroby. W 2015 roku wprowadzono nową definicję oraz kryteria, pozwalające rozpoznać zespół wątrobowo-nerkowy. Opiera się ona o kryteria KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes), służące rozpoznaniu ostrego uszkodzenia nerek (AKI), z uwzględnieniem pacjentów u których nie można rozpoznać AKI, natomiast spełniają kryteria dla przewlekłego uszkodzenia nerek (CKD). Uprzednio, zespół wątrobowo-nerkowy można było podzielić na dwa typy – typ 1 (HRS 1), związany z nagłym i bardzo szybkim pogorszeniem funkcji nerek, typ 2 (HRS 2) natomiast charakteryzujący się mniejszą dynamiką narastania parametrów niewydolności nerek. Aktualnie HRS 1 uznawany jest za typ ostrej niewydolności nerek HRS-AKI, natomiast HRS 2, jako wariant przewlekłej niewydolności nerek HRS-CKD. Oba typy są obarczone bardzo złym rokowaniem, ze śmiertelnością na poziomie 2 tygodni przy HRS-AKI oraz około 6 miesięcy przy HRS-CKD.

Wciąż są poszukiwane nowe metody oraz markery pozwalające bardziej precyzyjnie i szybciej rozpoznać zespół wątrobowo-nerkowy oraz odróżnić go od innych zaburzeń funkcji nerek u pacjentów z marskością wątroby. Dzięki temu możliwe będzie wcześniejsze wdrożenie terapii oraz ocena rokowania pacjenta. Badane są różne markery niewydolności nerek, jak choćby NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) czy cystacyna C, które pomogą lepiej oszacować stopień uszkodzenia tego narządu, szczególnie w przypadku pacjentów z marskością wątroby. Jak dotąd nie opracowano jeszcze nowych wytycznych z ich uwzględnieniem i wciąż standardem jest ocena stężenia kreatyniny (Cr) w osoczu oraz poziomu filtracji kłębuszkowej (GFR). Wymaga podkreślenia również fakt, iż każdy wzór uwzględniający osoczowy poziom Cr przeszacowuje GFR u pacjentów z marskością wątroby. U pacjentów z marskością wątroby diagnoza AKI powinna być postawiona na podstawie dostosowanych kryteriów KDIGO, czyli wzrostu kreatyniny o $> 0,3\text{mg/dl}$ od wartości wyjściowej w ciągu 48 godzin, lub wzrost $\geq 50\%$ od wartości wyjściowej w przeciągu trzech miesięcy. Nie stosuje się już kryterium diurezy dobowej ani dobowego wydalania sodu z moczem, co część badaczy (słusznie) kwestionuje. Ocena zaawansowania AKI powinno być oparta o adaptowane kryteria KDIGO, próbuje się także różnicować AKI 1 na typ AKI 1a i typ AKI 1b na podstawie wartości Cr. Cały proces diagnostyczny powinien również uwzględniać rozpoznanie, przyczynę oraz ocenę zaawansowania CKD, które oparte jest na ocenie GFR.

Od czasu zmodyfikowania kryteriów rozpoznania HRS, wprowadzono również nowe zasady leczenia pacjentów z tym powikłaniem marskości wątroby. Pomimo tego, nadal prowadzone są liczne badania i poszukiwana jest terapia optymalna. W przypadku, gdy u pacjenta z marskością wątroby rozpoznano AKI, powinno się natychmiast odstawić leki, takie jak diuretyki, niesteroidowe leki przeciwzapalne, wazodylatory czy inne leki nefrotoksyczne. W przypadku rozpoznania HRS-AKI $>1a$, powinna być jak najszybciej wdrożona terapia lekiem wazokonstrykcyjnym oraz zastosowanie wlewu albuminy, celem wypełnienia łożyska naczyniowego. Terlipresyna wraz z albuminą powinna być

rozważona jako terapia pierwszego rzutu u pacjentów z rozpoznaniem HRS-AKI. Terlipresyna może być stosowana w formie dożylnych bolusów w dawce 1mg co 4-6 godzin. Ostatnie doniesienia literaturowe podkreślają stosowanie terlipresyny w formie ciągłego wlewu dożylnego w dawce początkowej 2mg/dobę, co pozwala na zredukowanie dawki całkowitej, a co za tym idzie zmniejszenie ryzyka powikłań i działań ubocznych związanych z jej stosowaniem. Wlew albumin powinien być stosowany w dawce 20-40 g/dobę. W trakcie leczenia, poza monitorowaniem standardowych parametrów życiowych, jak tętno, ciśnienie tętnicze czy oddech, u pacjentów z HRS-AKI powinno się również wykonywać regularne pomiary wartości OCŻ lub innych metod pozwalających ocenić wolemię. Może to pomóc chronić pacjenta przed przeładowaniem płynowym, poprzez optymalizację i lepsze prowadzenie bilansu płynowego, a co za tym idzie lepsze dostosowywanie między innymi dawki albumin. Istnieją również doniesienia naukowe mówiące o skuteczności stosowania noradrenaliny jako alternatywny dla terlipresyny, jednak w przypadku stosowania ciągłego wlewu noradrenaliny, chorzy wymagają jeszcze bardziej rozszerzonego monitorowania oraz zawsze wymagane jest wówczas założenie dożylnego cewnika centralnego. Najczęściej tacy pacjenci wymagają przeniesienia do oddziału o podwyższonym nadzorze, niejednokrotnie na Oddział Intensywnej Terapii. Najczęstsze działania niepożądane w przypadku stosowania terlipresyny czy noradrenaliny to powikłania niedokrwienne, w tym niedokrwienie mięśnia sercowego i dystalnych części ciała, oraz inne powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego. Między innymi z tego powodu pacjenci przed wdrożeniem leczenia powinni mieć wykonane EKG oraz podstawową diagnostykę kardiologiczną. Zwykle chorzy mogą być leczeni w ramach oddziału internistycznego, natomiast decyzja o przeniesieniu powinna być indywidualizowana biorąc pod uwagę stan ogólny pacjenta, obciążenia i reakcję na zastosowane leczenie. W zależności od odpowiedzi na terapię, wystąpienia oraz ciężkości działań obocznych powinna być podjęta decyzja o modyfikacji lub nawet przerwaniu leczenia. W przypadku, gdy zarówno terlipresyna jak i noradrenalina nie są dostępne można rozważyć zastosowanie oktreotydu oraz midodrynu. Natomiast efekt terapeutyczny zastosowania tych dwóch leków jest zdecydowanie gorszy niż w przypadku terlipresyny. Ocenę efektów leczenia oceniamy również za pomocą oznaczenia poziomu kreatyniny.

Jak dotąd literatura i doświadczenia polskich ośrodków w zakresie prowadzenia oraz leczenia chorych z HRS w przebiegu marskości wątroby jest stosunkowo niewielka.

Powyższe badanie było prowadzone retrospektywnie. Przeanalizowano historie chorób pacjentów hospitalizowanych w Klinice Hepatologii i Chorób Wewnętrznych WUM od 2016 roku. Na podstawie analizy dokumentacji medycznej wyselekcjonowano pacjentów z rozpoznaniem marskości wątroby – postawionym na podstawie badania histologicznego bądź na podstawie badań laboratoryjnych i obrazowych. Spośród nich, wybrano pacjentów, którzy spełniali kryteria z 2015 roku, pozwalające rozpoznać HRS-AKI oraz prowadzonych zgodnie z wewnętrznym protokołem postępowania Kliniki. Wstępne dane, wynikające z przeanalizowania dokumentacji medycznej, pokazują dobrą odpowiedź na leczenie u pacjentów prowadzonych wg. powyższego protokołu. Pacjenci dobrze tolerowali zastosowane leczenie i nie odnotowano konieczności przerwania terapii ze względu na działania uboczne związane z zastosowanymi lekami czy procedurami. Co więcej po przeanalizowaniu przyczyn marskości wątroby u pacjentów z HRS-AKI okazało się, że w tej grupie najczęstszą etiologią jest alkoholowa choroba wątroby. Na podstawie wstępnej analizy danych zauważalne jest również, iż jedynym definitywnym leczeniem HRS-AKI jest transplantacja wątroby, a leczenie z zastosowaniem powyższego protokołu to terapia pomostowa, dającą pacjentowi czas na oczekiwanie na narząd do transplantacji oraz poprawiającą jego stan ogólny przed przeszczepieniem. Natomiast pacjenci u których nie było możliwości wykonania tego zabiegu, z różnych przyczyn, zwykle umierali w krótkim czasie.

Protokół postępowania w HRS-AKI stosowany w Klinice Hepatologii i Chorób Wewnętrznych CSK WUM:

- jest zgodny zaleceniami z literatury światowej,
- pozwala na zobiektywizowanie monitorowania leczenia,
- pozwala na zoptymalizowanie kosztów terapii.

Spośród analizowanych zmiennych nie zidentyfikowano czynników ryzyka słabszej odpowiedzi na leczenie i złego rokowania w HRS-AKI.

Stopień zaawansowania niewydolności marskiej wątroby oceniany wg skali MELD lub Child-Pugh wpływa niekorzystnie na przebieg HRS-AKI i jest czynnikiem gorszego rokowania. Chorzy z wyższą punktacją w tych skalach powinni być kwalifikowani priorytetowo do zabiegu transplantacji wątroby.

Leczenie zachowawcze HRS-AKI należy traktować jako terapię pomostową do czasu zabiegu transplantacji wątroby, która jest jedyną terapią pozwalającą na diametralną poprawę przeżycia chorego.

Protokół postępowania w HRS-AKI stosowany w Klinice Hepatologii i Chorób Wewnętrznych CSK WUM jest praktyczny i łatwy do zaimplementowania w ramach oddziałów zachowawczych.