

©Borgis

*Andrzej Habiór

Ostra niewydolność wątroby

Acute hepatic failure

Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego,
Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Jarosław Reguła

Słowa kluczowe

wątroba, niewydolność wątroby, piorunująca niewydolność wątroby, encefalopatia

Key words

liver, liver failure, fulminant hepatic failure, encephalopathy

Adres/address:

*Andrzej Habiór
Klinika Gastroenterologii i Hepatologii CMKP
Centrum Onkologii-Instytut
im. Marii Skłodowskiej-Curie
ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa
tel. +48 (22) 546-23-28
fax +48 (22) 546-30-35
ahab@coi.waw.pl

WSTĘP

Ostra niewydolność wątroby, której nazwa w języku angielskim – *acute liver failure* – jest źródłem powszechnie używanego w piśmiennictwie skrótu ALF, jest chorobą rzadką, ale stwarzającą największe zagrożenie życia spośród wszystkich chorób wątroby. ALF nazywana jest również piorunującą niewydolnością wątroby

Streszczenie

Ostra niewydolność wątroby (ALF) jest rzadką chorobą, której istotą jest gwałtowna i masywna martwica hepatocytów w wyniku działania różnych czynników etiologicznych. W jej następstwie dochodzi do niewydolności wątroby, głównie zaburzeń krzepnięcia i encefalopatii. Najczęstszymi przyczynami ALF są polekowe uszkodzenie wątroby, zakażenia wirusami i autoimmunologiczne choroby wątroby. W krajach rozwiniętych paracetamol odpowiedzialny jest za około 50% wszystkich przypadków ALF. Coraz częściej opisywane są przypadki ALF po ziołach i suplementach diety.

Rokowanie w ALF jest złe. Przed erą przeszczepiania wątroby śmiertelność wynosiła ponad 80%. Obecnie wyniki leczenia są lepsze i średnia przeżywalność przekracza 60%. Leczenie ALF jest trudne i złożone. W wyniku masywnego ubytku masy komórkowej wątroby, oprócz niewydolności tego narządu dochodzi także do ciężkich, wielonarządowych powikłań. Dlatego wskazane jest, aby leczenie odbywało się w dobrze wyposażonych ośrodkach intensywnej terapii. W niektórych przypadkach, gdy znany jest czynnik etiologiczny, oprócz postępowania ogólnego możliwe jest leczenie przyczynowe. Przykładem jest ALF w następstwie zakażenia wirusem *hepatitis B* lub w wyniku zatrucia paracetamolem. Przeszczepienie wątroby jest najbardziej skutecznym leczeniem ALF.

Niniejsze opracowanie, oparte na najnowszych rekomendacjach światowych oraz publikacjach przeglądowych, przedstawia przyczyny, zasady rozpoznawania i leczenia ALF.

Summary

Acute liver failure (ALF) is a rare clinical syndrome in which rapid loss in hepatocytes function caused by various etiological factors results in liver failure i.e. coagulopathy and encephalopathy. The most frequent causes of ALF are: drug-induced liver injury, viral hepatitis, and autoimmune liver diseases. In developed countries paracetamol accounts for approximately 50% of all cases of ALF. There are also reported cases of ALF caused by herbal products and dietary supplements.

ALF has very poor prognosis. Prior the liver transplantation era, the mortality was very high (> 80%). Now, overall survival exceeds 60%. Management of ALF is difficult and should be provided in well equipped intensive care unit because necessity to treat severe multiorgan system failure complicating massive hepatocytes loss. In some cases of ALF, if the etiological factor is known and removable, the specific therapy is possible (e.g. HBV, paracetamol overdose). Liver transplantation is the only definitive treatment of ALF.

This article basing on recently published recommendations and review papers focuses on the causes, diagnosis and management of ALF.

(ang. *fulminant hepatic failure* – FHF). Ten drugi termin używany był dawniej przy podziale niewydolności wątroby w zależności od czasu wystąpienia encefalopatii, co wiązano z różnicami w rokowaniu. FHF nazywano stan, w którym encefalopatia pojawiała się w ciągu 21 dni od wystąpienia objawów (głównie żółtaczki) i dzielono ją na nadostrą (encefalopatia przed 7 dniem)

i ostrą – z encefalopatią między 7 a 21 dniem od wystąpienia żółtaczk. Natomiast podostrą niewydolnością wątroby (ang. *subfulminant hepatic failure*) nazywano stan, w którym encefalopatia rozwijała się między trzecim a 26 tygodniem od wystąpienia pierwszych objawów choroby. Obecnie uznaje się, że podział ostrej niewydolności wątroby w zależności od czasu wystąpienia encefalopatii nie ma istotnego znaczenia klinicznego i terminy ALF i FHF są traktowane w piśmiennictwie i w powszechnie dostępnych źródłach internetowych jako równoważne (1-3). ALF nie jest chorobą częstą. W USA ALF rocznie rozpoznaje się u 2-3 tys. osób i ocenia się, że jest przyczyną 6% zgonów z powodu chorób wątroby i 7% wszystkich przeszczepień tego narządu (4). W Europie, na podstawie danych z Wielkiej Brytanii, występowanie tej groźnej choroby (przed erą przeszczepiania wątroby śmiertelność wynosiła ponad 80%) szacuje się na 1-8 przypadków/1 mln (5). Nie może dziwić, że ustalenie zasad rozpoznawania i leczenia ALF, którą ze względu na rzadkie występowanie uznano za „chorobę sierocą”, jest bardzo trudne. Z braku dobrze kontrolowanych badań prowadzonych na dużych grupach chorych wskazówki odnośnie postępowania w ALF opierają się głównie na obserwacjach klinicznych i opiniach ekspertów. Na podstawie analizy najważniejszych światowych doniesień naukowych i dyskusji w gronie ekspertów, Amerykańskie Towarzystwo Hepatologiczne (American Association for the Study of Liver Diseases – AASLD) opublikowało w 2005 roku wytyczne postępowania w ALF (6). Epidemiologia ALF w Polsce nie jest znana i nie ma rodzimych rekomendacji odnośnie jej rozpoznawania i leczenia. Ostatnie obszerne opracowanie w języku polskim na temat ALF pochodzi z 2008 roku (7).

Celem niniejszego opracowania jest przedstawienie aktualnych zasad postępowania w ALF głównie w oparciu o uaktualnione w 2011 roku rekomendacje AASLD, które są dostępne wyłącznie online (8), z uwzględnieniem innych, najnowszych publikacji przeglądowych i wytycznych (9-11).

DEFINICJA OSTREJ NIWYDOLNOŚCI WĄTROBY

W 1968 roku Trey i wsp. zaproponowali nazwę „pio-runująca niewydolność wątroby” (FHF) w przypadku zaburzeń świadomości (encefalopatii), które pojawiają się nie później niż 8 tygodni od wystąpienia objawów uszkodzenia wątroby u osoby bez wcześniejszej choroby tego narządu (1). Dwadzieścia pięć lat później O’Grady i wsp. biorąc za podstawę czas wystąpienia encefalopatii, podzielili FHF na 3 podgrupy, a cały zespół nazwali ostrą niewydolnością wątroby (ALF) i ten termin jest obecnie powszechnie stosowany (12). Pierwotna definicja ALF była niezbyt precyzyjna, a ponadto, autorzy zajmujący się w kolejnych latach tym problemem stosowali różnorodne, własne modyfikacje definicji i kryteriów rozpoznania ALF. Przegląd angielskiego piśmiennictwa dokonany w 2012 roku przez Włodzimierowa i wsp. wykazał istnienie ponad 40 defi-

nicji ALF (13). Zrozumiałym jest, że niebывały chaos w nazewnictwie i kryteriach rozpoznawania ALF jest przyczyną nieporozumień między lekarzami, utrudnia wypracowywanie standardów i jest źródłem sprzecznych opinii.

Wspomniani autorzy na podstawie analizy ponad 100 publikacji wskazali najczęściej stosowaną i prawdopodobnie najlepszą definicję ALF. Składa się na nią:

- a) wcześniejszy brak jakiegokolwiek choroby wątroby,
- b) encefalopatia (każdego stopnia), która pojawia się do 8 tygodnia od wystąpienia żółtaczk (wykładnikiem laboratoryjnym jest stężenie bilirubiny w surowicy $> 50 \mu\text{mol/L}$),
- c) koagulopatia (INR $\geq 1,5$) (13).

Ta najnowsza definicja ALF jest prawie identyczna z propozycją AASLD z 2011 r., która różni się jedynie przyjęciem dłuższego czasu wystąpienia encefalopatii (do 26 tygodni) od pojawienia się żółtaczk (8). Należy pamiętać, że kryterium braku choroby wątroby (głównie chodzi o przewlekłe zapalenie lub marskość) nie dotyczy choroby Wilsona, autoimmunologicznego zapalenia wątroby i rzadkiej w naszym kraju marskości w następstwie zakażenia HBV, do którego doszło w czasie porodu (tzw. zakażenie wertykalne) (8, 10).

PATOGENEZA

Do ALF dochodzi w przypadku, gdy uszkodzenie/zniszczenie czynnego mięszu wątroby jest tak znaczne, że pozostałe, sprawne czynnościowo hepatocyty nie są w stanie spełnić głównych funkcji wątroby, przede wszystkim białkotwórczej i metabolicznej. Następstwem gwałtownego załamania wydolności narządu są zaburzenia krzepnięcia, encefalopatia, której często towarzyszy obrzęk mózgu, zaburzenia hemodynamiczne, dyselektrolitemia i niewydolność nerek. Patofizjologia ALF jest słabo poznana, ponieważ nie ma dobrego modelu eksperymentalnego tej choroby (14).

PRZYCZYNY

Lista najczęstszych przyczyn ALF jest bardzo zmienna i zależy od czynników geograficznych, socjoekonomicznych i lat, w których prowadzono badania. Najważniejsze grupy czynników etiologicznych ALF przedstawia tabela 1. Na świecie najczęstszymi przyczynami ALF w ubiegłym wieku były, a w krajach rozwijających się nadal są zakażenia wirusami hepatotropowymi (głównie HBV, a także HEV i innymi). Natomiast w USA i w Europie Zachodniej główną przyczyną ALF są leki (1, 8, 10). Większość ciężkich polekowych uszkodzeń wątroby powstaje w mechanizmie idiosyncrazji, a więc są to przypadki niemożliwe do przewidzenia i niezmiernie rzadkie. Jedynie kilka powszechnie stosowanych leków należy do kategorii hepatotoksyn właściwych, co oznacza, że wystąpienie uszkodzenia wątroby zależy od dawki. W tych przypadkach

ALF jest wynikiem nieświadomego lub zamierzonego przedawkowania leku (tab. 1). Przykłady leków, po których spodziewać się można ALF, przedstawia tabela 2. Warto zwrócić uwagę, że znaczną część tej listy stanowią leki powszechnie stosowane i uważane za bezpieczne.

Przez wiele lat lekiem najczęściej odpowiedzialnym za ALF był paracetamol (1). Ostatnio, na co wskazują badania przeprowadzone w Niemczech, chociaż leki są nadal główną przyczyną ostrej niewydolności wątroby (32% rozpoznań ALF), to paracetamol, odpowiedzialny jedynie za 9% wszystkich ALF, nie jest już na czele tej listy (15). Oprócz wirusów i leków czynnikami etiologicznymi ALF mogą być organiczne i nieorganiczne związki chemiczne, toksyny (w Polsce nadal częste jest zatrucie muchomorem sromotnikowym), przewlekłe choroby wątroby (szczególnie autoimmunologiczne zapalenie wątroby i choroba Wilsona) oraz wrodzone choroby metaboliczne (tab. 1). W ostatnich latach coraz częściej obserwuje się ALF po używkach, suplementach diety i ziołach, co m.in. wynika z rosnącego spożycia tych substancji (16). W wielu przypadkach, czy to z niemożności zebrania dokładnych wywiadów, czy z braku odpowiednich badań diagnostycznych, nie udaje się ustalić czynnika etiologicznego choroby. Zależnie od czasu obserwacji i regionu ALF o nieokreślonej przyczynie stanowi od kilku do 25% wszystkich przypadków (1, 10).

ROZPOZNIANIE

U każdy chorego z objawami i laboratoryjnymi wykładnikami ostrego zapalenia/uszkodzenia wątroby należy brać pod uwagę możliwość wystąpienia ALF. Wzmoczona czujność lekarska ułatwia i przyspiesza rozpoznanie ALF i zwiększa szansę uratowania życia choremu. Podstawą rozpoznania jest stwierdzenie zaburzeń psychicznych i wydłużenie czasu protrombinowego o 4-6 sekund ($INR \geq 1,5$). Stwierdzenie ALF jest wskazaniem do umieszczenia chorego w ośrodku intensywnej terapii oraz sygnałem do nawiązania kontaktu z ośrodkiem przeszczepiającym wątrobę i rozpoczęcia przyspieszonej procedury kwalifikacyjnej do transplantacji (2, 5, 8-11).

Ważnym elementem postępowania lekarskiego przy podejrzeniu ALF jest dokładne zebranie wywiadów. Często jest to jedyny sposób ustalenia czyn-

Tabela 1. Przyczyny ostrej niewydolności wątroby (ALF) (1).

I	Wirusy 1. HAV, HBV, HDV, HEV, HSV, CMV, EBV, HVZ
II	Leki 1. Hepatotoksyny właściwe (uszkodzenie wątroby zależy od dawki) – paracetamol, tetracykliny, sulfonamidy 2. Uszkodzenie wątroby w wyniku idiosynkrazji (niezależne od dawki) – halotan, hydrazyd, rifampicyna i wiele innych (tab. 2)
III	Związki chemiczne i toksyny roślinne 1. Czterochlorek węgla, fosfor żółty 2. Amatoksyny z muchomora sromotnikowego
IV	Naczyniowe i krążeniowe 1. Niewydolność prawo-komorowa serca 2. Zespół Budd-Chiari, VOD 3. Wstrząs (niedokrwienie wątroby)
V	Metaboliczne 1. Ostre stłuszczenie wątroby w ciąży 2. Choroba Wilsona 3. Zespół Reye'a 4. Galaktozemia, tyrozynergia
VI	Inne 1. Nacieki nowotworowe w wątrobie (przerzuty, chłoniak) 2. Autoimmunologiczne zapalenie wątroby 3. Sepsa 4. Niepodjęcie czynności przez przeszczepioną wątrobę
VII	Nieustalone

HAV-HEV – wirus zapalenia wątroby A, B, C, D, E; HSV – wirus opryszczki; CMV – wirus cytomegalii; EBV – wirus Epsteina i Barr; HVZ – wirus ospy wietrznej i półpaśca; VOD (ang. *veno-occlusive disease*) – choroba zakrzepowa żył wątrobowych

nika etiologicznego i celowanego leczenia. W przypadku gdy chory ma zaburzenia świadomości, należy dołożyć wszelkich starań, aby uzyskać jak najwięcej informacji od rodziny, współpracowników i znajomych. Szeroki panel badań laboratoryjnych może być pomocny w identyfikacji czynnika etiologicznego, ale przede wszystkim służy do oceny ciężkości choroby. Zestaw badań dodatkowych wymieniany w najnowszych rekomendacjach przedstawia tabela 3, co nie oznacza, że zawsze wykonuje się cały panel. w wyborze badań należy kierować się stanem chorego, wywiadami, charakterystyką choroby, która może być przyczyną ALF. Chory z ALF jest szczególnym pacjentem. Znaczna dynamika pojawiania się kolejnych objawów, szybko zmieniający się stan ogólny od zdrowia do zagrożenia życia, wielonarządowe powikłania, a przede wszystkim częsta niepewność co do etiologii choroby,

Tabela 2. Powszechnie stosowane leki, które mogą być przyczyną ostrej niewydolności wątroby (ALF) w mechanizmie idiosynkrazji (8).

Izoniazyd Propyltiouracyl Kokaina Carbamazepina Imipramina Doksycyklina Amoksylicyna/kwas klawulonowy Trimetoprim/Sulfametaksazol	Sulfasalazyna Ciprofloksacyna Kwas walproinowy Itrakonazol Metyldopa Diklofenak	Fenytoina Nitrofurantoina Amiodaron Ketokonazol Labetalol	Statyny Disulfiram Dapson Kwas nikotynowy Allopurinol
--	--	---	---

uniemożliwiająca leczenie przyczynowe, stawiają lekarza przed niezwykle poważnymi wyzwaniami. Autorzy publikacji wprowadzającej do wytycznych leczenia ALF w 2011 roku podają kilka prostych sposobów ustalenia czynnika etiologicznego, co może decydować o losach chorego w perspektywie następnych dni, a nawet godzin (11). Między innymi polecają u pacjentów bez znanego czynnika etiologicznego ALF jak najszybciej wykonać badania serologiczne w kierunku wszystkich wirusów hepatotropowych oraz oznaczenia markerów chorób autoimmunologicznych (IgG, autoprzeciwciała) (tab. 3). Zwracają uwagę, że rozstrzygnięcie podejrzenia choroby Wilsona poprzez badania miedzi (stężenie we krwi i wydalanie w moczu) opóźnia rozpoznanie z powodu długiego czasu oczekiwania na wyniki, a oznaczanie stężenia ceruloplazminy jest często mylące, ponieważ ponad połowa chorych z ALF, niezależnie od etiologii choroby, ma obniżone stężenia we krwi tego białka. Natomiast bardzo proste badanie, jak sprawdzenie stosunku stężenia bilirubiny do aktywności fosfatazy alkalicznej, może wskazać na chorobę Wilsona, gdy wynik jest $> 2,0$.

Tabela 3. Badania laboratoryjne pomocne w ocenie ciężkości ostrej niewydolności wątroby (ALF) i poszukiwaniu czynnika etiologicznego (8, 10).

Podstawowe badania biochemiczne	Na, K, chlorki, dwuwęglany, Ca, Mg, fosforany, glukoza, BUN, kreatynina
Panel „badań wątrobowych”	AST, ALT, alkaliczna fosfataza, bilirubina, albuminy
Czas protrombinowy (INR)	
Krew obwodowa	Krwinki białe, hemoglobina, hematokryt, płytki
Gazometria krwi tętnicznej, stężenie amoniaku i mleczanów	
Stężenie paracetamolu w surowicy i inne badania toksykologiczne w miarę możliwości	
Markery wirusów	Anty-HAV IgM, HBsAg, anty-HBc IgM, anty-HCV, anty-HEV
Wskaźniki procesu autoimmunologicznego	Przeciwciała przeciwjądrowe i przeciw mięśniom gładkim, stężenie IgG
Stężenie ceruloplazminy w surowicy	
Test ciężowy	

Kolejnym przykładem szybkiego ukierunkowania diagnostyki na właściwe tory, mając na uwadze częstość ALF spowodowanych przez paracetamol, ale przy braku możliwości oznaczania tego leku lub metabolitów, jest porównanie wzrostu aminotransferaz i bilirubiny. Jeśli aktywność ALT/AST jest wybitnie zwiększona, a stężenie bilirubiny jest prawidłowe lub tylko nieznacznie przekracza normę, to przy braku dowodów na inny, konkretny czynnik etiologiczny, wielce prawdopodobną przyczyną ALF jest przedawkowanie paracetamolu, nawet jeśli pacjent neguje zażywanie tego leku (11).

Badanie histopatologiczne punktu wątroby nie jest obligatoryjne. W przypadkach niejasnej przyczyny ALF biopsja może być pomocna przy poszukiwaniu czynnika etiologicznego, ale jej wykonanie nie zawsze jest możliwe ze względu na zaburzenia krzepnięcia. W takich stanach, jeśli przewiduje się istotne korzyści płynące z badania histopatologicznego, można pobrać materiał z dojsia przez nakłucie żyły szyjnej (10, 11).

LECZENIE OSTREJ NIEWYDOLNOŚCI WĄTROBY

Podstawowe zasady postępowania w ALF dostępne w polskich podręcznikach interny i gastroenterologii wydanych po roku 2010 i we wcześniejszych publikacjach przeglądowych (7) są w znacznej części aktualne, chociaż trzeba pamiętać, że wszystkie światowe zasady rozpoznawania i leczenia ALF są oparte na badaniach klinicznych niespełniających wymogów „medycyny opartej na dowodach”. W tej części opracowania przedstawione są postępy w leczeniu ALF, jakie dokonały się w ostatnich trzech latach i są uwzględnione w najnowszych światowych rekomendacjach i wytycznych (8, 10, 11).

Przebieg kliniczny ALF jest trudny do przewidzenia, ponieważ zależy nie tylko od etiologii (bardzo często nieznanej), ale także od wielu innych czynników, także często nieznanych. Z drugiej strony, dobra przewidywalność przebiegu ALF ułatwia podejmowanie optymalnego leczenia czy decyzji o przeszczepieniu wątroby.

Sledzenie zmian aktywności aminotransferaz jest mało przydatne w rokowaniu.

Normalizacja AST i ALT często bywa fałszywym sygnałem „zdrowienia” wątroby, a w rzeczywistości jest wyrazem skrajnej niewydolności narządu, szczególnie gdy w czasie obniżania się aktywności aminotransferaz obserwuje się wzrost stężenia bilirubiny w surowicy i wydłużenie czasu protrombinowego (10). Krytyczna redukcja czynnej masy komórkowej wątroby szybko prowadzi do niewydolności wielonarządowej i śmierci pacjenta. Leczenie ALF musi być energiczne, wielokierunkowe w dobrze wyposażonym ośrodku intensywnej terapii medycznej z realną możliwością wykonania szybkiego przeszczepienia wątroby, gdy zapadnie taka decyzja. Przed erą przeszczepiania wątroby śmiertelność chorych z ALF przekraczała 80%, ale w ostatnich 3 dekadach, kiedy dostępność transplantacji w trybie pilnym jest coraz większa, ponad 60% chorych z ALF ma szansę wyzdrowienia (1, 2).

POSTĘPOWANIE OGÓLNE W OSTREJ NIEWYDOLNOŚCI WĄTROBY

Encefalopatia i obrzęk mózgu

Encefalopatia jest z definicji podstawowym objawem ALF. W odróżnieniu od encefalopatii w marskości wątroby, której zwykle nie towarzyszy obrzęk mózgu, objaw ten łączony z nadciśnieniem śródczaszkowym i zagrożeniem wgłobienia pnia mózgu jest u chorych z ALF częstym i najpoważniejszym powikłaniem. Wystąpienie i nasilenie się obrzęków mózgu

i nadciśnienia śródczaszkowego zależą od stopnia encefalopatii (tab. 4). Od dawna wiadomo, że stężenie amoniaku (odgrywa istotną rolę w patogenezie encefalopatii) we krwi tętniczej jest wskaźnikiem zagrożenia powikłaniami mózgowymi. Przy stężeniu przekraczającym 200 $\mu\text{g}/\text{dL}$ prawie zawsze dochodzi do wgłobienia pnia mózgu, natomiast chorzy ze stężeniem amoniaku we krwi tętniczej niższym niż 75 $\mu\text{g}/\text{dL}$ zwykle nie prezentują objawów encefalopatii. W związku z tymi spostrzeżeniami, najnowsze wytyczne przewidują stosowanie laktulozy (doustnie lub doodbytniczo) u chorych w I i II stopniu encefalopatii. W wyższych stopniach encefalopatii, a szczególnie w przypadkach kwalifikowanych do przeszczepienia wątroby, laktuloza musi być stosowana ostrożnie, ponieważ spowodowane przez nią rozdzęcie jelit może bardzo utrudniać zabieg operacyjny.

Korzyści wynikające z monitorowania ciśnienia śródczaszkowego (ICP) i ciśnienia perfuzyjnego mózgu (CPP) są nadal dyskusyjne. Działania takie obarczone są zawsze ryzykiem powikłań, a z drugiej strony nie wykazano jednoznacznie, aby monitoring tych parametrów zwiększał przeżycie chorych. **W najnowszych zaleceniach proponuje się monitorowanie ICP i CPP w zaawansowanych stopniach encefalopatii, pod warunkiem, że będzie to robione przez dobrze wyszkolony zespół w odpowiednio wyposażonych ośrodkach.** W przypadku podwyższonego ciśnienia śródczaszkowego w pierwszej kolejności zaleca się podanie mannitolu w dawce 0,5-1,0 g/kg. Nie jest zalecane profilaktyczne stosowanie mannitolu. U chorych z zagrożeniem obrzęku mózgu (amoniak we krwi tętniczej > 150 $\mu\text{g}/\text{dL}$, III/IV stopień encefalopatii, niewydolność nerek, konieczność stosowania amin presyjnych) zalecane jest profilaktyczne podawanie hipertonicznego roztworu NaCl w celu osiągnięcia hipernatemii rzędu 145-155 mEq/L. Przy nieskuteczności takiego postępowania **zmniejszenie nadciśnienia śródczaszkowego osiągnąć można hipotermią (34-35°C)**, ale w przeciwieństwie do dawnych zaleceń zabieg ten należy stosować ostrożnie i obecnie bardzo krótką hipotermię traktuje się wyłącznie jako „działanie pomocowe” przed przeszczepieniem wątroby.

Tabela 4. Stopnie encefalopatii u chorych z ostrą niewydolnością wątroby (ALF) (8).

Stopień	Charakterystyka
I	Niewielkie zaburzenia świadomości z zaburzeniem funkcji intelektualnych
II	Dezorientacja, zaburzenia pamięci i osobowości, zachowania nieadekwatne, drżenia mięśniowe, dyzartria, osłabione odruchy
III	Senność, splątanie, zaburzenia mowy, urojenia, odruchy patologiczne
IV	Śpiączka, brak reakcji na ból, sztywność odmóżdżeniowa

Odpowiednie uzupełnianie płynów i krystaloidów oraz leczenie zakażenia w wielu przypadkach może

być wystarczające do utrzymania na odpowiednim poziomie podstawowych parametrów krążenia obwodowego i mózgowego. Przyjęte jest powszechnie, że wartość skurczowego ciśnienia tętniczego nie powinna być niższa niż 75 mmHg, a CPP powinno mieścić się w przedziale 60-80 mmHg. Jeśli wymienione wartości są niższe, chory wymaga podawania środków wazopresyjnych. Nie ma jednak dobrze kontrolowanych badań odnośnie rodzaju i sposobu dawkowania leków wazopresyjnych. Najczęściej zaleca się stosowanie w tych przypadkach noradrenaliny, która ma korzystnie zwiększać perfuzję narządów, nie powodując istotnej tachykardii i nie upośledzając trzewnego (wątrobowego) przepływu krwi (8). W uzupełnieniu do ostatnich oficjalnych wytycznych pojawiło się zalecenie dodawania do noradrenaliny wazopresyny lub terlipresyny, które mają poprawiać perfuzję mózgową, ale zwraca się uwagę na zachowanie szczególnej ostrożności u chorych w wyższych stopniach encefalopatii i z podwyższonym ciśnieniem śródczaszkowym (8, 11). W przypadku wystąpienia drgawek proponuje się fenytoinę lub krótko działające benzodiazepiny. Wszystkie aktualne wytyczne jednoznacznie dyskwalifikują glikokortykoidy w leczeniu ALF z nadciśnieniem śródczaszkowym.

Koagulopatia

U chorych z ALF obniżenie syntetycznej funkcji wątroby prowadzi do niedoborów czynników krzepnięcia (II, V, VII i X) produkowanych przez ten narząd. Czynniki te są zależne od witaminy K, zatem w różnicowaniu należy pamiętać o takiej przyczynie ich niedoboru. W ALF dochodzi również do niedoboru wielu innych czynników, jak białka C, białka S, antytrombiny III i fibrynogenu, ale samoistne krwotoki są w ALF rzadko obserwowane. Aktualne wytyczne zalecają uzupełnianie czynników krzepnięcia (najlepiej świeżo mrożone osocze) wyłącznie w przypadku jawnego krwawienia albo przed inwazyjnymi zabiegami lub operacją. Natomiast pamiętać należy, że każdy chory z ALF leczony w ośrodku intensywnej terapii powinien otrzymywać leki zmniejszające żołądkowe wydzielanie kwasu solnego (najlepiej inhibitor pompy protonowej) w celu zapobiegania krwotokom z trawiennych wrzodów stresowych.

Szczegółowe wytyczne postępowania w celu korygowania innych, ogólnoustrojowych zaburzeń występujących u chorych z ALF, jak niewydolność nerek, zaburzenia metaboliczne, hemodynamiczne lub układu oddechowego znajdzie czytelnik w wytycznych postępowania w ALF w ośrodku intensywnej terapii (9) lub wytycznych AASLD adresowanych do gastroenterologów/hepatologów (8, 11).

POSTĘPOWANIE W SZCZEGÓLNYCH STANACH OSTREJ NIEWYDOLNOŚCI WĄTROBY

Przez takie postępowanie należy rozumieć wszystkie działania ukierunkowane na usunięcie z organizmu pacjenta znanego czynnika etiologicznego i/lub zmniejszenie oddziaływania tego czynnika lub jego metabolitów (toksyn) na wątrobę.

Paracetamol

W krajach rozwiniętych paracetamol jest jedną z najczęstszych przyczyn ALF. Zwykle do niewydolności wątroby dochodzi po spożyciu dawki przekraczającej 10 g/dobę, ale znane są przypadki, gdy choroba wątroby pojawia się po znacznie mniejszych dawkach (3-4 g/dobę). ALF po paracetamolu jest szczególnie postacią ostrej niewydolności wątroby, która jest nieco „korzystniejsza” w porównaniu z ALF o innej etiologii, bowiem można ją leczyć przyczynowo, co poprawia rokowanie u tych pacjentów. **W związku z tym, najnowsze rekomendacje jednoznacznie zalecają oznaczenie stężenia paracetamolu we krwi we wszystkich przypadkach ALF** (8). Jeśli od wystąpienia objawów nie minęło więcej niż 4 godziny, to w pierwszej kolejności, jeszcze przed zastosowaniem N-acetylo-cysteiny (NAC) należy podać węgiel aktywowany. NAC jest lekiem z wyboru po zatruciach paracetamolem i jeśli jest zastosowana nie później niż 8-10 godzin od zażycia leku, to chory ma duże szanse na wyleczenie (10).

Muchomor sromotnikowy

Opinie o skuteczności leczenia farmakologicznego oparte są na kazuistycznych obserwacjach. Zalecenia ekspertów wywodzących się z Ameryki Północnej i Europy Zachodniej są formułowane bardzo ostrożnie z braku materiału chorych, doświadczenia i kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją. W zaleceniach AASLD z 2011 roku (8), podobnie do zaleceń wcześniejszych (6), wymieniane są penicylina G i NAC, natomiast nie ma w nich silibiny. Jest to spowodowane brakiem rejestracji tego leku w USA. W Europie i w Ameryce Południowej lek jest dostępny. Według opinii niektórych ekspertów, silibina może być stosowana w zatruciach muchomorem sromotnikowym (10). Większość chorych z ALF w następstwie zatrucia muchomorem sromotnikowym (amatoksyny, tab. 1) wymaga przeszczepienia wątroby.

Wirusy

W przypadku ALF spowodowanym zakażeniem HBV zalecane jest leczenie przeciwwirusowe nukleozydami/nukleozydami. W piśmiennictwie najczęściej wymieniana jest lamiwudyna, chociaż pojawiają się doniesienia o skuteczności nowszych leków z tej grupy (entekawir). Należy pamiętać, że u chorych HBsAg (+) leczonych immunosupresyjnie obowiązuje profilaktyka reaktywacji zakażenia HBV i ryzyka wystąpienia ALF. **Nukleotydy/nukleozydy należy stosować przez cały czas leczenia immunosupresyjnego i jeszcze przez rok po jego zakończeniu.** W przypadkach ALF po zakażeniach wirusami *hepatitis A i E* nie ma przyczynowego leczenia i stosuje się standardowe postępowanie objawowe. U chorych z ALF po zakażeniu wirusami opryszczki lub półpaśca należy stosować acyklowir.

Choroba Wilsona

Wczesne rozpoznanie choroby Wilsona ma zasadnicze znaczenie dla losów pacjenta, ponieważ większość przypadków w fazie gwałtownie rozwijającej się ALF, której

często towarzyszy niedokrwistość hemolityczna, kończy się zgonem. W leczeniu choroby Wilsona przebiegającej pod postacią ALF można rozważyć, przynajmniej na początku, stosowanie metod obniżających stężenie miedzi w surowicy krwi, co może zmniejszać hemolizę. Wymienia się takie działania, jak hemofiltrację, hemoperfuzję, dializę albuminową lub plazmaferezę. Natomiast D-penicylamina nie jest zalecana w tych przypadkach z powodu dużego ryzyka objawów niepożądanych. Jednak wymienione sposoby leczenia choroby Wilsona w fazie ALF bardzo rzadko są skuteczne. Zatem pacjenta z chorobą Wilsona i objawami ALF należy jak najwcześniej kwalifikować do przeszczepienia wątroby (8).

Autoimmunologiczne zapalenie wątroby

Autoimmunologiczne zapalenie wątroby (AIH) jest jedną z najczęstszych przyczyn ALF w przypadkach o nieustalonej etiologii. Rozpoznanie AIH u chorych z ALF utrudnione jest częstszym niż w AIH bez ALF brakiem typowych dla tej choroby nieprawidłowości laboratoryjnych, jak podwyższonego stężenia IgG i/lub brakiem autoprzeciwciał. Jest bardzo wskazane, aby badania dodatkowe pozwalające na rozpoznanie AIH wykonywać na początku kontaktu z chorym na ALF. **Zaleca się leczenie dużymi dawkami glikokortykosteroidów (prednizon 60 mg/dobę). Jeśli w ciągu 7 dni nie ma poprawy albo pogarszają się wskaźniki testów prognostycznych (np. Model of End-Stage Liver Disease – MELD) należy kierować chorego na przeszczepienie wątroby, nie opóźniając tej decyzji przez próby z alternatywnym (niestandardowym) leczeniem farmakologicznym** (17, 18).

Przeszczepianie wątroby

Przeszczepienie wątroby od nieżyjącego dawcy jest w wielu przypadkach ALF jedynym postępowaniem ratującym życie. Jednak ze względu na zmienny przebieg choroby, zależny od etiologii i wielu innych czynników, nie udało się dotychczas stworzyć dobrego modelu prognostycznego, według którego chorzy z ALF mogą być z jak najmniejszym ryzykiem niepowodzeń kierowani na przeszczepienie. Modele stosowane w innych chorobach wątroby, jak MELD czy klasyczne wskaźniki wydolności wątroby, jak kryteria Child-Pugh, a nawet kryteria King's College (tab. 5) celowo stworzone dla ALF (19) nie sprawdzają się dobrze w prognozowaniu przebiegu ALF i kwalifikacji chorych do przeszczepienia wątroby (20). **Aktualne wytyczne AASLD nie precyzują kryteriów, jakimi się należy kierować, podejmując decyzję o przeszczepieniu wątroby.** Dość ogólnie zalecają kierowanie chorego na przeszczepienie wątroby, jeśli stan kliniczny, wskaźniki laboratoryjne i niedoskonałe testy prognostyczne wskazują na duże prawdopodobieństwo zgonu (8, 11). Natomiast w Europie podstawą kierowania do przeszczepienia nadal są zaproponowane w 1989 roku kryteria brytyjskie King's College (19).

Tabela 5. Kryteria King's College kwalifikacji chorych z ALF do przeszczepienia wątroby (19).

<p>ALF spowodowana paracetamolem</p> <ul style="list-style-type: none"> – pH < 7,3 (niezależnie od stopnia encefalopatii) lub wszystkie trzy następujące: <ul style="list-style-type: none"> – stopień III lub IV encefalopatii – czas protrombinowy > 100 sek. (INR > 6,5) – kreatynina w surowicy > 300 μmol/L (3,4 mg/dL)
<p>ALF spowodowana innym czynnikiem</p> <ul style="list-style-type: none"> – czas protrombinowy > 100 sek. (INR > 6,5) (niezależnie od stopnia encefalopatii) lub dowolne trzy z następujących: <ul style="list-style-type: none"> – wiek < 10 lub > 40 lat – etiologia (zapalenie wątroby wywołane przez wirusy nie HAV i HBV halotan, leki, choroba Wilsona) – czas od wystąpienia żółtaczki do encefalopatii > 7 dni – czas protrombinowy > 50 sek. (INR > 3,5) – bilirubina w surowicy > 300 μmol/L (17,5 mg/dL)

ALF – ostra niewydolność wątroby; INR – międzynarodowy znormalizowany wskaźnik

ALTERNATYWNE METODY WSPOMAGANIA FUNKCJI WĄTROBY

W ostatnich latach powstało kilka systemów wspomagania niewydolnej wątroby do czasu podjęcia przez uszkodzony narząd prawidłowej funkcji lub jako zabieg pomostowy do przeszczepienia wątroby. Metody te dzielą się na:

- a) systemy zastępcze (ang. *artificial support*) oparte na procedurach z użyciem sztucznych materiałów/substancji w celu oczyszczenia ustroju z toksycznych metabolitów,
- b) systemy biologiczne (ang. *bioartificial support*), które wykorzystują materiał biologiczny (najczęściej ludzkie lub zwierzęce hepatocyty).

Systemy zastępcze

Celem tych systemów wspomagających funkcję wątroby w ALF jest odtruwanie, a zasada działania – wychwytywanie szkodliwych dla organizmu metabolitów przez aktywne substancje jak węgiel aktywowany, albuminy itp. Plazmafereza będąca najwcześniej stosowanym przykładem takiego systemu okazała się mało skuteczna w leczeniu ALF. Nowsze systemy, jak MARS lub Prometheus, oparte na bardziej skomplikowanych układach absorbujących i usuwających toksyny z krwi pacjenta również okazały się mało skuteczne u chorych z ALF.

Systemy biologiczne

Biologiczne systemy, które z założenia mają nie tylko działać jako układy odtruwające, ale również zastępować niewydolną wątrobę w jej funkcjach syntetycznych, mogą funkcjonować samodzielnie albo są sprzężone z różnego typu kolumnami adsorbującymi lub w inny sposób oczyszczającymi krew z toksycznych metabolitów. Dotychczas w różnych ośrodkach na świecie testowano kilka takich systemów biologicznych (HepatAssist [USA], Extracorporeal Liver Support Device [ELAD, USA], Modular Extracorporeal Liver System [MELS, Niemcy], Bioartificial Liver Support System [BLSS, USA], Amsterdam Medical Center Bioartificial Liver [AMC-BAL, Holandia]) (8).

W wyniku pozytywnych wstępnych ocen (w pierwszej połowie ubiegłej dekady) skuteczności systemów wspomagających funkcję wątroby przewidywano ich rychłe wprowadzenia do leczenia, jednak w dalszych badaniach okazało się, że żaden nie poprawia wskaźników śmiertelności chorych z ALF. Aktualne zalecenia dopuszczają zastosowanie systemów wspomagających wątrobę wyłącznie w formalnych badaniach klinicznych (11).

PIŚMIENNICTWO

1. Sass D, Shakil A: Fulminant hepatic failure. *Liver Transpl* 2005; 11: 594-605.
2. Lee W: Acute liver failure. *Semin Resp Crit Care Med* 2012; 33: 36-45.
3. Sood G, Conrad S, Luu L et al.: Acute liver failure. *Medscape Reference – Drug, Diseases & Procedures*. <http://emedicine.medscape.com/article/177354-overview> (wydruk 17.01.2013).
4. Khashab M, Tector A, Kwo P: Epidemiology of acute liver failure. *Curr Gastroenterol Rep* 2007; 9: 66-73.
5. Bernal W, Auzinger G, Dhawan A, Wendon J: Acute liver failure. *Lancet* 2010; 376: 190-201.
6. Polson J, Lee W: AASLD position paper: The management of acute liver failure. *Hepatology* 2005; 41: 1179-1197.
7. Mach T, Szulewski P: Ostra niewydolność wątroby. *Gastroenterol Pol* 2008; 15: 181-185.
8. Lee W, Larson A, Stravitz R: AASLD position paper: The management of acute liver failure: update 2011. <http://www.aasld.org/practiceguidelines/Documents/AcuteLiverFailureUpdate2011.pdf>. (wydruk 12.03.2012).
9. Stravitz R, Kramer A, Davern T et al.: Intensive care of patients with acute liver failure: recommendations of the Acute Liver Failure Study Group. *Crit Care Med* 2007; 35: 2498-2508.
10. Larson A: Diagnosis and management of acute liver failure. *Curr Opin Gastroenterol* 2010; 26: 214-221.
11. Lee W, Stravitz T, Larson A: Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases position paper on acute liver failure 2011. *Hepatology* 2012; 55: 965-967.
12. O'Grady J, Schalm S, Williams R: Acute liver failure: redefining the syndromes. *Lancet* 1993; 342: 273-275.
13. Włodzimirow K, Eslami S, Abu-Hanna A et al.: Systematic review: acute liver failure – one disease, more than 40 definitions. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 1245-1256.
14. Tunon M, Alvarez M, Culebras J, Gonzales-Gallego J: An overview of animals models for investigating the pathogenesis and therapeutic strategies in acute hepatic failure. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 3086-3098.
15. Hadem J, Tacke F, Bruns T et al.: Etiologies and outcomes of acute liver failure in Germany. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 664-669.
16. Habior A: Ziola i suplementy diety a ryzyko uszkodzenia wątroby. *Gastroenterol Klin* 2012; 4: 59-68.
17. Kriese S, Heneghan M: Current concepts in the diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Frontline Gastroenterol* 2013; 4: 2-11.
18. Czaja A: Acute and acute severe (fulminant) autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 897-914.
19. O'Grady J, Alexander G, Hayllar K, Williams R: Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989; 97: 439-445.
20. McPhail M, Wendon J, Bernal W: Meta-analysis of performance of King's College Hospital Criteria in prediction of outcome in nonparacetamol-induced acute liver failure. *J Hepatol* 2010; 53: 492-499.

received/otrzymano: 25.09.2013
accepted/zaakceptowano: 04.12.2013