

HEPATORENÁLNÍ SYNDROM V INTENZIVNÍ PÉČI

Vladimír Hrabovský

Metabolická JIP, FN Ostrava
Lékařská fakulta, Ostravská univerzita



17th Colours of Sepsis
Ostrava, 27.1.2014

HRS HISTORIE

- **Frerichs a Flint, 19 století:**
Oligurie bez proteinurie související s hemodynamickými změnami pacientů s chron. jaterním onemocněním
- **Sherlock, Popper a Vessin, 1950s:**
Systematicky popsal HRS se zdůrazněním funkční povahy stavu
- ***Espstein, 1970:***
Ledvinné selhání vyskytující se u pacientů s jaterním onemocněním bez přítomnosti jiné klinické, laboratorní nebo anatomické skutečnosti, která by vysvětlovala příčinu ledvinného selhání.

HEPATORENÁLNÍ SYNDROM

- **U ledvin pacientů s HRS chybí anatomické odchytky v sekčních nálezech**

Shear, 1965

- **Ledviny pacientů s HRS jsou po jejich transplantaci plně funkční**

Koppel, 1969

- **HRS je po ortotopické transplantaci jater reverzibilní**

Iwatsuki, 1973

HRS EPIDEMIOLOGIE

- **10-40% cirhotiků s ascitem dostane HRS**
 - **8-20% cirhotiků s ascitem dostane HRS během prvního roku**
 - **40% cirhotiků s ascitem dostane HRS do 5 let**

Devuni D, 2014

- **Incidence HRS u akutního jaterního selhání není obecně definována, ale je menší než u cirhózy**

HRS PROGNOZA

➤ HRS typ I

- rychle se rozvíjející AKI
- těžké jaterní selhání
- komplikace
- medián přežití **2 týdny**

➤ HRS typ II

- pomalu se rozvíjející AKI
- chronická jaterní nedostatečnost
- refrakterní ascites
- medián přežití **6 měsíců**

HRS PATOGENEZA

- **Underfill hypotéza**
- **Overflow hypotéza**
- **Vasodilatační hypotéza**
- **Portální hypertenze**
- **Jaterní dysfunkce**

- **Hypervolemie / ascites**
- **Snížení efektivního arteriálního objemu**
- **Hepatorenální reflex**
- **Kompenzační neurohumorální mechanismy s dominantní indukcí retence sodíku a vody**

HRS PATOGENEZA

Vasokonstriční a antidiuretické mechanismy

- ↑ **aktivace RAAS**
- ↑ **aktivita SNS (sympatikus)**
- ↑ **arginin-vasopresin (ADH)**

- **Hlavní regulátory prevence oběhového selhání**
- **Zvýšení systémového TK**
- **Vasokonstrikce**
- **Retence tekutin a solí**

HRS PATOGENEZA

Vasodilatační a diuretické mechanismy

➤ **NUP**

- ↑ hladina **ANP**, ale odpověď v ledvinách je minimální

➤ **Prostaglandiny a kalikreinové kininy**

- intrarenální vasodilatační regulátory (**CAVE: NSAID**)

➤ **NO**

- **Zvýšená produkce NO i aktivita eNOS**
- **Vasodilatace (nejen) v ledvinách**
- **Blokáda NOS zlepšuje exkreci Na a vody v ledvinách**
- **NO + superoxid = peroxinitrid (ROS) – ox.stres**

HRS PATOGENEZA

➤ **Underfill hypotéza**

- **Portální hypertenze je příčinou ascitu. Tím dochází ke snížení efektivního plasmatického objemu a aktivují se kompenzační mechanismy.**

Papper, 1958

➤ **Overflow hypotéza**

- **Pacienti s jaterním onemocněním mají hypervolémii z důvodu zvýšené retence sodíku a vody.**

Liebermann, 1969,

HRS PATOGENEZA

- **Vasodilatační hypotéza**
 - **Pacienti s jaterním onemocněním mají periferní vasodilataci a tím u nich klesá efektivní plasmatický objem.**
 - **Důsledkem je „underfill“**
 - **Aktivují se kompenzační mechanismy**
 - **Retence Na⁺ a vody vede k „overflow“.**
 - **Hemodynamické změny vedou k alteraci renální cirkulace a funkce tubulárních buněk**

HRS PATOGENEZA

➤ **Portální hypertenze**

- **Portální hypertenze podporuje cirkulační změny v ledvinách**
- **TIPS vede k normalizaci metabolismu Na v ledvinách**
- **Balónkový uzávěr TIPSu indukuje portální hypertenzi a zhoršení průtoku krve ledvinami**

Jalan a Hayes, 2000

- **Po úspěšné léčbě Budd-Chiariho Sy se normalizují hemodynamické a renální změny do 6dní.**

Jimenez-Saeuz, 2003

HRS PATOGENEZA

➤ **Hepato – renální reflex**

- **Snížení portálního tlaku vede ke zvýšení renální exkrece nátria.**
- **Portální hypertenze zvyšuje prostřednictvím aktivace sympatiku tlak ve *vas efferens* a zhoršuje GF.**

DiBona, 1995, Rzhouq 2014

- **U cirhotiků je zvýšená aktivita sympatiku v ledvinách a zvýšená absorpce Na v Henleho kličce prostřednictvím zvýšené exprese Na-K-Cl ko-transportu.**
- **Při denervace ledvin není tento efekt přítomen**

Jonassen, 2003

HRS PATOGENEZA

➤ **Posturální reflex**

- **U pacientů s cirhózou/ascitem je aktivita RAAS a sympatiku zvýšená i vleže. Současně je snížena odpověď na zvýšené hladiny ANP.**

Bernardi, 1994

➤ **Jaterní kardiomyopatie**

- **Neznámá etiologie (ne-alkoholické postižení)**
- **Hypertrofie myokardu – diastolická - systolická dysfunkce**
- **Kompenzační mechanismy srdeční dysfunkce (retence)**

- **Pozitivní BNP, TnI,**
- **Zvýšené hladiny adrenomodulinu (regulace cévního tonu a myokardiální inotropie)**

HRS DIAGNÓZA

- **Akutní nebo chronické onemocnění jater**
- **Nízká GF, kreatinin S > 130 umol/l**
- **Nepřítomnost šoku, SIRS, sepse, dehydratace**
- **Nebyla podána nefrotoxická terapie**
- **Podání diuretik a/nebo doplnění volumu nevede ke zlepšení**
- **Proteinurie < 0,5g/ l**
- **Nepřítomnost obstrukční uropatie**
- **Diuréza < 0,5 l/24 hod**
- **Odpad sodíku v moči < 10mmol/ l**
- **Osmolalita moči > osmolalita plasmy**
- **Erytrocyty < 50/l**
- **Koncentrace nátria S < 130mmol/l**

HRS DIAGNÓZA

hlavní kritéria

Cirhóza jaterní nebo akutní jaterní onemocnění

Nízká GF, sérová koncentrace kreatininu $> 130 \mu\text{mol/l}$

Nepřítomnost šoku

Podání diuretik a/nebo expanze plasmatického objemu nevede ke zlepšení renálních funkcí

Nepřítomnost parenchymatózního ledvinného onemocnění

vedlejší kritéria

Nebyla podána nefrotoxická medikace

HRS DIFF-DG

- **žloutenka a AKI**
 - **Hemolyticko-uremický Sy**
 - **Leptospiróza**
 - **Malárie**
 - **Potransfuzní reakce**
- **AKI u pacientů s jaterním onemocněním**
 - **Hepatorenální Sy**
 - **Akutní a chronická GNF**
 - **kryoglobulinémie**
- **Simultánní jaterní a ledvinné selhání**
 - **Toxické poškození (léky, KL)**
 - **Sepse/SIRS**
- **Těhotenství (HELLP Sy)**

HRS TERAPIE

- **Ideální léčbou je transplantace jater**
- **„Bridge to transplantation“**
 - **Komplexní intenzivní léčba jaterního selhání**
 - **krvácivé komplikace**
 - **infekční komplikace**
 - **metabolické komplikace**
 - **léčba HRS**
- **Pacienti s úspěšnou léčbou HRS mají po transplantaci jater prognózu srovnatelnou s transplantovanými bez vývoje HRS před výkonem**

HRS TERAPIE

- **Ovlivnění prokrvení ledvin**

- **Dopamin**

- **2-5 ug/kg/min**
- **Vasodilatace a zlepšení průtoku ledvinami**
- **Nebyl prokázán žádný efekt na HRS**

Bellomo, 2000

- **Misoprostol**

- **Syntetický analog PgE2**
- **Vasodilatace v ledvinách**
- **Nebyl prokázán pozitivní efekt**

Gines, 1993

HRS TERAPIE

- **Ovlivnění prokrvení ledvin**
- **Saralasin**
 - **Antagonista angiotensinu II (RAAS)**
 - **Vasodilatace a zlepšení průtoku ledvinami**
 - **Zhoršuje hypotenzi**
- **BQ123**
 - **Antagonista endotelin-A-receptoru**
 - **Vasodilatace v ledvinách**
 - **Experimentální studie na 3 pacientech**

Soper CP, 1996

HRS TERAPIE

- **Systemová vasokonstrikce**

- **Noradrenalin**
 - **Zvýšení systémového TK**
 - **Zlepšení diurézy**
 - **Nebyl prokázán žádný efekt na HRS**

Hecker and Sherlock , 1956

HRS TERAPIE

- **Analoga vasopresinu**

- **Octapresin, ornipresin**

- **Zlepšení GF v obou případech**

- **OCTA : Vysoká mortalita: sepse, GI-krvácení, selhání jater**

- **ORNI: Hodně ischemických NÚ**

Lenz 1985,1989,1991

- **Terlipresin**

- **Zlepšení GF a odpadu nátria v moči**

- **Kombinace s albuminem**

- **Minimum NÚ**

- **0,5-2mg po 4-6 hodinách (12mg/den)**

Testo 2007, Kiser 2009, Gluud 2009, Narahara 2011

HRS TERAPIE

- **Octreotid**
 - **Analog somatostatinu**
- **Midodrin**
 - **Alfa-adrenergní agonista**

Zlepšují prokrvení ledvin

Malé studie

Kombinace s albuminem

Angeli, 1999, Wong, 2004, Esrailian, 2007

- **N-acetylcystein**
 - **antioxidační účinky** **?!?**

Holt, 1999

HRS TERAPIE

- **Doplnění efektivního plasmatického objemu**
- **Albumin**
 - **V kombinaci s ostatními preperáty**
 - **100-200ml 20% albuminu /den**
- **Peritoneo-venózní shunt**
 - **Nedostatek studií**
- **TIPS**
 - **Málo studií**
 - **Restituce je pomalá a pouze u 60% pacientů**
 - **Vysoká morbidita a mortalita**

HRS TERAPIE

➤ **Transplantace jater u HRS**

➤ **Ideální forma léčby**

➤ **Nejlepší dlouhodobé výsledky**

3-leté přežití: 60% s HRS v.s. 70-80% bez HRS

➤ **Vyšší riziko komplikací**

➤ **Asi 1/3 vyžaduje krátkodobou HD**

➤ **Pouze 5% pacientů po Tx vyžaduje dlouhodobou HD**

Gonwa 1991, Goldaracena 2014

HRS TERAPIE

Náhrada funkce ledvin - RRT

- **Chybí kontrolované studie**
- **Ultimum refugium**
- **Vysoké riziko komplikací**
 - **Kardiovaskulární, cerebrální, koagulopatie**
- **Preferovat (???) kontinuální metody**

HRS TERAPIE

Bio-artificial	Artificial	Hybrids
ELAD Extracorporeal liver assist device	MARS Molecular adsorbent recirculating system	Hepat-Assist
BLSS Bioartificial Liver Support System	Prometheus FPSA Fractionated plasma separation and adsorption system	TECLA-HALSS TECA-Hybrid Artificial Liver Support System
RFB Radial Flow Bioreactor	SPAD Single-pass albumin dialysis	MELS Modular Extracorporeal Liver Support
AMC-BAL Bioartificial Liver	SEPET Selective plasma filtration therapy	

HRS ZÁVĚR

- **HRS je závažnou komplikací pacientů s jaterním onemocněním**
- **Rozvoj HRS dramaticky zhoršuje prognózu nemocných s jaterními chorobami**
- **Léčba HRS je omezená a nejúčinnějším opařením je transplantace jater**

Děkují Vám za pozornost!

I  YOU