

Komplikacije ciroze jetre i kako ih liječiti

Liver Cirrhosis Complications and Their Treatment

IVANA KNEŽEVIĆ ŠTROMAR, MATEA MAJEROVIĆ

KBC Zagreb, Klinika za unutarnje bolesti, Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju

SAŽETAK _____ Procjenjuje se da više od milijun ljudi u svijetu godišnje umire od ciroze jetre. Alkohol je najčešći etiološki čimbenik razvoja ciroze, ali unatrag dva desetljeća prati se i značajan porast incidencije ciroze uzrokovane nealkoholnim steatohepatitisom. Ciroza je dugo definirana kao difuzni proces u jetrenom parenhimu koji dovodi do promjene arhitekture jetre i smatrana je ireverzibilnim procesom. Međutim, napredovanje fibroze uvelike ovisi o podležućoj bolesti, a moguća je i regresija, ovisno o mogućnosti liječenja osnovnog patogenetskog mehanizma. Podjela ciroze na kompenzirano i dekompenzirano nije dovoljna zbog neadekvatne mogućnosti stratifikacije rizika razvoja komplikacija pa je nužno prepoznavati potkategorije ciroze. Postavlja se i imperativ ranog otkrivanja fibroze u čemu sve više pribjegavamo neinvazivnim metodama, a serološki markeri svakako su dobrodošli. Prijelaz kompenzirane u dekompenzirano fazu bolesti događa se frekvencijom 5 – 7 % godišnje. Prijelazom u dekompenzirano fazu bolesti ciroza postaje sistemska bolest s multiorganskom disfunkcijom. Komplikacije dekompenzirane ciroze jetre su brojne, a najčešće su: ascites i spontani bakterijski peritonitis, gastrointestinalno krvarenje, hepatorenalni sindrom i encefalopatija. Bolesnici s cirozom imaju i značajne promjene u koagulacijskoj kaskadi. Oni nisu prirodno antikoagulirani i tromboembolijski incidenti nisu rijetkost. Terapija i profilaksa tromboembolijskih incidenata u cirozi jetre razlikuje se u odnosu na bolesnike bez ciroze i zahtijeva multidisciplinarni pristup. Malnutricija i sarkopenija nisu komplikacije samo dekompenzirane ciroze jetre, već ih treba pravovremeno detektirati i liječiti i u svim stadijima jetrene bolesti.

KLJUČNE RIJEČI: ciroza jetre, fibroza jetre, dekompenzacija, komplikacije ciroze, komplikacije dekompenzacije, ascites, peritonitis, gastrointestinalno krvarenje, hepatorenalni sindrom

SUMMARY _____ It is estimated that more than a million people worldwide die from liver cirrhosis every year. Alcohol consumption is still the most common cause of cirrhosis, but over the last two decades we have been witnessing a significant increase in the incidence of cirrhosis caused by non-alcoholic steatohepatitis. For a long time, cirrhosis was defined as a diffuse irreversible process causing architectural changes in the liver parenchyma. However, the progression of fibrosis largely depends on the underlying condition. There is even a possibility of regression, which depends on the options of treating the primary pathogenetic mechanism. Distinguishing between compensated and decompensated cirrhosis is not sufficient, as it does not allow proper stratification of risk for the development of complications, which require a subdivision of cirrhosis. It is also crucial to detect fibrosis at an early stage, preferably by non-invasive methods as well as serological markers. The transition from compensated to decompensated cirrhosis occurs at a rate of about 5% to 7% per year. Once decompensation occurs, cirrhosis becomes a systemic disease with multi-organ dysfunction. Decompensated cirrhosis has multiple complications, with ascites, spontaneous bacterial peritonitis, gastrointestinal bleeding, hepatorenal syndrome and encephalopathy being the most frequent. Patients with cirrhosis also present considerable changes in the coagulation cascade. Their natural anticoagulant mechanism is impaired and thromboembolic events are not rare. Therapy and prophylaxis of thromboembolic events in cirrhosis differ from those in patients without cirrhosis, and as such require a multidisciplinary approach. Malnutrition and sarcopenia are not characteristic only of decompensated cirrhosis and should be detected and treated in all stages of liver disease.

KEY WORDS: liver cirrhosis, liver fibrosis, decompensation, complications of liver cirrhosis, complications of decompensation, ascites, spontaneous bacterial peritonitis, gastrointestinal bleeding, hepatorenal syndrome

Uvod

Riječ ciroza potječe od grčke riječi *kirrhos*, što u prijevodu znači zlatast ili žutosmeđ, a izabrana je kao opis makroskopskog izgleda terminalno bolesne jetre (1).

Ciroza je dugo definirana kao difuzni proces u jetrenom parenhimu koji dovodi do promjene arhitekture u smislu stvaranja regenerativnih čvorova okruženih fibroznim tkivom i smatrana je ireverzibilnim procesom. Međutim, sve je snažnija spoznaja da razvoj fibroze jetre nije ni ireverzibilan ni linearan proces (2, 3). Napredovanje ili regresija fibroze

uvelike ovisi o podležućoj bolesti i mogućnosti liječenja iste, na primjer virusne infekcije. Podjela ciroze na kompenzirano i dekompenzirano cirozu također se, u svjetlu današnjih spoznaja, čini previše jednostavnom te bi ju vrijedilo nadopuniti potkategorijama radi bolje stratifikacije rizika razvoja komplikacija i smrti (4).

Iako je dijagnoza ciroze po definiciji histološka, danas sve više pribjegavamo neinvazivnim metodama procjene stupnja fibroze, kako slikovnim metodama, tako i serumskim markerima fibroze. Postavlja se i imperativ ranog otkrivanja

fibroze u čemu bi neinvazivni, prvenstveno serološki markeri, svakako bili dobrodošli (5).

Procjenjuje se da više od milijun ljudi u svijetu godišnje umire od ciroze. Alkohol je najčešći etiološki čimbenik razvoja ciroze, ali unatrag dva desetljeća prati se i značajan porast incidencije ciroze uzrokovane nealkoholnim steatohepatitisom (6).

Komplikacije ciroze jetre su brojne. Klasična podjela na kompenziranu i dekompenziranu cirozu jetre, iako pojednostavljuje klinički pristup i razmišljanje o terapiji, ne predstavlja niti približno sve dimenzije problema ciroze. I dok je kompenzirana faza bolesti asimptomatska, dekompenzaciju ciroze predstavlja pojava ascitesa, žutice, varicealnoga krvarenja i/ili encefalopatije i to su evidentni klinički znakovi kojima pridajemo pažnju. Ono što često ne dobiva dovoljno kliničke pažnje je malnutricija i sarkopenija, a nutritivni je status značajan prediktor morbiditeta i mortaliteta u cirozi i ima značajne implikacije na selekciju bolesnika za transplantaciju jer loš nutritivni status korelira s brojem postoperativnih komplikacija (6).

Bolesnici s cirozom imaju i značajne promjene u koagulacijskoj kaskadi. I dok kompenzirana ciroza predstavlja stanje redefinirane, ali ipak hemostatske ravnoteže, ona u svakom trenutku može prevagnuti na stranu tromboze ili pak krvarenja (7).

Bolesnici s cirozom jetre nisu prirodno antikoagulirani što je razlog da tromboembolijski incidenti, osobito splenoportalnog sustava, nisu rijetkost. Terapija i profilaksa tromboembolijskih incidenata u cirozi jetre razlikuje se u odnosu na bolesnike bez ciroze i zahtijeva multidisciplinarni pristup (7 – 8).

Patofiziologija dekompenzacije ciroze

U uvodu je spomenuto da postoji potreba stratifikacije ciroze jetre ne samo na kompenziranu i dekompenziranu, već i unutar samih osnovnih kategorija (4).

Jedan od predloženih modela (D'Amico i sur.) je sljedeći:

1. Kompenzirana ciroza jetre:

0 – bez varikoziteta, subklinička portalna hipertenzija, HVPG 5 – 10 mmHg

1 – bez varikoziteta, klinički signifikantna portalna hipertenzija, HVPG > 10 mmHg

2 – s varikozitetima, klinički signifikantna portalna hipertenzija, HVPG > 10 mmHg

2. Dekompenzirana ciroza:

3 – samo krvarenje – bez drugih elemenata dekompenzacije

4 – svaka prva nekrvareća dekompenzacija: ascites 80 %, encefalopatija 10 %, ikterus 10 %

5 – svaka sljedeća dekompenzacija – najčešće ascites + krvarenje, 64 %

3. Kasna dekompenzacija – terminalna faza jetrene bolesti: – refraktorni ascites
– bubrežno zatajenje
– infekcije.

ALCF (engl. *acute on chronic liver failure*) klinički je sindrom učestao u bolesnika s cirozom jetre koji se i klinički i patogenetski razlikuje od akutne dekompenzacije. Ne postoji jednoznačna definicija sindroma, a EASL-CLIF (*The European Association for the study of Liver – Chronic Liver Failure*) definira ACLF prema rezultatima studije CANONIC kao sindrom karakteriziran akutnom dekompenzacijom povezanom sa zatajenjem organa, a stupanj ovisi o broju kompromitiranih organa prema CLIF-SOFA score-u (9 – 11).

Prijelaz kompenzirane u dekompenziranu fazu bolesti događa se frekvencijom 5 – 7 % godišnje. Prijelazom u dekompenziranu fazu bolesti, ciroza postaje sistemska bolest s multiorganskom disfunkcijom, a medijan preživljenja pada s dvanaest godina za kompenziranu cirozu na oko dvije godine za dekompenziranu (12 – 13).

Dekompenzacija je posljedica hemodinamskog poremećaja s razvojem hiperdinamičke cirkulacije zbog arterijske vazodilatacije dominantno u splahnhičnom bazenu, čime se smanjuje volumen u sistemske cirkulaciji s posljedičnom hipoperfuzijom perifernih organa, dominantno bubrega (14). Navedeno dovodi do aktivacije regulatornih mehanizama, renin-angiotenzinskog sustava, simpatikusa i arginin-vazopresinske sekrecije, što pak dovodi do retencije vode i natrija i u konačnici formacije ascitesa. I dok je molekularni milje koji potiče arterijsku vazodilataciju dobro poznat (NO, CO, prostaciklin i kanabinoidi), tek je recentno definiran osnovni pokretač cijele kaskade. Naime, ciroza jetre definirana je kao stanje kronične upale s povišenom razinom cirkulirajućih citokina i kemokina, što je pak posljedica cirkulirajućih bakterija i bakterijskih produkata (engl. *patogen associated molecular patterns*, PAMPs), a prisutnih uslijed bakterijske translokacije. Promjena sastava crijevne mikrobiote, kao i povećana intestinalna permeabilnost u bolesnika s cirozom jetre, razlog su za navedeno. I druge slične molekule, DAMPs (engl. *danger associated molecular patterns*), koje se oslobađaju apoptozom i nekrozom stanica jetre, uvjetovanom lokalnom upalnom reakcijom, imaju sličan efekt na imunološki sustav, odnosno aktivaciju stanica koje oslobađaju proinflammatorne molekule i potiču cirkulatornu disfunkciju s posljedičnim multiorganskim oštećenjem (15 – 16).

Liječenje komplikacija ciroze jetre

Razumijevanje patofizioloških mehanizama u podlozi razvoja dekompenzacije ciroze otvara put prema razvoju ciljanog liječenja, u smislu eliminacije upale, regeneracije jetrene arhitekture, regresije fibroze i normalizacije portalne i

arterijske cirkulacije, a sve u svrhu sprječavanja napredovanja ciroze i razvoja komplikacija odnosno dekompenzacije. U nedostatku takvoga ciljanog liječenja na raspolaganju su nam:

1. Eliminacija etiološkog čimbenika za razvoj ciroze (alkohol, HCV, HBV i sl.).
Pristup s dobrim efektom u kompenziranoj fazi ciroze. U dekompenziranoj cirozi svakako se preporuča eliminacija uzročnog čimbenika, ali je očekivani učinak manji i značajno ovisi o stadiju bolesti u kojem je liječenje započeto (17 – 19).
2. Liječenje osnovnog patogenetskog mehanizma u svrhu sprječavanja napredovanja bolesti: redukcija portalne hipertenzije primjenom beta blokatora i endoskopskom ligacijom, nadoknada albumina u svrhu oporavka cirkulatornog disbalansa, primjena statina u svrhu smanjenja upalnog odgovora, intervencija na osi jetra-crijevo (npr. rifaksimn). Ove intervencije su pokazale potencijalnu korist u liječenju dekompenzirane ciroze jetre. Međutim, potrebna su daljnja klinička ispitivanja kako bi im se potvrdila terapijska korist (20 – 23).
3. Liječenje specifičnih komplikacija dekompenzirane ciroze jetre:
 - ascites,
 - spontani bakterijski peritonitis i druge infekcije
 - gastrointestinalno krvarenje
 - encefalopatija
 - bubrežno zatajenje/hepatorenalni sindrom
 - kardiopulmonalne komplikacije
 - hepatopulmonalni sindrom
 - relativna adrenalna insuficijencija
 - ACLF (engl. *acute on chronic liver failure*).

Malnutricija i sarkopenija nisu komplikacije samo dekompenzirane ciroze jetre, već ih treba pravovremeno detektirati i liječiti i u svim stadijima jetrene bolesti (6, 23).

U ovom tekstu osvrnut ćemo se na dijagnozu i liječenje najčešćih komplikacija dekompenzirane ciroze jetre: ascites i spontani bakterijski peritonitis, gastrointestinalno krvarenje, hepatorenalni sindrom i encefalopatiju.

Ascites

Najčešći znak dekompenzacije ciroze je ascites pri čemu 5 – 10 % bolesnika godišnje s kompenziranom cirozom razvija dekompenzaciju s ascitesom. Glavni razlog stvaranja ascitesa je bubrežna retencija natrija kao odgovor na splahnličku arterijsku vazodilataciju. Pojava ascitesa je loš prognostički znak jer za razliku od 80 %-tnog petogodišnjeg preživljenja

u bolesnika s kompenziranom cirozom jetre, ono je tek 30 % u dekompenziranoj cirozi s ascitesom. Uz ascites češći je i razvoj drugih komplikacija kao što su: spontani bakterijski peritonitis (SBP), restriktivna plućna disfunkcija, razvoj ventralnih hernija (24, 25).

Ovisno o količini intraabdominalne tekućine razlikujemo tri stupnja ascitesa: 1. blagi – mala količina intraabdominalne tekućine, detektibilna samo ultrazvukom; 2. umjereni – umjerena simetrična distenzija abdomena; 3. obilni – značajna distenzija abdominalne stijenke (25, 26).

Iako je ciroza najčešći uzrok ascitesa, potrebno je razmatrati i druge diferencijalno dijagnostičke mogućnosti (npr. maligna bolest, tuberkuloza, srčano zatajenje, pankreatitis i sl.). Dijagnostička paracenteza indicirana je u svakom ascitesu 2. i 3. stupnja s analizom broja neutrofila, mikrobiološkom analizom određivanjem koncentracije proteina i albumina, izračunavanjem gradijenta albumina u serumu i ascitesu (engl. *serum-ascites albumin gradient*, SAAG) i citološkom analizom (26).

Ascites možemo podijeliti na nekomplirani i komplicirani. Nekompliranim se smatra ascites bez infekcije, koji nije refraktoran na terapiju i uz koji ne postoje elementi hepatorenalnog sindroma.

Prva terapijska intervencija u ascitesu blagog do umjerenog stupnja restrikcija je unosa soli 4,6 – 6,9 g na dan, odnosno natrija na 80 – 120 mmol/L, što odgovara uputi da se hrana ne soli dodatno (26).

Značajnija restrikcija soli od navedene se ne preporuča jer može dovesti do hiponatremije u slučaju potrebe za diuretskom terapijom. Do 10 % bolesnika s ascitesom, osobito ako se radi o prvoj epizodi dekompenzacije, ima dobar odgovor samo na restrikciju unosa soli. U ostalih bolesnika potrebna je primjena prvenstveno anti-mineralokortikoidnih pripravaka (100 – 400 mg/dan), s očekivanom redukcijom tjelesne težine > 2 kg u tjedan dana. U slučaju nepostizanja tog efekta ili u slučaju hiperkalemije koja ograničava dozu anti-mineralokortikoida, furosemid treba dodati u terapiju u inicijalnoj dozi 40 mg s postupnim podizanjem doze, ovisno o kliničkom odgovoru na terapiju, do maksimalno 160 mg/dan. Brzina gubitka tjelesne težine ne bi trebala prelaziti 0,5 kg/dan u bolesnika s ascitesom bez perifernih edema, odnosno 1 kg/dan u bolesnika s edemima. Učestale kliničke kontrole i kontrole elektrolitskog statusa su nužne, kao i redukcija doze diuretika po rezoluciji perifernih edema, odnosno ascitesa (26 – 28).

Pojava hiponatremije (< 125 mmol/L), akutne ozljede bubrega (AKI), pogoršanje encefalopatije i pojava grčeva u mišićima zahtijeva korekciju doze, odnosno izostavljanje diuretika iz terapije.

U bolesnika s obilnim ascitesom, ascitesom velikog volumena, prva linija terapije je paracenteza, a preporuča se evakuacija ukupne količine u jednom navratu. Takav je postupak

opterećen mogućim daljnjim smanjenjem efektivnog volumena i razvojem post-evakuacijske cirkulatorne disfunkcije koja se klinički manifestira dilucijskom hiponatremijom, bubrežnim zatajenjem, encefalopatijom i mogućim smrtnim ishodom. U svrhu prevencije navedenih komplikacija uz paracentezu velikog volumena (> 5 L), nužna je primjena plazma ekspandera, u ovom slučaju albumina u dozi 6 – 8 g/L evakuirane tekućine (26, 28).

Po evakuaciji potrebna je primjena minimalne doze diuretika koja sprječava ponovno nakupljanje slobodne tekućine. Refraktorni ascites, prema definiciji IAC (engl. *International Ascites Club*), je ascites koji se ne može mobilizirati ili se njegovu vraćanje (npr. nakon paracenteze velikog volumena) ne može zadovoljavajuće kontrolirati medikamentoznom terapijom (29). Razlikujemo ascites rezistentan na diuretsku terapiju (nema odgovora na terapiju) i intraktabilan na diuretsku terapiju (ne postiže se adekvatan odgovor zbog razvoja komplikacija koje sprječavaju primjenu diuretika). Za dijagnozu refraktornog ascitesa moraju biti zadovoljeni sljedeći kriteriji (29, 30):

- a) bez odgovora na intenzivnu diuretsku terapiju (spironolakton 400 mg/dan, furosemid 160 mg/dan) kroz minimalno tjedan dana uz neslanu dijetu (< 90 mmol/dan)
- b) gubitak na tjelesnoj težini < 0,8 kg u 4 dana i natriurija manja od unosa
- c) ponovno javljanje ascitesa stupnja 2 ili 3 unutar 4 tjedna od inicijalne evakuacije
- d) pojava komplikacija diuretske terapije:
 - bubrežno zatajenje – porast kreatinina > 100 % odnosno porast iznad 177 $\mu\text{mol/L}$ u bolesnika čiji ascites reagira na terapiju
 - hiponatremija < 125 mmol/L
 - hipo ili hiperkalemija (< 3 ili > 6 mmol/L)
 - grčevi u mišićima.

Terapijski pristup refraktornom ascitesu svodi se na paracentezu visokog volumena uz obaveznu nadoknadu albumina 8 g/L evakuirane tekućine. Diuretike treba ukinuti, osim ako dnevna ekskrecija natrija uz diuretike prelazi 30 mmol/dan. Primjena visokih doza neselektivnih beta blokatora se ne preporuča (26).

TIPS (hrv. transjugularni intrahepatični portosistemni šant) je intervencija koja kod bolesnika s rekurentnim ascitesom popravljiva preživljenje, a u bolesnika s refraktornim ascitesom može popraviti kontrolu ascitesa, te ju se svakako preporuča razmatrati kao opciju liječenja, ali uz pažljivu selekciju bolesnika. U bolesnika s hiperbilirubinemijom, trombocitopenijom (< 75 x 10⁹/L), encefalopatijom višom od stupnja 2, po West Havenu, progresivnim bubrežnim zatajenjem, aktivnom infekcijom, značajnom dijastoličkom disfunkcijom ili plućnom hipertenzijom, TIPS se ne preporuča.

Primjena klonidina, midodrina i rifaksimina još uvijek se ne preporuča i zahtijeva daljnja randomizirana klinička ispitivanja.

Postavljanje Alfapumpe® (automatska pumpa ascitesa, niskog protoka) jedna je od terapijskih opcija u bolesnika kod kojih TIPS nije (31).

Svi bolesnici s razvijenim ascitesom 2. ili 3. stupnja, zbog smanjenog preživljenja uslijed dekompenzacije s ascitesom, trebaju biti razmotreni za liječenje transplantacijom (26).

Spontani bakterijski peritonitis

Po definiciji spontani bakterijski peritonitis je bakterijska infekcija ascitesa bez kirurški lječivog izvora infekcije. Bez liječenja smrtnost je 90 %, a i uz ranu detekciju i antibiotsku terapiju smrtnost je još uvijek visoka, oko 20 % (32, 33).

Klinička prezentacija SBP-a je raznolika – od znakova lokalne upale, preko znakova sistemske upale, krvarenja iz gastrointestinalnog trakta ili pak pogoršanja jetrene funkcije i encefalopatije, ali može biti i asimptomatski, što je razlog da kod svakog bolesnika s ascitesom mora biti učinjena dijagnostička paracenteza. Dijagnoza se postavlja na temelju povećanog broja neutrofila (> 250/mm³) jer kulture u do 60 % slučajeva mogu biti negativne. U slučaju pozitivnih kultura terapija se prilagođava antibiogramu, u protivnom terapija je empirijska i treba ju započeti čim prije. Ako pak nije zadovoljen kriterij broja neutrofila u ascitesu, a kulture budu pozitivne, uz znakove sistemske upale ili infekcije, liječenje treba provesti antibiotikom. U slučaju izostanka sistemskih znakova upale, potrebno je ponoviti kulture i primijeniti antibiotsku terapiju ako su ponovno pozitivne, bez obzira na broj neutrofila (25, 26, 33, 34).

Odabir antibiotika ovisi o tome radi li se o izvanbolničkoj ili nozokomijalnoj infekciji. Potencijalno nefrotoksične antibiotike je uputno izbjegavati (npr. aminoglikozide). U izvanbolničkoj stečenom SPB-u prvi izbor su cefalosporini treće generacije, dok je u nozokomijalnim infekcijama potrebno izabrati antibiotik ovisno o lokalnim mikrobiološkim uvjetima, odnosno prisutnosti multirezistentnih sojeva. De-eskalacija antimikrobne terapije se preporuča kad god je to moguće. Trajanje terapije bi trebalo biti minimalno 5 – 7 dana, a efekt terapije bi trebalo kontrolirati dijagnostičkom paracentezom nakon prvih 48 sati terapije. Efikasna terapija reducira broj neutrofila za minimalno 25 % od inicijalnog broja (26, 33 – 35).

Primjena albumina u liječenju SBP-a se preporuča – 1,5 g/kg tjelesne težine kod dijagnoze i 1 g/kg treći dan liječenja. Navedeno, u kombinaciji s antibiotskom terapijom, smanjuje incidenciju hepatorenalnog sindroma (tip I, HRS-AKI /engl. *hepatorenal syndrome-acute kidney injury*/) i mortaliteta, u odnosu na izoliranu antibiotsku terapiju (36 – 38).

Primarna profilaksa SBP-a indicirana je u bolesnika s Child-Pugh > 9, hiperbilirubinemijom i renalnom insuficijenci-

jom i/ili hiponatremijom, a u kojih je koncentracija albumina u ascitesu < 15 g/L. U profilaksi se savjetuje norfloksacin u dozi 400 mg/dan. U slučaju dugotrajnog poboljšanja kliničkog stanja i nestanka ascitesa, profilaksa se može prekinuti (26, 39 – 41).

Sekundarna profilaksa, u bolesnika koji su se oporavili od SBP-a se preporuča, također s norfloksacinom u dozi 400 mg/dan, ali s obzirom na loše dugotrajno preživljenje bolesnika koji su liječeni od SBP-a, potrebno je razmotriti mogućnost transplantacije (26, 41).

Liječenje drugih infekcija u bolesnika s cirozom jetre, a koje su učestale i povezane s povećanim mortalitetom, potrebno je provoditi ovisno o izvoru i lokalnom mikrobiološkom miljeu. Empirijsku terapiju potrebno je započeti čim ranije. Izbor terapije prvenstveno ovisi o tome radi li se o izvanbolničkoj ili nozokomijalnoj infekciji. U liječenju drugih infekcija, osim SBP-a, rutinska primjena albumina se ne preporuča (26).

Gastrointestinalno krvarenje

Krvarenje iz varikoziteta jednjaka drugi je najčešći znak dekompenzacije ciroze jetre. Varikoziteti jednjaka, kao posljedica značajne (> 10 mmHg) portalne hipertenzije, razvijaju se po stopi 7 – 8 % godišnje u bolesnika s cirozom, a rizik od krvarenja, koji se procjenjuje na 5 – 15 % godišnje, ovisi kako o veličini varikoziteta i prisustvu crvenih znakova, tako i o stupnju jetrene bolesti (Child-Pugh) i eliminaciji/perzistiranju etiološkog čimbenika (26, 42).

Nužan je potreban probir na razvoj varikoziteta jednjaka kao i provođenje primarne i sekundarne profilakse (43 – 44).

Primarna profilaksa, dakle redukcija rizika krvarenja iz varikoziteta jednjaka, prije prve epizode krvarenja, indicirana je u bolesnika s varikozitetima visokog rizika, što podrazumijeva male varikozitete s crvenim znakovima, srednje velike ili velike varikozitete bez obzira na Child-Pughov stadij i male varikozitete u Child-Pughovom stadiju C. I dok se za male varikozitete s crvenim znakovima preporuča primjena neselektivnih beta-blokatora, u ostalim kategorijama na raspolaganju je i ligacija (engl. *band ligation*) ili pak kombinacija obje metode. U bolesnika s ascitesom, hipotenzijom i razvojem bubrežnog zatajenja, primjena neselektivnih beta-blokatora je ograničena (26, 45).

Sekundarna profilaksa, odnosno profilaksa rekrvarenja je jako važna, jer se krvarenje ponavlja u oko 60 – 70 % bolesnika bez primjene profilakse. Profilaksa se provodi kombinacijom neselektivnih beta blokatora i elektivnim ligacijama, što značajno smanjuje vjerojatnost rekrvarenja. U slučaju intolerancije neselektivnih beta blokatora, TIPS je druga terapijska opcija (26, 43 – 45).

Akutno krvarenje, bilo varicealnog ili nevaricealnog podrijetla iz gornjeg probavnog trakta, je hitno stanje. Inicijalno zadržite resuscitacijske mjere (nadoknada volumena, restri-

tivna nadoknada krvi kod vrijednosti hemoglobina < 70 g/L, s ciljem oporavka hemoglobina na 70 – 90 g/L), što raniju primjenu vazoaktivnih lijekova (terlipresin – 2 mg svaka 4 sata prvih 48 sati, nakon toga 1 mg svaka 4 h ili somatostatina – bolus 250 mcg, nakon toga 250 – 500 mcg/24 sata ili oktreotid – bolus 50 mcg, nakon toga 50 mcg/h), a sve u trajanju 3 – 5 dana) i antibiotsku profilaksu (ceftriakson 1 g svakih 24 sata kroz 5 – 7 dana). Endoskopiju je potrebno učiniti unutar 12 sati od prijema, odnosno postavljene sumnje na krvarenje, te u slučaju aktivnoga krvarenja pristupiti ligaciji. Sve navedene mjere su u svrhu kontrole akutnoga krvarenja i prevencije rekrvarenja i mortaliteta unutar 6 tjedana (26, 44, 45).

U oko 10 – 15 % bolesnika gore navedenim mjerama ne postiže se kontrola krvarenja. U toj situaciji u obzir dolaze balonska tamponada (maksimalno 24 sata) ili uklonjivi samoekspandirajući ezofagelani stent, kao prijelazna rješenja. TIPS može biti trajnije, ali ipak prijelazno rješenje (26).

Beta blokatori i vazodilatatori u aktivnom krvarenju trebaju biti izostavljeni iz terapije (26, 42).

Krvarenje uslijed portalne gastropatije i intestinopatije liječi se primjenom neselektivnih beta blokatora s ciljem snižavanja tlaka u portalnoj cirkulaciji. Po potrebi nadoknađuje se krv i željezo, a u slučaju akutnoga krvarenja može se primijeniti oktreotid ili terlipresin. TIPS i u ovoj indikaciji ima svoje mjesto (46 – 48).

U slučaju krvarenja iz varikoziteta želuca, resuscitacijske mjere i medikamentozna terapija ne razlikuju se od krvarenja iz varikoziteta jednjaka, a kao intervencija u obzir dolazi primjena cijanoakrilata i TIPS sa ili bez embolizacije kolateralna (48).

Bubrežno zatajenje i hepatorenalni sindrom

Kao što je već ranije spomenuto, u cirozi jetre dolazi do razvoja hiperdinamičke cirkulacije zbog arterijske vazodilatacije dominantno u splanhničnom bazenu, čime se smanjuje volumen u sistemskoj cirkulaciji s posljedičnom hipoperfuzijom perifernih organa, dominantno bubrega (14). Hipoperfuzija bubrega vodeći je uzrok akutne ozljede bubrega u cirozi, a vjerojatno i razvoja kronične bubrežne bolesti (49, 50). Osim značajnih cirkulatornih promjena u cirozi nalazimo i kronični inflamatorni milje, što dovodi do mikrocirkulatornih promjena u bubregu (51).

Unatrag nekoliko godina definicija, klasifikacija i stupnjevanje bubrežnoga zatajenja, odnosno bubrežne ozljede, doživjela je značajne promjene. Tako se danas vodimo definicijom i klasifikacijom predloženom od Internacionalnog ascites kluba (ICA) temeljenom na KDIGO (engl. *Kidney Disease Improving Global Outcomes*) kriterijima serumskoga kreatinina koji se vode postotkom porasta serumskoga kreatinina u odnosu na bazalne vrijednosti, a bez apsolutne granice (ranije 1,5 mg/dL, 132,6 µmol/L) (52) (Tablica 1.).

TABLICA 1. Novi dijagnostički kriteriji akutne ozljede bubrega (AKI) prema ICA-AKI konsenzusu

DEFINICIJA AKUTNE BUBREŽNE OZLJEDE	
Porast serumskoga kreatinina > 0,3 mg/dL (> 26,5 μmol/L) unutar 48 sati ili > 50 %-tni porast serumskoga kreatinina u odnosu na poznati bazalni, ili se pretpostavlja da je nastao unutar prethodnih 7 dana	
AKI stadiji	
AKI 1	porast kreatinina > 0,3 mg/dL (26,5 μmol/L) ili porast > 1,5 – 2 puta u odnosu na bazalni
AKI 1a:	kreatinin u trenutku dijagnoze < 1,5 mg/dL (132,6 μmol/L)
AKI 1b:	kreatinin u trenutku dijagnoze > 1,5 mg/dL (132,6 μmol/L)
AKI 2	porast kreatinina > 2 – 3 puta u odnosu na bazalni
AKI 3	porast kreatinina > 3 puta u odnosu na bazalni ili kreatinin > 4,0 mg/dL (353,6 μmol/L) s akutnim porastom > 0,3 mg/dL (26,5 μmol/L) ili početak dijalize

AKI – akutna ozljeda bubrega (engl. *acute kidney injury*)

Sukladno navedenom, redefiniran je i hepatorenalni sindrom koji je ranije smatran isključivo funkcionalnom posljedicom uslijed vazokonstrukcije renalne vaskulature, dok se danas smatra da je upala ključni faktor u njegovoj patofiziologiji. Tako se danas napušta podjela hepatorenalnog sindroma na Tip I – koji je predstavljao akutnu formu hepatorenalnog sindroma i Tip II – koji je predstavljao kronični oblik (26, 52, 53).

Prema aktualnim smjernicama hepatorenalni sindrom – akutna bubrežna ozljeda (HRS-AKI) definiran je kao akutna bubrežna ozljeda (AKI) stupnja 2 ili 3 ili napredovanje inicijalnog stadija AKI, unatoč generalnim terapijskim mjerama, u bolesnika koji ispunjavaju dijagnostičke kriterije hepatorenalnog sindroma, a bez obzira na vrijednosti serumskoga kreatinina kod dijagnoze (51 – 53) (Tablica 2.).

Hepatorenalni sindrom – kronična bubrežna bolest (HRS-C-KD), ranijom terminologijom Tip II hepatorenalnog sindroma, podrazumijeva bolesnike koji ispunjavaju kriterije za hepatorenalni sindrom, ali ne za akutnu bubrežnu ozljedu (51 – 53).

TABLICA 2. Dijagnostički kriteriji za hepatorenalni sindrom – akutna ozljeda bubrega (HRS-AKI)

CIROZA I ASCITES
Dijagnoza AKI prema ICA-AKI kriterijima: porast serumskoga kreatinina > 0,3 mg/dl (26,5 μmol/L) unutar 48 sati.
Izostanak šoka.
Nema odgovora nakon dva uzastopna dana izostavljanja diuretika i ekspanzije volumena albuminima (1 g/kg tjelesne težine).
Nisu recentno korišteni nefrotoksični lijekovi (nesteroidni antireumatici, aminoglokozidi, jodni kontrast...).
Nema makroskopskih znakova strukturne ozljede bubrega:
<ul style="list-style-type: none"> – nema proteinurije (> 500 mg/24 sata) – nema mikrohematurije (> 50 eritrocita u vidnom polju) – uredan nalaz ultrazvuka bubrega.

Akutna ozljeda bubrega – hepatorenalni sindrom

Cilj liječenja je oporavak bubrežne funkcije. Liječenje treba započeti što ranije jer više vrijednosti kreatinina smanjuju vjerojatnost odgovora na terapiju.

Prva linija farmakoterapije je primjena vazokonstriktora i albumina. Prvi izbor su analozi vazopresina, terlipresin u kombinaciji s albuminom, a u slučaju nedostupnosti terlipresina može se primijeniti alfa-adrenergičke agoniste, noradrenalin ili midodrin (54 – 56).

Standardna shema primjene terlipresina u liječenju hepatorenalnoga sindroma je 1 mg svakih 4 – 6 sati. U slučaju da se ne postigne dobar terapijski odgovor, što znači redukciju vrijednosti serumskoga kreatinina više od 25 % od inicijalne, nakon 3 dana doza terlipresina se povećava na 2 mg svakih 4 – 6 sati. Moguća je i primjena u kontinuiranoj infuziji čime se, prema nekim studijama, postiže jednako dobar odgovor uz redukciju nuspojava (abdominalna bol, proljev, kardiovaskularne ishemijske komplikacije) (54 – 57).

Uz terlipresin primjenjuju se albumini u dozi 1 g/kg tjelesne težine prvi dan i 20 – 40 g/dan u nastavku (26, 54).

Trajanje terapije je 14 dana, a potpunim odgovorom smatra se povratak razine serumskoga kreatinina na vrijednosti do 0,3 mg/dL (25,6 μmol/L) više u odnosu na bazalne, a parcijalnim odgovorom smatra se redukcija vrijednosti serumskoga kreatinina na vrijednost > 26,5 μmol/L više u odnosu na bazalne (26, 52).

Transplantacija jetre je terapijska opcija u bolesnika s HRS-AKI-om te ti bolesnici imaju prioritet pri alokaciji organa. O simultanoj transplantaciji bubrega treba razmišljati u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti sa zadovoljenim određenim kriterijima stupnja bubrežnog zatajenja ili podležeće bubrežne bolesti, u bolesnika s HRS-AKI-om koji ne odgovaraju na terapiju i zahtijevaju dijalizu u trajanju du-

žem od 4 tjedna ili im je glomerularna filtracija – 35 mL/min duže od 4 tjedna, ili imaju malu šansu oporavka bubrežne funkcije (26).

Encefalopatija

Jetrena (hepatalna) encefalopatija (HE) je disfunkcija mozga uslijed jetrenog zatajenja i/ili portosistemnog šanta, a karakterizirana je spektrom neuroloških i/ili psihijatrijskih promjena od supkliničkih do kome (58). Klasificiramo ju na temelju četiri parametra:

1. podležeće stanje koje dovodi do HE: Tip A – jetreno zatajenje ili ACLF, Tip B – portosistemni šant, Tip C – jetrena bolest i portosistemni šant
2. težina mentalnih promjena: evidentne promjene (klinički prepoznatljiva, West Haven II i više), blage promjene (West Haven I), minimalne (potrebno je neuropshihološko i/ili neurofiziološko testiranje)
3. vremenski slijed mentalnih promjena: epizodno (jedanput unutar 6 mjeseci), rekurentno (2 ili više puta u 6 mjeseci), perzistentno (performans se nikad ne vraća u normalu)
4. precipitirajući (infekcija, gastrointestinalno krvarenje, elektrolitski disbalans, konstipacija) i facilitirajući događaji (spontani ili kirurški šant) (58, 59).

Terapija encefalopatije vodi se s četiri glavna principa:

1. detekcija bolesnika s alteriranom svijesti
2. identifikacija i liječenje mogućih alternativnih uzroka poremećaja svijesti
3. identifikacija i korekcija precipitirajućeg faktora
4. početak empirijske terapije koja snižava razine amonijaka.

Bitno je napomenuti da razina amonijaka u serumu ima visoku negativnu prediktivnu vrijednost, što znači da uredne vrijednosti amonijaka isključuju prisutnost klinički evidentne hepatalne encefalopatije, dok uz povišene vrijednosti serumskog amonijaka bolesnik ne mora imati kliničke simptome encefalopatije (58).

Primarna profilaksa encefalopatije nije potrebna, osim što se u slučaju gastrointestinalnoga krvarenja preporuča brza eliminacija krvi iz probavne cijevi (26).

Klinički evidentna encefalopatija zahtijeva liječenje, najčešće primjenom laktuloze i antibiotika koji se ne resorbiraju iz lumena crijeva, npr. rifaksimina. Za parenteralnu primjenu BCAAs (engl. *branched-chain amino acids*, aminokiseline razgranatih lanaca), L-ornitin-L-aspartata (LOLA), probiotika i drugih antibiotika, u ovom trenutku nema dovoljno dokaza, iako postoje manje studije koje opisuju dobar efekt primjene, osobito u slučaju LOLA (59 – 60).

Sekundarna profilaksa, prvenstveno neapsorbirajućim disaharidima – laktuloza, preporuča se u bolesnika koji su razvili epizodu hepatalne encefalopatije (26, 58 – 60).

LITERATURA

1. Hytiroglou P, Snover DC, Alves V i sur. Beyond "cirrhosis": a proposal from the International Liver Pathology Study Group. *Am J Clin Pathol* 2012;137:5–9. DOI: 10.1309/AJCP2T2OHTAP-BTMP.
2. Kim SU, Oh HJ, Wanless IR i sur. The Laennec staging system for histological sub-classification of cirrhosis is useful for stratification of prognosis in patients with liver cirrhosis. *J Hepatol* 2012;57:556–63. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.04.029.
3. Standish RA, Cholongitas E, Dhillon A, Burroughs AK, Dhillon AP. An appraisal of the histopathological assessment of liver fibrosis. *Gut* 2006;55:569–78. DOI: 10.1136/gut.2005.084475.
4. D'Amico G, Moprabito A, D'Amico M i sur. New cirrhosis. *Hepatol Int* 2018;12:34–43. DOI: 10.1007/s12072-017-9808-z.
5. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015;63:237–64. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.04.006.
6. Palmer LB, Kuftinec G, Pearlman M, Green CH. Nutrition in Cirrhosis. *Curr Gastroenterol Rep* 2019;21:38. DOI: 10.1007/s11894-019-0706-5.
7. Majerović M, Boban A, Premužić M i sur. Poremećaji hemostaze u bolesnika s cirozom jetre. *Liječ Vjesn* 2016;138:272–81.
8. Intagliata NM, Argo CK, Stine JG i sur. Concepts and Controversies in Haemostasis and Thrombosis Associated with Liver Disease: Proceedings of the 7th International Coagulation in Liver Disease Conference. *Thromb Haemost* 2018;118:1491–506. DOI: 10.1055/s-0038-1666861.
9. Arroyo V, Moreau R, Kamath PS i sur. Acute-on-chronic liver failure in cirrhosis. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16041. DOI: 10.1038/nrdp.2016.41.
10. Moreau R, Jalan R, Gines P i sur. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* 2013;144:1426–37. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.02.042.
11. Jalan R, Saliba F, Pavesi M i sur. Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-

- chronic liver failure. *J Hepatol* 2014;61:1038–47. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.06.012.
12. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006;44:217–31. DOI: 10.1016/j.jhep.2005.10.013.
 13. Bernardi M, Moreau R, Angeli P, Schnabl B, Arroyo V. Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: From peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis. *J Hepatol* 2015;63:1272–84. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.07.004.
 14. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M i sur. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988;8:1151–7. DOI: 10.1002/hep.1840080532.
 15. Wiese S, Hove JD, Bendtsen F, Moller S. Cirrhotic cardiomyopathy: pathogenesis and clinical relevance. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11:177–86. DOI: 10.1038/nrgastro.2013.210.
 16. Arroyo V, Terra C, Gines P. Advances in the pathogenesis and treatment of type-1 and type-2 hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 2007;46:935–46. DOI: 10.1016/j.jhep.2007.02.001.
 17. Powell Jr WJ, Klatskin G. Duration of survival in patients with Laennec's cirrhosis. Influence of alcohol withdrawal, and possible effects of recent changes in general management of the disease. *Am J Med* 1968;44:406–20. DOI: 10.1016/0002-9343(68)90111-3.
 18. Shim JH, Lee HC, Kim KM i sur. Efficacy of entecavir in treatment-naïve patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2010;52:176–82. DOI: 10.1016/j.jhep.2009.11.007.
 19. Cheung MC, Walker AJ, Hudson BE i sur. Outcomes after successful direct-acting antiviral therapy for patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2016;65:741–7. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.06.019.
 20. Moreau R, Elkrief L, Bureau C i sur. A randomized trial of 6-month norfloxacin therapy in patients with Child-Pugh class C cirrhosis. *J Hepatol* 2017;66:S1. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(17\)30264-7](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(17)30264-7).
 21. Caraceni P, Riggio O, Angeli P i sur. Long-term albumin administration in decompensated cirrhosis: an open label randomized trial. *Lancet* 2018;391:2417–29. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30840-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30840-7).
 22. Sola E, Sola C, Simon-Talero M i sur. Midodrine and albumin for prevention of complications of cirrhosis in patients in the waiting list for liver transplantation. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *J Hepatol* 2017;66:S11. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(17\)30285-4](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(17)30285-4).
 23. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol* 2019;70:172–93. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.06.024.
 24. Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL i sur. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club. *Hepatology* 1996;23:164–76. DOI: 10.1002/hep.510230122.
 25. Rimola A, Garcia-Tsao G, Navasa M i sur. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. International Ascites Club. *J Hepatol* 2000;32:142–53. DOI: 10.1016/S0168-8278(00)80201-9.
 26. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018;69:406–60. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.024.
 27. Bernardi M, Laffi G, Salvagnini M i sur. Efficacy and safety of the stepped care medical treatment of ascites in liver cirrhosis: a randomized controlled clinical trial comparing two diets with different sodium content. *Liver* 1993;13:156–62. DOI: 10.1111/j.1600-0676.1993.tb00624.x.
 28. Gauthier A, Levy VG, Quinton A i sur. Salt or no salt in the treatment of cirrhotic ascites: a randomised study. *Gut* 1986;27:705–9. DOI: 10.1136/gut.27.6.705.
 29. Moore KP, Wong F, Gines P i sur. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 2003;38:258–66. DOI: 10.1053/jhep.2003.50315.
 30. Arroyo V, Gines P, Gerbes AL i sur. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club. *Hepatology* 1996;23:164–76. DOI: 10.1002/hep.510230122.
 31. Sola E, Sanchez-Cabus S, Rodriguez E i sur. Effects of alfapump system on kidney and circulatory function in patients with cirrhosis and refractory ascites. *Liver Transpl* 2017;23:583–93. DOI: 10.1002/lt.24763.
 32. Fasolato S, Angeli P, Dallagnese L i sur. Renal failure and bacterial infections in patients with cirrhosis: epidemiology and clinical features. *Hepatology* 2007;45:223–9. DOI: 10.1002/hep.21443.
 33. Piano S, Fasolato S, Salinas F i sur. The empirical antibiotic treatment of nosocomial spontaneous bacterial peritonitis: Results of a randomized, controlled clinical trial. *Hepatology* 2016;63:1299–309. DOI: 10.1002/hep.27941.
 34. Runyon BA. The evolution of ascitic fluid analysis in the diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1675–7. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.07600.x.
 35. Evans LT, Kim WR, Poterucha JJ, Kamath PS. Spontaneous bacterial peritonitis in asymptomatic outpatients with cirrhotic ascites. *Hepatology* 2003;37:897–901. DOI: 10.1053/jhep.2003.50119.
 36. Gines A, Fernandez-Esparrach G, Monescillo A i sur. Randomized trial comparing albumin, dextran 70, and polygeline in cirrhotic patients with ascites treated by paracentesis. *Gastroenterology* 1996;111:1002–10. DOI: 10.1016/S0016-5085(96)70068-9.
 37. Sola-Vera J, Minana J, Ricart E i sur. Randomized trial comparing albumin and saline in the prevention of paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 2003;37:1147–53. DOI: 10.1053/jhep.2003.50169.
 38. Bernardi M, Caraceni P, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin infusion in patients undergoing large-volume paracentesis: a meta-analysis of randomized trials. *Hepatology* 2012;55:1172–81. DOI: 10.1002/hep.24786.
 39. Wiest R, Krag A, Gerbes A. Spontaneous bacterial peritonitis: re-

- cent guidelines and beyond. *Gut* 2012;61:297–310. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300779.
40. Piano S, Brocca A, Mareso S, Angeli P. Infections complicating cirrhosis. *Liver Int* 2018;38:126–33. DOI: 10.1111/liv.13645.
 41. Lutz P, Nischalke HD, Kramer B i sur. Antibiotic resistance in healthcare-related and nosocomial spontaneous bacterial peritonitis. *Eur J Clin Invest* 2017;47:44–52. DOI: 10.1111/eci.12701.
 42. Villanueva C, Albillos A, Genesà J i sur. β -blockers to prevent the decompensation of cirrhosis in patients with clinically significant portal hypertension (PREDESCI): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2019;393:1597–608. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31875-0.
 43. De Franchis R, Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension. Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015;63:743–52. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.05.022.
 44. Bosch J, Groszmann RJ, Shah VH. Evolution in the understanding of the pathophysiological basis of portal hypertension: How changes in paradigm are leading to successful new treatments. *J Hepatol* 2015;62:S121–30. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.01.003.
 45. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology* 2017;65:310–35. DOI: 10.1002/hep.28906.
 46. Kamath P, Lacerda M, Ahlquist D i sur. Gastric Mucosal Responses to intrahepatic portosystemic shunting in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2000;118:905–11. DOI: 10.1016/S0016-5085(00)70176-4
 47. Zhou Y, Qiao L, Wu J, Hu H, Xu C. Comparison of the efficacy of octreotide, vasopressin, and omeprazole in the control of acute bleeding in patients with portal hypertensive gastropathy: a controlled study. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:973–9. DOI: 10.1046/j.1440-1746.2002.02775.x.
 48. Chau TN, Patch D, Chan YW i sur. “Salvage” transjugular intrahepatic portosystemic shunts: gastric fundal compared with esophageal variceal bleeding. *Gastroenterology* 1998;114:981–98. DOI: 10.1016/S0016-5085(98)00640-4.
 49. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV i sur. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11:R31. DOI: 10.1186/cc5713.
 50. Chawla LS, Eggers PW, Star RA, Kimmel PL. Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. *N Engl J Med* 2014;371:58–66. DOI: 10.1056/NEJMra1214243.
 51. Wong F. The evolving concept of acute kidney injury in patients with cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;12:711–9. DOI: 10.1038/nrgastro.2015.174.
 52. Angeli P, Gines P, Wong F i sur. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *J Hepatol* 2015;62:968–74. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.12.029.
 53. Ginès P, Solà E, Angeli P i sur. Hepatorenal syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4:23. DOI: 10.1038/s41572-018-0022-7.
 54. Gluud LL, Kristensen K, Kristensen E, Krag A. Systematic review of randomized trials on vasoconstrictor drugs for hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2010;51:576–84. DOI: 10.1002/hep.23286.
 55. Boyer TD, Sanyal AJ, Wong F i sur. Terlipressin Plus Albumin Is More Effective Than Albumin Alone in Improving Renal Function in Patients With Cirrhosis and Hepatorenal Syndrome Type 1. *Gastroenterology* 2016;150:1579–89. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.026.
 56. Cavallin M, Piano S, Romano A i sur. Terlipressin given as continuous intravenous infusion versus intravenous boluses in the treatment of hepatorenal syndrome: a randomized controlled study. *Hepatology* 2016;63:983–92. DOI: 10.1002/hep.28396.
 57. Piano S, Schmidt HH, Ariza X i sur. Association Between Grade of Acute on Chronic Liver Failure and Response to Terlipressin and Albumin in Patients With Hepatorenal Syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:1792–800. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.01.035.
 58. Weissenborn K. Hepatic encephalopathy: Definition, Clinical Grading and Diagnostic Principales. *Drugs* 2019;79:5–9. DOI: 10.1007/s40265-018-1018-z.
 59. Butterworth RF. Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis: Pathology and Pathophysiology. *Drugs* 2019;79:17–21. DOI: 10.1007/s40265-018-1017-0.
 60. Butterworth RF, McPhail MJW. L-Ornithine L-Aspartate (LOLA) for Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis: Results of Randomized Controlled Trials and Meta-Analyses. *Drugs* 2019;79(Suppl1):31–7. DOI: 10.1007/s40265-018-1024-1.



ADRESA ZA DOPISIVANJE:

dr. sc. Ivana Knežević Štromar, dr. med.
KBC Zagreb, Klinika za unutarnje bolesti
Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju
Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb
e-mail: ivana.stromar@gmail.com

PRIMLJENO/RECEIVED:

19. 8. 2019./August 19, 2019

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

6. 10. 2019./October 6, 2019

