

e-ISSN: 2345-0592 <b>Online issue</b> Indexed in <i>Index Copernicus</i>	<b>Medical Sciences</b>  Official website: <a href="http://www.medicosciences.com">www.medicosciences.com</a>	
--	--	---

## Complications of liver cirrhosis: prophylaxis and treatment

Antanas Dambrauskas<sup>1</sup>, Domantas Jakštas<sup>1</sup>, Rūta Žekevičiūtė<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Lithuanian University of Health Sciences, Medical Academy, Faculty of medicine*

### Abstract

Liver cirrhosis is a late stage hepatic fibrosis characterized by distortion of hepatic architecture and presence of regenerative nodules. It is considered to be an irreversible state, with a possibility of severe complications, such as portal hypertension, ascites, bleeding from varicose veins of esophagus, spontaneous bacterial peritonitis. Several different methods are used to prevent patients from appearance of these complications and to treat if appeared.

**Aim :** In this article we discuss the prophylaxis of complications of liver cirrhosis and their treatment

**Materials and methods:** we have conducted a thorough literature search using predetermined keywords on “PubMed” database. We have analysed an extensive amount of publications regarding this disease.

**Results:** after concluding the literature search we conclude that portal hypertension is the most devastating complication of liver cirrhosis, leading to other problems, such as ascites, spontaneous bacterial peritonitis, bleeding from esophageal veins and hepatic encephalopathy, therefore, great care must be taken to avoid this condition. Portal hypertension can be managed by lifestyle changes as well as by medical therapy – mainly by  $\beta$  blockers, statins and other medications. Other complications should be managed accordingly, bleeding from esophageal veins should be ligated by endoscopy and ligation procedures, prevented by medical therapy. Ascites – by management of patients' nutrition and diuretic therapy, hepatic encephalopathy – by inducing osmotic diarrhea and other medications.

**Keywords:** liver, cirrhosis, complications.

## **Kepenų cirozės komplikacijos: profilaktika ir gydymas**

**Antanas Dambrauskas<sup>1</sup>, Domantas Jakštas<sup>1</sup>, Rūta Žekevičiūtė<sup>1</sup>**

*<sup>1</sup>Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos fakultetas*

### Santrauka

Anotacija: kepenų cirozė – tai paskutinės stadijos kepenų fibrozė, charakterizuojama sutrikusia hepatocitų architektonika bei regeneracinių modulių atsiradimu. Tai yra neišgydomas kepenų pažeidimas, susijęs su sunkiomis komplikacijomis, kaip portinė hipertenzija, ascitas, kraujavimu iš varikozinių stemplės venų, pirminiu bakteriniu peritonitu. Įvairūs metodai gali būti naudojami apsaugoti nuo šių komplikacijų išsivystimo ir gydyti joms pasireiškus.

Tikslas: šiame straipsnyje mes aptariame kepenų cirozės komplikacijų gydymą bei galimus prevencinius metodus.

Metodai: mes atlikome išsamią literatūros analizę anglų kalba „PubMed“ platformoje, naudodami prieš tai sugeneruotus raktinius žodžius.

Rezultatai: atlikę išsamią literatūros analizę galime teigti, jog portinė hipertenzija yra pati svarbiausia kepenų cirozės komplikacija, sukianti tolimesnes problemas, kaip ascitas, pirminis bakterinis peritonitas, kraujavimas iš varikozinių stemplės venų bei hepatinė encefalopatija, todėl šios komplikacijos profilaktika yra be gali svarbi. Portinė hipertenzija gali būti gydoma gyvenamosios pokyčiais bei medikamentine terapija –  $\beta$  adrenoreceptorių blokatoriais, statiniais bei kitais medikamentais. Kitų komplikacijų gydymas gali būti įvairus, kraujavimas iš stemplės venų gali būti gydomas endoskopija bei ligavimu, užkirsti kelią šiai komplikacijai galima medikamentine terapija. Ascitas turėtų būti gydomas paciento mitybos korekcija bei diuretikų terapija, hepatinė encefalopatija – osmodiarėja bei įvairiais kitais medikamentais.

**Raktažodžiai:** kepenys, cirozė, komplikacijos.

## Ivadas

Kepenų cirozė turėtų būti laikoma lėtine, difuzine kepenų liga, kuriai būdinga nenormali kepenų ląstelių, kraujagyslių architektūra bei regeneraciniai mazgeliai [1]. Ši liga atsiranda dėl skirtingų kepenų pažeidimo mechanizmų, kurie sukelia nekrozinį uždegimą ir fibrozę [2]. Europoje ir JAV alkoholinė kepenų liga yra pagrindinė kepenų cirozės priežastis, po to seka - lėtinis virusinis hepatitas (B / C) ir nealkoholinė suriebėjusių kepenų liga. Daugelyje Afrikos ir Azijos šalių lėtinis virusinis hepatitas išlieka pagrindine kepenų cirozės priežastimi [3]. Šiuo metu cirozė tapo pagrindine visuomenės sveikatos problema ir svarbia mirštamumo priežastimi. Tai 13-oji dažniausia mirštamumo priežastis visame pasaulyje [4]. Kepenų cirozei progresuojant, dažnai pacientus tenka paguldyti į intensyvios terapijos skyrių, dėl atsiradusios portinės hipertenzijos, kurios pasekoje išsivysto komplikacijos: kraujavimas iš stemplės venų, ascitas, hepatorenalinis sindromas, hepatinė encefalopatija, spontaninis bakterinis peritonitas. Šios komplikacijos yra susijusios su didele organų nepakankamumo rizika ir dideliu mirštamumu, dėl to labai svarbu laiku užkirsti kelią komplikacijų atsiradimui, o joms jau išsivysčius – skirti tinkamą gydymą [5]. Šiame darbe apžvelgėme kepenų cirozės sukeltų komplikacijų prevenciją bei tikslingą jų gydymą,

## Portinė hipertenzija

Portinė hipertenzija yra neišvengiama cirozės pasekmė ir yra pagrindinė tokių komplikacijų, kaip kraujavimas iš varikozinių venų, ascitas ir kepenų encefalopatija priežastis, dėl to labai svarbu parinkti tinkamą jos gydymą [6].

Pacientams, turintiems viršsvorį ir sergantiems kompensuota kepenų ciroze, svorio mažinimas yra būtina gydymo priemonė.

Nustatyta, kad antioksidantai, tokie kaip askorbo rūgštis, pagerina endotelio funkciją portinę hipertenziją turintiems pacientams. Be to, atsižvelgiant į tai, kad tamsus šokoladas pagerina pacientų, sergančių ciroze, endotelio funkciją ir kad kava gali turėti antifibrotinį poveikį, pacientams gali būti patarta įtraukti juos į savo mitybos racioną [7].

Pažanga portinės hipertenzijos patogenezėje sergant ciroze paskatino naujų metodų atsiradimą farmakoterapijos srityje. Šiuo metu pasirinkti vaistai

yra neselektyvūs  $\beta$  blokatoriai. Nepaisant to, jų nerekomenduojama naudoti subklinikinėje ligos stadijoje [8].

Atliktoje sisteminėje literatūrinėje apžvalgoje, kurioje buvo vertinama kavedilolio ir propranololio nauda, nustatyta, kad karvedilolis, palyginti su propranololiu, labiau sumažino arterinį kraujo spaudimą, sukeldamas ortostatinę hipotenziją. Propranololis sąlygojo vidutinį arterinio spaudimo sumažėjimą 6,66 mmHg (95% PI: –10,17–3,15), tuo tarpu karvedilolis – 10,40 mmHg (95% PI: –13,9–6,9). Nustatyta, kad vidutinis arterinis spaudimas sumažėjo reikšmingai vartojant abu vaistus, tačiau, atsižvelgiant į karvedilolį, sumažėjimo laipsnis buvo trečdaliu didesnis, palyginti su propranololiu [9].

Statinai, kurie pagerina sinusoidinių endotelio ląstelių fenotipą, atkurdami azoto oksido gamybą, veiksmingai gydo portinę hipertenziją, sumažindami intrahepatinio atsparumo dinaminis ir struktūrinius komponentus. Įdomu tai, kad pacientams, sergantiems ciroze, pagerėja kepenų funkcija ir perfuzija. Statina buvo veiksmingi užkertant kelią kepenų dekomensacijai atliekant didelius epidemiologinius tyrimus pacientams, sergantiems HCV ir HBV ciroze [9].

Ilgalaikis kurkumino, polifenolio, išgauto iš ciberžolės šaknų, vartojimas pagerino portinės hipertenzijos eigą sergant ciroze, teigiamai veikdamas kepenų fibrozę ir mažindamas portalo antplūdį. Šis poveikis buvo pasiektas slopinant mezenterinę angiogenezę ir atstatant mezenterinių kraujagyslių susitraukimą, taip pat sumažinant portosisteminės kolageno cirkuliacijos laipsnį ir hiperdinaminę kraujotakos būklę [8].

Sorafenibas (tirozino kinazės inhibitorius) sumažino uždegimo sunkumą, fibrogenezę ir angiogenezę žiurkėms, sergančioms tulžies ciroze, dėl kurių sumažėjo kepenų kraujagyslių atsparumas vartų kraujotakai. Taip pat buvo pažymėta, kad teigiamas sorafenibo poveikis PH buvo ryškesnis, kai jis buvo derinamas su propranololiu [8].

## Kraujavimas iš stemplės venų

Viena iš pačių pavojingiausių portinės hipertenzijos komplikacijų yra stemplės varikozinių mazgų atsiradimas, sukeltas padidėjusio kepenų venų pasipriešinimo dėl kepenų fibrozės ir kepenų mazgų susidarymo [10].

Remiantis naujausiomis Didžiosios Britanijos kraujavimo iš stemplės varikozijų gydymo ir prevencijos gairėmis, pirminė profilaktika turėtų būti

neselektyvūs beta adrenoblokatoriai (Propanololis) ir veninių mazgų ligavimo metodika, kai neselektyvūs beta adrenoblokatoriai yra kontraindikuotini, arba pacientas pats pasirenka ligavimo metodiką vietoj farmakologinės terapijos. Propanololis skiriamas 40mg du kartus per dieną. Tačiau svarbu pabrėžti, kad pirminė profilaktika taikoma tik tuomet, kai diagnozavus kepenų cirozę ir atlikus diagnostinę endoskopijos procedūrą, randamos II ar III laipsnio varikozės su raudonaisiais ženklais [11].

Antrine profilaktikai patariama rinktis neselektyvius beta adrenoblokatorius (propanololis arba nadololis) kartu su veninių mazgų ligavimo metodika. Jeigu neselektyvūs adrenoblokatoriai yra blogai toleruojami arba yra kontraindikacijos jų skyrimui tuomet rekomenduojama naudoti tik ligavimo metodiką [11].

Taip pat daugumai pacientų, sergančių kepenų ciroze, patartina atlikti diagnostinę endoskopijos procedūrą, siekiant rasti varikozes, kurios potencialiai gali sukelti kraujavimą [12]. Endoskopija turėtų būti atlikta per 24h visiems pacientams, kuriems yra diagnozuotas kraujavimas iš stemplės varikozė. Pirmo pasirinkimo gydymas turėtų būti veninių mazgų ligavimas. Jis turi būti atliekamas pakartotinai po 1-2 savaitių iki kol venos visiškai obliteruojamos. Varikozės pašalinamos atliekant nuo 2 iki 4 ligavimo ciklų. Nepavykus sustabdyti kraujavimo, būtina įvesti Sengsten-Blakemore zondą iki tolimesnės endoskopinės procedūros, jeigu reikia ir įmanoma atlikti TIPS arba chirurginių kraujagyslių jungčių formavimo operaciją. Pavykus sustabdyti kraujavimą, taikoma antrinė profilaktika [11].

### Spontaninis bakterinis peritonitas

Nustatyta, kad bakterinės infekcijos išsivysto 30 – 60 proc. pacientų, sergančių kepenų ciroze [13].

Pirminė profilaktika skiriant antibiotikus, rekomenduojama pacientams, kuriems nustatyta kepenų cirozė be prieš tai pasireiškusių spontaninio bakterinio peritonito atvejų, kai ascito baltymų skaičius yra mažesnis nei 1.5g/dL ir turintiems rizikos faktorius: kepenų nepakankamumas (Child-Pugh balas > 9), sutrikusi inkstų funkcija (kreatinino koncentracija serume > 1.2g/dL arba karbamido kiekis šlapime > 25mg/dL), hiponatremija (< 130mEq/L?) [14]. Taip pat, pirminė profilaktika yra rekomenduojama pacientams, kuriems sergant kepenų ciroze pasireiškia ūmus kraujavimas iš virškinamojo trakto. Standartinis profilaktinis gydymas, siekinat sumažinti spontaninio

bakterinio peritonito atsiradimo galimybę, yra norfloksacinas [15].

Visiems pacientams, kuriems bent kartą buvo diagnozuotas spontaninis bakterinis peritonitas, turėtų būti taikoma antrinė profilaktika, skiriant norfloksaciną (400mg/d.) arba Co-Trimexazol (800mg/160mg/d.) [13].

Empirinė antibiotikų terapija turėtų būti pradėta vos tik diagnozavus spontaninį bakterinį peritonitą [13]. Remiantis naujausiomis Europos kepenų studijų asociacijos parengtomis pacientų, sergančių kepenų ciroze, bakterinių infekcijų gydymo gairėmis, visuomenėje įgyta bakterinė infekcija, sukėlus spontaniinį bakterinį peritonitą, turėtų būti gydoma trečios kartos cefalosporiniais arba piperacilinu/tazobaktamu. Hospitalinė infekcija turėtų būti gydoma karbapenemų monoterapija arba kartu su daptomicinu, vankomicinu arba linezolidu, jeigu sukėlėjas galimai yra atsparus antibiotikams [16].

### Ascitas

Apie 75-85 proc. pacientų kuriems pasireiškia ascitas, šios komplikacijos priežastis yra kepenų cirozė?.[17]

Remiantis Korėjos kepenų studijų asociacijos 2018 metais paskelbtomis gairėmis, pacientams, sergantiems ascitu dėl kepenų cirozės, svarbu gydyti pagrindinę ligą. Taip pat svarbu užtikrinti pakankamą baltymų kiekį gaunamą su maistu(1.2-1.5g/kg/d.) bei mažinti druskos vartojimą (ne daugiau nei 5.2g/d. bet ne mažiau kaip 5g/d.)[17,18]

Gydymas diuretikais turėtų būti pradėdamas skiriant 100mg spironolaktono ir 40mg furosemido. Jeigu tokia gydymo taktika nėra efektyvi, tuomet dozės galima didinti atitinkamai 100 ir 40mg kas 3-5dienes bet nedaugiau kaip 400 mg spironolaktono ir 160 mg furosemido. Įdomu, jog randomizuotame, dvigubai aklame tyrime, kuriame dalyvavo 1200 pacientų buvo nustatyta, jog vaptanai nėra svarbūs ilgalaikiame ascito gydyme. Pacientams, kuriems diagnozuotas III laipsnio ascitas, paracentezė turėtų būti pirmo pasirinkimo gydymas po kurios pacientui turėtų būti skiriami diuretikai. Kepenų ciroze sergantiems pacientams kuriems pasireiškia ryški hiponatremija (Na kiekis plazmoje <125mmol/l) patartina riboti skysčių vartojimą. Pacientams kuriems yra nustatyta dekompenzuota kepenų cirozė ir pasireiškė ascitas nepatartina skirti nesteroidinius vaistus nuo uždegimo, angiotenzino receptorių blokatorius bei angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorius. Aminoglikozidai turėtų būti skiriami tik tais atvejais, kai nėra galimybės infekcijas gydyti kitaip. Taip pat, dėl galimai didesnės infekcijų rizikos protonų siurblio

inhibitoriai neturėtų būti skiriami pacientams kuriems pasireiškė ascitas[18].

### Hepatinė encefalopatija

30-70 proc. pacientų sergančių kepenų ciroze pasireiškia hepatinė encefalopatija [19].

Pacientams, kuriems pasireiškia ūmus encefalopatijos priepuolis, laktuliozė turėtų būti pirmo pasirinkimo gydymas. Taip pat atlikus klinikinę studiją pastebėta, kad rifaximinas skiriamas kartu su laktulioze 58 proc. sumažino pakartotinių priepuolių riziką todėl galima teigti, jog pacientams kuriems bent kartą pasireiškė ūmus encefalopatijos priepuolis turėtų būti skiriama laktuliozė su rifaximinu kaip ilgalaikės profilaktikos priemonė. [19]

Taip pat, metaanalizės tyrime pastebėta, jog nors ir probiotikai sumažina hepatinės encefalopatijos progresavimą, tačiau jie neveikia amonio kiekio kraujo serume ir neturi įtakos pacientų mirtingumo rodikliams, todėl jų vartojimas šiuo metu negali būti rekomenduojamas[20]

Atlikus klinikinius tyrimus su pacientais, kuriems buvo atlikta albumino dializė taikant molekulinę absorbcijos reciklinę sistemą, pastebėta, kad šių pacientų būklė gerėjo greičiau nei tų, kurie nebuvo gydomi šiuo metodu. Tačiau, nepastebėta jokio ryškaus šio metodo pranašumo gydant sunkią hepatinę encefalopatiją, todėl šis metodas dar nėra įtrauktas į gydymo gaires.[21]

Šakotosios amino rūgštys turėtų būti skiriamos tik tiems pacientams, kuriems negalima skirti baltymų, nes nustatyta, jog šakotosios amino rūgštys padidina amonio kiekį kraujyje, kas gali pabloginti pacientų kuriems nustatyta hepatinė encefalopatija savijautą.[21]

Raandomizuotuose klinikiniuose tyrimuose, atliktuose norint išsiaiškinti gydymo glicerolio fenilbutiratu efektyvumą pacientams, sergantiems kepenų ciroze nustatyta, jog jis sumažina amonio kiekį ir hepatinės encefalopatijos priepuolių pasikartojimo galimybę. Tačiau skiriant kartu su rifampicinu šis poveikis nebuvo ryškus, todėl privaloma atlikti daugiau tyrimų, norint pagrįsti šio vaisto efektyvumą gydant hepatinę encefalopatiją.[21]

### Literatūros šaltiniai

1. Simon K, Orłowska I, Pazgan-Simon M. The risk of complications of endoscopic procedures in patients with liver cirrhosis. *Clin Exp Hepatol.* 2017 Sep;3(3):135-140.
2. Hiroki Nishikawa and Yukio Osaki. Liver Cirrhosis: Evaluation, Nutritional Status, and Prognosis. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:872152.
3. Hackl C, Schlitt HJ, Renner P, Lang SA. Liver surgery in cirrhosis and portal hypertension. *World J Gastroenterol.* 2016 Mar 7;22(9):2725-35.
4. Bei Li, Chuan Zhang, and Yu-Tao Zhan: Nonalcoholic Fatty Liver Disease Cirrhosis: A Review of Its Epidemiology, Risk Factors, Clinical Presentation, Diagnosis, Management, and Prognosis. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2018 Jul 2;2018:2784537.
5. Lindvig KP, Teisner AS, Kjeldsen J, Strøm T, Toft P, Fuhmann V, Krag A. Allocation of patients with liver cirrhosis and organ failure to intensive care: Systematic review and a proposal for clinical practice. *World J Gastroenterol.* 2015 Aug 7;21(29):8964-73.
6. Abid S, Ali S, Baig MA, Waheed AA. Is it time to replace propranolol with carvedilol for portal hypertension? *World J Gastrointest Endosc.* 2015 May 16;7(5):532-9.
7. Vorobioff JD<sup>1</sup>, Groszmann RJ. Prevention of portal hypertension: from variceal development to clinical decompensation. *Hepatology.* 2015 Jan;61(1):375-81.
8. Garbuzenko DV, Arefyev NO, Kazachkov EL. Antiangiogenic therapy for portal hypertension in liver cirrhosis: Current progress and perspectives. *World J Gastroenterol.* 2018 Sep 7;24(33):3738-3748.
9. Berzigotti A. Advances and challenges in cirrhosis and portal hypertension. *BMC Med.* 2017 Nov 10;15(1):200.
10. Kraja B, Mone I, Akshija I, Koçollari A, Prifti S, Burazeri G. Predictors of esophageal varices and first variceal bleeding in liver cirrhosis patients. *World Journal of Gastroenterology.* 2017;23(26):4806.
11. Tripathi D, Stanley A, Hayes P, Patch D, Millson C, Mehrzad H et al. UK guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients. *Gut.* 2015;64(11):1680-1704.
12. De Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol.* 2015;63:743–752

13. Shizuma T. Spontaneous bacterial and fungal peritonitis in patients with liver cirrhosis: A literature review. *World Journal of Hepatology*. 2018;10(2):254-266.
14. Karvellas C, Abraldes J, Arabi Y, Kumar A. Appropriate and timely antimicrobial therapy in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis-associated septic shock: a retrospective cohort study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2015;41(8):747-757.
15. Nadim M, Durand F, Kellum J, Levitsky J, O'Leary J, Karvellas C et al. Management of the critically ill patient with cirrhosis: A multidisciplinary perspective. *Journal of Hepatology*. 2016;64(3):717-735.
16. Marciano S, Díaz J, Dirchwolf M, Gadano A. Spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis: incidence, outcomes, and treatment strategies. *Hepatic Medicine: Evidence and Research*. 2019;Volume 11:13-22.
17. KASL clinical practice guidelines for liver cirrhosis: Ascites and related complications. *Clinical and Molecular Hepatology*. 2018;24(3):230-277.
18. Reiberger T, Püspök A, Schoder M, Baumann-Durchschein F, Bucsics T, Datz C et al. Austrian consensus guidelines on the management and treatment of portal hypertension (Billroth III). *Wiener klinische Wochenschrift*. 2017;129(S3):135-158.
19. Flamm S. Complications of Cirrhosis in Primary Care: Recognition and Management of Hepatic Encephalopathy. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2018;356(3):296-303.
20. Luo M. Inflammation: A novel target of current therapies for hepatic encephalopathy in liver cirrhosis. *World Journal of Gastroenterology*. 2015;21(41):11815.
21. Hadjihambi A, Arias N, Sheikh M, Jalan R. Hepatic encephalopathy: a critical current review. *Hepatology International*. 2017;12(S1):135-147.