

Ostre uszkodzenie nerek u pacjentów z chorobami wątroby

Acute kidney injury in patients with liver diseases

Aleksandra Rymarz, Urszula Ołdakowska-Jedynak, Marek Krawczyk

Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Summary: Acute kidney injury (AKI) affects 20% of hospitalized patients with cirrhosis and is associated with poor outcome. According to RIFLE criteria, a diagnosis of AKI should be made when serum creatinine level rises suddenly by 0.3 mg/dl or more or increases by 150% or more from baseline. The most frequent type of AKI is prerenal azotemia with its specific disorder hepatorenal syndrome (HRS). HRS is a functional type of AKI, potentially reversible, caused by renal vasoconstriction secondary to splanchnic and systemic vasodilatation. It can occur spontaneously, but is often associated with events which worsen vasodilatation, such as spontaneous bacterial peritonitis (SBP). Renal azotemia is less frequent and is mainly represented by acute tubular necrosis (ATN). ATN can be toxic or ischemic in origin. All causes of prerenal azotemia can lead to ATN. Injury of renal tubules can occur after administration of aminoglycoside antibiotics or radiocontrast agent. Treatment of AKI depends on factors which lead to kidney injury. Early treatment of hepatorenal syndrome by vasoconstrictors and albumin infusion can resolve renal impairment and is a bridging therapy to liver transplantation.

Słowa kluczowe: ostre uszkodzenie nerek • marskość wątroby • zespół wątrobowo-nerkowy

Key words: acute kidney injury • cirrhosis • hepatorenal syndrome

Adres do korespondencji: Aleksandra Rymarz, Klinika Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby, Pododdział Hepatologii, ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa, Polska, e-mail: ola@rymarz.pl

Wstęp

Ostre uszkodzenie nerek (acute kidney injury, AKI) wcześniej zwane ostrą niewydolnością nerek (acute renal failure) jest zespołem chorobowym obserwowanym na całym świecie, związanym ze zwiększonym wskaźnikiem śmiertelności. Wystąpienie tej patologii w grupie pacjentów z marskością wątroby jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym. Stężenie kreatyniny w surowicy krwi oraz konieczność dializoterapii są dwoma, spośród czterech, parametrów na podstawie których wyliczana jest punktacja MELD (model of end-stage liver disease). MELD jako dobry predyktor trzymiesięcznej śmiertelności używany jest do określania stopnia pilności zabiegu ortotopowego przeszczepienia wątroby. Stężenie kreatyniny przed przeszczepieniem wykazuje również korelację ze śmiertelnością po zabiegu przeszczepienia wątroby [1].

Definicja

W związku z potrzebą sformułowania precyzyjnej i jednolitej definicji ostrej niewydolności nerek (ONN), obecnie okre-

ślanej jako ostre uszkodzenie nerek (OUN) grupa ekspertów (Acute Dialysis Quality Initiative Group) stworzyła i opublikowała definicję tej jednostki chorobowej [2]. Została ona następnie nieznacznie zmodyfikowana [3]. Ostre uszkodzenie nerek definiowane jest więc jako nagły (w ciągu 48 h) wzrost stężenia kreatyniny w surowicy krwi o 0,3 mg/dl (26,4 $\mu\text{mol/L}$) lub więcej lub wzrost 1,5–2-krotny w stosunku do wartości wyjściowej lub zmniejszenie diurezy poniżej 0,5 ml/kg/h przez 6 godzin. Klasyfikacja ta (akronim RIFLE) wyróżnia trzy stopnie ciężkości ostrego uszkodzenia nerek (**R**isk, **I**njury, **F**ailure) oraz dwa stadia mogące być odległym skutkiem ostrego uszkodzenia nerek: przetrwała ostra niewydolność nerek (**L**oss) oraz schyłkową niewydolność nerek (**E**nd-stage renal disease) Tabela 1.

Biorąc pod uwagę mechanizm uszkodzenia nerek wyróżniamy trzy rodzaje ONN/OUN:

1. Przednerkową ONN wynikającą z hipowolemii, będącą uszkodzeniem czynnościowym, bez morfologicznego uszkodzenia kłębuszka nerkowego i cewek nerkowych;



Tabela 1. Klasyfikacja RIFLE ostrego uszkodzenia nerek [3].

	Kryterium stężenia kreatyniny	Kryterium diurezy
1. Risk	Wzrost stężenia kreatyniny o $\geq 0,3$ mg/dl ($\geq 26,4$ umol/l) lub stanowiący 150–200% wartości wyjściowej (1,5–2 krotny)	Mniej niż 0,5 ml/kg/h przez ponad 6 godzin
2. Injury	Wzrost stężenia kreatyniny stanowiący 200–300% wartości wyjściowej (2–3 krotny)	Mniej niż 0,5 ml/kg/h przez ponad 12 godzin
3. Failure*	Wzrost stężenia kreatyniny stanowiący ponad 300% wartości wyjściowej (>3 krotny) lub stężenie kreatyniny ≥ 4 mg/dl (≥ 354 umol/l) z gwałtownym wzrostem o minimum 0,5 mg/dl (44 umol/l)	Mniej niż 0,3 ml/kg/h przez ponad 24 godziny lub anuria przez 12 godzin
4. Loss	Przetrwiała ostra niewydolność nerek – całkowita utrata czynności nerek przez ponad 4 tygodnie	
5. End stage	Schyłkowa niewydolność nerek – całkowita utrata czynności nerek utrzymująca się ponad 3 miesiące	

* Pacjenci wymagający leczenia nerkozastępczego są kwalifikowani do stadium 3.

2. Nerkową (miąższową) ONN wynikającą z ostrej martwicy cewek nerkowych (niedokrwiennej lub toksycznej) lub z kłębuszkowego zapalenia nerek lub ze śródmiąższowego zapalenia nerek;
3. Zanerkową ONN związaną z przeszkodą w odpływie moczu.

U pacjentów z chorobami wątroby występują wszystkie typy ONN, choć postać zanerkowa występuje najrzadziej, poniżej 1% [4] i nie jest związana patognomonicznie z niewydolnością wątroby. Postać przednerkowa stanowi 68% przypadków ONN u chorych z marskością wątroby, a postać nerkowa około 32% [4–6].

Ostra przednerkowa NN/UN spowodowana jest spadkiem objętości wewnątrznaczyniowej, co prowadzi do spadku przepływu krwi przez nerki i uruchomienia mechanizmów kompensacyjnych w postaci skurczu naczyń nerkowych i spadku przepływu krwi przez nerki. Hipowolemia może być spowodowana utratą krwi związaną z krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego, odwodnieniem w przebiegu biegunki (częste stosowanie laktulozy) lub stosowania diuretyków. Posocznica lub infekcja bakteryjna są kolejnymi czynnikami etiologicznymi ONN. W populacji ogólnej u chorych z ciężką posocznicą często dochodzi do rozwoju ostrego uszkodzenia nerek jako następstwa wstrząsu septycznego [7]. Należy jednak zaznaczyć iż to powikłanie nie zawsze jest związane ze współistniejącym wstrząsem septycznym. Mechanizmem prowadzącym do tej postaci ONN jest wazokonstrykcja naczyń nerkowych. U pacjentów z marskością wątroby częściej dochodzi do rozwoju infekcji bakteryjnych, w szczególności spontanicznego bakteryjnego zapalenia otrzewnej (SBP – spontaneous bacterial peritonitis). U 20–40% chorych z SBP bez towarzyszącego wstrząsu dochodzi do rozwoju ostrego uszkodzenia nerek [8]. Stosowanie niesterydowych leków przeciwzapalnych to kolejną przednerkową przyczyną AKI. Leki te hamując obie isoformy cyklooksygenazy (COX-1 konstytutywna, COX-2 indukowalna przez proces zapalny) zmniejszają stężenie prostaglandyn, substancji rozszerzających naczynia nerkowe i zapewniających prawidłową perfuzję nerkową. Również stosowanie kontrastu jodowego używanego do różnego rodzaju badań diagnostycznych jest czynnikiem nefrotoksycznym w mechanizmie wazokonstrykcji naczyń nerkowych. Czynniki ry-

zyka wystąpienia nefropatii pokontraktowej są: przewlekła choroba nerek, cukrzyca, zmniejszona efektywna objętość krwi krążącej.

Ostra miąższowa niewydolność nerek i jej postać ostra martwica cewek nerkowych (ATN acute tubular necrosis) może być spowodowana uszkodzeniem toksycznym najczęściej w przebiegu stosowania antybiotyków aminoglikozydowych lub radiologicznych środków cieniujących. Ponadto każda przedłużająca się przednerkowa postać ostrego uszkodzenia nerek może doprowadzić do ostrej martwicy cewek nerkowych. Ostre kłębuszkowe zapalenie nerek (OKZN) u pacjentów z marskością wątroby występuje rzadko. W literaturze opisano kilka przypadków poinfekcyjnego ostrego KZN, gdzie ogniskami pierwotnego zakażenia były gardło, skóra lub wśierdzie [9]. U pacjentów z WZW typu C błoniastorozplamowe kłębuszkowe zapalenie nerek rzadko jest przyczyną ostrego uszkodzenia nerek.

Szczególną postacią przednerkowej ONN/OUN występującą u chorych z marskością jest zespół wątrobowo-nerkowy (ZWN). Wyróżniamy dwa typy tego zespołu. Typ 1 charakteryzuje się szybką progresją (podwojenie wyjściowego stężenia kreatyniny do wartości powyżej 2,5 mg/dl w ciągu 2 tygodni) oraz złym rokowaniem, ze średnim przeżyciem wynoszącym 4 tygodnie [10]. Typ 2 charakteryzuje się stałym i powolnym wzrostem stężenia kreatyniny, lepszym rokowaniem (średni czas przeżycia 6,7 miesiąca) i występuje u pacjentów z nawracającym wodobrzuszem [10]. HRS-2 jako postać przewlekła nie spełnia kryteriów AKI/RIFLE i nie jest przedmiotem tego opracowania.

Mechanizm rozwoju zespołu wątrobowo-nerkowego

Marskość wątroby prowadzi do rozwoju nadciśnienia wrotnego i jako konsekwencja tego zjawiska, do postępującej wazodylatacji naczyń łożyska trzewnego i systemowego. To doprowadza do spadku efektywnej objętości krwi krążącej i względnej hipowolemii. Uruchamia ona mechanizmy kompensacyjne w postaci aktywacji układów neurohormonalnych takich jak: renina-angiotensyna-aldosteron (RAA), współczulny układ nerwowy, nieosmotyczne uwalnianie hormonu antydiuretycznego. Substancje te powodują retencję sodu

Tabela 2. Zastosowania biomarkerów w ostrym uszkodzeniu nerek [11].

Różnicowanie istniejącego OUN	Surowica: Cystatyna C, Mocz: IL18, KIM -1
Wczesne rozpoznanie OUN	Surowica: Cystatyna C Mocz: NGAL, IL18, π GST, γ GST
Szacowanie śmiertelności po epizodzie OUN	Mocz: NAG, KIM-1, IL-18

i wody, a w konsekwencji wodobrzusze i hiponatremię oraz skurcz naczyń nerkowych prowadzący do spadku przepływu krwi przez nerki i rozwoju zespołu wątrobowo-nerkowego. Dodatkowym mechanizmem prowadzącym do hipoperfuzji nerkowej jest niewydolność serca związana z przedłużającą się zwiększoną objętością minutową serca spowodowaną rozszerzeniem naczyń trzewnych (zmniejszenie obciążenia następczego). Przedłużający się okres hipoperfuzji nerkowej może prowadzić do ostrej martwicy cewek nerkowych, czyli rozwoju mięszonego uszkodzenia nerek.

Rozpoznanie

Stężenie kreatyniny w surowicy krwi jest prostym, powszechnie dostępnym i niedrogim biomarkerem stosowanym do oceny funkcji nerek. Jak widać z definicji ostrego uszkodzenia nerek, nadal pozostaje złotym standardem w diagnostyce OUN (AKI). Należy jednak pamiętać o ograniczeniach tego parametru. Nie pozwala ono różnicować typów ostrego uszkodzenia nerek. Po drugie, stężenie kreatyniny wzrasta z opóźnieniem w stosunku do momentu zadziałania czynnika uszkadzającego (1–3 dni). Po trzecie, uszkodzenie nerek może istnieć mimo prawidłowego stężenia kreatyniny co związane jest z zachowaną rezerwą nerkową oraz zwiększonym cewkowym wydzieleniem kreatyniny. Ponadto na stężenie kreatyniny mają wpływ takie czynniki jak masa ciała, rasa, wiek, płeć, leki, podaż białka w diecie. Dostępne wzory pozwalające oszacować filtrację kłębuszkową, uwzględniające powyższe parametry (np. MDRD – Modification in Diet in Renal Diseases), nie mają zastosowania w diagnostyce ostrego uszkodzenia nerek, są używane do oceny GFR u chorych z przewlekłą chorobą nerek. Dodatkowo u pacjentów z marskością wątroby obserwuje się znacznie zmniejszoną masę mięśniową, co może powodować iż chorzy ci mają prawidłowe stężenia kreatyniny przy znacznie upośledzonej filtracji kłębuszkowej. Należy też wziąć pod uwagę fałszywie niskie stężenia kreatyniny oznaczanej metodą chemiczną przy współistniejącej znacznej hiperbilirubinemii. Inne, wczesne markery ostrego uszkodzenia nerek (NGAL, IL 18, cystatyna C) nie znajdują jeszcze zastosowania w praktyce klinicznej, a określenie ich specyfiki oraz zachowania się przy współistniejącej niewydolności wątroby pozostaje w sferze badań [11]. Tabela 2.

Rozpoznanie zespołu wątrobowo-nerkowego

Kryteria rozpoznania zespołu nerkowego zostały sformułowane przez International Ascites Club w 1996 [12] i zmodyfikowane w 2005 roku [13]. Tabela 3.

Rozpoznanie zespołu wątrobowo-nerkowego jest rozpoznaniem z wykluczenia. Jednak najczęściej pacjenci rozwijający ten rodzaj ONN mają takie objawy jak: niskie ciśnienie tętnicze (średnie ciśnienie tętnicze 74 mmHg), hiponatremię,

Tabela 3. Kryteria rozpoznania zespołu wątrobowo-nerkowego [13].

1. Marskość wątroby z wodobrzuszem
2. Stężenie kreatyniny $>1,5$ mg/dl (133 μ mol/l).
• W typie 1 ZWN podwojenie stężenia kreatyniny do wartości powyżej 2,5 mg/dl (>226 μ mol/l) w okresie krótszym niż 2 tygodnie
3. Brak poprawy funkcji nerek (spadek stężenia kreatyniny 1,5 mg/dl lub poniżej) po dwóch dniach od odstawienia diuretyków i zwiększeniu objętości osocza przez podanie albumin (1 g/kg masy ciała /dobę, maksymalnie 100 g/dobę)
4. Brak wstrząsu
5. Brak stosowania leków nefrotoksycznych
6. Brak choroby mięszu nerkowego objawiającej się białkoczemem >500 mg/dobę lub/i erytrocyturią >50 krwinek wpuw lub nieprawidłowym obrazem nerek w usg

mię, zaawansowana chorobą wątroby (średnio 11,2 pkt w skali Child-Pugh) [14]. Często spontaniczne bakteryjne zapalenie otrzewnej poprzedza wystąpienie ZWN, choć wstrząs septyczny wyklucza jego rozpoznanie.

Różnicowanie

U pacjentów z marskością wątroby różnicowanie trzech typów ostrej niewydolności nerek może być trudne. W ostrej pozanerkowej niewydolności nerek kluczowe jest wykonanie usg układu moczowego ujawniające przeszkodę w odpływie moczu doprowadzającą do poszerzenia układu kielichowo-miedniczkowego, a nawet wodonercza. W przednerkowej ONN wraz z zespołem wątrobowo-nerkowym zachowana jest zdolność cewek nerkowych do wchłaniania zwrotnego sodu w przeciwieństwie do ostrej martwicy cewek nerkowych (ATN), w której zdolność ta jest upośledzona. Skutkiem tego w pierwszym przypadku stężenie sodu w moczu jest niskie (<20 mEq/l) z niskim frakcyjnym wydzieleniem sodu ($<1\%$) oraz wysoką osmolalnością osocza (>500 mOsm/kg). W ostrej martwicy cewek nerkowych stężenie Na w moczu jest wysokie (>40 mEq/l), z wysokim frakcyjnym wydalaniem Na ($>2\%$) i osmolalnością moczu poniżej 350 mOsm/l. Tabela 4.

Trzeba jednak zaznaczyć iż diagnostyka różnicowa na podstawie powyższych kryteriów może być niemiarodajna. Stężenie sodu w moczu może być niskie w niektórych sytuacjach klinicznych prowadzących do ostrej martwicy cewek nerkowych takich jak posocznica lub ekspozycja na środki kontrastowe [15]. Poza tym pacjenci z marskością wątroby często otrzymują diuretyki, które zwiększają wydalanie sodu z moczem. Dlatego też oznaczenie stężenia sodu w moczu nie jest badaniem decydującym i zostało wyeliminowane z kryteriów rozpoznania ZWN [13]. Rozpoznanie typu ONN może być postawione wstecznie, na podstawie reakcji na zastosowane leczenie. W przednerkowej ONN obserwuje się dobrą reakcję na uzupełnienie objętości wewnątrznaczyniowej, a w zespole wątrobowo-nerkowym na leki wazokonstrykcyjne i albuminy. W ostrej martwicy cewek nerkowych charakterystyczny jest brak reakcji na powyższe leczenie.

Leczenie

Leczenie ostrego uszkodzenia nerek zależy od przyczyny powodującej jego wystąpienie i jego postaci. Przednerkowa postać powinna być leczona poprzez usunięcie patologii



Tabela 4. Rozpoznanie różnicowe typów ostrej niewydolności nerek.

	Przednerkowa ONN z ZWN	Ostra martwica cewek nerkowych
Stężenie Na w moczu	<20 mEq/l	>40 mEq/l
Frakcyjne wydalanie Na	<1%	>2%
Osmolalność moczu	>500 mOsm/l	<350 mOsm/l
Osad moczu	Skąpy	Wąłeczki nabłonkowe i gruboziarniste

doprowadzającej do jej wystąpienia oraz przywrócenie prawidłowej objętości wewnątrznaczyńowej. W ostrej martwicy cewek nerkowych wdrażane jest leczenie nerkozastępcze, gdy towarzyszą jej ogólnie przyjęte kliniczne lub biochemiczne wskazania. Nie ma zaleceń co do dawki, intensywności, czasu trwania dializoterapii u pacjentów z marskością wątroby. Stosowana jest hemodializa lub hemofiltracja tętniczko-żylna lub żylna-żylna. Dializa albuminowa z użyciem systemu FPSA-Prometheus powoduje spadek stężenia kreatyniny (zawiera układ z klasycznym filtrem dializacyjnym) oraz wywiera korzystny wpływ na średnie ciśnienie tętnicze i encefalopatię wątrobową. Wskazaniami do jej wykonania są objawy dekompensacji przewlekłej niewydolności wątroby lub ostrej jej niewydolność, którym może towarzyszyć zespół wątrobowo-nerkowy.

Ostatnio pojawiły się doniesienia o korzystnym wpływie leczenia terlipresyną w rozwiniętym ostrym uszkodzeniu cewek nerkowych [16]. Terlipresyna przez obkurczenie naczyń łożyska trzewnego powoduje rozszerzenie naczyń nerkowych i poprawia przepływ krwi przez nerki, co z kolei może przyspieszać regenerację komórek cewek nerkowych.

Zespół wątrobowo-nerkowy jako postać czynnościowa niewydolności nerek jest chorobą odwracalną. Obecnie udowodniona jest skuteczność leczenia wazopresyjnego, które poprzez obkurczenie naczyń krążenia trzewnego lub/i systemowego zwiększają efektywną objętość krwi krążącej, hamują aktywność endogennych czynników zwężających naczynia nerkowe i przez to zwiększają przepływ krwi przez nerki. Stosowane są analogi wazopresyny (terlipresyna, ornipresyna) oddziałujące na receptory VI mięśni gładkich naczyń i agoniści receptorów α -adrenerygicznych (noradrenalina, midodryna). Skuteczność ich działania objawia się nie tylko spadkiem stężenia kreatyniny w surowicy jak i podwyższeniem średniego ciśnienia tętniczego krwi. Leki naczyniozwężające powinny być stosowane łącznie z wlewem albumin, które oprócz zwiększenia objętości wewnątrznaczyńowej wiążą substancje naczyniorozszerzające. Takie leczenie ma przewagę nad stosowaniem samego leku naczyniozwężającego [17]. Preferowanym wazokonstryktorem jest terlipresyna ze względu na mniejszą ilość działań niepożądanych w porównaniu z innymi lekami z tej grupy. W kilku niekontrolowanych badaniach klinicznych całkowitą odpowiedź na terlipresynę (definiowaną jako spadek stężenia kreatyniny poniżej 1,5 mg/dl) obserwowano u 65% pacjentów. Nawrót ZWN obserwowano u 22% chorych po przerwaniu leczenia. Średni czas przeżycia wynosił 41 dni w porównaniu do 14 dni w grupie nie leczonej terlipresyną [14]. Ostatnie randomizowane badania kliniczne potwierdzają skuteczność terlipresyny stosowanej łącznie z albuminami w leczeniu zespołu wątrobowo-nerkowego [18]. Leczenie to jednak nie poprawia odległego przeżycia pacjentów i powinno być

traktowane jako leczenie pomostowe przed przeszczepieniem wątroby [19,20]

Przeszczepienie wątroby pozostaje leczeniem z wyboru zespołu wątrobowo-nerkowego, gdyż tylko taka terapia związana jest z poprawą przeżycia chorych. Wyleczenie ZWN przed transplantacją wiąże się z lepszymi wynikami po przeszczepieniu. U pacjentów z upośledzoną czynnością nerek, w tym z ZWN w momencie transplantacji obserwuje się wyższą śmiertelność oraz większy odsetek schyłkowej niewydolności nerek w porównaniu z grupą pacjentów z prawidłową czynnością nerek [1]. Wyniki potransplantacyjne pacjentów leczonych terlipresyną z powodu ZWN przed transplantacją nie różnią się od pacjentów bez rozpoznania ZWN.

Jednoczasowe przeszczepienie wątroby i nerki jest coraz częściej rozważane u pacjentów z upośledzeniem funkcji nerek kwalifikowanych do przeszczepienia wątroby [21]. Zespół wątrobowo-nerkowy sam w sobie nie jest wskazaniem do przeszczepienia wątroby i nerki choć taki zabieg może być rozważany u pacjentów dializowanych z powodu ZWN, u których nie powraca czynność nerek po 6–8 tygodniach. Preferowane jest wykonanie biopsji celem potwierdzenia strukturalnego uszkodzenia miąższu nerkowego. Przy towarzyszących zaburzeniach krzepnięcia wykonuje się przezżylną biopsję nerki. Wczesne wdrożenie leczenia ZWN lekami naczyniozwężającymi, jako leczenie pomostowe przed przeszczepieniem wątroby, może pozwolić uniknąć dializoterapii. Prawdopodobieństwo wyleczenia zespołu wątrobowo-nerkowego tego typu terapią spada o 39% na każdy wzrost stężenia kreatyniny o 1mg/dl [22].

W przypadku niepowodzenia leczenia farmakologicznego może być rozważane wykonanie przezżylnego wewnątrzwątrobowego zespolenia wrotno-systemowego tzw. TIPS (Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt). Może ono jednak nasilać objawy encefalopatii wątrobowej. Skuteczność takiego leczenia w aspekcie wpływu na funkcję nerek wymaga dalszych badań.

Postępowanie w zespole wątrobowo-nerkowym

W przypadku podejrzenia ZWN powinno być wdrożone leczenie lekami naczyniozwężającymi i albuminami. Najwięcej danych dotyczy stosowania terlipresyny, której dawkowanie powinno być rozpoczęte od dawki 0,5 mg i.v. co 6 godzin. Jeżeli nie ma poprawy (>25% spadek stężenia kreatyniny) po dwóch dniach dawkę należy podwajać co dwa dni do 12 mg/dobę. Innym sposobem dobrania najmniejszej skutecznej dawki jest monitorowanie średniego ciśnienia tętniczego (pośredni wykładnik wazodylatacji) wykorzystywane przy dobieraniu dawki oktreotydu i midodryny. Midodrynę stosuje się w dawce początkowej 7,5 mg trzy razy dziennie zwiększając, jeśli

potrzeba, do 12,5 mg trzy razy dziennie by osiągnąć wzrost ciśnienia tętniczego o 15 mmHg. Octreotyd podaje się podskórnie od 100 µg trzy razy na dobę do 200 µg trzy razy na dobę. Alternatywy mogą stanowić wazopresyna lub noradrenalina stosowane jednak znacznie rzadziej. Albuminy początkowo przetacza się w dawce 1 g/kg (maksymalnie 100 g/dobę) łącznie z lekiem naczyniozwężającym, a następnie w dawce 25–50 g/dobę. Podawanie albumin przerywa się gdy ich stężenie w surowicy wynosi 45 g/l lub w przypadku obrzęku płuc. Leczenie może być przerwane, gdy nie obserwuje się obniżenia stężenia kreatyniny przynajmniej o 50% po 7 dniach stosowania maksymalnej dawki lub gdy nie ma żadnego spadku stężenia kreatyniny po 3 dniach leczenia. U chorych odpowiadających na leczenie powinno być ono kontynuowane do momentu obniżenia się stężenia kreatyniny poniżej 1,5 mg/dl, maksymalnie do 14 dni. W przypadku nawrotu zespołu wątrobowo-nerkowego po zaprzestaniu wyżej wymienionej terapii należy ponownie włączyć tego typu leczenie [14].

Zapobieganie

Profilaktyka ostrego uszkodzenia nerek u pacjentów z marskością wątroby polega na prewencji spadku objętości wewnątrznaczyniowej oraz wazodylatacji. Zaleca się ostrożne stosowanie diuretyków ze ścisłym monitorowaniem dobowego spadku masy ciała (maksymalnie 1 kg/dobę), racjonalne stosowanie laktulozy (uzyskanie 2–3 półpłynnych stolców na dobę), wlewy albumin po wysokoobjętościowej paracentezie. Zapobieganie ostrej martwicy cewek nerkowych polega na unikaniu antybiotyków aminoglikozydowych, szczególnie u chorych z obrzękami.

Spontaniczne bakteryjne zapalenie otrzewnej lub inne infekcje bakteryjne predysponują do wystąpienia zespołu wątrobowo-nerkowego. Bakteryjne endotoksyny stymulują

produkcję prozapalnej cytokiny jaką jest TNF α (tumor necrosis factor alpha), który indukuje wazodylatację naczyń. Wzmaga on więc już istniejące rozszerzenie naczyń łożyska systemowego. Przetoczenie albumin może zapobiec redukcji efektywnej objętości krwi krążącej. Udowodniono przewagę leczenia spontanicznego bakteryjnego zapalenia otrzewnej albuminami łącznie z antybiotykoterapią nad leczeniem samym antybiotykiem [4].

ZWN jest główną przyczyną zgonów pacjentów z marskością hospitalizowanych z powodu ciężkiego ostrego alkoholowego zapalenia wątroby. Zależna od TNF α wazodylatacja naczyń indukuje rozwój zespołu wątrobowo-nerkowego. Udowodniono korzystny wpływ na przeżycie pacjentów, u których zastosowano leczenie pentoksyfiliną, inhibitorem syntezy TNF α , w porównaniu do grupy otrzymującej placebo u chorych z ciężkim alkoholowym zapaleniem wątroby [23].

W jednym z badań profilaktyczne stosowanie norfloksacyliny u pacjentów z wodobrzuszem i upośledzoną czynnością nerek (stężenie kreatyniny >1,2 mg/dl) zmniejszyło prawdopodobieństwo wystąpienia zespołu wątrobowo-nerkowego w ciągu roku [24].

Podsumowanie

Ostre uszkodzenie nerek (OUN) jest stosunkowo częstą patologią w grupie pacjentów z marskością wątroby. Postać przednerkowa jest najczęstsza. Wczesne wdrożenie postępowania profilaktycznego może zapobiec przejściu tej postaci w postać mięszsową OUN. Dostępność oznaczania markerów wczesnego uszkodzenia nerek mogłaby pomóc w wyodrębnieniu populacji zagrożonej jego wystąpieniem i umożliwić szybkie rozpoczęcie terapii.

Piśmiennictwo:

1. Weismuller TJ, Prokein J, Becker T i wsp: Prediction of survival after liver transplantation by pre-transplant parameters. *Scand J Gastroenterol*, 2008; 43: 736–46
2. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA i wsp: Acute renal failure-definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*, 2004; 8: 204–12
3. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV i wsp: Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*, 2007; 11: R31
4. Moreau R, Durand F, Poynard T i wsp: Terlipressin in patients with cirrhosis and type I hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study. *Gastroenterology*, 2002; 122: 923–30
5. Hampel H, Bynum GD, Zamora E i wsp: Risk factors for the development of renal dysfunction in hospitalized patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol*, 2001; 96: 2206–10
6. Fang JT, Tai MH, Tian YC i wsp: Outcome predictors and new score of critically ill cirrhotic patients with acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant*, 2008; 23: 1961–69
7. American College of Chest Physician-Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. Definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med*, 1992; 20: 864–74
8. Sort P, Navasa M, Arroyo V i wsp: Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med*, 1999; 341: 403–9
9. Montseny JJ, Meyrier A, Kleinknecht D i wsp: The current spectrum of infectious glomerulonephritis. Experience with 76 patients and review of literature. *Medicine*, 1995; 74: 63–73
10. Aleksandria C, Ozdogan O, Guevara M i wsp: MELD score and clinical type predict prognosis in hepatorenal syndrome: relevance to liver transplantation. *Hepatology*, 2005; 41: 1282–89
11. Coca SG, Yalavarth R, Concato J i wsp: Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: A systematic review. *Kidney Int*, 2008; 73: 1008–16
12. Arroyo V, Gines P, Gerbes AL i wsp: Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology*, 1996; 23: 164–76
13. Salerno F, Gerbes A, Gines P i wsp: Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis: a consensus workshop of the international ascites club. *Gut*, 2007; 56: 1310–18
14. Garcia-Tsao G, Parikh CR, Viola A: Acute kidney injury in cirrhosis. *Hepatology*, 2008; 48: 2064–77
15. Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV: Acute renal failure. *N Engl J Med*, 1996; 334: 1448–60
16. Krag A, Moller S, Henriksen JH i wsp: Terlipressin improves renal function in patients with cirrhosis and ascites without hepatorenal syndrome. *Hepatology*, 2007; 46: 1863–71
17. Ortega R, Gines P, Uriz J i wsp: Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective, nonrandomized study. *Hepatology*, 2002; 36: 941–48
18. Neri S, Pulvirenti D, Malaguarnera M i wsp: Terlipressin and albumin in patients with cirrhosis and type I hepatorenal syndrome. *Dig Dis Sci*, 2008; 53: 830–35
19. Sanyal AJ, Boyer T, Garcia-Tsao G i wsp: A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type I hepatorenal syndrome. *Gastroenterology*, 2008; 134: 1360–68



20. Martin-Llahi M, Pepin MN, Guevara M i wsp: Terlipressin and albumin vs albumin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome: a randomized study. *Gastroenterology*, 2008; 134: 1352–59
21. Davis CL, Feng S, Sung R i wsp: Simoultaneous liver-kidney transplantation: evaluation to decision making. *Am J Transplant*, 2007; 7: 1702–9
22. Sanyal AJ, Boyer T, Tauber PF: Prognostic factors for hepatorenal syndrome (HRS) reversal in patients with type I hrs enrolled in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [Abstract]. *Hepatology*, 2007; 46(Suppl.1): 564A
23. Akriviadis E, Botla R, Briggs W i wsp: Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double blind, placebo controlled trial. *Gastroenterology*, 2000; 119: 1637–48
24. Fernandez J, Navasa M, Panas R i wsp: Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology*, 2007; 133: 818–24