

Ryzyko krwotoku u pacjentów z pozapalną marskością wątroby

The risk of bleeding among patients with postinflammatory liver cirrhosis

Krzysztof Simon, Sylwia Serafińska, Monika Pazgan-Simon

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby i Nabytych Niedoborów Odpornościowych AM we Wrocławiu, Wrocław, Polska

Summary: Our hemostasis is in many aspects dependent upon a normal liver function. Patients with postinflammatory liver cirrhosis have an increased risk of bleeding. The coagulopathy of liver dysfunctions, ranging from bleeding to thrombosis, involves blood vessels, thrombocytes, coagulation and fibrinolytic proteins and various regulatory processes. The most important etiologies of bleeding risk in liver cirrhotic patients are portal hypertension associated changes, eg.oesophageal varices, decreased number and decreased function of platelets, clotting factor deficiency, particularly decreased production caused by vitamin K deficiency, and fibrinolysis. The mortality risk during acute variceal hemorrhage is high, currently about 15–20% at six weeks, but lower than twenty years ago. Although the low platelet counts are not readily associated with risk of variceal hemorrhage, but are associated with risk of surgical and dental procedure bleeding.

Słowa kluczowe: przewlekłe zakażenie HBV

Key words: chronic HBV infection

Adres do korespondencji: Krzysztof Simon, Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby i Nabytych Niedoborów Odporności, AM we Wrocławiu, ul. Koszarowa 5, 51-149 Wrocław, Polska, e-mail: krzysimon@poczta.onet.pl

Wstęp

Niezależnie od czynnika sprawczego marskość charakteryzuje zaburzenie cytoangioarchitektoniki wątroby z powstaniem skrótów naczyniowych i tworzeniem zrazików rzekomych. W przypadku marskości pozapalnej związanej z zakażeniem HBV, HBV/HDV i HCV choroba ma, mimo postępów współczesnej farmakoterapii, zwykle charakter postępujący, choć często wieloletni. Wynika to z trudności z uzyskaniem trwałej eliminacji lub trwałego zahamowania replikacji tych wirusów, szczególnie u osób z zaburzeniami odporności [1–4]. Konsekwencją przebudowy marskiej (Tabela 1) jest między innymi: rozwój nadciśnienia wrotnego ze wszystkimi związanymi z tym następstwami oraz postępujące upośledzenie funkcji metabolicznych wątroby, w tym funkcji hemostatycznych. W wątrobie syntetyzowane są bowiem liczne czynniki krzepnięcia, antykoagulanty, białka fibrynolityczne, trompoeityna (hormon stymulujący produkcję płytek krwi); wątroba też wpływa na przebieg procesów krzepnięcia i fibrynolizy poprzez usuwanie nadmiaru poszczególnych czynników związanych z krzepnięciem czy fibrynolizą, jak i produktów powstałych w trakcie tych procesów.

Ostateczny efekt i zakres zaburzeń funkcji hemostatycznych wątroby w przebiegu marskości jest bardzo zróżnicowany, od braku jakiegokolwiek klinicznych objawów tych zaburzeń, poprzez masywne krwawienia, do zakrzepicy szczególnie naczyń zlewiska żyły wrotnej. Ta ostatnia sytuacja zdarza się u pacjentów z dokonaną marskością wątroby zdecydowanie rzadziej i często jest manifestacją procesu nowotworowego rozwijającego się w marskiej wątrobie [5].

Obraz kliniczny zaburzeń hemostazy

Rozpoznanie zaburzeń hemostazy u pacjentów z pozapalną marskością wątroby opieramy przede wszystkim na dokładnie zebranych wywiadzie chorobowym i uważnym badaniu pacjenta, zwykle uzupełnionym o badania laboratoryjne i badania obrazujące np. ezofagogastroduodenoskopię. Do najbardziej typowych objawów sugerujących zaburzenia krzepnięcia – często jest to jedyna i pierwsza manifestacja nie rozpoznanej wcześniej marskości wątroby – zaliczamy: przebyte lub nawracające krwawienia z przewodu pokarmowego (w 70% z żylaków przełyku), krwawienia w trakcie i po zabiegach stomatologicznych, krwawienia w trakcie zabiegów chirurgicznych, samoistne krwiaki lub krwawienia



Tabela 1. Powikłania i następstwa marskości wątroby.

A. nadciśnienie wrotne i jego powikłania
a. rozwój krążenia obocznego -żyłaki żyłaki przełyku i innych narządów rurowych przewodu pokarmowego i ich konsekwencje wtórne (krwotoki, zaburzenia odżywiania, zaburzenia metabolizmu leków)
b. gastro-,entero-,kolopatia wrotna i ich konsekwencje (krwawienia ze śluzówek)
c. poszerzenia naczyniowe w żołądku (ang. GAVE – obraz „skórki melona” i ich konsekwencje krwawienia)
d. wodobrzusze i jego konsekwencje (np. samoistne bakteryjne zapalenie otrzewnej, przepukliny, niewydolność krążeniowo-oddechową)
e. zastoinowa splenomegalia, zwykle z hypersplenizmem
B. encefalopatia wątrobowa
C. cholestaza
D. zespół wątrobowo-nerkowy
E. zespół wątrobowo-płucny
F. wyniszczenie
G. pierwotny rak wątroby-HCC (także postaci mieszane HCC/ChCC)

odstawowe. W badaniu fizykalnym na możliwość zaburzeń hemostazy wskazuje obecność: wybroczyn (*petechiae*), siniaków, samoistnych krwawień z nosa i z dziąseł. Jeśli tym danym z wywiadu oraz zmianom stwierdzanym w badaniu fizykalnym towarzyszą inne objawy przewlekłej choroby wątroby np: rumień dłoni i stóp, liczne pajęczki naczyniowe przykurcz Dupuytreua, zaniki mięśniowe, hypogonadyzm, hepatosplenomegalia ewentualnie obrzęki obwodowe, wodobrzusze czy encefalopatia to rozpoznanie marskości wątroby jako przyczyny zaburzeń hemostazy staje się prawie pewne [2,6].

Czynniki ryzyka krwawień u pacjentów z marskością wątroby można podzielić na trzy grupy:

1. pochodzenia naczyniowego;
2. związane z zaburzeniami liczby i funkcji płytek krwi;
3. związane z niedoborem czynników krzepnięcia i zaburzeniami fibrynolizy.

Z powodów czysto dydaktycznych czynniki te omawiamy oddzielnie. Należy jednak podkreślić że u pacjentów z pozapalną marskością wątroby czynniki ryzyka krwawień nakładają się, gdyż występują równocześnie, o różnym stopniu nasilenia i różnych wzajemnych relacjach. Zwykle zaburzenia hemostazy te pogłębiają się w miarę progresji marskości.

Skaza krwotoczna i krwawienia (u pacjentów z marskością wątroby) – pochodzenia naczyniowego

Definicje nadciśnienia wrotnego i podstawowe przyczyny krwawień pochodzenia naczyniowego u pacjentów z pozapalną marskością wątroby przedstawiono w Tabeli 2.

Tabela 2. Przyczyny krwawień u pacjentów z marskością wątroby – przyczyny naczyniowe.

1. Nadciśnienie wrotne – {czyli wzrost ciśnienia w żyłce wrotnej >12 mmHg (norma 5–6 mmHg) z jednoczesnym wzrostem gradientu (ang. WHVP) między ciśnieniem w żyłce wrotnej a ciśnieniem w żyłce czczej dolnej >2–6 mmHg określamy mianem nadciśnienia wrotnego (PH)}
A. obecność naczyń krążenia obocznego: żyłaki przełyku, żołądka, odbytnicy, powłok jamy brzusznej, rzadziej w innych rejonach
B. gastropatia, enteropatia i kolopatia wrotna
C. poszerzenia naczyniowe w żołądku (GAVE)
D. hypersplenizm
2. Zaburzenia funkcji cytokin związanych z napięciem ściany naczyń
3. Zastój naczyniowy w kończynach dolnych
A. żyłaki podudzi
B. zastój naczyniowy pochodzenia hydrostatycznego (hypoproteinemia, ucisk na naczynia żyłne i limfatyczne miednicy małej w przebiegu wodobrzusza, upośledzony drenaż z kończyn dolnych)

Ryzyko wystąpienia krwawienia dotyczy 20–50% pacjentów z nadciśnieniem wrotnym (większe w nadciśnieniu wrotnym wklajającym przebieg marskości wątroby). Śmiertelność przy pierwszym krwotoku wynosi obecnie 15–20% i uległa istotnemu zmniejszeniu w ostatnich 20 latach (z 30–50% – po-
step diagnostyki i terapii!) Do tego dochodzi ryzyko nawrotu krwotoku które dotyczy 40% pacjentów w ciągu 6 tyg. od przebycia krwotoku z przewodu pokarmowego (najczęściej nawrót krwotoku obserwuje się w 1 tygodniu). Śmiertelność jest tym wyższa im bardziej zaawansowana jest marskość wątroby (u pacjentów w klasie A wg klasyfikacji Child-Pugh-ok. 0% i u pacjentów w klasie C wg Child-Pugh ok. 30%), lub jeśli marskości towarzyszy pierwotny rak wątroby, posocznica, zakrzepica żyły wrotnej, czy ostre alkoholowe zapalenie wątroby. Wystąpienie krwawienia z żyłaków przełyku jest więc czynnikiem jednoznacznie złym rokowniczo. Jeśli krwawieniu towarzyszy wodobrzusze to wg klasyfikacji podanej przez D’Amico ryzyko zgonu u tych pacjentów, w obserwacji rocznej, sięga 57%! [1,2,7].

Podstawą prawidłowo prowadzonej profilaktyki i leczenia nadciśnienia wrotnego oraz jego powikłań jest właściwa diagnostyka pacjenta a więc identyfikacja problemu oraz skuteczne monitorowanie nadciśnienia wrotnego (głównie USG Doppler i badania endoskopowe przewodu pokarmowego), a następnie odpowiednie do sytuacji i możliwości postępowanie terapeutyczne. **Celem podstawowym terapii jest:** obniżenie ciśnienia zaklinowania w żyłach wątrobowych (HPVG) <12 mmHg lub obniżenie wartości HPVG >20% wartości wyjściowej oraz eliminacja żyłaków z obrębu narządów rurowych przewodu pokarmowego wrotnego [1,2,4,7–9].

Leczenie objawowe następstw i powikłań nadciśnienia wrotnego (w kolejności włączania) ma charakter kompleksowy i opiera się na następujących wzajemnie uzupełniających się elementach: właściwie prowadzonej diecie, uważnie monitorowanej farmakoterapii (beta-blokery, nitraty, środki

moczopędne, w przypadkach przewlekłych IPP, rzadziej H2-blokery), zabiegach endoskopowych takich jak podwiązanie lub opaskowanie żyłaków (niemniej trzeba dysponować odpowiednią pracownią endoskopową i odpowiednio przeszkolonym personelem), wytworzeniu z dostępu przezskórnego zespołen wrotno-układowych wewnątrzwątrobowych (TIPS); metodach chirurgicznych m.in. innymi zabiegami dewaskularyzacyjnymi, zespolenia wrotno-układowe, i jako postępowanie ostateczne przeszczepienie wątroby. TIPS i zabiegi chirurgiczne są wysoce efektywne w zapobieganiu nawrotnym krwawieniom z żyłaków, niemniej nasilają objawy niewydolności wątroby, encefalopatię i zwiększają ostatecznie śmiertelność w tej grupie chorych [1,7,9–11].

Natomiast celem doraźnym w przypadku krwawienia jest zahamowanie czynnego krwawienia, niezależnie od jego przyczyn i źródła. W przypadku czynnego z żyłaków przewodu pokarmowego, dysponujemy szeregiem metod terapeutycznych takich jak: endoskopowe zakładanie podwiązek lub endopętli (EBL), skleroterapia (EVS) ewentualnie EVS/EBL, skleroterapia przy pomocy-N-butylcyanoakrylatu w przypadku żyłaków żołądka, zakładanie samorozprężającego się stentu doprzelykowego przy pomocy endoskopu i ew. z dostępu przez żyły szyjne wsteczna obliteracja żyłaków żołądka (TJO); w przypadku krwawień z śluzówek w przebiegu gastropatii czy kolonopatii endoskopową termokoagulacją, fotokoagulacją, skleroterapią, czy klipsowanie [10].

Wg Consensus Baveno IV najbardziej skuteczną metodą urgensowego hamowania krwotoków z żyłaków przełyku – najczęstsza przyczyna ostrych krwawień u pacjentów z marskością wątroby – jest założenie podwiązek lub endopętli (skuteczność 80–90%, niemniej możliwe powikłania). Z doświadczenia własnego wynika że często koniecznym jest wstępna skleroterapia prawdopodobnie miejsca krwawienia a następnie po dobrym uwidocznieniu śluzówki, założenie podwiązek lub endopętli. Można to wykonać do 12 godzin od rozpoczęcia krwotoku, po wyrównaniu hypowolemii i zapewnieniu bezpieczeństwa wykonania zabiegu. Kompleksowe postępowanie zakłada też podanie środków obkurczających naczynia zlewiska wrotnego (terlipresyna, somatostatyna i jej analogi: octreotyd lub vapreotyd) oraz dożylnie antybiotyków (cefalosporyny, chinolony) co obiektywnie zmniejsza liczbę nawrotowych krwawień. Problemy te omówiono w szeregu publikacjach. Natomiast coraz rzadziej, przy szerszej dostępności do pracowni endoskopowej, i nabywaniu określonych umiejętności przez lekarzy zajmujących się hepatologią, wykorzystuje się sondy balonowe typu Sengstakena. Nie można utrzymywać ich zbyt długo (tzn. >24 godz.) Dłuższe ich utrzymywanie sprzyja wtórnym uszkodzeniom śluzówki przełyku, a po deflacji balonu przełykowego ryzyko ponownego krwotoku dotyczy ok. 50% pacjentów [1,4,8–10].

Dodatkowym problemem pochodzenia naczyniowego u pacjentów z marskością wątroby, nakładającym się na i nasilającym nadcisnienie wrotne jak i krążenie hyperkinetyczne, jest uszkodzenie ściany naczyń, w tym szczególnie śróbłonka naczyń poprzez cytokiny, niektóre hormony czy tlenek azotu, nieprawidłowo uwalniane lub nieprawidłowo metabolizowane w marskiej wątrobie. Szczególnie istotną rolę pełnią tu endoteliny (ET1, ET2, ET3), angiotensyna II, katecholaminy, prostaglandyny, tlenek węgla i inne. Tak więc krwawienia są nie tylko wyrazem wzrostu ciśnienia wrotnego czy koagulopatii, ale też bezpośredniego uszkodzenia ściany

Tabela 3. Przyczyny krwawień u pacjentów z marskością wątroby – skaza płytkowa.

1. Obniżona liczba płytek krwi
– sekwestracja w śledzionie
– obniżona produkcja trombopoetyny
– choroby współtowarzyszące (zakażenia wirusowe, alkoholizm, niedożywienie)
– mielosupresja (zakażenia wirusowe, alkoholizm, niedobór folianów, niektóre leki)
– u zakażonych HCV – małopłytkowość immunologiczna
2. Zaburzona funkcja płytek krwi
– zaburzone wytwarzanie
– nabyte zaburzenia spichrzania
– zaburzenia sekrecji
– zmienione stężenie NO (i zmieniona aktywność)
– zmiany w stężeniu kwasu arachidonowego w ścianie płytek (mniej TXA2)
– wpływ krążących paraprotein.

naczyń. Innym problem występującym u tych pacjentów zastój naczyniowy pochodzenia hydrostatycznego w kończynach dolnych i okolicy narządów płciowych manifestujący się żylakami i obrzękami. Zastój naczyniowy w tych przypadkach jest zwykle konsekwencją typowo obserwowanego w zaawansowanej marskości niedobialczenia i wodobrzusza, co prowadzi między innymi do ucisku na naczynia żyłne i limfatyczne miednicy małej, upośledza drenaż z kończyn dolnych i zaburza filtrację nerkową. Prawidłowy bilans płynów, nabiałczenie, eliminacja wodobrzusza, zmniejszenie ciśnienia wrotnego w znacznym stopniu eliminują zastój naczyniowy pochodzenia hydrostatycznego [12–15].

Skaza krwotoczna i krwawienia (u pacjentów z marskością wątroby) – związana z liczbą i funkcją płytek krwi

W wielu zaawansowanych chorobach wątroby i chorobach naczyń zlewiska żyły wrotnej, niekoniecznie tylko w marskości, dochodzi do zaburzeń liczby i funkcji płytek krwi. Stwierdzenie małopłytkowości u pacjenta, nawet niewielkiej, zawsze powinno skłaniać doświadczonego klinicystę do uważnej i pogłębionej diagnostyki hepatologicznej. Przyczyny małopłytkowości u pacjentów z marskością wątroby, szczególnie pozapalną, są oczywiście złożone. Głównie jest ona wynikiem sekwestracji trombocytów w śledzionie. Dodatkowym istotnym czynnikiem jest obniżona (i obniżająca się w trakcie progresji marskości), synteza trombopoetyny w wątrobie, hormonu stymulującego syntezę płytek krwi. Na to nakładają się choroby współtowarzyszące: inne zakażenia, a u części pacjentów alkoholizm, niedożywienie typowo obserwowane w zaawansowanej marskości wątroby, a u zakażonych HCV małopłytkowość immunologiczna (Tabela 3) [1,10,15,16].

Zaburzona jest też funkcja samych płytek krwi. Uważa się że zaburzenia czynnościowe płytek krwi są wynikiem ich



nieprawidłowego wytwarzania (z przyczyn wymienionych wyżej), zaburzonego uwalniania ze szpiku, zmian stężenia i aktywności NO (szczególnie jego izoformy eNO produkowanej z argininy w komórkach endotelium), zmian w stężeniu kwasu arachidonowego w ścianie płytek oraz wynikiem wpływu krążących paraprotein [16,18].

Diagnostyka małopłytkowości jest prosta (badanie morfologiczne krwi obwodowej lub analizator cytologiczny), natomiast ocena czynnościowa trudna metodologicznie i nie zawsze dostępna. Przydatnym w tym zakresie jest analizator funkcji płytek -PFA-100 (niemniej w czasie zamkniętym zwykłe funkcja płytek krwi jest prawidłowa lub nawet nieoczekiwane u pacjentów z marskością wątroby stwierdza się stan hyperagregacji) oraz nie zawsze dostępny tromboelastograf (korelacja między „(ma)maksymalną amplitudą” a liczbą i funkcją płytek). Natomiast badanie czasu krwawienia jest aktualnie anachronizmem medycznym! Rzecz interesująca niska liczba i/lub zaburzenia funkcji płytek krwi u pacjentów z marskością wątroby słabo korelują ze wzrostem ryzyka krwawienia z żyłaków przewodu pokarmowego, ale korelują z ryzykiem krwawień przy procedurach chirurgicznych czy stomatologicznych [2,16,17,18].

Leczenie małopłytkowości i zaburzenia funkcji i płytek krwi u pacjentów z marskością wątroby polega na przetaczaniu masy płytkowej przy liczbie płytek <20–30,000/uł, można też podawać desmopresynę celem usprawnienia funkcji płytek, lub eksperymentalnie rekombinowane czynniki stymulujące syntezę płytek. Natomiast w małopłytkowości o charakterze immunologicznym związanej z zakażeniem HCV podawanie glikokortykosteroidów jest dyskusyjne!?: co prawda zwiększają liczbę płytek krwi na obwodzie jednocześnie jednak nasilają replikację HCV.

Skaza krwotoczna i krwawienia (u pacjentów z marskością wątroby) – związana z niedoborem czynników krzepnięcia i fibrynolizy.

Poza czynnikiem Von Willebranda uwalnianym przez komórki śródbłonna naczyniowego, pozostałe czynniki krzepnięcia są syntetyzowane w wątrobie. Ponadto czynnik VIII, głównie syntetyzowany przez komórki śródbłonna naczyń zatokowych wątroby, także może być syntetyzowany w miejscu pozawątrobowych. Stąd w marskości pozapalnej główną przyczyną skazy osoczowej jest niedobór czynników krzepnięcia syntetyzowanych w wątrobie, nasilający się w miarę progresji choroby wątroby, czy powtarzających się krwawień z przewodu pokarmowego (Tabela 4). Zwykle pierwsze objawy niedoboru dotyczą czynników o bardzo krótkim półokresie życia, czyli czynnika VII (ok. 4–6 h), potem czynnika V. U pacjentów niedożywionych (co zwykle obserwujemy w zaawansowanej marskości wątroby), oraz u pacjentów u których marskość wiktana jest cholestatą, dodatkowo typowo obserwujemy niedobór witaminy K, która decyduje o syntezie czynnika II, VII, IX i X. Stąd tak ważna u tych pacjentów stała suplementacja preparatami witaminy K, najlepiej drogą parenteralną. Z uwagi na charakter choroby i czynne zakażenie wirusami hepatotropowymi, w tej grupie pacjentów także obserwuje się niewielkie! nadmierne zużycie czynników krzepnięcia; zużycie to gwałtownie wzrasta przy nałożeniu się dodatkowych zakażeń np. samoistnego bakteryjnego zapalenia otrzewnej czy we wstrząsie [1,15,17–19].

Tabela 4. Przyczyny krwawień u pacjentów z marskością wątroby – niedobory czynników krzepnięcia i fibrynolizy (wg B.G.Macik, zmodyf.).

1. Obniżona produkcja czynników krzepnięcia
– współistniejący niedobór Vit K(zaburzona podaż, wchłanianie)
– bardzo krótki półokres życia czynnika VII (ok4–6 h – jako pierwszy zanika), potem czynnika V
2. Zużycie czynników krzepnięcia
– niewielkie! nadmierne zużycie
– natomiast zakażenia/stres/wstrząs – wyzwalają nadmierne zużycie
3. Zaburzenia fibrynolizy
– obniżona produkcja: plazminogenu, TAFI (aktywowany trombiną inhibitor fibrynolizy), alfa 2 inhibitora plazminy
– wzrost tPA (tkankowego inhibitora plazminogenu)
– uwalniany z endotelium naczyniowego przy obniżonym klirensie wątrobowym
– koagulopatia ze zużycia – rzadko obserwowana

Przyczyny skaza krwotocznej u pacjentów z marskością wątroby związane z fibrynolizą są również złożone. Należy do nich: obniżona produkcja plazminogenu, aktywowanego trombiną inhibitora fibrynolizy (TAFI) oraz alfa 2 inhibitora plazminy; wzrost tkankowego inhibitora plazminogenu (tPA)-uwalnianego z endotelium naczyniowego przy obniżonym klirensie wątrobowym oraz rzadko obserwowana, poza procesem nowotworowym czy ciężkich zakażeniach, wklajających marskość wątroby, koagulopatia ze zużycia [17,19].

Diagnostyka niedoboru czynników krzepnięcia obserwowana u pacjentów z pozapalną marskością wątroby sprawia istotne trudności natury metodologicznej. Np. badanie czasu protrombinowego (PT) czy częściowego czasu tromboplastyny-wydaje się być mało przydatne w ocenie ryzyka krwawienia u pacjentów z marskością wątroby, gdyż cechuje się małą czułością. Również standardowe mierzenie INR, pierwotnie zaprojektowane do monitorowania terapii antykoagulantami, i szeroko stosowane w hepatologii do oceny wydolności metabolicznej mięszu wątroby, także przez autorów tej pracy, jest jednak według niektórych współczesnych poglądów badaniem niedokładnym i ostatecznie mało przydatnym w ocenie niedoboru czynników krzepnięcia w tej grupie pacjentów Nowy wzorzec matematyczny dla obliczania INR u pacjentów z chorobami wątroby (liver INR), nie leczonych antykoagulantami, sugeruje większą korelację między stężeniem czynników krzepnięcia syntetyzowanych w wątrobie a „liver INR”. Pewnym postępowaniem jest właściwa analiza i interpretacja wyników badań tromboelastograficznych oraz pomiar czasu generacji trombiny [15,20,21].

Również diagnostyka zaburzeń fibrynolizy opiera się na wynikach badania tromboelastograficznego. Ułatwia to trudne, szczególnie u pacjentów z współtowarzystającą infekcją, różnicowanie między hyperfibrynolizą – rzadko obserwowanym w marskości wątroby zespołem rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (angDlC) – a występującym u 30%

z marskością wątroby zespołem AICF (ang. Accelerated Intravascular Coagulation and Fibrinolysis) [22].

Leczenie istotnego niedoboru czynników krzepnięcia u pacjentów z marskością wątroby polega na podawaniu świeżo mrożone osocze (1 ml/kg mc skracza czas PT o 2–3 s) lub krioprecypitatu – przy współistniejącym DIC i niskie stężenie fibrynogenu. Rekombinowany czynnik VII w dawce

20–100 ug/kg mc stosuje się rzadko, i to głównie u pacjentów z ostrą niewydolnością wątroby przygotowywanych do przeszczepienia wątroby.

Natomiast u pacjentów z marskością wątroby i rzadko obserwowanym ale potwierdzonym stanem hyperfibrinolitycznym należy rozważyć leczenie antyfibrynolityczne [15,19,17].

Piśmiennictwo:

1. D'Amico G: Natural history of cirrhosis and portal hypertension. EASL Postgraduate course-Complication of portal hypertension, Milan, Italy, 2008; 10–15
2. Cheney CP, Goldberg EM, Chopra S: Cirrhosis and portal hypertension: an overview. W: Handbook of Liver Disease. 2nd edition, Friedman LS, Keeffe EB (red.), Wyd. Churchill, Livingstone, 2004; 125–37
3. McGovern B: Hepatitis C in the HIV-infected patients. JAIDS, 2007; 45(Suppl.2): S47–56
4. Fung SK, Lok ASF: Management of patients with hepatitis B virus-induced cirrhosis. J Hepatol, 2005; 42(1): S54–64
5. Marcellin P: Hepatitis B and hepatitis C in 2009. Liver Int, 2009; 29(s1): 1–8
6. Zoulim F, Perrillo R: Hepatitis B; reflections on the current approach to antiviral therapy. J Hepatol, 2008; 48: S2–19
7. Ferguson JW, Tripathi D, Hayes PC: Endoscopic diagnosis, grading and predictors of bleeding in esophageal and gastric varices. Gastrointestinal Endosc, 2005; 59: 2–7
8. Carbonell N, Pauwels A, Serfaty L i wsp.: Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades. Hepatology, 2004; 40: 652–59
9. Simon K, Serafińska S, Rotter K: The therapeutic usefulness of ligating esophageal varices with endoloops in the primary and secondary prophylaxis of bleeding from esophageal varices in patients with hepatic cirrhosis-three year observation. Adv Clin Exp Med, 2008; 17(1): 61–67
10. Bosch J, Berzigotti A, Garcia-Pagan JC, Abraldes JG: The management of portal hypertension: rational basis, available treatments and future options. J Hepatol, 2008; 48: S68–92
11. Groszman RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J i wsp.: Beta-blokery to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. N Eng J Med, 2005; 353: 2254–61
12. Rockey DC: Vascular mediators in the injured liver. Hepatology, 2003; 37: 4–12
13. Fernandez M, Mejias M, Garcia-Pras E i wsp.: Reversal of portal hypertension and hyperdynamic splanchnic circulation by combined vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor blockade in rats. Hepatology, 2007; 46: 1208–17
14. Jonsson JR, Clouston AD, Ando Y i wsp.: Angiotensin converting enzyme inhibition attenuates the progression of rat hepatic fibrosis. Gastroenterology, 2001; 121: 148–55
15. Macik G: The bleeding risk in cirrhosis. What to know, what to do? AASLD, Boston, 2007, Postgraduate Course, 2007; 158–64
16. Peck-Radosavljevic M: Thrombocytopenia in liver disease. Can Gastroenterol, 2000; 14(Suppl.D): 60D–66D
17. Caldwell SH, Hoffman M, Lisman T i wsp.: Coagulation disorders and hemostasis in liver disease: pathophysiology and critical assessment of current management. Hepatology, 2006; 44: 1039–46
18. Friedman LS: The risk of surgery in patients with liver disease. Hepatology, 1999; 29: 1617–23
19. Thalheimer U, Thriantos CH, Samonakis DN i wsp.: Infection, coagulation and variceal bleeding in cirrhosis. GUT, 2005; 54: 556–63
20. Tripoldi A, Chantarangkul V, Primignani M i wsp.: Point of care coagulation monitors calibrated for the international normalized ratio for cirrhosis (INR liver) can help to implement the INR – liver, for calculation of the MELD score. J Hepatol, 2009; 51(2): 288–95
21. Tripoldi A, Caldwell SH, Hoffman M i wsp.: Review article: the prothrombin time test as a measure of bleeding risk and prognosis in liver disease. Aliment Pharmacol Ther, 2007; 26: 141–48
22. Bellest L, Eschwege V, Poupon R i wsp.: A modified international normalized ratio as an effective way of prothrombin time standardization in hepatology. Hepatology, 2007; 46: 528–34

