

Vývoj v léčbě portální hypertenze

Petr Hůlek¹, Tomáš Vaňásek¹, Jan Lata², Václav Šafka¹

¹ 2. interní klinika FN a LFUK, Hradec Králové

² Interní gastroenterologická klinika, FN a LF MU Brno

Hůlek P, Vaňásek T, Lata J, Šafka V. Vývoj v léčbě portální hypertenze. *Folia Gastroenterol Hepatol* 2005; 3 (Suppl 1): S32 – S39.

Souhrn. *Terapie portální hypertenze v posledních letech prošla změnami, které byly určeny pokrokem v různých oblastech medicíny. Mezi klinicky závažné komplikace portální hypertenze patří krvácení z jícnových varixů, krvácení z varixů v žaludku či v tenkém střevě, z hemoroidů, krvácení z portální gastropatie, ascites, hydrothorax, hepatorenální syndrom, hepatopulmonální syndrom a jaterní encefalopatie typu B.*

Zavedení endoskopie do diagnostických a následně také terapeutických algoritmů vedlo ke zlepšení výsledků péče o krvácející nemocné. Nové léky vedly k poklesu incidence krvácení (betablokátory) a k účinné léčbě akutního krvácení prostřednictvím snížení přítoku krve do krvácejícího zdroje navozením splanchnické vazokonstrikce (terlipresin, somatostatin).

Indikace pro použití balonkové sondy se omezila a zpřesnila. Význam chirurgických technik se snížil vzhledem k velkému riziku pro nemocného, nově zavedená metoda TIPS (transjugulární intrahepatální portosystémové spojky) téměř nahradila chirurgické způsoby řešení portální hypertenze. Transplantace jater se stala dostupnější a řada nemocných dostává „nová“ játra ještě před rozvojem komplikací nebo závažných symptomů portální hypertenze.

Některé jaterní nemoci umíme zachytit a efektivně léčit dříve než ve stadiu komplikací portální hypertenze (virové hepatitidy B a C, Wilsonovu nemoc, hemochromatózu). Stále neumíme omezit zdraví škodlivou konzumaci alkoholu (a také jídla), a proto podíl nemocných s toxonutriční etiologií jaterní cirhózy léčených pro komplikace portální hypertenze stoupá. V této otázce jsme našim nemocným nejvíce dlužní (což se netýká jen hepatologů, gastroenterologů, internistů, chirurgů, ale také psychiatrů, sociologů, politiků, vychovatelů, lidí pracujících v reklamě atd). Léčbu krvácení při portální hypertenzi můžeme rozdělit na terapii v urgentní situaci, primární profylaxi a elektivní (sekundární) profylaxi. V následujícím textu jsou uvedeny hlavní zásady terapie, pro aktuální klinickou potřebu odkazujeme na Doporučené postupy České hepatologické společnosti pro léčbu krvácení při portální hypertenzi, pro léčbu ascitu a jaterní encefalopatie, dostupné na www.ceska-hepatologie.cz.

Klíčová slova: *jaterní cirhóza, terapie portální hypertenze*

Hůlek P, Vaňásek T, Lata J, Šafka V. Progress in the treatment of portal hypertension. *Folia Gastroenterol Hepatol* 2005; 3 (Suppl 1): S32 – S39.

Abstract. *Therapy of portal hypertension was, due to progress in many parts of medicine, changed in the last years. Clinically significant complications of portal hypertension are: bleeding from esophageal varices, gastric varices or varices in small intestine, bleeding from hemorrhoids, bleeding due to portal gastropathy (acute or chronic), ascites, hydrothorax, hepatorenal syndrome, hepatopulmonary syndrome and hepatic encephalopathy type B.*

Introduction of endoscopy into the diagnostic and therapeutic algorithms have lead to improvement of the outcome of bleeding patients. New drugs have lead to decrease of incidence of bleeding (beta-blockers) and to effective treatment of acute bleeding through decrease of splanchnic vasodilatation and reduction of splanchnic blood flow (terlipressin, somatostatin). Indication for balloon tamponade was narrowed and precised.

The role of surgical techniques has decreased due to high risk for the patient. Newly developed method of TIPS

(transjugular intrahepatic portosystemic shunt) has replaced nearly all surgical types of treatments of portal hypertension. Liver transplantation has become more available and high number of patients gets "new" liver even before onset of complications or serious sequelae of portal hypertension. Some liver diseases we can find and effectively treat before the liver cirrhosis develops (viral hepatitis B and C, Wilson's disease, hemochromatosis). What we do not know still is how to eliminate alcohol abuse (and also food abuse), therefore the proportion of patients suffering with toxonutritive aetiology of liver cirrhosis and treated for complications of portal hypertension is increasing. In this field we have still much to do not only as hepatologists and gastroenterologists, but even as internists, surgeons, psychiatrists, sociologists, politics, pedagogues, people in advertising etc. Treatment of bleeding due to portal hypertension can be divided into emergency treatment, primary prophylaxis and elective (secondary) prophylaxis. In the article are discussed the main principles of the therapy; for actual clinical need see the Guidelines of Czech society of hepatology for treatment of bleeding due to portal hypertension, for treatment of ascites and for treatment of hepatic encephalopathy on www.czech-hepatology.cz

Key words: liver cirrhosis, treatment of portal hypertension

Terapie portální hypertenze se v posledních letech vyvíjela v několika směrech, které byly určeny pokrokem v různých oblastech medicíny.

Mezi klinicky závažné komplikace portální hypertenze patří krvácení z jícnových varixů, krvácení z varixů v žaludku či v tenkém střevě, z hemoroidů, krvácení z portální gastropatie (jak akutní tak chronické), ascites, hydrothorax, hepatorenální syndrom, portopulmonální syndrom a jaterní encefalopatie typu B.

Zavedení endoskopie do diagnostických a následně také terapeutických algoritmů vedlo ke zlepšení výsledků péče o krvácející nemocné. Nové léky zavedené do terapie portální hypertenze vedly jednak k poklesu incidence krvácení (betablokátory) a jednak ke snížení přítoku krve do krvácejícího zdroje navozením splanchnické vazokonstrikce (terlipresin, somatostatin) (1,2).

Indikace pro použití balonkové sondy se omezila a zpřesnila.

Význam chirurgických technik se snížil (3) vzhledem k velkému riziku pro nemocného, nově zavedená metoda TIPS (transjugulární intrahepatální portosystémové spojky) téměř nahradila chirurgické způsoby řešení portální hypertenze. Transplantace jater se stala dostupnější a řada nemocných dostává „nová“ játra ještě před rozvojem komplikací nebo závažných symptomů portální hypertenze.

Řadu jaterních nemocí umíme zachytit a efektivně léčit dříve než ve stadiu komplikací portální hypertenze (virové hepatitidy, Wilsonovu nemoc, hemochromatózu) (4).

Stále neumíme omezit zdraví škodlivou konzumaci alkoholu (a také jídla), a proto podíl nemocných s toxonutriční etiologií jaterní cirhózy, léčených pro komplikace portální hypertenze, stoupá. To vede k volání po

legalizaci odmítání terapie nemocným s toxonutričním postižením jater, které je samozřejmě nepřipustné, nebo „pouze“ k méně nápadné malé ochotě tyto nemocné léčit ve chvíli vzniku závažných komplikací portální hypertenze nebo ještě před jejich vznikem. V této otázce jsme našim nemocným nejvíce dlužni (což se netýká jen hepatologů, gastroenterologů, internistů, chirurgů, ale také psychiatrů, sociologů, politiků, vychovatelů, lidí pracujících v reklamě atd).

Léčbu krvácení při portální hypertenzi můžeme rozdělit na terapii v urgentní situaci, primární profylaxi a elektivní sekundární profylaxi. V následujícím textu jsou uvedeny hlavní zásady terapie, pro aktuální klinickou potřebu odkazují na Doporučený postup České hepatologické společnosti pro léčbu krvácení při portální hypertenzi, který je uvedený níže a je dostupný na www.ceska-hepatologie.cz.

Terapie v urgentní situaci:

Obecné zásady:

Krvácení z jícnových varixů postihuje 40% nemocných. Je doprovázeno 30% letalitou, zvláště u nemocných s pokročilým postižením jater nebo u nemocných s časnou recidivou krvácení, která se objevuje ve 40% do 6 týdnů. Po oběhové stabilizaci s přiměřenou úpravou červené složky krevního obrazu (HTK 25-30%) je nutné chránit nemocné před rozvojem infekce, aspirace, jaterní encefalopatie a selháním ledvin. Použití antibiotika (norfloxacinu, cirpofloxacinu nebo jiného širokospektrého antibiotika) prokazatelně zlepšuje přežití.

Lokální terapie

Farmakologická terapie zahrnuje použití terlipresinu v dávce 1-2 mg po 4-6 hodinách i.v. nebo v případě

jeho nežádoucích účinků somatostatinu v infuzi 3 mg/24 hodin po úvodním bolusu. Farmakologická terapie má být podávána 5 dnů. Oba léky snižují přítok krve do splachnické oblasti. Vasopresin u nás nepoužíváme, a to ani v kombinaci s nitroglycerinem.

Endoskopická terapie umožňuje zastavit krvácení v okamžiku jeho průkazu. Hemostázy je dosaženo ve více jak 80% případů s poklesem na 70% v 5. dni vzhledem k časně recidivě krvácení. Neúspěšná endoskopická léčba má být maximálně jedenkrát opakována, jinak je indikované provedení TIPS nebo chirurgická spojka. K zástavě krvácení lze použít sklerotizační techniku s obvykle 2% polydokanolem, která vyvolá trombózu varixu s následným zánětem a fibrózou. Je levnější než ligace, ale má více komplikací, zvláště v urgentní situaci (přechodná horečka, striktura jícnu, dysfagie, perforace, bolest na hrudi, mediastinitida, ulcerace, pohrudniční výpotek). Použití ligace varixů gumovými kroužky má zřejmě stejnou účinnost a méně komplikací. K ošetření krvácejících varixů v žaludku se nyní používá cyanoakrylátové tkáňové lepidlo.

Další opatření zahrnují použití balonkové sondy, která spolehlivě vede (pokud tlak v jícnovém balonku převyšuje portální tlak) k útlaku krvácejícího varixu. Lze ji ponechat in situ maximálně 24 hodin, vzhledem k riziku vředů v jícnu či žaludku či aspiraci. Pokud krvácení při zavedené sondě pokračuje, pak je sonda v nesprávné pozici nebo nemocný nekrváčí z jícnových varixů či z varixů v kardi. Balonky sondy se naplňují vzduchem, nikoliv vodou, která svojí vahou vytahuje balonek mimo místo krvácení.

Primární prevence krvácení

Je indikovaná u nemocných, kteří dosud nekrváceli a kteří mají jícnové varixy 3. nebo 4. stupně a pokročilou jaterní cirhózu.

Použití kardio-neselektivních betablokátorů (propranolol, nadolol) omezuje průtok krve portokaválními spojkami a portální perfúzi jater jednak redukcí minutového srdečního výdeje (blokádu beta1 receptorů) a také vasokonstrikcí ve splachnické oblasti (blokováním vasodilatačních receptorů sympatiku). Jejich použití vede v průběhu 2 roků ke snížení rizika krvácení z 25% u kontrol na 15% u skupiny léčených (statisticky nesignifikantní!!). Větší, statisticky signifikantní výhodu mají nemocní s většími varixy. U nás nejsou neselektivní betablokátory dostupné, proto používáme kardioselektivní beta-blokátory,

např. atenolol. Metipranolol (Triempranol) je pro krátkou dobu účinku nevhodný. Betablokátory mají všeobecně známé kontraindikace (astma, CHOPN, AV bloky, klaudikace, psychózy) a nežádoucí účinky (únava, horší fyzická výkonnost, dušnost při pohybu, nesoustředěnost, nespavost, apatie, impotence), pro které je někteří nemocní odmítají.

Vasodilatačně působící isosorbit mononitrát také snižuje portální tlak po jednorázovém podání. Dlouhodobé podávání může vést k rozvoji tolerance a k retenci vody a sodíku v důsledku aktivace endogenních vasoaktivních systémů při arteriální hypotenzi. Dostupné studie neprokázaly výhodu proti betablokátorům. Kombinace nitrátů a beta-blokátorů též nemá prokazatelnou výhodu.

Endoskopická skleroterapie není pro primární profylaxi vhodná, zatímco ligace je stejně efektivní jako betablokátory (má ale více komplikací) a je tedy vhodná pro nemocné s velkými varixy, kteří nemohou nebo nechtějí užívat beta-blokátory.

Sekundární prevence krvácení

Je indikovaná pro nemocné, kteří již krváceli. Opakované krvácení se vyskytne v průběhu 2 let u 80% nemocných. Propranolol a nadolol signifikantně snižují riziko opakovaného krvácení a prodlužují délku života. Studie porovnávací propranolol se skleroterapií v prevenci opakovaného krvácení z jícnových varixů prokázaly podobné dopady na vznik opakovaného krvácení a délku života, ale skleroterapie byla spojena s větším rizikem komplikací. Endoskopická skleroterapie se provádí v jedno- až dvoutýdenních intervalech do doby eradikace varixů, což obvykle představuje 4-5 sezení. Eradikace je dosaženo u 70% nemocných. Vhodnější je endoskopická ligace, která má menší procento opakovaného krvácení a menší počet striktur jícnu. K dosažení eradikace je zapotřebí menšího počtu výkonů (2-4) než při skleroterapii. Poslední studie kombinující endoskopickou ligaci spolu s nadololem a sukralfátem prokázala lepší výsledky než samotná ligace.

Chirurgická péče – zahrnuje spojkové operace, devaskularizační výkony a transplantaci jater.

Spojkové operace různého typu (totální, partiální, selektivní) vedou k podstatnému snížení rizika krvácení až u 90% nemocných, ale u 40 až 50% nemocných se projeví nebo zhorší jaterní encefalopatie.

Devaskularizační výkony zahrnují splenektomii, gastroesofageální devaskularizaci, azygoportální dekonexi

a transekcii jícnu. (Tyto výkony by měly být určeny pro nemocné, kteří krváceli a u kterých není možný spojkový výkon, tedy pro nemocné s pokročilou jaterní cirhózou nebo s trombózou portální či lienální žíly.)

Transplantace jater řeší zásadním způsobem portální hypertenzi a to jak krvácení, tak ascites či jaterní encefalopatii. Signifikantně zlepšuje vyhlídky krvácejících nemocných v Childově-Pughově klasifikační třídě C. U většiny nemocných lze ale použít méně náročné metody léčby. Pro nemocné podle Childa-Pugha A a B to jsou portokavální spojky buď vytvořené chirurgem či intervenčním radiologem. Pro nemocné Child-Pugh C přichází do úvahy TIPS (v případě méně jak 13 bodů) nebo transplantace jater (u ještě méně pokročilého onemocnění).

Chirurgické metody jsou nevhodné v primární prevenci krvácení. V urgentní situaci, kdy nelze zastavit krvácení z jícnových varixů medikamentózně a endoskopickými postupy, je indikováno provedení TIPS.

Pokud i přes farmakologickou a endoskopickou terapii po prvním krvácení dojde k další epizodě klinicky závažného krvácení, hovoříme o selhání sekundární prevence. Klinicky závažné krvácení je definováno jako krvácení, které je spojeno s poklesem systolického tlaku pod 100 mmHg, nebo posturálním poklesem o více jak 20 mmHg, vzestupem klidové tepové frekvence nad 100/min či potřebou podat 2 a více jednotek krve/24 hodin. Pro většinu nemocných klasifikace Child-Pugh B a C je v této situaci indikován TIPS (5,6).

TIPS (transjugulární intraheptální portosystémová spojka) znamená vytvoření kanálku vyztuženého stentem mezi jaterní žílou a portální žílou v jaterním parenchymu pomocí nástrojů používaných intervenčním radiologem. Výkon se provádí v lokální anestezii pod rtg kontrolou. TIPS nelze provést u nemocných s prehepatální formou portální hypertenze. Indikacemi ověřenými ve studiích jsou krvácení z jícnových varixů pokračující přes správné použití farmakologické a endoskopické terapie (urgentní) a krvácení opakující se přes správně prováděnou farmakologickou a endoskopickou sekundární prevenci (elektivní). Vhodnými, ale ve studiích dosud jednoznačně neprokázanými indikacemi, jsou krvácení ze žaludečních varixů a refrakterní ascites. Nejistými indikacemi pro TIPS (nepotvrzenými kontrolovanými studiemi) jsou krvácení z portální gastropatie, Buddův – Chiariho syndrom, venookluzivní nemoc, hepatorenální syndrom, hydrothorax při portální hypertenzi a protein-losing enteropathy při portální hypertenzi.

Při použití nepotahovaných stentů dochází u poloviny nemocných do jednoho roku k významnému zúžení stentu v důsledku hyperplázie neointimy ve stentu při prosakování žluči z porušených drobných žlučodů. Pokud je po vytvoření TIPS použit stent s potahem z ePTFE (expandovaný polytetrafluoretylen), dojde ke statisticky významnému poklesu počtu stenóz v TIPS.

U 30 % nemocných se po TIPS projeví nebo zhorší jaterní encefalopatie, většinou přechodně. 8% nemocných zemře do 30 dnů po výkonu, nejčastěji na jaterní selhání (7).

Důsledkem portální hypertenze je také zvýšení minutového srdečního výdeje, systémová hypotenze a hypovolémie s následným zadržováním sodíku a expanzí extracelulární tekutiny, jež vede k progresi ascitu a vzniku otoků. Tím se zdůvodňuje vhodnost dodržování diety s nízkým obsahem sodíku a podávání diuretik. Problémem těchto opatření v pokročilejších fázích jaterního onemocnění však je další alterace renálních funkcí, jež může vyústit až v hepatorenální selhání. V případě známek funkčního selhávání ledvin (vzestup sérového kreatininu a pokles koncentrace Na^+ v moči) je proto vhodnější v léčbě ascitu upřednostnit opakované paracentézy (či TIPS) před intenzivní diuretickou léčbou (8).

Podpořeno VZ – MZ000179906 a IGA MZČR NR 8419-4

LITERATURA:

- 1) Sherlock S, Dooley J, eds: Diseases of the Liver and Biliary System. Oxford, UK: Blackwell Science; 1997.
- 2) de Franchis R: Updating consensus in portal hypertension: report of the Baveno III Consensus Workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. J Hepatol 2000; 33: 846-52.
- 3) Pruvot FR, Quandalle P, Paris JC: What's left for surgical treatment of portal hypertension in cirrhosis patients? Gastroenterol Clin Biol 2003; 27: 1013-20.
- 4) Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC, eds: Schiff's Diseases of the Liver. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven; 1999.
- 5) Bhasin DK, Siyad I: Variceal bleeding and portal hypertension: new lights on old horizon. Endoscopy 2004; 36: 120-9.
- 6) Conn HO: Portal hypertension, varices, and transjugular intrahepatic portosystemic shunts. Clin Liver Dis 2000; 4: 133-50.
- 7) Sterling RK, Sanyal AJ: Are TIPS tops in the treatment of portal hypertension? A review on the use and misuse of transjugular intrahepatic portosystemic shunts. Can J Gastroenterol 2000; 14, Suppl D: 122D-128D.
- 8) Garcia-Pagan JC, Bosch J: Medical treatment of portal hypertension. Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol 2000; 14: 895-909.

Adresa pro korespondenci / correspondence to:

Prof. MUDr. Petr Hůlek, CSc., 2. interní klinika FN a LF UK, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové.
E-mail:

Příloha

Doporučené postupy České hepatologické společnosti ČLS

Léčba krvácení při portální hypertenzi

Pracovní skupina pro portální hypertenzi při České hepatologické společnosti doporučuje při podezření na krvácení do zažívacího traktu způsobené portální hypertenzí následující soubor diagnostických a léčebných opatření:

Při prvním kontaktu s nemocným

Vyhodnotit nezbytné anamnestické údaje

- určit počátek krvácení
- odhadnout velikost krevní ztráty
- zjistit, zda jde o první či opakované krvácení
- popsat, zda je známo jaterní onemocnění, abusus alkoholu, užívané léky

Provést fyzikální vyšetření s důrazem na

- stav vědomí
- hodnoty krevního tlaku, tepové frekvence, dechové frekvence
- projevy anemie
- palpační vyšetření břicha

Zajistit

- žilní přístup
- podání infúze krystaloidů nebo volumexpanderů
- podání terlipresinu (Remestyp) v dávce 1 mg i.v. při respektování kontraindikací
- monitorování a zajištění základních vitálních funkcí během transportu

Při převzetí nemocného nemocničním zařízením

Pokračovat v další léčbě na jednotce intenzivní péče (JIP), preferenčně interního typu, s dostupnou urgentní terapeutickou endoskopií

- vyhodnotit kromě standardních vyšetření na úrovni JIP skóre podle Childovy-Pughovy klasifikace
- pokračovat v náhradě intravazálního volumu/hemosubstituci a případně korekci koagulopatie s cílem dosáhnout oběhové stabilizace nemocného (nepřekročit hodnotu Htk 0,25-30, Hb 100 g/l)
- standardně podat širokospektré antibiotikum/chemoterapeutikum podle zásad antimikrobiální profylaxe
- pokračovat ve farmakologické léčbě podáváním

terlipresinu v dávce 1 mg/ 4 hod i.v., při kontraindikacích nebo projevech nežádoucích účinků podávat somatostatin i.v. v dávce 250 ug bolus a dále kontinuálně 250 ug/hod (při respektování kontraindikací)

- provést endoskopické vyšetření co nejdříve, nejlépe bezprostředně po dosažení oběhové stabilizace
- endoskopické vyšetření: určit zdroj, aktivitu krvácení a provést endoskopické ošetření
- pokračovat v podávání vazoaktivních látek (terlipresin, somatostatin, analoga somatostatinu) po dobu 5 dnů ve stejné dávce
- pokud se při úvodní endoskopii nepodaří krvácení zastavit, je třeba zvážit zavedení balonkové tamponády u krvácení z jícnových nebo žaludečních varixů, maximální doba tamponády je 24 hodin
- selhání léčby (pokračující krvácení, hemodynamická nestabilita, recidiva krvácení) je indikací ke kontrolní endoskopii
- při selhání druhé terapeutické endoskopie a současné farmakoterapie je indikováno zavedení balonkové tamponády (maximální doba tamponády je 24 hodin) a provedení portosystémové spojky, preferenčně transjugulární intrahepatální portosystémové spojky (TIPS). Při neproveditelnosti TIPS chirurgické řešení, preferenčně devaskularizace
- k prevenci encefalopatie podávat laktulózu, pokračovat v podávání antimikrobiální profylaxe a hemosubstituci, je-li nutná. Je nutno zajistit adekvátní energetický příjem. U nemocných s tenzním ascitem je vhodná odlehčovací punkce

Po zvládnutí ataky akutního krvácení

Každý nemocný po krvácení způsobeném portální hypertenzí musí být léčen s cílem zabránit recidivě krvácení (sekundární prevence). Musí být podrobně vyhodnocena příčina portální hypertenze a hepatopatie a léčeno základní onemocnění včetně zvážení transplantace jater.

Sekundární prevence

- endoskopické ošetření varixů do dosažení eradikace varixů (preferenčně ligací)
- trvalé podávání betablokátorů v dostatečné dávce (dosažení poklesu TF o 20%) při respektování kontraindikací
- po dosažení eradikace endoskopické kontroly každých 6 měsíců
- při recidivě krvácení v důsledku portální hypertenze zajistit změření portosystémového gradientu

a zvážení zavedení portosystémové spojky (Child Pugh A preferenčně chirurgické, Child-Pugh B a C TIPS), výjimečně devaskularizační operace; typ výkonu by měl být volen s ohledem na možnost transplantace jater.

Léčba ascitu při jaterní cirhóze

Ascites spojený s jaterní cirhózou je projevem pokročilosti základní choroby a jeho přítomnost musí směřovat k úvaze o jaterní transplantaci. Všechny ostatní léčebné metody jsou pouze symptomatické. Podmínkou uplatnění následujícího algoritmu léčby je prokázaná jaterní choroba (jaterní cirhóza s portální hypertenzí).

Klinicky se rozlišují 3 stadia ascitu:

1. ascites zjistitelný pouze zobrazovacími vyšetřeními
2. nevelký ascites zjistitelný fyzikálním vyšetřením
3. tenzní ascites

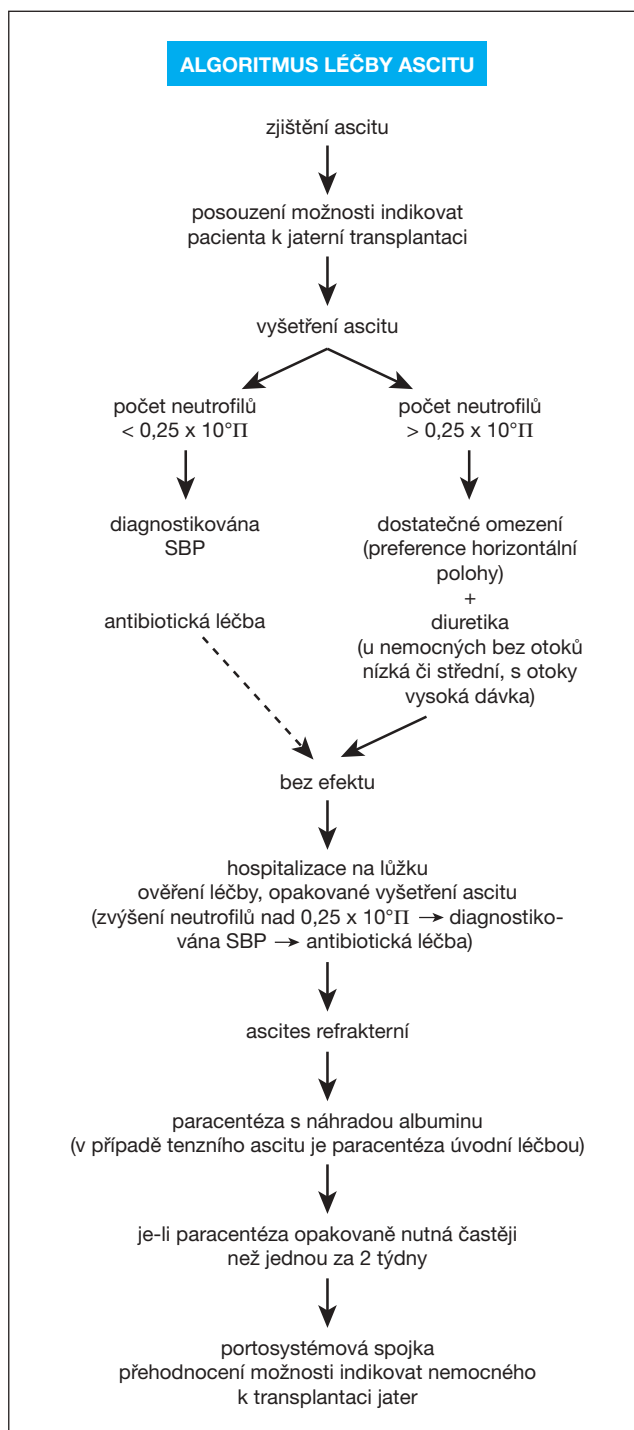
Ascites, který nereaguje na maximální možnou diuretickou léčbu (nebo diuretika nelze k jeho léčbě vůbec podávat) se označuje pojmem refrakterní či rezistentní.

Při vyšetření pacientů s ascitem je třeba kromě běžných laboratorních a pomocných vyšetření zvážit diagnostickou punkci. Tu je možno provést kdykoli, musí však být provedena zvláště za těchto situací:

- objevení se nového ascitu
- přijetí nemocného s ascitem do nemocnice
- rezistence ascitu na léčbu
- teploty u pacienta s ascitem
- zhoršení klinického stavu

Cílem diagnostické punkce je zjistit především přítomnost spontánní infekce ascitu (spontánní bakteriální peritonitida – SBP). Diagnostickým kritériem SBP je počet leukocytů $0.5 \times 10^9/l$ či lépe neutrofilů $0.25 \times 10^9/l$ ascitické tekutiny. V případě přítomnosti SBP je nezbytné infekci léčit: nejvíce zkušeností je s cefalosporiny 3. generace podávanými intravenózně, eventuálně s chinolony perorálně v běžných terapeutických dávkách. Pacient po odléčené epizodě SBP musí mít trvalou antibiotickou prevenci opětné infekce ascitu do vymizení ascitu, do jaterní transplantace či do konce života. Léčba samotného ascitu závisí na aktuálním klinickém stavu pacienta a za běžné klinické situace je doporučeno dodržovat následující postup:

- Vyloučení nefrotoxických léků (především nesteroidních antirevmatik, aminoglykosidových antibiotik).



- Omezení příjmu NaCl na 5-7.5 g/den.
- Diuretická léčba (Stadium ascitu 1 a 2.): Lékem volby je spironolacton v dostatečné dávce při respektování kontraindikací (běžná dávka je 200mg/den, maximálně až 400 mg/den); před nasazením dalších diuretik je třeba vyčkat na terapeutickou odpověď (několik dnů). Dalším diuretikem v řadě je furosemid. Pokud lze, podává se vždy v kombinaci se spironolactonem, v maximální dávce až 160 mg furosemidu/den. Je prokázáno, že intravenózní podání albuminu spolu s diuretickou léčbou zlepšuje odpověď na léčbu.

- Paracentéza (Stadium ascitu 3, refrakterní ascites, v některých případech může být i alternativou diuretické léčby.) Optimální je vypustit větší množství ascitu, případně všechno. V případě jednorázového odstranění více než 5 litrů ascitu je třeba podat i.v. albumin (v dávce 6-8 g/l vypuštěného ascitu). Smyslem tohoto opatření není náhrada odstraněného albuminu, ale prevence hypovolémie po paracentéze. Náhradní plasmaexpandy jsou účinné pouze při odstranění méně než 5 l ascitu. Dle prováděných studií je pravděpodobné, že následné hypovolemii je možno zabránit i podáním terlipresinu. Je prokázáno, že paracentéza provedená lege artis je metoda bezpečná.
- V případě nutnosti opakovaných paracentéz lze zvážit zavedení transjugulární intrahepatální portosystémové spojky (TIPS) při dodržení kontraindikací tohoto výkonu. Ostatní metody (např. reinfuze ascitu, peritoneovenózní spojka) se běžně nepoužívají. Před indikací spojky je vždy nezbytné ověřit, zda nemocný řádně dodržuje opatření základní léčby.
- K léčbě diluční hyponatremie není dostatek informací z kontrolovaných studií a nelze určit jednoznačný postup. Je vhodné vysadit diuretika či snížit jejich dávku a pokusit se o expanzi objemu i.v. podáním koloidních roztoků. Restrikce tekutin může dále zhoršit renální funkce. Podávání sodíku není vhodné.
- Pro léčbu ascitu u pacientů s renálním selháním, těžkou encefalopatií či dalšími komplikacemi jaterní cirhózy nelze stanovit jednoznačné doporučení a je třeba postupovat individuálně. Stejně je tomu u nespolupracujících nemocných, zejména pokračujících v abusu alkoholu.

Diagnostika a léčba jaterní encefalopatie

Definice

Jaterní encefalopatie (JE) je soubor obvykle reverzibilních neurologických a psychiatrických příznaků, které vznikají:

1. v souvislosti s pokročilým chronickým onemocněním jater - jaterní insuficiencí a portosystémovými zkraty, nejčastěji při jaterní cirhóze, nebo
2. při akutním jaterním selhání.

Pojem portosystémová encefalopatie by měl být používán pouze tam, kde je portosystémový zkrat jediným faktorem vzniku encefalopatie.

Z toho vyplývá současná terminologie dělení JE na typ A (při akutním jaterním selhání), typ B (při portosystémovém zkratu) a typ C (při jaterní cirhóze).

Rozlišuje se manifestní JE (klinicky zjevná - s klinickými projevy) a minimální JE - dříve latentní či subklinická (normální klinický nálezn, abnormální psychometrické či neurofyziologické vyšetření).

Následující doporučení se týkají nemocných s jaterní encefalopatií při jaterní cirhóze a portosystémových zkratech. U nemocných s akutním jaterním selháním nelze jednoduchý doporučený postup stanovit.

Diagnostika jaterní encefalopatie

Diagnostika je v běžné praxi především klinická, klinický obraz se dělí do 4 stadií (viz Tabulka 1 v příloze). Klinické vyšetření zahrnuje kromě zhodnocení chování nemocného též vyšetření flapping tremoru, schopnosti podepsat se a vyšetření testu spojování čísel.

Test spojování čísel - Number Connection Test (NCT) je objektivním vyšetřením, při jehož hodnocení je třeba vzít v úvahu věk nemocného (viz Tabulka 2 v příloze).

Neurofyziologické vyšetření a zobrazovací metody se většinou používají jen při zvláštních indikacích. Vyšetření amoniaku v krvi není nutnou podmínkou diagnózy jaterní encefalopatie. Pokud je amoniak vyšetřován, pak má význam pouze jeho hodnota v arteriální krvi.

Screening jaterní encefalopatie

Všichni pacienti se známou diagnózou jaterní cirhózy by měli být pravidelně vyšetřováni pro přítomnost jaterní encefalopatie pomocí výše uvedených diagnostických metod v intervalu 3-6 měsíců podle klinického stavu.

Léčba jaterní encefalopatie

Indikace k zahájení léčby:

- Klinicky zjevná jaterní encefalopatie.
- Krvácení do GIT u pacientů s jaterní cirhózou (i v případě, že nemají známky jaterní encefalopatie).
- Preventivní léčebná opatření je třeba zvážit u všech pacientů s jaterní cirhózou a ascitem či současnou infekcí, i když nemají známky jaterní encefalopatie, a také u nemocných s minimální jaterní encefalopatií.

Léčebné postupy:

- Odstranění vyvolávajících faktorů, kterými nejčastěji

jsou: zvýšený příjem živočišných proteinů, léky (sedativa, analgetika, diuretika), alkohol, krvácení do trávicího traktu, hypokalémie, infekce, zácpa a.j.

- Podávání nestravitelných disacharidů (laktulóza, laktitol) je zlatým standardem v léčbě JE, dávka je většinou individuální, cílem je dosáhnout 3 stolic denně. Lze je podávat dlouhodobě.
- Optimalizace příjmu bílkovin. Snížení celkového příjmu bílkovin u cirhotiků není vhodné, minimální denní dávka je 1 g/kg tělesné hmotnosti. Podle potřeby je možno zvýšit příjem rostlinných bílkovin či přidávat směsi aminokyselin (VLI).
- V případě, že nestravitelné disacharidy nejsou tolerovány, je krátkodobou alternativou:
 - ovlivnění střevní mikroflóry podáním nevstřebatelných antibiotik (rifaximin, neomycin) či metronidazolu p.o.
 - podávání ornitin-aspartátu.

U ostatních léčebných postupů není dostatek údajů k jejich standardnímu doporučení a měly by být používány ve specializovaných centrech při zvláštních indikacích.

Vzhledem k tomu, že všechny uvedené léčebné metody jsou symptomatické, měla by přítomnost jaterní encefalopatie vést k úvaze o řešení základního onemocnění transplantací jater.

Tab. 1

Klinická stadia jaterní encefalopatie.

Stupeň	Klinický obraz
I	Mírná zmatenost, euforie či deprese, snížená pozornost, zpomalené myšlení, zvýšená dráždivost, porucha spánkového režimu.
II	Spavost, letargie, výrazná porucha schopnosti řešit mentální úlohy, zjevné změny osobnosti, neadekvátní chování, přechodná dezorientace.
III	Somnolence, neschopnost řešit mentální úlohy, dezorientace místem i časem, značná zmatenost, amnézie, nesrozumitelná řeč.
IV	Kóma.

Test spojování čísel – Number Connection**Test – NCT**

Existují 4 varianty testu (I-IV), které jsou rovnocenné a při opakovaném vyšetřování téhož pacienta je vhodné je střídát. Za abnormální výsledek se považuje hodnota lišící se od normy o více než 2 směrodatné odchylky.

Tab. 2

Normy NCT pro jednotlivé věkové skupiny v ČR.

Věková skupina (roky)	Čas pro zhotovení NCT (s)	Směrodatná odchylka (s)
20-30	30	7
31-40	33	9
41-50	40	10
51-60	45	9
61 a více	46	12

Skupina pro portální hypertenzi při ČHS (abecedně, bez titulů):**Brůha Radan, VFN Praha****Drastich Pavel, IKEM Praha****Ehrmann Jiří, FN Olomouc****Hůlek Petr, FN Hradec Králové****Klein Jiří, FN Olomouc****Koželuhová Jana, FN Plzeň****Král Vladimír, FN Olomouc****Krechler Tomáš, VFN Praha****Lata Jan, FN Brno-Bohunice****Petrtyl Jaromír, VFN Praha****Procházka Vlastimil, FN Olomouc****Špičák Julius, IKEM Praha****Vaňásek Tomáš, FN Hradec Králové****Zdeněk Petr, FN Plzeň**