

Insuficience nadledvin

Relativní insuficience nadledvin je popisována u 20 % nemocných s dekompenzovanou jaterní cirhózou, s vyšším zastoupením u pokročilých forem cirhózy. Relativní adrenální insuficience může přispívat k cirhotické kardiomyopatii snížením počtu β -adrenergických receptorů v srdci a ovlivněním účinku katecholaminů na srdeční kontraktilitu a napětí cévní stěny (15).

Úloha zánětu

Systémová zánětlivá odpověď (systemic inflammatory response syndrome – SIRS) představuje další z důležitých aspektů v patogenezi dekompenzace jaterní cirhózy a hraje klíčovou roli v rozvoji orgánové dysfunkce asociované s ACLF (16). SIRS a sepse vedou k redistribuci průtoku krve v ledvinách navozující ischemii a posléze poškození tubulů ve formě ATN.

Další mechanismy

V experimentálních studiích byla prokázána zvýšená exprese Toll-like receptorů 4 (TLR4) v ledvinách a moči u pacientů s AKI a cirhózou, následující zánětlivý inzult (17). Endotoxiny nebo lipopolysacharidy (LPS), které jsou součástí buněčné stěny gramnegativních bakterií, představují přirozené ligandy pro TLR4. LPS jsou dále silnými prozánětlivými faktory stimulujícími tumor necrosis factor- α (TNF- α). U jaterní cirhózy, vysoké hladiny LPS, např. u spontánní bakteriální peritonitidy či sepse, zvyšují portální tlak a mohou způsobit nekrózu hepatocytů s následným navozením obrazu akutní jaterní dekompenzace (18).

Léčba HRS-AKI

Základem léčebné strategie u HRS-AKI je včasná identifikace a eliminace potencionálního spouštěcího faktoru. Z medikace je nutné vysadit diuretika a další léky, které mohou vyvolat či zhoršit arteriální hypotenzi (vazodilatátory, neselektivní betablokátoři), je nutné současně dbát na adekvátní hydrataci aplikací parenterální infuzní terapie s albuminem. Pozornost musí být věnována užívání potenciálně nefrotoxicke medikace (nesteroidním antiflogistikům, antibiotikům). Při podezření na bakteriální infekci by měla být provedena diagnostická punkce ascitu k vyloučení SBP a ihned zahájena empirická terapie antibiotiky podle zvyklostí pracoviště na základě epidemiologických dat. K prevenci rozvoje HRS-AKI hraje také důležitou úlohu aplikace albuminu po každé velkoobjemové paracentéze ascitu (punkce více než 5 l ascitu) (19).

Již od AKI stadia 1B, a dále u závažnějších stadiích AKI, při současně splněných kritériích HRS-AKI, je od počátku základním pilířem léčby ovlivnění alterované cirkulace, s docílením zvýšení nízkého srdečního výdeje a středního arteriálního tlaku (MAP) zvýšením efektivního cirkulujícího objemu aplikací albuminu s kombinací se systémovým vazokonstriktorem. Vstupně by měla být vysazena diuretická léčba a zahájena volumexpanze s parenterální aplikací albuminu v dávce 1,0 g/kg/den, první 2 dny léčby maximálně v dávce 100 g/den, poté pokračovat v dávce 20–40 g/den (20). Albumin je vysoce účinný u SIRS a sepse, kromě volumexpandujícího efektu je dále popisován antioxidační a endotel stabilizující efekt (21). Z výsledků studií je zřejmé, že efekt parenterální aplikace albuminu v prevenci a léčbě HRS-AKI koreluje s dávkou, s lepšími výsledky při vyšší kumulativní dávce (22, 23).

Z vazoaktivních látek je v randomizovaných studiích nejlépe dokumentován efekt léčby terlipresinem, a to jak na zlepšení renálních funkcí, tak na snížení mortality. Terlipresin (N-triglycyl-8-lysin-vazopresin), syntetický analog vazopresinu s biologickým poločasem 3,5 hod, má afinitu k V1 i V2 receptorům. Stimulace V1 receptorů působí arteriolární vazokonstrikci převážně ve splanchnickém řečišti, aktivací V2 receptorů stimulují transport ve sběrných kanálcích zvýšením počtu aquaporinových (vodních) kanálů. Kromě potlačení aktivity jednotlivých vazokonstrikčních mechanismů (sympatického nervového systému, RAS), dochází zvýšením efektivního cirkulujícího objemu a síňového plnicího tlaku ke zvýšení sekrece atriálního natriuretického peptidu (ANP) a jeho účinkem ke zvýšení natriurezy. Terlipresin se aplikuje v bolusových dávkách 0,5–1,0 mg po 4–6 hod., dávka terlipresinu by měla být titrována postupně k maximální dávce 12 mg/den. Délka podávání by měla trvat do dosažení kompletní remise (dosažení SCr < 1,5 mg/dl), nebo maximálně v celkové délce po dobu 14 dnů při dosažení parciální remise (pokles SCr \geq 50, s konečnou hladinou SCr \geq 1,5 mg/dl) či u non-respondérů. V případě recidivy HRS-AKI je však možné léčbu terlipresinem opakovat. Terlipresin by měl být s opatrností podáván u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním, neboť může navodit celou řadu ischemických komplikací (ischemické srdeční příhody, střevní ischemie, ischemie akrálních částí končetin), závažné arytmie či minerálový rozvrat ve formě těžké hyponatremie. Recentní studie ukázala nižší výskyt nežádoucích účinků a dosažení stejného účinku při aplikaci terlipresinu v kontinuální infuzi (2 mg terlipresinu ředěného v 250 ml roztoku 5% glukózy), navíc s podáním nižší celkové kumulativní dávky (24). Léčebná odpověď je definována snížením SCr o minimálně 25 % oproti výchozí hladině, na které byla léčba terlipresinem zahajována. Prediktory příznivé odpovědi na léčbu terlipresinem je efekt na dosažení zvýšení systémového krevního tlaku a současná přítomnost systémové zánětlivé reakce. Za negativní prognostické faktory v úspěšnosti léčby jsou naopak považovány vysoké vstupní hladiny SCr a bilirubinu.

Alternativu k léčbě terlipresinem představuje léčba noradrenalinem, u kterého byl v randomizovaných studiích prokázán srovnatelný efekt a náklady za léčbu (25). Naopak mnohem menší úspěšnost léčby je dokumentována u léčby midodrinem společně s oktrotidem, jež jsou běžně používané v zemích s nedostupností terlipresinu (26).

Zahájení dialyzační léčby (renal replacement therapy – RRT) u HRS-AKI v celé řadě studií neprokázalo vliv na ovlivnění prognózy a mortality nemocných. RRT by měla být zvažována pouze jako přemostující léčba k transplantaci jater, která představuje jedinou kurativní léčbu HRS-AKI v pokročilém stadiu jaterní cirhózy. Kombinovaná transplantace jater a ledvin by měla být indikována v případě nutnosti RRT po dobu více než 12 týdnů (27).

Závěr

Hepatorenální syndrom, v současné době řazený mezi formu AKI (HRS-AKI), zůstává nadále závažnou problematikou u nemocných s pokročilou jaterní cirhózou. Díky přepracování diagnostických kritérií došlo nepochybně k pokroku v časnějším odhalení této komplikace s následným zahájením adekvátní terapie. Časná diagnostika HRS-AKI a včasné zahájení příslušné terapie je klíčovým problémem v ovlivnění prognózy a následné mortality nemocných s jaterní cirhózou.