

ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
УКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІВ

ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ ТА ЙОГО УСКЛАДНЕННЯ

Клінічна настанова

2017

Робоча група

Харченко Наталія В'ячеславівна	завідувач кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії Національної академії післядипломної освіти імені П.Л.Шупика, член-кореспондент НАМН України, д.м.н., професор, , заступник голови з клінічних питань;
Ліщишина Олена Михайлівна	директор Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», ст.н.с., к.м.н., заступник голови з методологічного супроводу;
Бабак Олег Якович	завідувач кафедри внутрішньої медицини №1 Державної установи «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», д.м.н., професор;
Динник Олег Борисович	заступник головного лікаря з медичної частини Державної установи «Медичний центр телемедицини МОЗ України», к.м.н.;
Дорофєєв Андрій Едуардович	професор кафедри внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету імені О.О.Богомольця, д.м.н., професор;
Драгомирецька Наталія Володимирівна	керівник відділення відновлювального лікування пацієнтів з патологією органів травлення Державної установи «Український науково-дослідний інститут медичної реабілітації та курортології» МОЗ України, професор кафедри загальної практики та медичної реабілітації Одеського національного медичного університету, д.м.н., професор;
Дроговоз Світлана Мефодіївна	професор кафедри фармакології та клінічної фармації Харківського національного фармацевтичного університету, д.м.н., професор;
Звягінцева Тетяна Дмитрівна	завідувач кафедри гастроентерології Харківської медичної академії післядипломної освіти, д.м.н., професор;
Козлов Сергій Миколайович	асистент кафедри хірургії № 3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, к.м.н.;
Колеснікова Олена Вадимівна	заступник директора з наукової роботи ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої Національної академії медичних наук України», ст..н.с., д.м.н.

Корендович Володимир Степанович	завідувач гастроентерологічного відділення Житомирської обласної клінічної лікарні ім. О.Ф. Горбачевського;
Коруля Ірина Анатоліївна	доцент кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії Національної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, к.м.н.;
Котенко Олег Геннадійович	керівник відділу трансплантації та хірургії печінки, заступник директора з наукової роботи в трансплантології Державної установи «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О.О.Шалімова НАМН України», д.м.н.;
Матюха Лариса Федорівна	завідувач кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.м.н., професор;
Нікішаєв Володимир Іванович	завідувач відділення ендоскопічної діагностики та малоінвазивної хірургії Київської міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги, д.м.н.;
Свінціцький Анатолій Станіславович	завідувач кафедри внутрішньої медицини №3 Національного медичного університету імені О.О.Богомольця, д.м.н., професор;
Скрипник Ігор Миколайович	завідувач кафедри внутрішньої медицини №1 Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія», д.м.н., професор;
Степанов Юрій Миронович	директор Державної установи «Інститут гастроентерології НАМН України», завідувач кафедри гастроентерології та терапії ФПО Державний заклад «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», д.м.н., професор;
Титова Тетяна Анатоліївна	доцент кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги НМАПО імені П.Л. Шупика, к.м.н.
Ткач Сергій Михайлович	професор кафедри внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д.м.н., професор;
Фадєєнко Галина Дмитрівна	директор Державної установи «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», д.м.н., професор;

Фомін Петро Дмитрович	завідувач кафедри хірургії № 3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, академік НАМН України, д.м.н., професор;
Харченко В'ячеслав Вікторович	доцент кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії Національної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.м.н.;
Червак Ігор Миколайович	завідувач гастроентерологічного відділення Київської міської клінічної лікарні № 8, к.м.н.;
Щербиніна Марина Борисівна	професор кафедри клінічної лабораторної діагностики Дніпропетровського національного університету імені Олеся Гончара, д.м.н., професор

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Горох Євгеній Леонідович	начальник відділу якості медичної допомоги та інформаційних технологій Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»;
Мігель Олександр Володимирович	начальник відділу доказової медицини Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»;
Шилкіна Олена Олександрівна	начальник відділу методичного забезпечення новітніх технологій у сфері охорони здоров'я Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України».

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом
Guidelines International Network
(Міжнародна мережа настанов)

ADAPTE (Франція)
(Міжнародний проект з адаптації клінічних настанов)



Рецензенти

Шекера Олег Григорович	директор Інституту сімейної медицини Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, професор кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.м.н., професор;
Шуба Неоніла Михайлівна	професор кафедри терапії та ревматології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.м.н., професор.

Перегляд клінічної настанови заплановано на 2020 рік

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ

AP	—	асцитична рідина
АЛТ	—	аланінамінотрансфераза
АСТ	—	аспартатамінотрансфераза
АТ	—	артеріальний тиск
ВІП	—	вазоінтестинальний пептид
ГГТП	—	гаммаглутамілтранспептідаза
ГНБ	—	грамнегативні бактерії
ГНН	—	гостра ниркова недостатність
ГРС	—	гепаторенальний синдром
ГПС	—	гепатопульмональний синдром
ГЦК	—	гепатоцелюлярна карцинома
ДС	—	діагностичні смужки
ЕГДС	—	езофагогастродуоденоскопія
КТ	—	комп'ютерна томографія
ЛФ	—	лужна фосфатаза
МОВПЕАО	—	Міжнародна організація з вивчення печінкову енцефалопатію та азотного обміну
МПЕ	—	мінімальна печінкова енцефалопатія
МРТ	—	магнітно-резонансна томографія
НПЗП	—	нестероїдні протизапальні засоби
НН	—	ниркова недостатність
ОП	—	об'ємний парацентез
ОЦК	—	об'єм циркулюючої крові
ППЕ	—	прихована печінкова енцефалопатія
ПМЯЛ	—	поліморфноядерні лейкоцити
ПЕ	—	печінкова енцефалопатія
РААС	—	ренін-ангіотензин-альдостеронова система
САГА	—	сироватково-асцитичний градієнт альбуміну
СБП	—	спонтанний бактеріальний гепатит
СН	—	серцева недостатність
СНС	—	симпатична нервова система
СНСАДГ	—	синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону
УЗД	—	ультразвукове дослідження
ФНП	—	фактор некрозу пухлини
ФПН	—	фульмінантна печінкова недостатність
ХГ	—	хронічний гепатит
ХСН	—	хронічна серцева недостатність
ЦДПП	—	циркуляторна дисфункція після парацентезу
ЦП	—	цироз печінки
ШКФ	—	швидкість клуб очкової фільтрації
EASL	—	Європейське товариство з вивчення печінки
TIPS	—	черезяремне внутрішньопечінкове портосистемне шунтування

ШКАЛА РІВНІВ ДОВЕДЕНOSTI I ГРАДАЦІЇ РЕКОМЕНДАЦІЙ

EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis, 2010

Management of Adult Patients with Ascites Due to Cirrhosis: Update 2012.

Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver

РІВНІ ДОВЕДЕНOSTI

Рівень	Окреме дослідження	Метод
1a	Систематичний огляд (SR) однаковості діагностичних досліджень рівня 1	Систематичний огляд однаковості рандомізованих контрольованих досліджень
1b	Валідація когортного дослідження із належними стандартами порівняння	Окреме рандомізоване контрольоване дослідження з вузьким довірчим інтервалом
1c	Специфічність є настільки високою, що позитивний результат включає діагноз ("SpPin"), або специфічність є настільки високою, що негативний результат виключає діагноз	Усі або жоден
2a	Систематичний огляд однаковості діагностичних досліджень рівня >2	Систематичний огляд однаковості когортних досліджень
2b	Пошукове когортне дослідження з належними стандартами порівняння	Окреме когортне дослідження (включно із рандомізованим контрольованим дослідження низької якості, наприклад, подальшим спостереженням <80 %). Дослідження результатів, екологічні дослідження
3a	Систематичний огляд однаковості досліджень рівня 3b і більш ефективних досліджень	Систематичний огляд однаковості досліджень випадок-контроль
3b	Непослідовне дослідження або без послідовно застосовуваних стандартів порівняння	Окреме дослідження випадок-контроль
4	Дослідження випадок-контроль, слабкий або залежний стандарт порівняння	Дослідження серії випадків (і когортні дослідження, і дослідження випадок-контроль низької якості)
5	Думка експерта без докладної критичної оцінки або засноване на фізіології, лабораторних випробуваннях	Думка експерта без докладної критичної оцінки або засноване на фізіології, лабораторних випробуваннях

ГРАДАЦІЯ РЕКОМЕНДАЦІЙ

Ступінь	Основа доказів
A	Послідовні дослідження рівня 1
B	Послідовні дослідження рівня 2 або 3 або екстраполяція з досліджень рівня 1
C	Дослідження рівня 4 або екстраполяція з досліджень рівня 2 або 3
D	Докази рівня 5 або непослідовні і суперечливі дослідження будь-якого рівня

ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ З АДАПТАЦІЇ КЛІНІЧНОЇ НАСТАНОВИ. СИНТЕЗ ДАНИХ

Дана клінічна настанова для системи охорони здоров'я України є синтезом клінічних настанов:

- ***EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis, 2010***, розробленою мережею Європейським товариством з вивчення печінки, з метою забезпечення клінічних рекомендацій в сфері первинної та вторинної медичної допомоги у Європейському Союзі.

Положення настанови щодо надання вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги (ускладнень) адаптовані з наступних інформаційних джерел:

- ***Management of Adult Patients with Ascites Due to Cirrhosis: Update 2012.***
- ***Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver.***

Дану адаптовану клінічну настанову пропонується розглядати як інформаційне джерело щодо вибору методів діагностичної та лікувальної тактики при ускладненнях цирозу печінки (ЦП). Дана клінічна настанова не повинна розглядатися та використовуватися в якості стандарту лікування. Стандарти лікування визначаються на основі всіх клінічних даних, доступних для кожного окремого випадку, і можуть піддаватися змінам у міру вдосконалення наукових знань і технологій, а також розробки моделей лікування.

Остаточне рішення щодо вибору певних клінічних процедур та плану лікування повинне бути ухвалене відповідним (-и) працівником (-ами) охорони здоров'я з урахуванням клінічних даних, отриманих у конкретного пацієнта, результатів діагностики і прийнятих методів лікування. Певні відхилення можливі, але вони повинні бути обґрунтовані відповідним чином – консиліумом фахівців на чолі з керівником підрозділу.

Асцит

EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis, 2010

Асцит є одним з найчастіших ускладнень цирозу печінки; у 60% пацієнтів з компенсованим цирозом асцит формується протягом 10 років після початку захворювання [1]. Формування асциту обумовлено розвитком портальної гіпертензії і, перш за все, пов'язано з неадекватною екскрецією натрію з сечею, що проявляється позитивним натрієвих балансом. Істотна доказова база свідчить про те, що затримка натрію у пацієнтів з цирозом печінки обумовлена розширенням артерій органів черевної порожнини (спланхнічна вазодилатація). Це призводить до зниження ефективного артеріального кровотоку з наступною активацією артеріальних і кардіопульмональних волюморекторів, що веде до компенсаторної активації вазоконстрикторної і натрій-затримуючої систем (тобто симпатичної нервової системи і ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС)). Затримка натрію нирками призводить до збільшення позаклітинного об'єму рідини і формування асциту й набряків [3-5]. Розвиток асциту асоційований з несприятливим прогнозом і зниженням якості життя пацієнта з цирозом печінки [6,7]. Таким чином, для пацієнтів з асцитом, як правило, слід розглядати можливість проведення трансплантації печінки. Принципи ведення асциту у хворих на цироз печінки чітко обумовлені, оскільки успішне лікування може поліпшити результат і клінічний перебіг захворювання.

Неускладнений асцит

Оцінка пацієнта з асцитом

У Східній Європі або США приблизно у 75% пацієнтів з асцитом причиною даного стану є цироз печінки. В інших пацієнтів асцит формується в результаті онкологічних захворювань, серцевої недостатності, туберкульозу, захворювань підшлункової залози та інших причин.

Діагностика асциту

Первинне обстеження пацієнтів з асцитом має включати збір анамнезу, фізикальне обстеження, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, а також лабораторне дослідження функціонального стану печінки, нирок, електролітний склад сироватки, сечі, аналіз асцитичної рідини.

Міжнародним клубом асциту було запропоновано визначати тактику ведення пацієнта з неускладненим асцитом в залежності від ступеня його вираженості з урахуванням кількісних критеріїв (Таблиця 1). Автори наведеного документу згодні з даним положенням.

Таблиця 1. Класифікація асциту

Ступінь	Клінічний опис	Тактика ведення
1	Незначний асцит, який виявляється тільки при УЗД	Відсутність лікування

2	Помірний асцит з симетричним розтягуванням живота	Обмеження натрію та терапія діуретиками
3	Масивний асцит з вираженим напруженням живота	Об'ємний парацентез, після якого призначають обмеження натрію та терапію діуретиками (якщо у хворого не діагностований рефрактерний асцит)

Діагностичний парацентез з відповідним аналізом асцитичної рідини має важливе значення для всіх пацієнтів, яким проводиться обстеження з приводу асцити до початку будь-якої терапії, щоб виключити інші нециротичні причини даного стану, і виключити спонтанний бактеріальний перитоніт (СБП) при цирозі печінки. У разі, якщо діагноз цирозу печінки не є клінічно очевидним, асцит, обумовлений портальною гіпертензією, можна легко відрізнити від асцити внаслідок інших причин за допомогою сироватково-асцитичного градієнта альбуміну (САГА). Якщо САГА дорівнює або перевищує 1,1 г / дл (або 11 г/л), формування асцити обумовлено портальною гіпертензією з приблизною точністю 97% [8,9]. Щоб оцінити ризик СБП слід оцінити загальну концентрацію білка в асцитичній рідині, оскільки пацієнти з концентрацією білка нижче 15 г/л, мають підвищений ризик розвитку СБП [10].

З метою виключення вже наявного СБП слід проаналізувати кількість нейтрофілів [10]. У всіх пацієнтів бактеріологічний посів зразків асцитичної рідини (10 мл) у флакони з поживним середовищем (кров'ю) слід проводити біля ліжка хворого. Проведення інших досліджень, таких, як визначення активності амілази, цитологічне дослідження, ПЛР та бактеріологічного дослідження для виявлення мікобактерій слід здійснювати лише в разі, коли діагноз неясний або при наявності клінічних підозр на захворювання підшлункової залози, злоякісні новоутворення або туберкульоз [8-11]

Рекомендації

- Діагностичний лапароцентез повинен бути проведений всім пацієнтам з вперше виявленим асцитом 2 і 3 ступеня до моменту призначення лікування для виключення інших причин, що викликали його, і виявлення спонтанного бактеріального перитоніту (СБП), а також всім пацієнтам, госпіталізованим у зв'язку з прогресуванням асцити і / або інших ускладнень цирозу печінки (рівень А1).
- Щоб виключити наявність бактеріального перитоніту слід провести оцінку кількості нейтрофілів і бактеріологічне дослідження асцитичної рідини (шляхом посіву в поживне середовище (кров) біля ліжка хворого) (рівень А1).

Коментар робочої групи:

Проведення бактеріологічного дослідження асцитичної рідини не є загальнодоступним методом обстеження в клінічних установах первинного звена медичної допомоги. Враховуючи, що у великій кількості випадків асцит діагностується на 2 та 3 ступенях, застосування даного дослідження обмежено.

- Важливо проводити вимірювання концентрації загального білка в асцитичній рідині, тому що у пацієнтів з концентрацією білка в

асцитичній рідині менше 15 г/л, спостерігається підвищений ризик розвитку спонтанного бактеріального перитоніту (рівень A1), і дана категорія пацієнтів може отримати вигоду від проведення антибіотикопрофілактики (рівень A1).

- Вимірювання сироватково-асцитичного градієнта альбуміну може бути корисно в разі, коли діагноз цирозу печінки не є клінічно очевидним, або у хворих з асцитом, у яких передбачається нециротична причина даного стану (рівень A2).

Прогноз у хворих з асцитом

Формування асциту при цирозі печінки вказує на несприятливий прогноз. Смертність становить приблизно 40% протягом 1 року і 50% протягом 2-х років [7]. Найбільш достовірні чинники несприятливого прогнозу включають: гіпонатріємію, низький артеріальний тиск, підвищений рівень сироваткового креатиніну, а також низький вміст натрію в сечі [7,12]. Дані параметри не включені в оцінну шкалу Чайльд-Туркотт-П'ю (індекс ПТП), і з них лише концентрація сироваткового креатиніну входить в оцінну шкалу MELD. Крім того, оскільки застосування сироваткового креатиніну для оцінки швидкості клубочкової фільтрації при цирозі обмежена [13], дані оціночні шкали, ймовірно, недооцінюють ризик смертності у пацієнтів з асцитом [14]. Оскільки в деяких країнах чергу на трансплантацію печінки засновано на підрахунку кількості балів за шкалою MELD, пацієнт з асцитом може не отримати адекватний пріоритет в списках очікування трансплантата. Таким чином, існує потреба в поліпшенні методів оцінки прогнозу у пацієнтів з асцитом.

Рекомендації

- З огляду на те, що розвиток асциту 2 або 3 ступеня у хворих з цирозом печінки пов'язано зі зниженням виживання, як можливий варіант лікування слід розглянути трансплантацію печінки (рівень B1).

Коментар робочої групи:

Враховує невелику кількість проведених трансплантацій печінки, а також факт, що у хворих з асцитом 2 або 3 ступеню, часто стан не дозволяє проведення оперативних втручати, застосування даного методу лікування обмежене.

Ведення неускладненого асциту

У пацієнтів з цирозом печінки і асцитом спостерігається високий ризик розвитку інших ускладнень захворювання печінки, в тому числі рефрактерного асциту, СБП, гіпонатріємії або гепаторенального синдрому (ГРС). Відсутність даних ускладнень асциту дозволяє розцінювати даний асцит як неускладнений [11].

Незначний асцит або асцит 1 ступеня

Дані щодо природного перебігу асциту 1-го ступеня відсутні, і невідомо, як часто у пацієнтів з асцитом 1 ступеня або незначним асцитом, буде розвиватися асцит 2 або 3 ступеня.

Помірний асцит або асцит 2-го ступеня

Лікування пацієнтів з помірним асцитом може бути проведено в амбулаторних умовах і в разі, якщо у них не спостерігається інших ускладнень цирозу печінки, не вимагає госпіталізації. У більшості даних пацієнтів екскреція натрію нирками ослаблена несуттєво, проте споживання натрію перевищує його екскрецію. Лікування спрямоване на корекцію затримки натрію нирками і досягнення негативного балансу натрію. Це може бути здійснено за рахунок зниження споживання натрію і підвищення ниркової екскреції натрію при введенні діуретиків. Хоча припущення, що вертикальне положення активує систему затримки натрію і злегка погіршує ниркову перфузію [15], вимушений постільний режим не рекомендується, оскільки клінічні випробування, що дозволяють оцінити, чи покращує дане втручання клінічну ефективність лікування асциту, відсутні.

Обмеження натрію. Приблизно у 10-20% пацієнтів з цирозом печінки і асцитом, особливо у тих, які стикаються з первинним епізодом асциту, негативний баланс натрію можна досягти за рахунок зниження споживання солі з їжею [16,17]. Контрольовані клінічні випробування, які порівнюють харчування з обмеженням натрію з харчуванням, в якому споживання натрію необмежена, відсутні, а результати клінічних досліджень, в яких проводилося порівняння різних режим обмеженого споживання натрію, суперечливі [17,18]. Проте, згідно з сучасними уявленнями, споживання солі з їжею повинно бути помірно обмежена (приблизно 80-120 ммоль натрію на добу). Більш різке скорочення вмісту натрію в їжі вважається непотрібним і навіть потенційно шкідливим, тому що може призвести до погіршення стану харчування. Дані, що підтверджують профілактичне обмеження солі у пацієнтів, у яких в анамнезі як і раніше не спостерігався асцит, відсутні. Споживання рідини має бути обмежено лише у пацієнтів з ділюційною гіпонатріємією.

Рекомендації:

Помірне обмеження споживання солі є важливим компонентом ведення асциту (споживання натрію 80-120 ммоль / добу, що відповідає 4,6-6,9 г солі / добу) (рівень B1). Це, як правило, відповідає харчуванню без додавання солі і винятком готових страв.

Доказової бази, щоб рекомендувати постільний режим як частини лікування асциту, недостатньо. Дані, що дозволяють рекомендувати обмеження рідини у пацієнтів з асцитом і нормальною концентрацією сироваткового натрію, відсутні (рівень B1).

Діуретики. Дані показують, що затримка натрію нирками у пацієнтів з цирозом і асцитом, обумовлена, головним чином, збільшенням проксимальної, а також дистальної каналцевої реабсорбції натрію, а не зменшенням його фільтрації [19,20]. Медіатори посилення проксимальної каналцевої реабсорбції натрію повністю не ясні, в той час як збільшення реабсорбції натрію в дистальних

канальцях, в основному, пов'язано з гіперальдостеронізмом [21]. Антагоністи альдостерону є більш ефективними в корекції асцити, ніж петльові діуретики і є діуретиками вибору [22]. Альдостерон стимулює реабсорбцію натрію нирками шляхом збільшення як проникності люмінальної мембрани основних клітин для натрію, так і активності насоса Na/K АТФ-ази в базолатеральній мембрані. Оскільки ефект альдостерону реалізується повільно, оскільки він включає взаємодію з цитозольним, а потім ядерним рецепторами, дозу антиальдостеронових препаратів слід збільшувати через кожні 7 днів. Амілорид - діуретик, який діє у збірних канальцях, - є менш ефективним, ніж антагоністи альдостерону і повинен використовуватися лише у тих пацієнтів, у яких розвиваються серйозні побічні ефекти при застосуванні антагоністів альдостерону [23].

У веденні асцити зберігається давня дискусія щодо того, чи слід використовувати антагоністи альдостерону у вигляді монотерапії або в комбінації з петльовими діуретиками (тобто, фуросемідом). У двох дослідженнях було проведено вивчення того, який терапевтичний підхід краще: чи то ступеневе збільшення антагоністів альдостерону кожні 7 днів (100-400 мг/добу з покроковим збільшенням на 100 мг/добу) і додаткове призначення фуросеміду (40-160 мг/добу з покроковим збільшенням на 40 мг/добу) лише пацієнтам, які не реагують на високі дози антагоністів альдостерону, або ж комбінована терапія антагоністів альдостерону та фуросеміду з початку терапії (при відсутності відповіді ступеневе збільшення дози від 100 і 40 мг/добу кожні 7 днів до 400 і 160 мг/добу) [24,25]. У цих дослідженнях було отримано суперечливі результати, які були, ймовірно, обумовлені відмінностями в обстежуваних популяціях пацієнтів, зокрема щодо відсотка пацієнтів з первинним епізодом асцити, включених в обидва дослідження [26]. На підставі даних досліджень можна зробити висновок про те, що діуретичний режим, заснований на комбінації антагоністів альдостерону і фуросеміду, є найбільш адекватним для пацієнтів з рецидивуючим асцитом, але не для пацієнтів з первинним епізодом асцити. Лікування пацієнтів з останньої категорії слід починати з монотерапії антагоністами альдостерону (тобто, спіронолактон 100 мг/добу) і при відсутності відповіді, що зустрічається в незначній кількості випадків, збільшувати дозу поступово кожні 7 днів до 400 мг/добу.

У всіх пацієнтів, доза діуретиків повинна бути скоригована для досягнення швидкості втрати ваги, що не перевищує 0,5 кг/добу у хворих без периферичних набряків і 1 кг/добу у пацієнтів з периферичними набряками, щоб запобігти розвитку ниркової недостатності і/або гіпонатріємії, індукованих діуретиками [27]. Щоб уникнути ускладнень, індукованих діуретиками, після початку динаміки асцити, доза сечогінних засобів повинна бути зменшена для підтримки мінімальних явищ асцити або стану без асцити. Утримання від алкоголю має вирішальне значення для контролю асцити у хворих з алкогольною природою цирозу.

Ускладнення терапії діуретиками:

- ниркова недостатність,

- печінкова енцефалопатія,
- порушення електролітного обміну,
- формування гінекомастії,
- м'язови спазми [20-29].

Ниркова недостатність, індукована діуретиками, найчастіше обумовлена зменшенням внутрішньо-судинного об'єму, що, зазвичай, відбувається в результаті надмірної терапії діуретиками [27]. Сечогінна терапія класично вважається чинником, що сприяє розвитку печінкової енцефалопатії, однак механізм цього явища невідомий. У разі, якщо пацієнтам проводять монотерапію петльовими діуретиками, може розвинутися гіпокаліємія. Гіперкаліємія може розвиватися в результаті лікування з використанням антагоністів альдостерону або інших калій-зберігаючих діуретиків, особливо у хворих з нирковою недостатністю. Гіпонатріємія є ще одним частим ускладненням терапії діуретиками. Рівень гіпонатріємії, при якій застосування діуретиків слід припинити, спірне. Проте, більшість експертів сходяться на думці, що застосування сечогінних засобів слід тимчасово припинити у пацієнтів, у яких концентрація натрію у сироватці знижується до менш 120-125 ммоль/л. Гінекомастія часто зустрічається при застосуванні антагоністів альдостерону, але це звичайно не вимагає припинення лікування. Нарешті, діуретики можуть викликати м'язові спазми [28,29]. При розвитку істотних судом, доза діуретиків повинна бути зменшена аж до повного припинення, а інфузія альбуміну може полегшити клінічні прояви [29].

У значної частини пацієнтів ускладнення, індуковані діуретиками, розвиваються протягом перших тижнів лікування [24]. Таким чином, протягом даного періоду слід проводити часті вимірювання концентрацій сироваткового креатиніну, натрію і калію. Для пацієнтів, які відповіли на терапію, регулярне вимірювання концентрації натрію в сечі не є необхідною, за винятком хворих, у яких концентрація натрію в сечі забезпечує оцінку натрійуретичної відповіді на діуретики.

Рекомендації

- Пацієнтам з первинним епізодом асцити 2-го ступеня (помірного асцити) слід призначати лікування антагоністами альдостерону, як монотерапію спіронолактоном, починаючи з дози 100 мг/добу з подальшим ступінчастим збільшенням через кожні 7 днів (з покроковим збільшенням на 100 мг) до максимальної дози 400 мг/добу при відсутності відповіді (рівень A1). Хворим, які не реагують на антагоністи альдостерону, за даними зниження маси тіла, що не досягає 2 кг/тиждень, або пацієнтам, у яких розвивається гіперкаліємія, слід призначити фуросемід в наростаючому ступінчастому режимі від 40 мг/день до максимальної дози 160 мг/добу (з кроком 40 мг) (Рівень A1). Пацієнтам повинен здійснюватися частий клінічний і біохімічний моніторинг, особливо протягом першого місяця лікування (рівень A1).

- Пацієнтів з рецидивуючим асцитом слід лікувати комбінацією антагоніста альдостерону з фуросемідом, доза якого повинна бути збільшена послідовно відповідно до відповіддю, як описано вище (рівень A1).
- Максимальна рекомендована втрата ваги під час терапії діуретиками повинна становити 0,5 кг/добу у хворих без набряків і 1 кг/добу у хворих з набряками (рівень A1).
- Метою довгострокового лікування є підтримка пацієнтів в стані без наявності в черевній порожнині асцитичної рідини при застосуванні мінімальних доз діуретиків. Таким чином, як тільки вдається досягти розрешення в значній мірі асциту, доза діуретиків повинна бути зменшена, а пізніше, коли це стане можливим, терапія повинна бути припинена (рівень B1).
- Особливі запобіжні заходи слід вжити при початку лікування діуретиками у хворих з нирковою недостатністю, гіпонатріємією або порушеннями концентрації калію в сироватці крові, а пацієнтам повинен бути забезпечений частий клінічний і біохімічний моніторинг. Достатні докази щодо того, з якого рівня тяжкості ниркової недостатності та гіпонатріємії не слід починати лікування діуретиками, відсутні. До початку терапії діуретиками слід відрегулювати сироватковий рівень калію. Діуретики зазвичай протипоказані пацієнтам з клінічно явною печінковою енцефалопатією (рівень B1).
- При важкої гіпонатріємії (концентрація натрію сироватки <120 ммоль / л), прогресуючої ниркової недостатності, погіршення печінкової енцефалопатії, або судом м'язів, що порушують рух, усі сечогінні засоби повинні бути припинені (рівень B1).
- При важкій гіпокаліємії (<3 ммоль / л) застосування фуросеміду має бути зупинено; антагоністи альдостерону слід припинити, якщо у пацієнтів розвивається тяжка гіперкаліємія (калій сироватки > 6 ммоль/л) (рівень B1).

Виражений асцит або асцит 3 ступеню

Об'ємний парацентез (ОП) є терапією вибору для лікування хворих з асцитом 3 ступеня. Основні результати досліджень, які порівнюють ОП з діуретиками у хворих з асцитом 3-го ступеня узагальнені наступним чином [30-36]: (1) ОП в поєднанні з інфузією альбуміну є більш ефективним, ніж діуретики і значно скорочує тривалість перебування в стаціонарі. (2) ОП в поєднанні з альбуміном є більш безпечним, ніж діуретики; в більшості досліджень частота гіпонатріємії, ниркової недостатності, печінкової енцефалопатії були нижче у пацієнтів, які отримували ОП, ніж у пацієнтів, які приймали сечогінні препарати. (3) Відмінностей між даними двома підходами щодо повторних госпіталізацій або виживання не виявлено. (4) ОП є безпечною процедурою і ризик локальних ускладнень, таких, як кровотеча або перфорація кишечника, вкрай низький [37]. Видалення великих обсягів асцитичної рідини пов'язано з

розвитком серцево-судинної дисфункції і характеризується зниженням ефективного об'єму крові - стану, відомому як циркуляторна дисфункція після парацентезу (ЦДПП) [31,36,38]. Кілька доказів вказують на те, що дана циркуляторна дисфункція і/або механізми, активовані для підтримки гомеостазу кровоносної системи, несприятливо впливають на пацієнтів з цирозом. По-перше, серцево-судинна дисфункція пов'язана з швидким рецидивуванням асцити [35]. По-друге, приблизно у 20% даних пацієнтів розвивається ГРС і/або затримка рідини, що призводять до ділюційної гіпонатріємії [31]. По-третє, портальний тиск підвищується у пацієнтів з розвитком циркуляторної дисфункції після ОП, що, ймовірно, обумовлено підвищеним внутрішньопечінковим опором внаслідок дії вазоконстрікторних систем на судинне русло печінки [39]. І, нарешті, розвиток циркуляторної дисфункції пов'язаний зі зниженням показника виживаності [36]. Найбільш ефективним методом профілактики циркуляторної дисфункції після ОП є інфузія альбуміну. Альбумін є більш ефективним, ніж інші плазмозамінники (декстран-70, полігелін) для профілактики ЦДПП [36]. При видаленні менш ніж 5 л асцитичної рідини, декстран-70 (8 г/л видаленого асцити) або полігелін (150 мл/л видаленого асцити) демонструють ефективність, аналогічну альбуміну. Проте, альбумін є більш ефективним, ніж дані плазмозамінники при видаленні більше 5 л асцитичної рідини [36]. Незважаючи на цю вищу ефективність, рандомізовані дослідження не показали відмінностей в виживанні пацієнтів, які отримували альбумін, в порівнянні з тими, які приймали терапію іншими плазмозамінниками [36,40,41]. Для того, щоб продемонструвати переваги альбуміну щодо виживання, необхідні більш великомасштабні дослідження. Хоча немає ніяких досліджень про те, як швидко і коли слід призначати терапію альбуміном пацієнтам з ОП, уявляється доцільним вводити його повільно, щоб уникнути можливого перевантаження серця в зв'язку з наявністю прихованої циротичної кардіоміопатії і в кінці ОП, коли обсяг видаленого асцити відомий і зростаючий серцевий викид починає повертатися до вихідного рівня [42].

Що стосується альтернативних плазмозамінників, слід зазначити, що полігелін більше не використовується в багатьох країнах внаслідок потенційного ризику передачі пріонів. Незважаючи на деякі докази того факту, що використання фізіологічного розчину не пов'язане з підвищеним ризиком розвитку ЦДПП після невеликого обсягу пункції [40], немає ніяких рандомізованих контрольованих досліджень, які порівнюють фізіологічний розчин в порівнянні з альбуміном у пацієнтів, яким потрібен ОП менше 5 л. Дані щодо застосування препарату полігидроксietілкрохмалю як плазмозамінника у пацієнтів з цирозом і асцитом 3 ступеня, яким було проведено ОП, нечисленні, при цьому є деякі побоювання з приводу потенційної здатності полігидроксietілкрохмалю індукувати ниркову недостатність [43] і накопичення крохмалю в печінці [44]. Крім того, недавній економічний аналіз припустив, що економічно більш ефективним є використання альбуміну після ОП в порівнянні з альтернативними, але більш дешевими плазмозамінниками, оскільки введення

альбуміну після пункції пов'язане з меншою кількістю гепатологічних ускладнень протягом перших 30 днів [41].

Незважаючи на те, що ОП є терапією вибору при лікуванні вираженого асцити у хворих на цироз печінки, важливо розуміти, що ОП не вирішує основну причину даного стану, а саме затримка натрію і рідини нирками. Таким чином, пацієнти, яким було проведено ОП, після видалення асцитичної рідини потребують лікування діуретиками, щоб запобігти повторному накопиченню асцитичної рідини [45].

ОП слід проводити в строго стерильних умовах з використанням одноразових стерильних матеріалів. Прийнято вважати, що немає ніяких протипоказань до ОП крім локалізованого асцити, хоча дослідження виключили кілька підгруп пацієнтів. Геморагічні ускладнення після ОП зустрічаються нечасто. В одному дослідженні, в якому також були включені пацієнти з $\text{MHO} > 1,5$ і кількістю тромбоцитів $< 50000 / \text{мкл}$, з 142 випадків проведення парацентезу тільки у двох пацієнтів спостерігалися незначні шкірні кровотечі [46]. Результати інших досліджень також показали, що частота геморагічних ускладнень у хворих з коагулопатією після проведення ОП низька, а також не підтримали зв'язок між ризиком кровотечі і ступенем коагулопатії [37]. Таким чином, дані, що підтверджують використання свіжозамороженої плазми або тромбоцитарної маси до проведення ОП, відсутні, але в багатьох центрах дані препарати призначають за наявності важкої коагулопатії (протромбіновий індекс менше 40%) і / або тромбоцитопенії (менше 40 000/мкл). Проте, слід проявляти обережність у хворих з важкою коагулопатією, а при наявності дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові проведення ОП слід уникати.

Рекомендації

- Об'ємний парацентез (ОП) є терапією першої лінії у пацієнтів з вираженим асцитом (асцитом 3-го ступеня) (Рівень A1). ОП повинен бути завершений протягом однієї сесії (рівень A1).
- ОП слід проводити разом з введенням альбуміну (8 г/л видаленої асцитичної рідини) для запобігання циркуляторної дисфункції після ОП (рівень A1).

Коментар робочої групи:

Враховуючи економічні аспекти, у великій кількості випадків введення альбуміну в достатніх дозах може бути обмеженим.

- У пацієнтів, у яких під час ОП було видалено понад 5 л асцитичної рідини, використання відмінних від альбуміну плазмозамісників не рекомендується, оскільки вони менш ефективні в профілактиці циркуляторної дисфункції, що розвивається після парацентезу (рівень A1).
- У пацієнтів, у яких під час ОП було видалено понад 5 л асцитичної рідини, ризик розвитку циркуляторної дисфункції після парацентезу є низьким. Проте, на загальну думку, даним пацієнтам, як і раніше слід

проводити терапію альбуміном внаслідок побоювань з приводу використання альтернативних плазмозамісників (рівень B1).

- Після ОП, пацієнти повинні отримувати мінімальну дозу діуретиків, необхідну для запобігання повторного накопичення асцити (рівень A1).

Препарати, протипоказані хворим з асцитом

Призначення нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), таких, як індометацин, ібупрофен, аспірин та суліндаком пацієнтам з цирозом печінки і асцитом пов'язано з високим ризиком розвитку гострої ниркової недостатності, гіпонатріємії і рефрактерності до діуретиків [47]. Зниження швидкості клубочкової фільтрації пов'язано зі зниженням ниркової перфузії, вторинною по відношенню до пригнічення синтезу простагландинів в нирках. Таким чином, НПЗП не слід застосовувати у пацієнтів з цирозом і асцитом. Це являє собою важливе терапевтичне обмеження для даних пацієнтів при необхідності знеболення. Попередні дані показують, що короткочасне введення селективних інгібіторів циклооксигенази-2 не впливає на функцію нирок і відповідь на діуретики. Проте, щоб підтвердити безпеку даних препаратів, необхідні подальші дослідження [48].

Застосування інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту, навіть в низьких дозах, слід уникати у пацієнтів з цирозом і асцитом, оскільки вони можуть викликати гіпотензію [49] і ниркову недостатність [50]. Таким же чином, α 1-адреноблокатори, такі як празозин, слід використовувати з великою обережністю, тому що, незважаючи на зниження портального тиску, вони можуть додатково погіршити затримку натрію і рідини нирками і призвести до збільшення асцити і/або набряків [51]. Серед серцево-судинних препаратів, дипіридамомол слід використовувати з обережністю, тому що він може викликати порушення функції нирок [52]. Монотерапія аміноглікозидами або застосування їх в комбінації з ампіциліном, цефалотином або мезлоциліном слід уникати при лікуванні бактеріальних інфекцій, оскільки вони пов'язані з високою частотою розвитку нефротоксичності [53,54].

Нефротоксичність, індукована призначенням контрастних речовин, є частою причиною розвитку ниркової недостатності в загальній популяції госпіталізованих хворих. Проте, було показано, що цироз печінки з асцитом і по суті нормальною функцією нирок, схоже, не є фактором ризику для розвитку ниркової недостатності, індукованої контрастною речовиною [55]. Тим не менш, вірогідність того, що введення контрастних речовин може викликати подальше погіршення функції нирок у хворих з раніше існуючої ниркової недостатності, не може бути виключена.

Рекомендації

- Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) протипоказані пацієнтам з асцитом внаслідок високого ризику прогресування затримки натрію, гіпонатріємії і ниркової недостатності (рівень A1).

- Препарати, що знижують артеріальний тиск або нирковий кровообіг, такі як інгібітори АПФ, антагоністи ангіотензину II, або $\alpha 1$ - адреноблокатори, як правило, не повинні використовуватися у пацієнтів з асцитом внаслідок підвищеного ризику порушення функції нирок (рівень A1).
- Використання аміноглікозидів пов'язано з підвищеним ризиком розвитку ниркової недостатності. Таким чином, їх використання повинно бути зарезервовано для пацієнтів з бактеріальними інфекціями, які не можуть бути виліковані іншими антибіотиками (рівень A1).
- У хворих з асцитом без ниркової недостатності, використання контрастних речовин по всій видимості, не пов'язане з підвищеним ризиком розвитку ниркової недостатності (рівень B1).
- У хворих з нирковою недостатністю достатня кількість даних відсутня. Проте, контрастні засоби слід використовувати з обережністю і рекомендується проведення загальних заходів щодо запобігання порушенню функції ниркової недостатності (рівень C1).

Рефрактерний асцит

Оцінка пацієнтів з рефрактерним асцитом

Відповідно до критеріїв Міжнародного клубу асциту, рефрактерний асцит визначається як «асцит, який не піддається корекції, або ранній рецидив якого (тобто, після проведення ОП) не може бути задовільно попереджений застосуванням медикаментозної терапії» [11, 56]. Діагностичні критерії рефрактерного асциту наведені в таблиці 3.

Таблиця 3. Визначення та діагностичні критерії рефрактерного асциту при цирозі

Асцит, резистентний до діуретиків	Асцит, що не може бути вилікований, або ранній рецидив якого не може бути попереджений обмеженням натрію та призначенням діуретиків
Асцит, що не може бути вилікований діуретиками	Асцит, що не може бути вилікований, або ранній рецидив якого розвивається в наслідок розвитку ускладнень діуретичної терапії, що не дозволяє використовувати ефективні дози діуретичних препаратів
Критерії	
1. Тривалість лікування	Пацієнти повинні притримуватись інтенсивної діуретичної терапії (спіронолактон 400 мг/добу та фуросемід 160 мг/добу) та харчування з обмеженням солі менше 90 ммоль/добу протягом щонайменше 1 тижня
2. Недостатня відповідь	Середнє зниження ваги менше 0,8 кг протягом 4 днів та виведення натрію з сечею менше ніж його надходження
3. Ранній рецидив	Рецидив асциту 2 або 3 ступеню протягом 4 тижнів

	після початку лікування
4. Ускладнення, індуковані діуретиками	• Енцефалопатія, індукована діуретичними засобами, - розвиток енцефалопатії при відсутності інших провокуючих факторів • Порушення функції нирок, обумовлене лікуванням діуретичними препаратами, - підвищення сироваткового креатиніну на >100% до значення >2 мг/дл (177 ммоль/л) у хворих з асцитом, які відповідають на лікування діуретиками • Гіпонатріємія, обумовлена лікуванням діуретичними препаратами, - зниження сироваткового натрію на >10 ммоль/л до концентрації 6 ммоль/л незважаючи на відповідні заходи

Після того, як асцит стає рефрактерний до проведеної медикаментозної терапії, медіана виживання пацієнтів становить близько 6 місяців [7,56-59]. Як наслідок, для пацієнтів з рефрактерним асцитом слід розглянути можливість проведення трансплантації печінки. Оціночна шкала MELD дозволяє прогнозувати виживання пацієнтів з цирозом печінки [60,61]. Проте, у пацієнтів з цирозом і асцитом з поганим прогнозом асоційовані і інші чинники, в тому числі низький артеріальний тиск, низька концентрація натрію в сироватці, низький вміст натрію в сечі, а також високий індекс Чайльд-Пью [7,57-61]. У пацієнтів з рефрактерним асцитом може спостерігатися несприятливий прогноз, незважаючи на відносно низький бал за шкалою MELD (наприклад, <18), і це може мати важливе значення щодо пріоритетів для трансплантації печінки [14]. З цих причин, було запропоновано включення в шкалу MELD додаткових параметрів, таких, як концентрація сироваткового натрію [14,61-65].

Рекомендації

- Оцінка динаміки асциту на терапію діуретиками і обмеження солі повинно проводитися тільки у стабільних пацієнтів без асоційованих з ним ускладнень, таких, як кровотеча або інфекція. (Рівень B1).
- Прогноз пацієнтів з рефрактерним асцитом є набагато кращим, і тому для даних хворих слід розглянути можливість проведення трансплантації печінки (рівень B1).

Коментар робочої групи:

Враховуючи, що за останні 10 років в Україні було проведено близько 100 випадків трансплантацій печінки, в більшій кількості випадків проведення даного методу лікування не є доступним.

Ведення рефрактерного асциту

Методи лікування резистентного асцити включають ОП з призначенням альбуміну, тривалу терапію діуретиками (в разі, якщо вони ефективні в стимулюванні натрійуреза), введення транс'югулярних внутрішньопечінкових портосистемних шунтів (TIPS) і трансплантації печінки. Застосування терапії, зараз находящ у вивченні, також будуть коротко розглянуті.

Об'ємний парацетез

Велика кількість досліджень свідчать про те, що повторне проведення ОП є ефективним і безпечним методом терапії рефрактерного асцити [8,11,56,66]. Введення альбуміну перешкоджає розвитку циркуляторної дисфункції, пов'язаної з ОП (див. Обговорення в попередньому розділі цих рекомендацій).

Діуретики у пацієнтів з рефрактерним асцитом

У більшості пацієнтів (> 90%), сечогінні засоби не є ефективними в запобіганні або відстрочці повторного рецидиву асцити після проведення ОП, оскільки у пацієнтів спостерігається асцит, за визначенням рефрактерний до терапії діуретиками [56]. У пацієнтів з ускладненнями, індукованими діуретиками (печінкова енцефалопатія, порушення функції нирок або порушення електролітного балансу), застосування сечогінних засобів слід припинити на постійній основі. В інших пацієнтів, лікування повинно бути продовжено тільки тоді, коли виділення натрію з сечею при терапії діуретиками перевищує 30 ммоль/добу [11].

Транс'югулярні внутрішньопечінкові портосистемні шунти (TIPS)

Неконтрольовані дослідження.

TIPS знижують тиск в портальній системі, як встановлений бік-в-бік портокавальний шунт, вставлений між областю високого тиску ворітної вени і областю низького тиску печінкової вени [67].

Внаслідок зниження портального тиску TIPS довели свою ефективність в контролі рецидивуючого асцити. У короткостроковій перспективі, установка TIPS викликає збільшення серцевого викиду, підвищення тиску в правому передсерді і тиску в легеневій артерії, що веде до вторинного зниження системного судинного опору і ефективного обсягу артеріальної крові [68-79]. Згодом, збільшення серцевого викиду, що слід за установкою TIPS, має тенденцію знижуватися до рівнів, визначених до їх установки [72,74,75]. Сприятливий вплив на функцію нирок включає збільшення екскреції натрію з сечею і збільшення швидкості клубочкової фільтрації [72,76-78]. Крім того, TIPS може надавати благотворний вплив на баланс азоту і маси тіла [79-81]. TIPS також покращують якість життя, але в рандомізованих дослідженнях ступінь поліпшення аналогічна такій, яка спостерігається у пацієнтів, які отримували терапію ОП і введенням альбуміну [82]. TIPS успішно застосовуються у пацієнтів з рецидивуючим гідротораксом, але ефективність, як видається, тісно пов'язана з функцією печінки і віком [83-86].

Основним ускладненням після введення TIPS є розвиток печінкової енцефалопатії, що відбувається у 30-50% пацієнтів [67,87]. Інші ускладнення

включають тромбоз шунта і стеноз. До 80% випадків використання непокритих стентів ускладнюються стенозом [67,88].

Контрольовані дослідження.

Проведена оцінка впливу TIPS на контроль асцити, частоту енцефалопатії, і виживання в 5 рандомізованих контрольованих дослідженнях, опублікованих на даний момент [79,89-92]. TIPS перевершував ОП в контролі асцити, але був пов'язаний з більшою частотою розвитку енцефалопатії. Дослідження показали розбіжності щодо виживання. У більшості досліджень пацієнти з важкими стадіями захворювання, при концентрації білірубіну в сироватці крові > 5 мг/дл [79,91], МНО > 2 [91], епізодичній печінковій енцефалопатії > 2 -го ступеня, або постійної енцефалопатії [90], бактеріальними інфекціями [89,91,92], ниркової недостатності [79,89-92], і серцевої і дихальної недостатності [79,91,92], були виключені. Внаслідок недостатньої кількості даних про ефективність і безпеку, введення TIPS не може бути рекомендовано пацієнтам з тяжкими стадіями захворювання печінки або пов'язаними з ним важкими позапечінковими захворюваннями.

Мета-аналізи.

Пацієнти з п'яти вищезазначених рандомізованих контрольованих клінічних випробувань були включені в п'ять мета-аналізів, в результаті яких були отримані майже аналогічні висновки [93-97]. Всі мета-аналізи підтвердили, що ймовірність рецидиву асцити через 3 і 12 місяців нижче у пацієнтів, яким було проведено лікування з установкою TIPS, в порівнянні з пацієнтами, яким проводили ОП. У всіх мета-аналізах частота печінкової енцефалопатії була вище у пацієнтів, яким були встановлені TIPS. Три мета-аналізи не показали відмінностей у виживаності між групами хворих, яким були встановлені TIPS, і пацієнтами, яким проводили ОП [93,94,96]. Один мета-аналіз виявив тенденцію до зниження смертності у пацієнтів, яким були встановлені TIPS після виключення одного дослідження, що різко відрізняється [95], а інший мета-аналіз показав збільшення виживаності без трансплантата в групі хворих, яким були встановлені TIPS [97].

Перитонеовенозний шунт

З огляду на часті ускладнення, пов'язані з хірургічним веденням, дисфункцією шунта і інфікуванням, дане лікування в даний час має дуже незначну роль в лікуванні пацієнтів з рефрактерний асцитом [11].

Інші методи лікування

Оскільки циркуляторна дисфункція та активація нейрогуморальної системи затримки натрію і рідини грають важливу роль в патогенезі рефрактерного асцити, спостерігається зростаючий інтерес до досліджень лікарських препаратів, які можуть покращувати функцію серцево-судинної і ниркової систем, зокрема, вазоконстрикторів і селективних антагоністів V2-рецепторів вазопресину, відомих як Ваптани. Вазоконстриктори, такі, як агоністи $\alpha 1$ -адренергічних рецепторів мідодрин або терліпресин покращують функціональний стан серцево-судинної системи і нирок у хворих з і без рефрактерного асцити [98-100]. Проте, результатів великих рандомізованих

контрольованих досліджень поки що немає. Застосування терліпресину асоційоване з незручністю, оскільки вимагає внутрішньовенного введення. У двох дослідженнях 2 фази введення Ваптани (сатаваптан) в поєднанні з фіксованими дозами діуретиків, на додаток до поліпшення рівня натрію в сироватці крові було пов'язано зі зниженням ваги, що вказує на вплив препарату на асцит і / або набряки [101,102]. В іншому дослідженні 2 фази, введення сатаваптана було пов'язано зі зниженням частоти рецидивування асциту після ОП [103]. Однак, нажаль, в рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях не вдалося продемонструвати значний позитивний ефект комбінованої терапії сатаваптана в поєднанні з сечогінними засобами в контролі асциту і лікування було пов'язане з підвищенням захворюваності і смертності, причини якого залишаються неясними [104],

Рекомендації

- Повторний об'ємний парацентез в комбінації з введенням альбуміну (8 г/л видаленого асциту) є терапією першої лінії рефрактерного асциту (рівень A1). Діуретики слід припинити у пацієнтів з рефрактерним асцитом, у яких на фоні діуретичної терапії не вдається виділяти натрій > 30 ммоль/добу. TIPS ефективні в лікуванні рефрактерного асциту, але асоційовані з високим ризиком розвитку печінкової енцефалопатії, а дослідженням, не показали переконливе поліпшення виживаності в порівнянні з повторним об'ємним парацентезом (рівень A1). Установку TIPS слід розглядати у пацієнтів, які потребують проведення дуже частих об'ємних парацентезів, або у тих, у яких проведення парацентезу неефективно (наприклад, внаслідок лоціювання асциту) (рівень B1).
- Розрішення асциту після установки TIPS є повільним і більшість пацієнтів потребують постійного введення діуретиків та обмеження солі (рівень B1).
- TIPS не може бути рекомендований пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю (білірубін у сироватці крові > 5 мг/дл, МНО > 2 або індекс Чайльд-Пью > 11 , наявність печінкової енцефалопатії 2 ступеня або важче на момент огляду або хронічна печінкова енцефалопатія), супутня активна інфекція, прогресуюча ниркова недостатність або важка легенево-серцева недостатність (рівень B1).
- У окремих пацієнтів лікування з використанням TIPS може бути корисним при рецидивуючому симптоматичному печінковому гідротораксі (рівень B2)

Коментар робочої групи

Станом на 01.06.2017 лікарські засоби з фармакотерапевтичної групи ваптани, зокрема, сатаваптан та лікарський засіб мідодрин в Україні не зареєстровані.

Спонтанний бактеріальний перитоніт.

СПБ є найчастішою бактеріальною інфекцією у хворих з цирозом печінки та асцитом [10,105-107]. На момент виявлення, смертність від даної патології

перевищувала 90%, але з розробкою методів ранньої діагностики і лікування даний показник знизився до приблизно 20% [6,108].

Діагностика спонтанного бактеріального перитоніту

Діагностична пункція: кому і коли?

Діагностика СБП ґрунтується на результатах діагностичної пункції [10]. Всі пацієнти з цирозом печінки і асцитом піддаються ризику СБП, а поширеність СБП у амбулаторних хворих становить 1,5-3,5% [109, 110] і 10% - у хворих, які перебувають на стаціонарному лікуванні [109]. Половину епізодів СБП виявляють під час надходження хворого до стаціонару, а решта - розвиваються під час перебування в стаціонарі [10].

У пацієнтів зі СБП можуть спостерігатися [10, 109, 111]: (1) локальні симптоми і / або ознаки перитоніту: біль у животі, чутливість в області живота, блювання, діарея, кишкова непрохідність; (2) ознаки системного запалення: гіпер- або гіпотермія, озноб, зміна кількості лейкоцитів, тахікардії, і / або тахіпное; (3) погіршення функції печінки; (4) печінкова енцефалопатія; (5) шок; (6) ниркова недостатність; і (7) шлунково-кишкова кровотеча. Тим не менш, важливо відзначити, що СБП може протікати безсимптомно, особливо у амбулаторних хворих [109,110].

Клітинний аналіз асцитичної рідини

Інфікування очеревини викликає запальну реакцію, що призводить до збільшення числа нейтрофілів в асцитичній рідині. Незважаючи на використання чутливих методів, бактеріологічне дослідження асцитичної рідини є негативним у 60% пацієнтів з клінічними проявами, що свідчать про СБП, і збільшенням кількості нейтрофілів в асцитичній рідині [10,106-108].

Підрахунок кількості нейтрофілів в асцитичній рідині може бути проведений менш, ніж за 4 години [10,107,108,112]. Історично склалося так, що підрахунок нейтрофілів рекомендовано здійснювати вручну, оскільки визначення кількості нейтрофілів автоматичним способом було неточним при відносно низьких концентраціях нейтрофілів в асцитичній рідині [10]. Однак недавнє дослідження показало істотну кореляцію між даними двома методами, припускаючи, що автоматизований підрахунок може замінити ручний[113].

Найбільша чутливість для діагностики СБП досягається при пороговому значенні кількості нейтрофілів $250/\text{мм}^3$, хоча найбільша специфічність досягається при значенні кількості нейтрофілів $500/\text{мм}^3$ [10,66,107].

З огляду на можливість затримку в отриманні кількості клітин в асцитичній рідині, для швидкої діагностики СБП було запропоновано використання діагностичних смужок (ДС) (огляд в [114]). Дані діагностичні смужки, призначені для використання зі зразками сечі, дозволяють ідентифікувати лейкоцити шляхом виявлення активності їх естерази за допомогою колориметричної реакції [114]. Проте, велике багатоцентрове проспективне

дослідження показало, що ДС Multistix 8 SG володіють низькою точністю діагностики СБП [109]. Критичний огляд 19 досліджень, які порівнюють ДС (тобто або Multistix 8 SG, Nephur, Combur, UriScan або Aution) з цитобактеріологічними методами, показав, що ДС володіють високою чутливістю і високим ризиком помилково негативних результатів, зокрема, у пацієнтів з СБП і низькою кількістю нейтрофілів [114].

Таким чином, використання ДС не може бути рекомендовано для швидкої діагностики СБП.

Бактеріологічний аналіз асцитичної рідини

При позитивному результаті бактеріологічного дослідження (40% випадків), найбільш поширеними патогенами є грамнегативні бактерії (ГНБ), зазвичай *Escherichia coli* і грампозитивні коки (в основному види стрептококів і ентерококів) [10,105-108].

Недавнє дослідження показало, що 30% виділених ГНБ стійкі до хінолонів, а 30% - стійкі до триметоприм-сульфаметоксазолу [106]. Сімдесят відсотків ГНБ, стійких до хінолонів, також стійкі до триметоприм-сульфаметоксазолу [106]. Частота СБП, обумовленого ГНБ, резистентними до хінолонів, вище у пацієнтів, які лікувались норфлуксацином, ніж у пацієнтів, які раніше не лікувались [106]. Частота ГНБ, резистентних до цефалоспоринов, у пацієнтів з СБП низька, незалежно від превентивного застосування норфлуксацину [106]. У пацієнтів, яким проводилася профілактика норфлуксацином, може розвинутися СБП, індукований грампозитивними коками [10,106-108]. Крім того, епідеміологія бактеріальних інфекцій відрізняється від позалікарняних (в яких переважають інфекції ГНБ) і внутрішньолікарняних інфекцій (в яких переважають Грам-позитивні бактерії) [106].

У пацієнтів, у яких в асцитичній рідині кількість нейтрофілів $\geq 250/\text{мм}^3$, а результат бактеріологічного дослідження негативний, можна діагностувати СБП Їх клінічні прояви подібні до проявів у пацієнтів з СБП і позитивним результатом бактеріологічного дослідження [10,116]. Дану категорію хворих слід лікувати таким же чином.

У деяких пацієнтів спостерігається «бактеріасцит», при якому бактеріологічне дослідження позитивне, однак кількість нейтрофілів в асцитичній рідині знаходиться в межах нормальних значень ($<250/\text{мм}^3$) [10]. У деяких хворих бактеріасцит є результатом вторинної бактеріальної колонізації асцитичної рідини з екстраперітонеального джерела інфекції. Дані пацієнти зазвичай мають загальні симптоми і ознаки інфекції.

У інших пацієнтів, «бактеріасцит» розвивається внаслідок спонтанної колонізації асцитичної рідини, і може протікати або без клінічних проявів, або з болями в животі чи лихоманкою. У деяких пацієнтів, особливо при відсутності клінічних проявів, бактеріасцит є транзиторним і може оборотити спонтанно вирішитися. У деяких пацієнтів, в основному при наявності клінічних симптомів, бактеріасцит може бути першим кроком розвитку СБП [10].

Спонтанна бактеріальна емпієма плеври

Інфікування раніше сформованого гидроторакса, відоме як спонтанна бактеріальна емпієма плеври, зустрічається рідко, хоча точна поширеність даного стану невідома [112]. Діагностика базується на аналізі плевральної рідини, отриманої за допомогою діагностичного торакоцентеза.

У найбільшому обсервационном дослідженні було показано, що діагноз спонтанної бактеріальної емпієми слід встановлювати при позитивному бактеріологічному дослідженні плевральної рідини і кількості нейтрофілів, що перевищує $250/\text{мм}^3$, або в разі негативного бактеріологічного дослідження і більше $500/\text{мм}^3$ нейтрофілів, за відсутності інфекції легенів [117]. Бактеріологічний аналіз плевральної рідини при посіві в живильне середовище (кров) був позитивним в 75% випадків [117]. У 50% випадків спонтанна бактеріальна емпієма плеври асоційована з розвитком СБП [117].

Вторинний бактеріальний перитоніт

У незначної частини пацієнтів з цирозом печінки може розвинутися перитоніт внаслідок перфорації або запалення органу черевної порожнини - вторинний бактеріальний перитоніт. Диференціація даного стану від СБП має важливе значення. Розвиток вторинного бактеріального перитоніту слід запідозрити у хворих з локалізованими черевними симптомами або ознаками, за наявності безлічі організмів при бактеріологічному дослідженні асцитичної рідини, дуже високій кількості нейтрофілів в асцитичній рідині і/або концентрації білка, або у пацієнтів з неадекватною відповіддю на терапію [112]. Пацієнти з підозрою щодо вторинного бактеріального перитоніту, повинні пройти відповідне рентгенологічне обстеження, таке як КТ [112]. Щоб спростити діагностику вторинного бактеріального перитоніту було запропоновано використання інших тестів, таких, як вимірювання глюкози або лактатдегідрогенази в асцитичній рідині [112]. Проте, дані щодо специфічності і чутливості цих тестів в даному випадку обмежені.

Рекомендації:

- Діагностичний парацентез слід проводити у всіх пацієнтів з цирозом і асцитом при госпіталізації, щоб виключити СБП. Діагностичний парацентез також слід проводити у хворих з шлунково-кишковою кровотечею, шоком, лихоманкою або іншими ознаками системного запалення, симптомів з боку шлунково-кишкового тракту, а також у хворих з погіршенням функціонального стану печінки і/або нирок, а також при печінковій енцефалопатії (рівень А1).
- Діагностувати СБП можна при кількості нейтрофілів в асцитичній рідині $> 250 \text{ мм}^3$ за даними мікроскопічного дослідження (рівень А1). Наразі недостатньо даних, щоб рекомендувати використання автоматизованого підрахунку клітин або діагностичних смужок для експрес-діагностики СБП.

- Бактеріологічне дослідження асцитичної рідини часто негативне, навіть якщо виконується у флакони з поживним середовищем (кров'ю), і не є необхідним для діагностики СБП, проте проведення антибактеріальної терапії є важливим (рівень A1).

- У деяких пацієнтів спостерігається «бактеріасцит», при якому бактеріологічне дослідження позитивне, однак кількість нейтрофілів в асцитичній рідині знаходиться в межах нормальних значень ($<250/\text{мм}^3$) або менше $250/\text{мм}^3$. При наявності у пацієнта ознак системного запалення або інфекції, його потрібно лікувати антибіотиками (рівень A1).

- В іншому випадку, коли результати бактеріального методу будуть позитивними, пацієнт повинен пройти повторний парацентез. Пацієнтів, у яких повторно розвинувся асцит та кількість нейтрофілів $>250/\text{мм}^3$ повинні розглядатися як пацієнти зі СБП, а при кількості нейтрофілів $<250/\text{мм}^3$ - повинні спостерігатися (рівень B1).

- Спонтанна бактеріальна емпієма плеври може ускладнити печінковий гідроторакс. Діагностичну плевральну пункцію необхідно проводити у хворих з плевральним випотом та підозрою на інфекцію (Рівень A1). Діагноз ґрунтується на позитивному бактеріологічному дослідженні плевральної рідини та збільшеній кількості нейтрофілів $>250/\text{мм}^3$ або негативному бактеріологічному дослідженні плевральної рідини та кількості нейтрофілів $>500/\text{мм}^3$ при відсутності пневмонії (рівень B1).

- Пацієнти з підозрою на вторинний бактеріальний перитоніт повинні пройти відповідне рентгенологічне дослідження, таке як КТ (рівень A1). Використання інших тестів, таких, як визначення рівня глюкози або лактатдегідрогенази у асцитичній рідині не може бути рекомендовано для діагностики вторинного бактеріального перитоніту (рівень B1).

Коментар робочої групи:

В Україні при неможливості бактеріологічного дослідження плевральної рідини доцільним є проведення емпіричної антибактеріальної терапії після КТ при підозрі щодо розвитку спонтанної бактеріальної емпієми плеври.

Ведення спонтанного бактеріального перитоніту

Емпірична антибактеріальна терапія

Емпірична антибактеріальна терапія повинна бути розпочата відразу після встановлення діагнозу СБП, без очікування результатів культурального дослідження асцитичної рідини [10,107]. Ефективність антибіотикотерапії при ПБЦ складає 77-98%. Слід мати на увазі, що в якості емпіричної терапії не слід використовувати потенційно нефротоксичні антибіотики (наприклад, аміноглікозиди) [10].

Цефотаксим - цефалоспорин третього покоління широко застосовується у хворих з СБП, оскільки охоплює більшість етіологічних мікроорганізмів та має достатньо високі концентрації в асцитичній рідині під час лікування [118-122].

Доза цефотаксиму 4 г/добу є також ефективною, як і доза 8 г/добу [119], його 5-денний курс терапії є настільки ж ефективним, як і 10-дений [123] (таблиця 6). В якості альтернативи цефотаксиму можливе використання амоксициліну з клавулановою кислотою, спочатку внутрішньовенно, потім з переходом на пероральний прийом. Амоскицилін/клавуланова кислота має аналогічні результати щодо контролю СБП та смертності, а також набагато менші витрати в порівнянні з цефотаксимом [122]. Однак, є тільки одне таке порівняльне дослідження з невеликою вибіркою хворих, результати якого повинні бути підтверджені в більш масштабних дослідженнях.

При застосуванні ципрофлоксацину виявлено аналогічні показники виживаності при СБП та частоти госпіталізацій в порівнянні з цефотаксимом, однак зі значно вищою вартістю. Призначається 7 - денним курсом переорально або 2-денним курсом внутрішньовенно з подальшим переходом 5-дений пероральний прийом [124]. Слід відзначити, що терапія ципрофлоксацином (спочатку внутрішньовенне призначення з подальшим пероральним введенням) є економічно більш ефективна, ніж внутрішньовенне введення цефотаксима [125].

При неускладненому СБП (без ниркової недостатності, печінкової енцефалопатії, шлунково-кишкової кровотечі, кишкової непрохідності або шоку) пероральне застосування офлоксацину має подібні результати до внутрішньовенного введення цефотаксиму [120]. Однак, його не можна призначати хворим, які отримували норфлоксацин профілактично. Таким хворим показане призначення цефотаксиму або амоксициліну/клавуланової кислоти [10].

Якщо після 2 днів лікування антибіотиками не вдається знизити показники нейтрофілів асцитичної рідини на 25% від попереднього результату, існує висока ймовірність відсутності відповіді на терапію [10,112]. Необхідно мати на увазі можливість розвитку антибіотикорезистентної інфекції або «вторинного перитоніту» та необхідність модифікації антибактеріальної терапії відповідно до антибіотикочутливості мікроорганізмів або емпіричної модифікації лікування за рахунок антибіотиків широкого спектра дії.

Рекомендації

- Антибіотики повинні бути застосовані негайно після встановлення діагнозу СБП (рівень A1).
- Оскільки найбільш поширеними збудниками СБП є грамнегативні аеробні бактерії, такі як кишкова паличка, першою лінією лікування антибіотиками є цефалоспорины третього покоління (рівень A1). Альтернативні варіанти включають комбінацію амоксицилін/клавуланова кислота і фторхінолони (ципрофлоксацин або офлоксацин). Хінолони не використовуються у пацієнтів, які приймали раніше ці препарати для профілактики СБП та у районах, де спостерігається висока поширеність хінолон-резистентних бактерій (рівень B1)
- Препарати першої лінії:
Цефотаксим 2 г через кожні 8 годин в/в

Цефтриаксон 1 г кожні 12-24 години в/в;

Амоксицилін з клавулоновою кислотою 1 / 0,2 г кожні 6-8 годин в/ в.

- Інші препарати

Ципрофлоксацин 200 мг в / в кожні 12 годин;

Офлоксацин 400 мг кожні 12 год в / в;

Норфлоксацин 400 мг в / в кожні 12 годин.

- Рекомендовано проведення другої пункції через 48 годин після початку лікування, для контролю ефективності антибіотикотерапії.
- Відмову або зміну антибіотикотерапії слід розглядати при погіршенні клінічних ознак і симптомів і / або при відсутності зменшення або збільшенні кількості нейтрофілів асцитичної рідини в порівнянні з рівнем на момент постановки діагнозу.
- Ведення спонтанної бактеріальної емпієми таке ж, як і СБП.
- Розвиток ГРС відзначається у 30% пацієнтів з СБП при монотерапії антибіотиками, що призводить до зниження виживаності.
- Призначення альбуміну з розрахунку 1,5 г / кг при постановці діагнозу на 2 дні та 1 г / кг на третій день терапії зменшує частоту розвитку ГРС, покращує виживаність (рівень A1).
- Всім пацієнтам, у яких розвивається СБП, слід призначати антибіотики широкого спектру дії і в/в альбумін (Рівень A2).

Таблиця. Антибактеріальна терапія для контролю СБП у хворих на цироз печінки.

Література	Лікування	Кількість пацієнтів	Наявність інфекції (%)	Виживання у стаціонарі (%)
Felisart, 1985 [118]	Тобраміцин (1,75 мг/кг/8год в/в)	36	56	61
	плюс Ампіцилін (2 г/4год в/в) або Цефотаксим (2 г/4год в/в)	37	85*	73
Rimola, 1995 [119]	Цефотаксим (2 г/6год в/в)	71	77	69
	Або Цефотаксим (2 г/12год в/в)	72	79	79
Navasa, 1996. [120]	Офлоксацин (400 мг/12год РО***)	64	84	81
	або Цефотаксим (2 г/6год в/в)	59	85	81
Sort, 1999 [121]	Цефотаксим (2 г/6год в/в)	63	94	71
	або з Цефотаксим (2 г/6год в/в) плюс IV Альбумін	63	98	90**
Ricart, 2000 [122]	Амоксицилін/клавуланова кислота (1/0,2г/8год) в/в з подальшим	24	87	87
	0,5/0,125 г/8год РО*** або Цефотаксим (1 г/6год в/в)	24	83	79
Terg, 2000 [124]	Ципрофлоксацин (200 мг/12год в/в протягом 7 днів) або	40	76	77
	Ципрофлоксацин(200мг/12год протягом 2-х днів, а потім 500мг/12год РО протягом 5 днів)	40	78	77

* P <0,02 у порівнянні з тобраміцином плюс ампіцилін.

** P = 0,01 в порівнянні з тільки цефотаксимом

***РО – per os

Рекомендації

- СБП купірується за допомогою призначення антибактеріальної терапії приблизно у 90% пацієнтів. Критеріями купіювання СБП є зменшення нейтрофілів асцитичної рідини до $<250/\text{мм}^3$ та культуральна стерильність асцитної рідини при встановленому діагнозі СБП (Рівень А1). Другий парацентез через 48 год від початку лікування може допомогти контролювати ефективність антибіотикотерапії.

- Антибактеріальну терапію слід припинити, якщо є погіршення клінічних ознак і симптомів та/або не відмічено зменшення або збільшення кількості нейтрофілів в асцитичній рідині до вищезазначених рівнів з моменту постановки діагнозу. Відмова від терапії антибіотиками, як правило, виникає через розвиток антибіотикорезистентних або вторинних бактеріальних перитонітів.

- Після того, як діагностований вторинний бактеріальний перитоніт, антибіотики повинні бути змінені відповідно до чутливості виділених мікроорганізмів або модифіковані за рахунок антибіотиків широкого спектра дії для альтернативної емпіричної терапії (рівень А1).

- Спонтанну бактеріальну емпієму слід лікувати аналогічно СБП.

Профілактика спонтанного бактеріального перитоніту

Антибактеріальна профілактика (первинна або вторинна) призвела до появи ГНБ, стійких до хінолонів (30%) та триметоприм-сульфаметоксазолу (30%) [106]. В той же час, резистентність до цефалоспоринів – вкрай рідке явище, незважаючи на попередню профілактику норфлуксацином. Крім того, у пацієнтів, які отримували довгострокову профілактику СБП норфлуксацином, існує підвищена ймовірність інфікування Грам-позитивними бактеріями (ГНБ) [156,162]. Це підкреслює необхідність обмеження використання профілактичних антибіотиків пацієнтам з високим ризиком розвитку СБП.

Оскільки більшість епізодів СБП є результатом транслокації ентеральних ГНБ, ідеальний профілактичний засіб має бути безпечним, доступним та ефективним для зменшення кількості цих мікроорганізмів у кишечнику при збереженні захисної анаеробної флори, яка виконує захисні функції (селективна деконтамінація кишечника) [108]. З огляду на високі витрати та неминучий ризик розвитку резистентних штамів мікроорганізмів, використання профілактичного призначення антибіотиків повинно бути строго обмеженим у пацієнтів з високим ризиком розвитку СБП. Визначені три групи пацієнтів з високим ризиком розвитку СБП:

- 1) хворі з гострими шлунково-кишковими кровотечами,
- 2) пацієнти з низьким вмістом білка в асцитичній рідині та у яких в анамнезі немає епізоду СБП (первинна профілактика)
- 3) пацієнти з попереднім анамнезом СБП (вторинна профілактика).

Коментар робочої групи:

В Україні також актуальною є необхідність обмеження використання профілактичних антибіотиків пацієнтам з високим ризиком розвитку СБП.

Пацієнти з гострими шлунково-кишковими кровотечами.

Бактеріальні інфекції, в тому числі СБП, є серйозною проблемою у пацієнтів з цирозом печінки та гострими шлунково-кишковими кровотечами і спостерігаються у 25% - 65% хворих [132-141]. Причому захворюваність збільшується прямо пропорційно прогресуванню цирозу печінки та/або тяжкості крововтрати [138,139]. І навпаки, у пацієнтів з наявністю бактеріальної інфекції збільшується ризик повторних кровотеч із варикозно-розширених вен стравоходу та шлунка [136,138,142,143] та госпітальної летальності [139,143-145]. Антибіотикопрофілактика показана, щоб попередити розвиток інфекції у пацієнтів з шлунково-кишковими кровотечами [10,107,108] і зменшити швидкість рецидиву кровотечі [144].

Вибіркова деконтамінація кишечника норфлуксацином (400 мг/12 год перорально протягом 7 днів), хіолоном з відносно низькою шлунково-кишковою абсорбцією, має антибактеріальну активність проти ГНБ (не впливає на коки та анаеробну інфекцію), є найбільш часто використовуваним підходом для профілактики бактеріальних інфекцій у хворих з шлунково-кишковими кровотечами [10,107,134]. Недавнє дослідження, порівнюючи пероральне застосування норфлуксацину та внутрішньовенне введення цефтриаксону для профілактики бактеріальної інфекції у пацієнтів з шлунково-кишковими кровотечами та ПБЦ (хворі, у яких наявні хоча б два з наступних порушень функції печінки: асцит, важка недостатність харчування, енцефалопатія або білірубін > 3 мг/дл), показали, що цефтриаксон був більш ефективний, ніж норфлуксацин в профілактиці інфекцій [148].

Рекомендації:

- У хворих зі шлунково-кишковими кровотечами та тяжкими захворюваннями печінки цефтриаксон є антибіотиком вибору щодо профілактики СБП, в той час як у пацієнтів з менш обтяжливою патологією печінки може перорально призначатися норфлуксацин (A1).
- У пацієнтів з асцитом і низьким вмістом білка АР (нижче 15 г / л) і без вихідного СБП показано призначення норфлуксацину 400 мг / сут, що знижує ризик розвитку СБП і покращує виживаність. Таким чином, ці пацієнти повинні бути розглянуті для довгострокової профілактики норфлуксацином (рівень A1).
- Пацієнти, у яких купирований епізод СБП мають високий ризик розвитку рецидивуючої СБП, і цим хворим рекомендовано профілактичне призначення антибіотиків з метою зниження ризику рецидиву СБП:

Норфлуксацин 400 мг / добу внутрішньо - є методом вибору (рівень A1);
Альтернативні антибіотики включають (рівень доказовості не уточнений):
ципрофлуксацин 750 мг один раз на тиждень, внутрішньо;
ко-трімоксазол: 800 мг сульфаметоксазолу та 160 мг триметоприму щодня, внутрішньо.

- Пацієнти, які мають в анамнезі СБП, мають поганий прогноз виживання і повинні бути включені в лист очікування по ТП (рівень A1).

Гіпонатріємія

Гіпонатріємія часто зустрічається у пацієнтів з декомпенсованим цирозом печінки і пов'язана з гіперсекрецією вазопресину (далі антидіуретичний гормон), що призводить до непропорційного утримання води по відношенню до утримання натрію [163-166].

Гіпонатріємією при цирозі вважається стан, коли концентрація натрію в сироватці крові знижується нижче 130 ммоль/л [163], але показники нижчі за 135 ммоль/л також слід розглядати як гіпонатріємію згідно сучасним рекомендаціям щодо корекції гіпонатріємії [167]. У пацієнтів з цирозом печінки може розвинутиися два типи гіпонатріємії: гіповолемічний тип та гіперволемічний тип.

Гіперволемічна гіпонатріємія є найбільш поширеною та характеризується низьким сироватковим рівнем натрію зі збільшенням об'єму позаклітинної рідини, асцитом та набряками. Це може відбуватися спонтанно або в результаті введення надмірного об'єму гіпотонічної рідини (наприклад, 5% глюкози) – гіпонатріємія розведення або є вторинним ускладненням цирозу печінки, особливо бактеріальною інфекцією.

На противагу цьому, гіповолемічна гіпонатріємія зустрічається рідше та характеризується низьким рівнем сироваткового натрію та відсутністю асциту та набряків і частіше є вторинним результатом надмірної діуретичної терапії. Сироваткова концентрація натрію є важливим маркером прогнозу цирозу печінки та виживаності хворих [64,65,168-174] після трансплантації [175-177]. Водночас, результати досліджень є суперечливими.

Контроль гіпонатріємії

Лікування гіповолемічної гіпонатріємії складається з введення розчинів, що містять натрій, разом зі встановленням причинного фактору (як правило, це надмірне застосування діуретиків).

Метою лікування гіперволемічної гіпонатріємії є досягнення негативного водного балансу, з метою зниження підвищеного загального водного об'єму, що в свою чергу призведе до нормалізації концентрації сироваткового натрію. Обмеження рідини було стандартом лікування, однак рідко ефективним. Клінічний досвід довів, що обмеження рідини є корисним для запобігання подальшого зниження рівня сироваткового натрію, хоча це рідко є ефективним для підвищення його концентрації в сироватці крові.

Введення альбуміну, як виявилось, поліпшує концентрації сироваткового натрію, але для його широкого використання з цією метою необхідна більш детальні дослідження [178,179].

Патогенетично-обґрунтованим лікуванням гіперволемічної гіпонатріємії є нормалізація екскреції рідини. В останні роки, фармакологічний підхід до лікування гіперволемічної гіпонатріємії зробив крок уперед з відкриттям ваптанів, ліків, які активні при пероральному прийомі та викликають селективну блокаду V2-рецепторів антидіуретичного гормону в головних клітинах збіркових протоків [184-186]. Ці препарати ефективні для підвищення

концентрації натрію сироватки крові при станах, що пов'язані з високими рівнями вазопресину, таких, як синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (СНСАДГ), серцева недостатність або цироз печінки [101,184,187-191]. Призначення ваптанів протягом короткого часу (від 1 тижня до 1 місяця в більшості досліджень) пов'язане зі збільшенням добової продукції сечі, екскреції рідини та поліпшенням рівнів натрію сироватки крові у 45-82% хворих. Ваптани не викликають істотних змін функціонування нирок, рівень натрію у сечі та активність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи.

Найбільш частим побічним ефектом є спрага. Потенційно можливими побічними ефектами ваптанів можуть бути: гіпернатріємія, зневоднення, порушення функції нирок, а також синдром осмотичної демієлінізації внаслідок занадто швидкого збільшення концентрації натрію в сироватці крові. Проте, в дослідженнях, повідомлялося, що гіпернатріємія, зневоднення і порушенням функції нирок спостерігалися дуже рідко, та не було жодного випадку синдрому осмотичної демієлінізації. Проте, ці ускладнення слід брати до уваги, і лікування завжди повинно початися в лікарні з постійним моніторингом та оцінкою сироваткових рівнів натрію, щоб уникати швидкого збільшення сироваткового натрію (більше 8-10 ммоль/л/добу).

Ваптани не слід призначати при зміненому психічному стані хворих (тобто, енцефалопатіях), які не можуть вживати відповідну кількість рідини, через ризик зневоднення і гіпернатріємію. Ваптани метаболізуються в печінці при участі цитохрому СYP3A. Таким чином, препарати, що є інгібіторами СYP3A, такі як кетоконазол, грейпфрутовий сік та кларитроміцин можуть підвищувати дію ваптанів. З іншого боку, препарати, які є індукторами системи СYP3A, такі як рифампіцин, барбітурати і фенітоїн, можуть зменшувати ефективність ваптанів. Нещодавно у США для контролю важкої гіперволемічної гіпонатріємії (<125 ммоль/л), яка пов'язана з цирозом печінки, асцитом, серцевою недостатністю та СНС АДГ був схвалений толваптан. У Європі препарат ліцензований тільки для лікування з СНС АДГ. Кониваптан також схвалений в США для короткострокового (5-денного) внутрішньовенного лікування гіперволемічної гіпонатріємії. Лікування толваптаном починається з 15 мг/добу та титрується поступово до 30 або 60 мг/день відповідно до змін концентрації натрію у сироватці.

У рандомізованих дослідженнях було повідомлено про незначне збільшення частоти шлунково-кишкових кровотеч у пацієнтів, які отримують толваптан в порівнянні з пацієнтами, які отримували плацебо. Немає відмінності в частоті інших побічних ефектів. Проте, слід зазначити, що толваптан призначався протягом 1 місяця і є лише обмежені дані щодо довгострокової безпеки застосування цього препарату. Необхідні довгострокові, плацебо-контрольовані дослідження пацієнтів з цирозом печінки, яким призначатиметься толваптан [104].

Рекомендації

- Важливо диференціювати гіповолемічну гіпонатріємію від гіперволемічної. Гіповолемічна гіпонатріємія характеризується низьким

вмістом натрію в сироватці крові за відсутності асцитів і набряків, і, як правило, відбувається після тривалого негативного балансу натрію з вираженою втратою позаклітинної рідини. Лікуванням є призначення сольового розчину з натрієм та лікування причини її розвитку (рівень A1).

- Обмеження рідини до 1000 мл/добу ефективно у збільшенні концентрації натрію в сироватці крові тільки у невеликій кількості пацієнтів з гіперволемічною гіпонатріємією, але може бути ефективним в запобіганні подальшого зниження рівня сироваткового натрію (рівень A1).
- Немає даних, які підтверджують використання або фізіологічного або гіпертонічного сольового розчину в лікуванні гіперволемічної гіпонатріємії (Рівень A1).
- Призначення альбуміну може бути ефективним, але дані досліджень дуже обмежені щодо широкого застосування на сучасному етапі (рівень B2).
- Лікування ваптанами може розглядатися у пацієнтів з тяжкою гіперволемічною гіпонатріємією (<125 ммоль/л).
- Толваптан ліцензований в деяких країнах для перорального лікування.
- Кониваптан має ліцензію в деяких країнах тільки для короткострокового внутрішньовенного введення. Лікування толваптаном має бути розпочато в стаціонарі з титруванням дози до досягнення повільного збільшення натрію сироватки крові.
- Слід уникати швидкого підвищення концентрації натрію в сироватці крові ($> 8-10$ ммоль / добу), щоб запобігти виникненню синдрому осмотичної демієлінізації.
- Слід уникати супутнього лікування препаратами, які є ефективними інгібіторами або індукторами CYP3A.
- Тривалість ефективного та безпечного лікування ваптанами до кінця невідома. Безпека даної групи препаратів була доведена тільки для короткочасного лікування (до 1 місяця) (рівень B1).

Гепаторенальний синдром

В даний час під терміном ГРС розуміють прогресуючу функціональну ниркову недостатність внаслідок різких дисциркуляторних порушень (вазоконстрикція) судин нирок в кірковому шарі у хворих, які мають виражену печінкову недостатність в результаті гострого або хронічного захворювання печінки з синдромом портальної гіпертензії, при відсутності того чи іншого етіологічного фактору ураження нирок [56].

Запідозрити наявність ГРС у пацієнтів з хронічним гепатитом (ХГ) і цирозом печінки (ЦП) з ознаками портальної гіпертензії дозволяє динаміка діурезу, яка не перевищує 1,0 л на добу і має тенденцію до зниження. Поряд з цим може відзначатися виражена жовтяниця, відсутність апетиту, сильна слабкість, нудота, блювання, спрага. У 75% хворих з ГРС спостерігається загальмованість, яка розвивається при печінковій енцефалопатії [192]. Діагностичні критерії ГРС представлені в таблиці.

Табл. Діагностичні критерії ГРС (Clinical practice Guidelines, 2010) [2]:

• цироз печінки з асцитом; • рівень сироваткового креатиніну >133 мкмоль/л (1,5 мг/дл); • відсутність шоку; • відсутність нормалізації вмісту сироваткового креатиніну (<133 мкмоль/л) через як мінімум 2 дні після відміни діуретиків і поповнення обсягу циркулюючої крові альбуміном крові в дозі 1 г/кг, максимально – 100 г на добу; • відсутність динамічного або недавнього використання нефротоксичних лікарських засобів; • відсутність паренхіматозних захворювань нирок з протеїнурією понад 500 мг на добу, мікрогематурією до 50 еритроцитів у полі зору та/або зміною з боку нирок при сонографічному дослідженні.

Розрізняють два типи ГРС (таблиця).

Таблиця. Класифікація ГРС:

Тип	Клініко-діагностичні критерії
I	• Тяжкий перебіг • Зниження кліренсу як мінімум на 50% (<20 мл / хв) протягом як мінімум 2 тижнів або як мінімум 2-кратне підвищення креатиніну плазми > 221 мкмоль / л
II	• Менш тяжкий перебіг • Характерним є наявність асциту, резистентного до діуретиків

Виділяють два відмінних один від одного типу ГРС 1-го і 2-го типу.

У клінічній практиці найбільш часто зустрічається ГРС 2-го типу (повільно прогресуюча форма), який характеризується повільно прогресуючою нирковою недостатністю, розвитком рефрактерного асциту, поступовим наростанням рівня креатиніну крові, який становить у середньому 176 мкмоль/л [4].

При 1-му типі ГРС (швидкопрогресуюча форма) спостерігається швидке погіршення ниркової функції фактично у всіх пацієнтів у важкому стані. Для нього характерно швидке підвищення (часовий проміжок – не більше 14 днів) рівня креатиніну до 221 мкмоль/л, при цьому креатинінемія часто перевищує 356 мкмоль/л на тлі зниження швидкості клуб очкової фільтрації (ШКФ) <20 мл/хв [5].

Вживаність при ГРС-1 нижче і складає всього 20% протягом двох тижнів. Передбачається, що розподіл ГРС на два типу відображає стадії одного процесу. Причини розвитку ГРС досить численні. Розвиток даного ускладнення частіше носить ятрогенний характер і виникає внаслідок:

- агресивної діуретичної терапії з використанням великих доз діуретиків;
- застосування високих доз лактулози;
- частого парацентезу;

- прийому нефротоксичних препаратів (антибіотики з групи аміноглікозидів);
- прийому нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), що призводить до пригнічення синтезу простагландинів, зниження плазматичного ниркового кровотоку та розвитку ниркової недостатності, яка зникає після відміни препарату [6].

До зменшення об'єму циркулюючої крові і розвитку артеріальної гіпотонії з подальшим зниженням перфузійного тиску у нефроні можуть призводити гастроінтестинальні кровотечі (навіть мінімальні); спонтанний бактеріальний перитоніт (у 30% випадків ГРС); втрата рідини при діарейному синдромі, блюванні; алкогольному екссесі (у 10% випадків ГРС) [4, 6].

Факторами, що призводять до розвитку ГРС, є:

- активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) – підвищення концентрації реніну плазми $>3,5$ нг/мл; симпатичної нервової системи (СНС) – високі показники концентрації плазматичного адреналіну;
- відсутність збільшення печінки;
- зниження осмолярності крові та підвищення осмолярності сечі;
- рівень сироваткового білірубину >68 мкмоль/л;
- рівень сироваткового креатиніну >88 мкмоль/л;
- низький нутриціологічний статус пацієнта;
- помірно підвищений індекс опірності ниркових судин;
- попередні епізоди асцити;
- зредуквана екскреція води після значного водного навантаження (в середньому 1,5 л);
- зниження середнього показника артеріального тиску (АТ);
- гіпонатріємія <133 ммоль/л – показники сироваткового натрію <126 ммоль/л є чітким, незалежним предиктором летальності при ГРС [7, 8].

Спостереження за пацієнтами з гіпонатріємією < 126 ммоль/л протягом року показали зростання летальності до 81,1% проти 38,4% при гіпонатріємії < 133 ммоль/л [7].

Рекомендації

- Важливо, якомога раніше встановити діагноз ГРС або виявити інші відомі причини ниркової недостатності при ЦП. До встановлення діагнозу ГРС повинні бути виключені причини ниркової недостатності при ЦП, що включають: гіповолемію, шок, паренхіматозні захворювання нирок та супутнє використання нефротоксичних препаратів. Відсутність паренхіматозних захворювань нирок слід виключити за умови відсутності протеїнурії та мікрогематурії та змін нирок при сонографічному дослідженні. Ниркова біопсія важлива для цих пацієнтів у плануванні подальшого лікування, включаючи потенційну необхідність в комбінованій трансплантації печінки та нирки (рівень B1).
- Діагноз ГРС повинен бути встановлений при значному збільшенні сироваткового креатиніну та при виключенні інших відомих причини ниркової недостатності. Лікування ГРС починається лише при рівні сироваткового

креатиніну >133 мкмоль/л (1,5 мг/дл). Необхідні повторні вимірювання сироваткового креатиніну у хворих з ЦП, особливо у госпіталізованих пацієнтів, що допомагає ранньому виявленні ГРС (рівень B1).

- ГРС поділяється на два типи: 1-й тип ГРС, що відрізняється швидким і прогресуючим порушенням функції нирок (підвищення креатиніну в сироватці крові до рівня вище, ніж 2,5 мг/дл менше, ніж за 2 тижні), і 2-й тип ГРС -менш прогресуюче погіршення функції нирок (рівень A1).

Патофізіологія ГРС.

В основі формування і прогресування ГРС лежать 4 провідних механізми:

1. Розвиток периферичної вазодилатації.

Ґрунтується на експериментально підтверджених даних про роль вазоконстрикції ниркових судин в розвитку ГРС. Давно встановлено, що системна вазодилатація при цирозі печінки викликана ендотоксинами і цитокінами, і є основною патогенетичною ланкою в розвитку ГРС. Активація компенсаторних механізмів, спрямованих на підтримання рівня АТ і ниркового кровотоку, необхідна для повноцінного функціонування ниркового нефрона. У нормі ендотоксини знешкоджуються у купферовських клітинах печінки, при захворюваннях печінки з розвиненими портосистемними анастомозами через шунти вони потрапляють і в системну циркуляцію, де приймають участь у розвитку гепаторенального синдрому [165,195,196].

2. Активація симпатичної нервової системи (СНС) і ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС).

Основний внесок у розвиток ГРС належить оксиду азоту (NO), глюкагону, гістаміну, вазоінтестинальному пептиду (ВІП), фактору некрозу пухлини- α (ФНП- α), ендоканабіноїдам, адреномедуліну, простагліну. Викликане ними зниження ефективного плазматичного обсягу шляхом стимуляції СНС (з активацією РААС, збільшенням концентрації ендотеліну-1) призводить до спазму еферентних артеріол, затримці рідини та збереження клубочкової фільтрації з компенсаторним збільшенням об'єму циркулюючої крові і вторинного підвищення активності ангіотензину-II (АТ II). Останній через ефекти альдостерону зі збільшення всмоктування води в ниркових каналцях і натрію призводить до збільшення об'єму циркулюючої крові (ОЦК) [121]. Ще одним ефектом АТ-II є безпосередній вплив на баланс простагландинової системи в нирковій тканині із збільшенням простагландину I₂ (ПГІ₂) і контракції мезангіальної тканини нефрона, з обмеженням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) [121]. Затримка рідини сприяє розвитку гіпонатріємії розведення, яка активує викид гормонів натрійуретичної системи (ANP, BNP, CNP) з подальшим підвищенням синтезу вазопресину і подальшою затримкою рідини в організмі. Гіпонатріємія також обумовлена значним зниженням кровопостачання, особливостями коркової частини нирок внаслідок звуження ниркових судин, причому кровопостачання мозкової частини залишається постійним. З цієї причини значно знижується гломерулярна фільтрація, в той час як тубулярна зворотна резорбція натрію залишається

нормальною або навіть підвищується [127]. Підвищується синтез вазоактивних медіаторів.

3. Внесок ендотоксемії у розвиток ГРС обумовлений ліпополісахаридними компонентами ендотоксинів грамнегативних мікробів, що викликають оборотне звуження ниркових судин за рахунок підвищення рівня лейкотрієнів C4 і D4, тромбоксану A2, що сприяють скороченню у нефроні кількості мезангіальних клітин. Внаслідок місцевої продукції великої кількості вазодилататорів у мезентеріальних судинах їх вазоконстрикція не настає, що призводить до подальшого викиду в кров вазоконстрикторів з розвитком порочного кола, коли дефіцит кровопостачання викликає ще більший викид вазоконстрикторів. В таких умовах вазоконстрикція стає незворотною, що посилює печінкову недостатність з подальшим розвитком специфічних ускладнень від яких найчастіше гинуть хворі [196].

4. Погіршення серцевого викиду внаслідок розвитку циротичної кардіоміопатії, що призводить до розвитку вазодилатації [200].

Фактори ризику і прогноз ГРС.

Розвиток бактеріальних інфекцій, а саме СБП, є найбільш важливим фактором ризику розвитку ГРС [121, 127, 197, 198]. ГРС розвивається приблизно у 30% пацієнтів, у яких розвивається СБП [121]. Лікування СБП з в/в введенням альбуміну разом з антибіотиками знижує ризик розвитку ГРС і підвищує виживаність [12]. Прогноз ГРС залишається на низькому рівні, із середньою медіаною виживаності для всіх пацієнтів з ГРС приблизно тільки 3 місяці [195,199]. Високий бал MELD та тип 1 ГРС пов'язані з дуже поганим прогнозом. Медіана виживаності пацієнтів з нелікованим ГРС тип 1 складає приблизно 1 місяць [200].

Ведення гепаторенального синдрому

Загальні заходи

Пацієнти з ГРС тип 1 повинні перебувати під ретельним наглядом, як правило, у відділенні інтенсивної терапії (Рівень A1).

1. Параметри, що підлягають моніторингу, включають:

- об'єм сечі на добу;
- баланс рідини;
- контроль артеріального тиску;
- контроль стандартних життєво важливих функцій;
- контроль центрального венозного тиску, що допомагає в управлінні балансом рідини і запобігає перевантаженню об'ємом.

2. Скринінг на сепсис

- кров, сеча, АР повинні бути взяті на бактеріальний посів
- пацієнти, які не мають ознак інфекції повинні вживати профілактичні антибіотики (рівень C1).

3. Використання бета-блокаторів. Немає переконливих даних про те, чи слід

зупинити або продовжити прийом бета-блокаторів у пацієнтів з типом 1 ГРС, які приймаються з метою профілактики варикозної кровотечі (рівень C1).

4. Парацентез. У пацієнтів, які мають напружений асцит, великі обсяги парацентеза в поєднанні з альбуміном полегшують стан пацієнта (рівень B1).

Специфічна терапія ГРС

Незвичайні механізми розвитку ГРС, високі показники летальності обумовлюють пошук підходів до терапії цього важкого ускладнення цирозу печінки. Згідно з рекомендаціями Європейського товариства з вивчення печінки 2010р, як тільки встановлено діагноз ГРС, необхідно невідкладно починати лікування для запобігання прогресування ниркової недостатності [210,211]. Основною метою терапії є відновлення кровотоку в кірковому шарі нирок і запобігання системної вазоконстрикції.

Специфічна терапія ГРС спрямована на відновлення кровообігу в нирках, поліпшення та нормалізацію клубочкової фільтрації і зниження рівня креатиніну, боротьбу з прогресуючою печінковою недостатністю, профілактику кровотеч і печінкової енцефалопатії.

У світовій клінічній практиці знайшли застосування в лікуванні ГРС наступні напрями: використання агоністів рецепторів вазопресина, вазоконстрикторів і сечогінних препаратів, гемодіаліз, TIPS і MARS-терапія. Метою застосування в лікуванні ГРС препаратів першої лінії судинозвужувальної дії є підвищення центрального венозного тиску до 10 мм рт.ст. і діурезу до 100 мл на годину, з титруванням доз до підйому середнього АТ на 10 мм рт.ст. з метою посилення ниркового кровотоку і як наслідок – клубочкової фільтрації [211].

Медикаментозна терапія

Доведеною здатністю покращувати нирковий кровотік, блокувати гіпердинамічний тип кровообігу, покращувати клубочкову фільтрацію і підвищувати екскрецію Na⁺ володіють: аналог вазопресину орніпресин, терліпресин, норепінефрін, мідодрин, соматостатин та його синтетичний аналог – октреотид.

Коментар робочої групи

Станом на 01.06.2017 лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою орніпресин в Україні не зареєстровано.

Найбільшу доказову базу, що підтверджує ефективність вазоконстрикторів у лікуванні ГРС, має агоніст V1-рецепторів вазопресину – терліпресин. Застосування цього препарату в якості монотерапії та в комбінації з іншими препаратами достовірно покращує короткострокову виживання 40-50% хворих ГРС [195, 210]. Позитивний ефект обумовлений переважним зв'язуванням терліпресина з V1-рецептором і його слабким впливом на V2-рецептор. Терліпресин викликає пригнічення активності ендогенних вазоконстрикторних факторів, що зумовлено поліпшенням перфузії нирок і підвищення ШКФ [211]. Введення терліпресина в дозі 0,5–2 мг на годину 4-6 годин протягом 15 днів

значно покращує ШК, екскрецію натрію і води при відсутності побічних явищ у 2/3 хворих. Побічні явища розвиваються в 5-10% випадків [213].

В даний час доведеною і добре зарекомендованою в клінічній практиці є комбінація альбуміна і терліпресина, що використовується в терапії ГРС. Альбумін володіє здатністю збільшувати внутрішньосудинний об'єм за рахунок підвищення надходження в судинне русло води, електролітів (натрій), має антагонізм по відношенню до цілого ряду токсинів вазодилататорів, а також пов'язує ліганди ендотоксинів у периферичній крові. Ці позитивні сторони альбуміну зумовили його застосування в якості стандартної терапії при ГРС [213].

Коментар робочої групи:

В Україні активно використовується призначення в/в введення альбуміну, тоді як використання агоністів V1-рецепторів вазопресину – терліпресину обмежене.

TIPS (черезяремне внутрішньопечінкове портосистемне шунтування). TIPS може поліпшити функцію нирок у деяких пацієнтів, хоча немає достатньої кількості даних, щоб рекомендувати використання TIPS для лікування пацієнтів з 1 типом ГРС;

Замісна ниркова терапія може бути корисною у пацієнтів, які не реагують на терапію судинозвужувальними препаратами. Є дуже обмежені дані про системи штучної підтримки печінки, і необхідні подальші дослідження, перш ніж його використання в клінічній практиці може бути рекомендовано (Рівень B1).

Замісна ниркова терапія.

Ефективним методом лікування гепаторенального синдрому є проведення хворому альбумінової діалізу на апараті «Штучна печінка» (MARS-терапія) з наступною трансплантацією печінки. Протипоказаннями для проведення лікування з використанням MARS є низькі показники САД <55 мм рт.ст. (на фоні використання вазопресорів); активна кровотеча; тяжка або коагулопатія тромбоцитопенія (гіперфібриноліз або дисеміноване внутрішньосудинне згортання може посилюватися екстракорпоральним кровообігом та ініціювати або підтримувати епізоди кровотечі). Смертність при використанні MARS-терапії та гемофільтрації знижується до 62% на 7-у добу і до 75% на 30-у [222,223].

Трансплантація печінки є найкращим лікуванням для обох типів ГРС

Рекомендації

- ГРС повинен бути купіруваний перед трансплантацією печінки, оскільки це може поліпшити результат виживання після пересадки печінки (Рівень A1).
- У пацієнтів з ГРС, які дали відповідь на терапію вазопресорами слід розглядати проведення тільки ТП.
- У пацієнтів з ГРС, які не відповідають на терапію вазопресорами, і потребують підтримки ниркової функції, як правило, рекомендована трансплантація печінки з трансплантацією нирок (Замісна ниркова терапія > 12

тижнів) (рівень B2).

Медикаментозна терапія 1 типу ГРС

Рекомендації

В якості терапії першої лінії для лікування ГРС 1-го типу, доцільним є медикаментозне лікування, яке включає терліпресин (1 мг в/в болюсно протягом 4-6 годин) у комбінації з розчином альбуміну. Метою даної терапії є достатнє покращення функціонального стану нирок, тобто зниження рівня сироваткового креатиніну ≤ 133 мкмоль/л (1,5 мг/дл), так звана повна відповідь. У разі, якщо протягом 3 днів рівень креатиніну сироватки крові знижується недостатньо – менш, ніж на 25%, дозу терліпресину слід поступово підвищувати до максимальних значень 2 мг кожні 4 години. У разі, якщо відповідь була лише частковою (рівень креатиніну сироватки крові не знижувався <133 мкмоль/л) або відповідь повністю відсутня (відсутність зниження рівня сироваткового креатиніну), лікування слід припинити протягом 14 днів (рівень доказовості A1).

Протипоказанням для проведення терапії терліпресином є будь-які прояви ішемічної хвороби серця. За пацієнтами, які отримують терліпресин, необхідно ретельно спостерігати щодо виникнення аритмій або ознак ішемії внутрішніх органів і кінцівок, а також контролювати кількість введеної рідини, уникаючи надмірного її надходження. При виникненні ознак ішемії терапію слід модифікувати або припинити. Рецидив ГРС 1-го типу після припинення введення терліпресину виникає відносно нечасто. Якщо ж рецидив даного стану виник, лікування терліпресином можна повторити, що у великій кількості випадків призводить до позитивного ефекту (рівень доказовості A1).

Альтернативні схеми лікування включають норепінефрін або мідодрид з октреотидом, обидві схеми передбачають також введення розчину альбуміну. Однак інформація щодо використання даних препаратів у пацієнтів з ГРС 1-го типу обмежена (рівень доказовості B1).

Медикаментозна терапія 1 типу ГРС

Рекомендації

- терліпресин 1 мг кожні 4-6 годин болюсно в поєднанні з альбуміном - перша лінія терапії;

Рекомендована наступна схема (покращує показники виживаності пацієнтів з ГРС): 1,5м г/кг в перший день, з подальшою корекцією дози до 1 г/кг на третій день з максимальним дозуванням 150мг на добу і 100 мг на добу (другий і третій день відповідно), з переходом на підтримуючу дозу 40 мг на добу [212]. Дотримання даної схеми у хворих з СБП дозволило знизити на 66% вірогідність розвитку ГРС, внутрішньо лікарняна летальність від ГРС на тлі СБП знизилася на 22%, тримісячна летальність – на 41% відповідно. Скасовувати інфузію альбуміну можна при досягненні його значень в сироватці крові 45 г/л і більше або при розвитку ознак набряку легенів, що

вимагає постійного контролю кардіореспіраторної функції [212]. Тривалість терапії альбуміном і терліпресином в середньому досягає 1-3 тижні, що пов'язано з повільною регресією ГРС [213].

- ефективність терапії проявляється у вигляді поліпшення функції нирок, зниження сироваткового креатиніну менше 133 мкмоль / л (1.5 мг/дл);
- у випадках, коли креатинін сироватки не зменшується принаймні на 25% після 3 днів терапії доза терліпресину повинна бути збільшена поступово до максимальної дози 2 мг кожні 4 години;
- у пацієнтів без зниження креатиніну сироватки лікування повинно бути припинено протягом 14 днів;
- рецидив 1 типу ГРС після припинення терапії терліпресину відзначається рідко. У цьому випадку лікування терліпресину повинно бути відновлено за схемою і є часто успішним (рівень A1).

У пацієнтів, які отримують терліпресин, слід ретельно контролювати:

- аритмії;
- появу вісцеральної або периферічної ішемії.

Препарат призначається відповідно до показань і протипоказань.

Побічні явища розвиваються в 5-10% випадків [211].

Альтернативна терапія (рівень B1):

- норадреналін або мідодрин в поєднанні з октреотидом
- поєднання з альбуміном.

Мідодрин – пероральний альфа-агоніст, що підвищує системний АТ і перфузійний тиск у нирках. Препарат повинен використовуватися перорально, починаючи зі стартової дози 2,5 мг з підвищенням до 75 мг кожні 8 годин до досягнення рівня АТ >95 мм рт.ст. [216].

Вважається, що застосування адреналіну (норадреналіну) має більш виражений позитивний ефект, проте значно частіше реєструються його побічні ефекти у вигляді життєнебезпечних аритмій [217].

Октреотид – аналог соматостатину тривалої дії, проявляє антагонізм відносно багатьох вазодилататорів, компенсує різницю між значною артеріальною вазодилатацією і внутрішньосудинним об'ємом. Однак, ряд авторів вважають монотерапію октреотидом неефективною.

Для лікування ГРС можуть бути використані сечогінні препарати в комбінації з альбуміном і епінефрином [218].

Є кілька рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень, які продемонстрували ефективність короткого, 4 тижневого курсу пентоксифіліну у хворих з тяжким алкогольним гепатитом в запобіганні розвитку ГРС. Є припущення, що призначення пентоксифіліну у хворих з ГРС на фоні алкогольного цирозу печінки призводить до збільшення виживаності на 40%, що, ймовірно, пов'язано з його антицитокіновими ефектами. Повідомляється також про зниження частоти ГРС на пізніх стадіях цирозу печінки при лікуванні норфлуксацином (рівень доказовості B2). Однак нечисленні спостереження вимагають продовження вивчення ефективності впливу пентоксифіліну на ГРС [219].

Медикаментозне ведення пацієнта з 2 типом ГРС:

Ефективною схемою лікування в 60-70% випадках ГРС 2-го типу, на думку експертів, є поєднане введення терліпресіна і альбуміну [213].

Рекомендації

- терліпресин плюс альбумін є ефективним в 60-70% випадків;
- недостатня кількість даних про вплив цього лікування на клінічні наслідки (рівень B1).

Прогноз. При розвитку ГРС прогноз несприятливий. Смертність при даному ускладненні досягає 80-100%, причому основною причиною смерті є не ниркова недостатність, а печінкова кома і профузні кровотечі. Без специфічної терапії у 80% хворих середній період виживаності при ГРС 1-го типу - - за 2 тижні, при ГРС 2-го типу становить у середньому 3-6 місяців. Тому раннє призначення превентивних заходів з метою попередження розвитку ГРС повинно здійснюватися вже на стадії формування набряково-асцитичного синдрому.

Профілактика гепаторенального синдрому.

Рекомендації

- Пацієнтам з СБП показана терапія в поєднанні з внутрішньовенною інфузією альбуміну, оскільки це знижує ризик розвитку ГРС і покращує виживаність (рівень A1);
- Є дані, які свідчать, що лікування пентоксифіліном знижує частоту ГРС у пацієнтів з важким алкогольним гепатитом і цирозом печінки. Лікування норфлуксацином знижує частоту ГРС у пацієнтів з цирозом печінки (рівень B2).

Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: 2014 Practice Guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases

Печінкова енцефалопатія (ПЕ)

ПЕ - це порушення функціонування мозку, що викликається печінковою недостатністю і / або портосистемним шунтуванням, яке проявляється широким спектром неврологічних або психіатричних порушень від субклінічних змін до коми. Це визначення відповідно до попередніх версій рекомендацій [10, 11] базується на концепції про те, що енцефалопатія є «дифузним порушенням функціонування мозку» [5], і що прикметник «печінкова» відображає причинний зв'язок з недостатністю печінки і/або порто-кавальним шунтуванням.

Клінічна картина

Як уже згадувалося, ПЕ має широкий спектр неспецифічних неврологічних і психіатричних проявів [10]. При мінімальній ПЕ [43, 44] змінюються тільки результати психометричних тестів, які оцінюють увагу, робочу пам'ять, психомоторну швидкість і просторовий зір, а також електрофізіологічні та інші функціональні тести мозку [45, 46]. При прогресуванні захворювання особистість пацієнта змінюється, родичі повідомляють про апатію, дратівливість і нестриманість [47] на додаток до очевидних змін свідомості і моторної функції. Є порушення режиму сну – неспання, пацієнти довго сплять вдень [48], однак повна перебудова відповідного режиму спостерігається нечасто [49, 50]. Пацієнти можуть погано орієнтуватися в часі і просторі, неадекватно поводитися і перебувати в явно спутанном стані, що характеризується порушенням або сонливістю, сопором і надалі комою [51]. Згідно з останніми визначеннями Міжнародна організація з вивчення печінкової енцефалопатії та азотного обміну (МОВПЕАО) вважає появу дезорієнтації або астеріксиса початком ПЕ [65].

У пацієнтів з ПЕ, які не досягли коми, спостерігаються порушення моторної системи, такі як гіпертонус, гіперрефлексія і позитивний рефлекс Бабинського. Глибокі сухожильні рефлекси можуть зменшуватися і навіть зникати при комі [52], хоча пірамідні симптоми залишаються. Рідко може спостерігатися скороминуща локальна неврологічна симптоматика [53].

Конвульсії при ПЕ бувають дуже рідко [54 - 56].

Екстрапірамідні прояви, такі як гипомимія, напруженість м'язів, брадикінезія, гіпокінезія, монотонність і уповільнення мовлення, тремтіння як при хворобі Паркінсона і дискінезія зі зменшеною кількістю свідомих рухів є типовими проявами. Несвідомі рухи, такі, як тик або хорея, спостерігаються рідко [52, 57]. Астеріксис або «флеппінг-тремор» часто виникають при легкій стадії і ПЕ середньої тяжкості, передують сопору або комі та є практично не тремором, а

негативним міоклонічним спазмом, який призводить до втрати тону. Його легко виявити діями, які вимагають стандартного тону, такими як витягування руки і розгинання кисті або стиснення пальців експерта. Астеріксис може спостерігатися і в інших областях, таких, як нижні кінцівки, ступні, мова і повіки. Він не є характерною ознакою ПЕ, оскільки спостерігається при інших нозологіях [57], наприклад, при уремії.

Ментальні (когнітивні або поведінкові) і моторні ознаки ПЕ можуть не проявлятися або не прогресувати, що створює труднощі при визначенні ступеня тяжкості ПЕ. Печінкова мієлопатія [58] є особливістю ПЕ і пов'язана з довгостроковим портокавальним шунтом. Вона характеризується важкими моторними порушеннями, що перевищують когнітивні порушення. Виявлені випадки паралічу з прогресуючим спазмом нижніх кінцівок з гиперрефлексией і відносно нескладними постійними або повторними поведінковими змінами не піддаються стандартному лікуванню, включаючи зниження рівня аміаку в крові, проте можуть зникнути після трансплантації печінки [59].

Постійна ПЕ характеризується екстрапірамідними і / або пірамідними симптомами, які частково збігаються з печінковою мієлопатією, після якої посмертний розтин виявляє атрофію мозку [60]. Це стан раніше називався придбаною гепатоцеребральною дистрофією, проте в даний час термін вважають застарілим. Паркінсонізм, який асоціюється з цирозом, нечутливий до зниження рівня аміаку в крові і є типовим для 4% пацієнтів з патологією печінки [61].

Припускають, що всі форми ПЕ і їх прояви мають потенційно оборотний характер, і на цьому припущенні заснована стратегія її лікування. Однак результати дослідження пацієнтів з трансплантованою печінкою і пацієнтів після повторних епізодів ПЕ змушують сумніватися в повністю оборотному характері стану. Деякі ментальні порушення, крім характерних для інших трансплантацій, можуть зберігатися і виявлятися після трансплантації [135]. Розвиток явної ПЕ призводить до постійних проблем з робочою пам'яттю і вивченням предметів [14].

Класифікація

Печінкову енцефалопатію класифікують з урахуванням 4 факторів [10].

1. В залежності від основного захворювання виділяють:

Тип А, який виникає в результаті гострої печінкової недостатності;

Тип В, який виникає в результаті ПСШ;

Тип С, який виникає в результаті цирозу печінки.

Клінічні ознаки типів В і С схожі, а тип А має певні особливості і може асоціюватися з підвищеним внутрішньочерепним тиском і ризиком виникнення вклиненого головного мозку. Лікування ПЕ типу А описано в останніх рекомендаціях з гострої печінкової недостатності [62, 63] і не наводиться в цих рекомендаціях.

2. В залежності від тяжкості проявів.

В даний час для визначення ступеня тяжкості ПЕ використовується критерії

WestHaven, представлені в табл. 1. В даний час існують оперативні класифікацію цієї, згідно з якими класифікуються функціональним ушкодженням головного мозку, їх використання дозволить збільшити достовірність даних.

Таблиця 1. Критерії West-Haven і клінічний опис				
Критерії West-Haven, в тому числі мінімальної печінкової енцефалопатії	Класифікація МОПЕАО	Опис	Запропоновані критерії	Коментарі
Печінкової енцефалопатії немає		Відсутність енцефалопатії, відсутність історії хвороби	За результатами тестування пацієнт здоровий.	
Мінімальна	Прихована	Зміни психометричних або нейрофізіологічних тестів, які оцінюють психомоторну швидкість / виконавчі функції або нейрофізіологічні зміни без клінічних проявів когнітивних змін	Патологічні результати психометричних або нейропсихологічних тестів без клінічних проявів	відсутність універсальних критеріїв для діагнозу. необхідні місцеві стандарти і проведення експертизи
Клас I		Немає впевненості Ейфорія або тривога Зниження концентрації уваги Помилки в простих арифметичних операціях Порушення режиму сну	Незважаючи на орієнтацію в просторі і часі (Див. Визначення нижче), у пацієнта спостерігаються поведінкові відхилення від стандартів клінічного обстеження	Клінічні симптоми зазвичай не регресують
Клас II	явна	Летаргія або апатія Дезорієнтація в часі Очевидна зміна особистості Неналежне поведіння Порушення координації	пацієнт дезорієнтований в часі (як мінімум 3 з наведених нижче показників неправильні: число місяця, день тижня, місяць, сезон року) з	Клінічні симптоми змінюються, однак регрес симптомів частковий

		астеріксис	іншими симптомами ПЕ або без них	
Клас III		Сонливість до полусопора Відповідь на подразники Збентеження Сильна дезорієнтація Дивна поведінка	Пацієнт дезорієнтований в просторі (як мінімум 3 з наведених нижче показників неправильні: країна, регіон, місто і адреса) з іншими симптомами або без них	Клінічні симптоми регресують частково
Клас IV		Кома	Не відповідає навіть на больові подразники	Коматозний стан

3. В залежності від тривалості ПЕ виділяють:

Епізодичну ПЕ;

Повторну ПЕ (повторення епізодів ПЕ з інтервалом 6 міс або менше);

Постійну ПЕ (постійні поведінкові зміни, які чергуються з поверненням проявів явної ПЕ).

4. В залежності від наявності провокуючих факторів ПЕ поділяють на:

Неспровоковану;

Спровоковану. В даному випадку провокуючий фактор повинен бути вказаний.

Провокуючі фактори необхідно виявляти для всіх епізодів ПЕ типу С і усувати в разі їх виявлення (табл. 2).

П'ята класифікація, яка була недавно запропонована, не враховує наявність або відсутність гострої або хронічної печінкової недостатності [64].

Таблиця 2. Провокуючі фактори явної печінкової енцефалопатії на основі збільшення частоти випадків

Епізодичні	Повторні
Інфекції	Електролітні порушення
Шлунково-кишкові кровотечі	Інфекції
Перевищення дози діуретиків	Не визначені
Електролітні порушення	Закреп
Закреп	Перевищення дози діуретиків
Не визначені	Шлунково-кишкові кровотечі

Диференціальний діагноз

Діагностика ПЕ передбачає виявлення її симптомів у пацієнтів з недостатністю печінки і / або ПСШ при відсутності альтернативних причин порушення функціонування мозку. Аналіз провокуючих чинників (інфекції, кровотечі і запор тощо.) Підтверджує діагноз ПЕ. При диференціальному діагнозі слід враховувати порушення, які змінюють рівень свідомості (табл. 3).

Таблиця 3. Диференціальний діагноз печінкової енцефалопатії Явна печінкова енцефалопатія або гостро розвинуте порушення свідомості	
Цукровий діабет	Гіпоглікемія, кетоацидоз, гіперосмолярність, лактацидоз
Алкоголь	Інтоксикація, скасування, енцефалопатія Верніке
Наркотичні речовини	Бензодіазепіни, нейролептики, опіоїди
Нейроінфекції	
Порушення електролітного обміну	Гіпонатриємія, гіперкальціємія
Неконвульсивна епілепсія	
Психічні розлади	
Внутрішньочерепна кровотеча та інсульт	
Важкий перебіг захворювання	Органна недостатність і запалення
інші прояви	
Деменція	Первинна і вторинна
Ураження головного мозку	Травма, новоутворення, гідроцефалія при нормальному тиску
Синдром апное уві сні	

При формулюванні діагнозу пацієнт з ПЕ повинен бути охарактеризований одним з компонентів кожної з чотирьох колонок, зазначених в табл. 4.

Таблиця 4. Печінкова енцефалопатія, опис і клінічний приклад				
Тип	Клас		Тривалість	Спонтанна або спровокована
А	Мінімальна	Прихована	Епізодична	Спонтанна

	1			
B	2		Повторна	
	3	Явна		Спровокована
C	4		Тривала	

Приклад рекомендованого опису: «У пацієнта ПЕ, тип С, клас ІІІ, повторна, спровокована (інфекцією сечовивідних шляхів)». Опис можна доповнювати оцінкою за оперативними класифікаціями (наприклад, шкалою коми Глазго) або психометричними характеристиками.

Рекомендації

1. Печінкову енцефалопатію класифікують відповідно до типу основного захворювання, інтенсивністю проявів, тривалістю і наявністю провокуючих чинників (клас ІІІ, А, 1).
2. Слід провести діагностику з урахуванням інших порушень, які можуть змінити функцію мозку і ПЕ (клас ІІ-2, А, 1). Кожен випадок і епізод ПЕ повинен бути описаний і класифікований з урахуванням 4 згаданих чинників. Рекомендації підсумовані в табл. 4.

Клінічна оцінка

Стратегії тестування варіюють від клінічних тестів до складних психометричних і нейрофізіологічних методів, проте ніякі тести не підходять для всього спектру проявів [11, 65, 66].

Діагноз і тестування явної печінкової енцефалопатії.

Діагностика явної ПЕ базується на клінічному обстеженні і клінічному рішенні. Клінічні тести використовують для аналізу тяжкості захворювання. Золотим стандартом є критерії West-Haven (табл. 7, включаючи клінічний опис). Однак вони є суб'єктивними інструментами з обмеженою надійністю, особливо для ПЕ класу 1, оскільки при клінічному обстеженні легко пропустити легку гіпокінезію, психомоторне уповільнення і відсутність уваги. Способи виявлення дезорієнтації і астеріксиса є точними і використовуються для діагностики ПЕ [67]. Орієнтаційні або комплексні тести застосовують для аналізу тяжкості ПЕ [68, 69]. У пацієнтів зі зміненою свідомістю використовують Шкалу коми Глазго (табл. 8). Когнітивну дисфункцію діагностують за допомогою клінічного дослідження, а також нейропсихологічних або нейрофізіологічних тестів. Явну ПЕ діагностують методом виключення у осіб з когнітивними відхиленнями, що виникли в результаті вживання лікарських препаратів, алкоголю, наркотичних засобів, гіпонатріємії і психічних захворювань (табл. 9). Такий підхід гарантує виключення інших етіологій за допомогою лабораторного або інструментального обстеження пацієнтів зі зміненим когнітивним статусом.

Тестування мінімальної та прихованої печінкової енцефалопатії

Під мінімальною ПЕ (МПЕ) і прихованою ПЕ (ППЕ) мають на увазі наявність клінічних ознак дисфункції мозку у пацієнтів з хронічним захворюванням печінки, які не страждають дезорієнтацією або астеріксисом. Термін «мінімальна» означає відсутність клінічних ознак (когнітивних або інших), термін «прихована» - мінімальну ПЕ класу 1. Стратегії тестування поділяють на психометричні та нейрофізіологічні [70, 71]. Оскільки відповідний стан впливає на кілька компонентів когнітивної діяльності, МОВПЕАО пропонує використовувати як мінімум два тести в залежності від діючих стандартів і доступності, один з яких використовується часто і може служити еталоном для порівняння.

Тестування МПЕ і ППЕ важливо для прогнозування розвитку явної ПЕ. Більше половини пацієнтів з хронічним захворюванням печінки страждають МПЕ і ППЕ [72], тому необхідно перевіряти всіх пацієнтів, які перебувають у групі ризику. Однак ця стратегія може бути коштовною [73], скринінговий метод не дає чітких результатів, і лікування не призначається. Оперативний підхід передбачає тестування пацієнтів з низьким рівнем життя або тих, у яких про наявність симптомів повідомляють родичі [74]. Позитивні результати тестів на МПЕ і ППЕ перед завершенням лікування ПЕ дозволяє виявити пацієнтів з ризиком повторного епізоду ПЕ [33, 75]. Ніякі тести не являються специфічними для відповідного стану, тому важливо тестувати пацієнтів, які не мають поєднаних факторів ризику, таких, як нейропсихіатричні розлади, прийом психоактивних ліків або вживання алкоголю.

Тестування має проводити досвідчений фахівець, який дотримується відповідних інструкцій. У разі негативних результатів тестів слід повторити тестування через 6 міс [66]. Діагностування МПЕ і ППЕ не означає, що пацієнту небезпечно керувати автомобілем [78]. Медичні установи не можуть оцінити здатність керувати автомобілем і не є юридичними представниками, тому повинні діяти в інтересах пацієнта і суспільства з дотриманням місцевого законодавства [78].

Тести МПЕ і ППЕ: [65, 66, 71].

1. Тест на портосистемну енцефалопатію складається з п'яти письмових субтестів для оцінки швидкості когнітивної та психомоторної діяльності і візуально-моторної координації. Субтести легкі у використанні і дають надійні результати [76]. Цей тест часто називають «психометричним тестом ПЕ». Результат тесту - сума балів за всіма субтестами. Для неписьменних пацієнтів замість субтеста для встановлення зв'язку між цифрами використовують субтест для встановлення зв'язку між фігурами [79].

Коментар робочої групи:

На момент розробки даної адаптованої клінічної настанови в Україні психометричний тест ПЕ є одним з найбільш розповсюджених тестів визначення порушення когнітивної, психомоторної діяльності і візуально-

моторної координації, що не потребує значний витрат та легко застосований в клінічній практиці.

2. Тест на критичну частоту мерехтіння є психофізіологічним інструментом для визначення частоти, при якій світло з частотою менше 60 Гц мерехтить для спостерігача. Дослідження довели, що частота зменшується при погіршенні стану і збільшується при одужанні після лікування. Тест на критичну частоту мерехтіння проводиться в кілька підходів, вимагає неушкодженого бінокулярного зору, відсутність пратанопії (сліпота в червоній частині спектра) і дейтеранопії (сліпоти в зеленій частині спектра) і спеціального устаткування [80, 81].

3. Тест на час безперервної реакції передбачає повторну реєстрацію моторної реакції (натискання кнопки) у відповідь на стимули (через навушники). Важливим результатом є індекс часу безперервної реакції, який показує стабільність часу реакції. Результати тесту дозволяють виявити порушення функціонування мозку і не залежать від віку, статі пацієнта, вимагають простого обладнання [82].

4. Тест інгібіторного контролю - комп'ютерний тест на сповільненість реакції і робочу пам'ять [83], який можна безкоштовно взяти на сайті www.hesme.tv.

5. Stroop тест оцінює психомоторну швидкість і когнітивну гнучкість за допомогою перевірки часу реакції на кольорове поле і кольорову назву. Нещодавно було розроблено програмне забезпечення для мобільних телефонів (для смартфона або настільного комп'ютера) для ідентифікації когнітивної дисфункції при цирозі [84].

6. Тест SCAN є комп'ютеризованим тестом, що дозволяє виміряти швидкість і точність виконання складного завдання на розпізнавання цифр. Цей тест має прогностичну цінність.

7. Електроенцефалографія дозволяє виявити зміни в кортикальній розумовій діяльності без співпраці з пацієнтом і ризику ефекту накопиченого досвіду [70]. Однак цей метод є неспецифічним і може відображати супутні метаболічні порушення, такі, як гіпонатріємія або вплив ліків. Можливо, надійність аналізу ЕЕГ може бути збільшена за допомогою кількісного аналізу, який включає фонову частоту з домінантною або аналізом спектрального діапазону [60].

Хоча згадані тести використовують для діагностики МПЕ і ППЕ, кореляцію між ними зазвичай не встановлюють, оскільки ПЕ є багатогранною дисфункцією [86]. Ефект набутого досвіду часто спостерігається при проведенні психометричних тестів і остаточно не встановлено, чи впливає лікування ПЕ на виконання тестів. Таким чином, інтерпретація цих тестів і використання їх результатів для подальшого лікування потребують розуміння анамнезу захворювання, проведеної терапії і впливу захворювання на щоденну діяльність пацієнта в разі виявлення ознак ПЕ.

Лабораторні тести

Тільки високий рівень аміаку в крові не має діагностичної або прогностичної цінності для пацієнтів з хронічним захворюванням печінки. Однак, в разі якщо

вміст аміаку у пацієнта з ЯПЕ знаходиться в межах нормальних значень, діагноз ПЕ викликає сумніви. У разі прийому ліків, які знижують рівень аміаку, повторне вимірювання рівня аміаку допоможе оцінити ефективність терапії. Можуть виникнути деякі складнощі при вимірюванні концентрації аміаку в крові, які слід враховувати. Аміак міститься у венозній і артеріальній крові або плазмі крові, тому слід застосовувати відповідні методи.

Сканування мозку

Комп'ютерна або магнітно-резонансна томографія та інші подібні методи діагностики не дають повної діагностичної інформації. Ризик внутрішньомозкового крововиливу в 5 разів вищий у пацієнтів з печінковою недостатністю [88]. Даний стан може перебігати приховано, тому сканування мозку слід включити в план діагностики ПЕ чи інших ускладнень.

Рекомендації

- Печінкова енцефалопатія вважається континіумом, який починається з порушення когнітивної функції зі збереженням свідомості і прогресує до коми (клас III, A, 1).
- Діагноз ПЕ встановлюють після виключення інших причин дисфункції мозку (клас II-2, A, 1).
- Печінкова енцефалопатія має різні ступені тяжкості, які вимагають проведення відповідної терапії (клас II-2, B, 1).
- Явну ПЕ діагностують на основі клінічних критеріїв. Вона може бути класифікована на основі критеріїв West-Haven і Шкали коми Глазго (клас II-2, B, 1).
- Діагностика та класифікація МПЕ і ППЕ можуть бути проведені за допомогою нейрофізіологічних і психометричних тестів досвідченими фахівцями (клас II-2, B, 1).
- Тестування на МПЕ і ППЕ виконують у пацієнтів, які отримують переваги від тестування (пацієнти з низьким рівнем життя, що потребують працевлаштування тощо) (Клас III, B, 2).
- Високий рівень аміаку в крові не має діагностичної або прогностичної цінності для пацієнтів з хронічним захворюванням печінки. У разі нормального рівня аміаку крові слід переглянути діагноз (клас II-3, A, 1).

Коментар робочої групи:

В теперішній час в Україні проведення нейрофізіологічних та психометричних тестів ускладнено завдяки недостатній кількості досвічених фахівців та матеріально-технічної бази.

Діагностичний парацентез з відповідним аналізом асцитичної рідини має важливе значення для всіх пацієнтів, яким проводиться обстеження з приводу асцити, до початку будь-якої терапії, щоб виключити інші причини даного

стану, не пов'язані з цирозом, і виключити спонтанний бактеріальний перитоніт (СБП) при цирозі печінки. У разі, якщо діагноз цирозу печінки не є клінічно очевидним, асцит, обумовлений портальною гіпертензією, можна легко відрізнити від асциту внаслідок інших причин за допомогою сироватково-асцитичного градієнту альбуміну (САГА). Якщо САГА дорівнює або перевищує 1,1 г / дл (або 11 г / л), формування асциту обумовлено портальною гіпертензією з приблизною точністю до 97% [8,9]. Щоб оцінити ризик СБП слід оцінити загальну концентрацію білка в асцитичній рідині, оскільки пацієнти з концентрацією білка нижче 15 г / л, мають підвищений ризик розвитку СБП, таблиця №13 [10].

З метою виключення вже наявного СБП слід проаналізувати кількість нейтрофілів [10]. У всіх пацієнтів бактеріологічний посів зразків асцитичної рідини (10 мл) у флакони з поживним середовищем (кров'ю) слід проводити біля ліжка хворого. Проведення інших досліджень, таких, як визначення активності амілази, цитологічне дослідження, ПЛР та бактеріологічного дослідження для виявлення мікобактерій слід здійснювати лише тоді, коли діагноз незрозумілий або при наявності клінічних підозр на захворювання підшлункової залози, злоякісні новоутворення або туберкульоз [8-11]

Рекомендації

- Діагностичний парацентез повинен бути проведений всім пацієнтам з вперше виявленим асцитом 2 і 3 ступеня до моменту призначення лікування для виключення інших причин, що викликали його, і виявлення СБП, а також всім пацієнтам, госпіталізованим в зв'язку з прогресуванням асциту і / або інших ускладненнями цирозу печінки (рівень А1).
- Щоб виключити наявність бактеріального перитоніту слід провести оцінку кількості нейтрофілів і бактеріологічне дослідження асцитичної рідини (шляхом посіву в живильне середовище (кров) біля ліжка хворого) (рівень А1).
- Важливо проводити вимірювання концентрації загального білка в асцитичної рідини, оскільки у пацієнтів з концентрацією білка в асцитичної рідини менше 15 г / л, спостерігається підвищений ризик розвитку СБП (рівень А1), і дана категорія пацієнтів може отримати вигоду від проведення антибіотико-профілактики (рівень А1).
- Вимірювання градієнта сироватково-асцитичного альбуміну може бути корисно тоді, коли діагноз цирозу печінки не є клінічно очевидним, або у хворих з асцитом, у яких передбачається причина даного стану, не пов'язана з цирозом (рівень А2).

Лікування

В даний час тільки явна ПЕ піддається стандартному лікуванню [10]. МПЕ і ППЕ не виявляються за допомогою стандартних клінічних обстежень, а тільки за допомогою тестів, згаданих вище. Незважаючи на низький ризик життя пацієнта, МПЕ і ППЕ впливають на щоденну діяльність пацієнта. Можуть виникнути певні обставини, при яких пацієнт потребує лікування (наприклад,

порушення навичок керування автомобілем, робочих навичок, якості життя або скарги на когнітивні порушення). Рекомендації з лікування включають також трансплантацію печінки.

Лікування епізодичної явної ПЕ типу С включають:

- Випадки явної ПЕ (спонтанної або спровокованої) повинні активно лікуватися (клас II-2, A, 1).
- Слід провести вторинну профілактику після явної ПЕ (клас I, A, 1).
- Первинна профілактика для запобігання нападу явної ПЕ не потрібна, за винятком пацієнтів з цирозом, який може ускладнитися розвитком ПЕ (клас II-3, C, 2).
- Повторна явна ПЕ, поряд з недостатністю печінки, є показанням для трансплантації печінки (клас I).

Специфічний підхід до лікування явної ПЕ:

- Ініціювання догляду за пацієнтами зі зміненою свідомістю (клас II-2, A, 1).
- Пошук і лікування причин когнітивних порушень.
- Ідентифікація та усунення провокуючих чинників.
- Початок емпіричного лікування ПЕ.

Пацієнти з тяжкою ПЕ і ризиком розвитку або патологією верхніх дихальних шляхів потребують інтенсивного догляду та лікування в реанімаційному відділенні. Альтернативні причини енцефалопатії часто спостерігаються у пацієнтів з прогресуючим цирозом. При наявності інших причин енцефалопатії діагноз ПЕ слід переглянути. Контроль провокуючих чинників має важливе значення, оскільки 90% пацієнтів виліковуються лише при усуненні провокуючого фактора [89]. Особливу увагу слід приділити провокуючим чинникам та є наріжним каменем лікування ПЕ.

Лікування епізодів печінкової енцефалопатії

Ефективність більшості препаратів, які використовуються в лікуванні пацієнтів з ПЕ, не була підтверджена результатами контрольованих досліджень, тому лікарські засоби використовують тільки на основі досвіду і клінічних спостережень. До таких препаратів належать неабсорбуючі дисахариди (наприклад, лактулоза) і антибіотики (наприклад, рифаксимін). Також застосовують амінокислоти з розгалуженим ланцюгом, внутрішньовенне введення L-орнітин L-аспартату (LOLA) і пробіотики. Для пацієнтів з порушенням ковтання і високим аспіраційним ризиком в стаціонарних умовах можлива установка назогастрального зонда.

Неабсорбуючі дисахариди

Лактулозу, зазвичай, використовують як препарат першої лінії в лікуванні ПЕ. Відсутність ефекту від її прийому обумовлює необхідність пошуку невстановлених провокуючих чинників і аналогічних випадків порушення функціонування мозку. Незалежні дослідження не підтверджують того, що

пробіотики і кислотний характер лактулози надають додатковий позитивний ефект [75, 91]. Вартість ліків є ще одним вагомим аргументом на користь використання лактулози [92]. Деякі установи воліють використовувати лактітол замість лактулози [93, 94].

Використання лактулози може бути рекомендовано в популяції з високою непереносимістю лактози [95]. Лише одне дослідження показало ефективність застосування розчину для промивання шлунка з лактозою або лактулозою в порівнянні з водопровідною водою, проте його достовірність не суттєва з урахуванням невеликої вибірки [96]. Використання розчину з поліетиленгліколем вимагає додаткового дослідження [97]. Прийом лактулози призначають [98] після проведення перших трьох етапів терапії. Доза становить 25 мл сиропу кожні 1 - 2 год до досягнення двох м'яких випорожнень на добу. Надалі дозування коригують для досягнення 2 - 3 випорожнень на добу. Думка про те, що відсутність ефекту малих доз лактулози можна компенсувати великими дозами, є невірним. Передозування лактулози викликає такі ускладнення як задишка, дегідратація, гіпонатріємія, подразнення шкіри і може навіть спровокувати ПЕ [99].

Рифаксимін

Ефективність використання рифаксиміну для лікування ПЕ була оцінена в ряді досліджень [100], в яких його ефект порівнювали з таким для плацебо, антибіотиків, неабсорбуючих дисахаридів.

Були також проведені дослідження для визначення оптимального його дозування. Результати свідчать про те, що рифаксимін діяв аналогічно або ефективніше, ніж інші агенти, і мав добре переноситься. Тривала терапія рифаксиміну (протягом 3 - 6 міс) була вивчена в трьох дослідженнях (у двох порівняно з неабсорбуючими дисахаридами і в одному порівняно з неоміцином). Встановлено поліпшення функціонування мозку і зниження рівня аміаку в крові пацієнтів, які приймали рифаксимін. Міжнародне дослідження [101] дії рифаксиміну на пацієнтів з двома нападами явної ПЕ в анамнезі довело перевагу рифаксиміну над плацебо. Немає даних, які б підтверджували ефективність використання рифаксиміну в якості монотерапії.

Інші способи лікування

Для лікування ПЕ використовують багато препаратів, проте дані про їх ефективність недостатні, попередні або відсутні. Однак більшість з цих препаратів можна безпечно застосовувати, не дивлячись на недоведену ефективність.

Амінокислоти з розгалуженим ланцюгом

Оновлений метааналіз 8 контрольованих досліджень показав, що пероральний прийом розчинів амінокислот з розгалуженим ланцюгом полегшують маніфестацію явної або епізодичної МПЕ [102, 130]. Внутрішньовенне введення амінокислот з розгалуженим бічним ланцюгом не впливає на епізоди ПЕ [127].

Метаболічні фагоцити аміаку

Ці агенти в ході метаболізму діють як сурогати сечі і протягом багатьох років використовувалися для лікування вроджених порушень орнітінового циклу. Їх форми є перспективними цілями для дослідження. Проведено вивчення впливу орнітінового фенілацетата на перебіг ПЕ, однак необхідно проведення додаткових досліджень [103]. Дію гліцеролу фенілбутірату вивчали в недавньому рандомізованому контрольованому дослідженні у пацієнтів, які перенесли два або більше епізоду ПЕ за останні 6 місяців і отримували стандартну терапію ПЕ (лактолоза + рифаксимін). Використання гліцерола фенілбутірата сприяло зменшенню кількості нападів і госпіталізацій з приводу ПЕ. В даний час тривають клінічні дослідження. На основі їх результатів можуть бути підготовлені оновлені клінічні рекомендації.

Коментар робочої групи

Станом на 01.06.2017 лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою гліцерол фенілбутират в Україні не зареєстровано.

L-орнітин-L-аспартат

Дослідження ефективності LOLA у пацієнтів з ППЕ показало поліпшення психометричних тестів і зниження рівня аміаку в крові [105]. Оральний прийом LOLA неефективний.

Пробіотики

Недавні дослідження впливу лактулози, пробіотиків або відсутності терапії на пацієнтів з цирозом виявили зменшення кількості нападів в групах, які отримували лактулозу або пробіотики, в порівнянні з плацебо [106].

Інгібітори глутамінази

Портосистемний шунт впливає на ген шлунково-кишкової глутамінази таким чином, що інгібітори глутамінази можна застосовувати для зменшення кількості аміаку, що виділяється в кишечнику.

Неоміцин

Неоміцин широко використовували в минулому для лікування ПЕ. Його ще називають інгібітором глутамінази [107].

Метронідазол

Використання метронідазолу в якості короткострокової терапії [108] має своїх прихильників. Однак ото, нефро- і нейротоксичність метронідазолу не дозволяють використовувати його в якості тривалої терапії.

Проносні засоби

Звичайні проносні не володіють пребіотичними властивостями дисахаридів. Немає даних, які б підтверджували це.

Альбумін

Внутрішньовенне введення альбуміну у пацієнтів з явною ПЕ не підтвердило його ефективності в лікуванні ПЕ, однак сприяло збільшенню кількості пацієнтів, які вижили після розвитку даного загострення [109].

Рекомендації

- Ідентифікація та купірування провокуючих чинників ПЕ (клас II-2, A, 1).
- Лактулоза - препарат першої лінії для лікування епізодичної ПЕ (клас II-1, B, 1).
- Рифаксимін - ефективний препарат в комбінації з препаратами лактулози для попередження розвитку рецидиву ПЕ (клас I, A, 1).
- Пероральні амінокислоти з розгалуженим ланцюгом можна використовувати в якості альтернативного або додаткового засобу в терапії пацієнтів, у яких неефективна стандартна терапія (клас I, B, 2).
- LOLA можна використовувати в якості альтернативного або додаткового засобу у пацієнтів з неефективною базисною терапією (клас I, B, 2).
- Неоміцин - альтернативний препарат для лікування явної ПЕ (клас II-1, B, 2).
- Метронідазол - альтернативний препарат для лікування явної ПЕ (клас II-3, B, 2).

Попередження явної печінкової енцефалопатії після її епізоду

Не існує рандомізованих контрольованих досліджень, які підтверджують ефективність використання лактулози для зниження частоти розвитку явної ПЕ. Незважаючи на це, її широко використовують в клінічній практиці. Відкрите дослідження лактулози в одному з клінічних центрів показало зниження кількості епізодів ПЕ у хворих на цироз [33]. Недавні дослідження підтвердили ефективність лактулози для запобігання шлунково-кишкових кровотеч при ПЕ [110]. Призначення рифаксиміну додатково до стандартної терапії лактулозою є найкращою комбінацією препаратів для поліпшення стану пацієнтів, які пережили один або кілька епізодів явною ПЕ, що розвинулися на тлі терапії лактулозою [101].

Печінкова енцефалопатія після трансяремного внутрішньопечінкового портосистемного шунтування

На початкових стадіях у таких пацієнтів використовують стандартну терапію ПЕ. Однак у клінічних випробуваннях не отримано підтвердження більшої ефективності стандартної терапії ПЕ, що розвинулася після проведення ТВПСШ, в порівнянні з плацебо [11].

Ретельний відбір пацієнтів, яким показано проведення ТВПСШ, сприяв зменшенню частоти ПЕ [33]. Низький тиск в результаті великого діаметра стента може призвести до розвитку тяжкої форми ПЕ. Не існує однозначної думки про те, чи варто знижувати портальний тиск на 50% і / або нижче 12 мм рт. ст., останнє асоціюється зі збільшенням епізодів енцефалопатії [113].

Печінкова енцефалопатія після портосистемного шунтування

При наявності повторних епізодів ПЕ у пацієнтів із збереженою функцією печінки необхідно виключити формування спонтанного ПСШ. Певні види шунтів, наприклад, спленоренальний шунт, можуть бути емболізовані з успішним усуненням проявів явної ПЕ у пацієнтів з повноцінним функціональним станом печінки, не впливаючи на ризик виникнення варикозної кровотечі [114].

Рекомендації

- Лактулоза рекомендована для попередження повторних епізодів ПЕ після першого її епізоду (клас II-1, A, 1).
- Рифаксимін необхідно поєднувати з лактулозою для попередження розвитку повторних епізодів ПЕ (клас I, A, 1).
- Профілактична терапія (лактулоза або рифаксимін) не рекомендується для попередження розвитку епізодів ПЕ після трансяремного внутрішньо печінкового портосистемного шунтування (клас III, B, 1).

Припинення профілактичної терапії

В даний час вчені сходяться на думці про необхідність збільшення тривалості терапії після купірування епізоду ПЕ. Ризик виникнення ПЕ зростає в міру прогресування порушення функції печінки. Повторні епізоди ПЕ пов'язані з дією провокуючих чинників. У разі встановлення контролю над провокуючими факторами, такими, як повторні інфекції або кровотеча з варикозних розширених вен, проведену терапію можна припинити. Значний вплив на ризик розвитку рецидиву ПЕ надають стан функціонування печінки і особливості будови тіла. Якщо функціональні властивості печінки поліпшуються, і пацієнт набирає м'язову масу після купірування епізоду ПЕ, то можна припинити проведення стандартної терапії.

Рекомендації

Після встановлення контролю над провокуючими факторами (інфекції і варикозна кровотеча) або поліпшення функціонування печінки, або живильного статусу профілактична терапія може бути припинена (клас III, C, 2).

Лікування мінімальної та прихованої печінкової енцефалопатії

В даний час не існує стандарту терапії МПЕ і ППЕ. Дослідження проводили з використанням декількох способів терапії, більшість з них - протягом не більше 6 міс. Дизайн досліджень - від невеликого відкритого клінічного до великого рандомізованого контрольованого. Застосовували пробіотики, лактулозу і рифаксимін. Згідно з результатами більшості досліджень було досягнуто поліпшення когнітивного статусу, проте спосіб діагностики відрізнявся. Відкриті клінічні дослідження показали ефективність застосування лактулози для попередження епізодів явної ПЕ, однак для розробки рекомендацій необхідно провести велике контрольоване дослідження. Використання

лактозузи і рифаксиміну сприяло поліпшенню якості життя [34, 116], а також навичок керування автомобілем [117]. Пробиотики також можуть бути використані, проте різний якісний і кількісний склад даних препаратів, а також неоднозначні результати клінічних досліджень не дозволяють рекомендувати їх в якості терапевтичних засобів [118 - 121]. З огляду на те, що для верифікації діагнозу МПЕ і ППЕ використовували різні методики і неоднакові в різних дослідженнях кінцеві точки, а також короткостроковість досліджень, лікування МПЕ і ППЕ в даний час не рекомендується. У деяких випадках можуть бути зроблені виключення і призначена терапія з використанням препаратів, які дозволені для лікування пацієнтів з явною ПЕ, особливо у пацієнтів зі ППЕ і ПЕ класу I відповідно до критеріїв West-Haven.

Рекомендації

Лікування мінімальної та прихованої печінкової енцефалопатії призначають в кожному конкретному випадку (клас II-2, B, 1).

Харчування

Модуляція метаболізму азоту важлива для корекції ПЕ всіх класів. Детальні рекомендації щодо дієтотерапії пацієнтів з ПЕ широко висвітлені в медичних виданнях [122]. Неповноцінне харчування часто не діагностується - до 70% пацієнтів з ПЕ страждають від білково-калорійної недостатності з втратою м'язової маси. Хронічне обмеження прийому протеїнів шкідливо, оскільки потреба даних пацієнтів в білку значно вище, ніж потреба здорових осіб. Неповноцінне харчування і втрата м'язової маси можуть стати факторами, що провокують розвиток ПЕ.

Саркопенія є важливим несприятливим прогностичним індикатором для пацієнтів з цирозом печінки [123, 124]. Більшості пацієнтів з ПЕ показано проведення дієтотерапії і консультація дієтолога. Показано посилене повноцінне харчування без переїдання. Протягом дня необхідно вживати їжу малими порціями і пізно ввечері перекусити без переїдання [125].

Існує однозначна думка про те, що пацієнти з ПЕ повинні уникати раціону з низьким вмістом білка. Необхідно обмежити вживання протеїнів протягом перших кількох днів лікування явної ПЕ. Заміна протеїнів, що містяться в молоці або овочах, або їх доповнення амінокислотами більш переважно, ніж обмеження вживання білків. Можливе застосування суміші амінокислот для терапії ПЕ і поліпшення стану пацієнтів з цирозом печінки [126], в той же час внутрішньовенне введення амінокислот не впливає на ПЕ [127]. У дослідженні впливу перорального прийому амінокислот отримані обнадійливі результати [128, 129], які були підтверджені результатами останнього метааналізу 11 досліджень [130].

Рекомендації

Калорійність добового раціону має становити 35 - 40 ккал / кг в перерахунку на ідеальну масу тіла пацієнта (клас I, A, 1).

Добова кількість білка в раціоні має становити 1,2 - 1,5 г / кг маси тіла на добу (клас I, A, 1).

Перевагу слід віддавати прийому їжі малими порціями або харчових добавок в рідких формах протягом дня і перекусу ввечорі (клас I, A, 1).

Пероральне використання амінокислот з розгалуженим ланцюгом можна призначати пацієнтам з непереносимістю харчових протеїнів (клас II-2, B, 2).

Коментар робочої групи:

Враховуючи, що в більшості випадків, у хворого спостерігається комплексні порушення нутритивного статусу на тлі супутньої патології, корекція раціону повинна бути проведена спеціалістом дієтологом. Проте кількість фахівців даного профілю недостатня.

Трансплантація печінки

Трансплантація печінки залишається єдиним способом лікування ПЕ, що не піддається іншим методам терапії і обумовлює інші ризики для пацієнта. В даний час чітко визначені показання для проведення трансплантації печінки пацієнтам даної категорії в США, тоді як в Європі вони знаходяться на стадії розробки [131, 132]. ПЕ не є показанням для проведення трансплантації печінки в разі, якщо вона не асоційована з порушенням функції печінки. ПСШ може стати причиною розвитку неврологічних порушень і постійної ПЕ навіть після проведення трансплантації печінки. Шунти необхідно виявляти і емболізувати до або під час трансплантації [133]. Необхідно поступово коригувати гіпонатріємію під час трансплантації. Прояви ПЕ після трансплантації зменшуються, а нейродегенеративні порушення загострюються. Для виявлення причини порушення стану свідомості у пацієнтів після трансплантації печінки необхідно провести магнітно-резонансну томографію та спектроскопію головного мозку, пацієнт повинен бути оглянутий невропатологом [134]. Пацієнт, опікуни та медичні працівники повинні пам'ятати про те, що трансплантація може призвести до порушення функції мозку і не всі прояви ПЕ купіруються після її проведення [135].

Варикозне розширення вен стравоходу (ВРВ)

Класифікація варикозно розширених вен стравоходу*:

- 1 ступеня** – незвивисті вени невеликого діаметра, що сплющуються при інсуфляції повітря;
- 2 ступеня** – звивисті вени, що перекривають менше 50 % радіуса дистальних відділів стравоходу;
- 3 ступеня** – великі звивисті вени, що перекривають понад 50 % радіуса дистальних відділів стравоходу.

* Aabakken L., Rembacken B., LeMoine O. et al. *Minimal standard terminology for gastrointestinal endoscopy - MST 3.0 Endoscopy 2009; 41: 727-728*

Класифікація варикозно розширених вен стравоходу та шлунка (GOV):**

GOV1 – варикозне розширення вен стравоходу з переходом на малу кривизну шлунка (не менш ніж на 2–5 см);

GOV2 – варикозне розширення вен стравоходу і дна шлунка.

IGV – ізольоване варикозне розширення вен шлунка:

IGV1 – ізольовані варикозно розширені вени шлунка, локалізовані у його дні;

IGV2 – ізольовані ектопічні варикозно розширені вени, які можуть локалізуватися в інших відділах шлунка.

Класифікація варикозно розширених вен шлунка за розмірами:

I ступінь – діаметр до 5 мм, вени ледве визначаються на тлі слизової шлунка;

II ступінь – розмір від 5 до 10 мм, солітарно-поліпоподібного характеру;

III ступінь – вени діаметром понад 10 мм – це обширний конгломерат вузлів, тонкостінних, поліпоподібного характеру.

**** Sarin S.K., Kumar A. Gastric varices: profile, classification, and management.**

Am J Gastroenterol. 1989 Oct;84(10):1244-9. Guadalupe Garcia-Tsao, Arun J. Sanyal, Norman D. Grace, et al. Prevention and Management of Gastroesophageal Varices and Variceal Hemorrhage in Cirrhosis. Guideline Practice Guidelines Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases and the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Am J Gastroenterol 2007;102:2086–2102

Модифікована класифікація портальної гіпертензивної гастропатії*:**

- **легкий ступінь** – рожевувато-червоні плями («скарлатино-подібний малюнок») на слизовій і/або поверхневої еритема і/ або мозаїкоподібний набряк слизової («змійна шкіра»);
- **тяжкий ступінь** – характеризується наявністю дифузних вишневих або темно-червоних плям;
- **портальна гастропатія, ускладнена кровотечею** – геморагії, як при геморагічному гастриті.

*****McCormack T.T., Sims J., Eyre-Brook I., et al. Gastric lesions in portal hypertension: inflammatory gastritis or congestive gastropathy? // Gut. – 1985. – Vol.26, №10. – P. 1226 – 1232.**

При підвищенні портального тиску і розвитку гіпертензії у венозних басейнах відбувається збільшення глибоких вен підслизового шару стравоходу, особливо в перфорантній зоні. Саме ці вени і визначаються ендоскопічно як варикозно

розширені. Інтраепітеліальні вени внаслідок гіпертензії так само трансформуються. Вони визначаються ендоскопічно як червоні знаки чи “суперварикси” (червона смуга, вишнево-червоні плями, гематоцистні плями, телеангіектазії). Усі вони розташовуються на самих варикозно-розширених венах.

Червона смуга (RWM) - це «слід удару батоном» — поздовжньо розширена вена, що міститься на поверхні варикозно розширеної вени.

Вишнево-червоні плями (CRS) - незначно випнуті над поверхнею вени, часто множинні ділянки червоного кольору, діаметром близько 2 мм. Це розширені інтра- і субепітеліальні венули, що в нормі несуть кров від епітелію в підслизове венозне сплетення. Саме є найслабшими ділянками варикозної стінки і місцем розвитку

Гематоцистні плями (HCS) виглядають як випнута над слизовою пляма червоного кольору діаметром понад 4 мм, це розширені інтраепітеліальні венозні вузли, розміщені в проекції комунікантної вени. Саме вони є найслабими ділянками варикозної стінки і місцем розвитку кровотечі.

Телангіектазії (CRS) - це мережа розширених субепітеліальних дрібних звивистих судин, переважно в нижній третині стравоходу.

При ендоскопічному виявленні варикозно розширених вен стравоходу основними діагностичними і прогностичними критеріями у плані рецидиву кровотечі є їхній розмір, колір і наявність червоних знаків. Колір вени визначається товщиною її стінки. Білий колір стінки вени свідчить про товстішу стінку, ніж синій. Відповідно сині вени частіше кровоточать. Червоні знаки вказують на підвищений ризик розвитку кровотечі з вени, який найвищий при гематоцистних плямах. Розмір вен визначається ступенем пролабування їх у просвіт стравоходу в момент, коли він цілком розслаблений.

Джерело: World Gastroenterology Organisation. Practice Guideline Esophageal Varices, 2013.

Клінічна практика

Підхід до пацієнтів з цирозом та різними стадіями варикозу вен/кровотеч

Рис. 1. Пацієнти з цирозом, але без варикозу вен. Езофагогастроуденоскопія (ЕГДС)

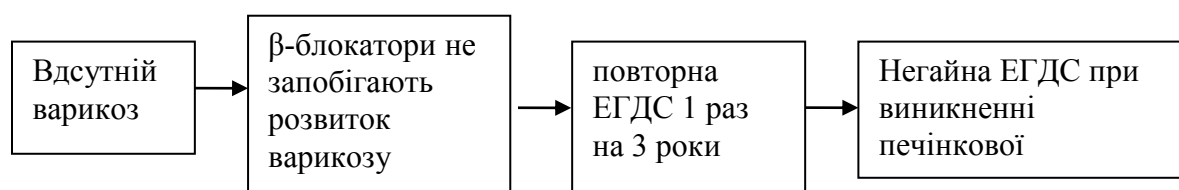
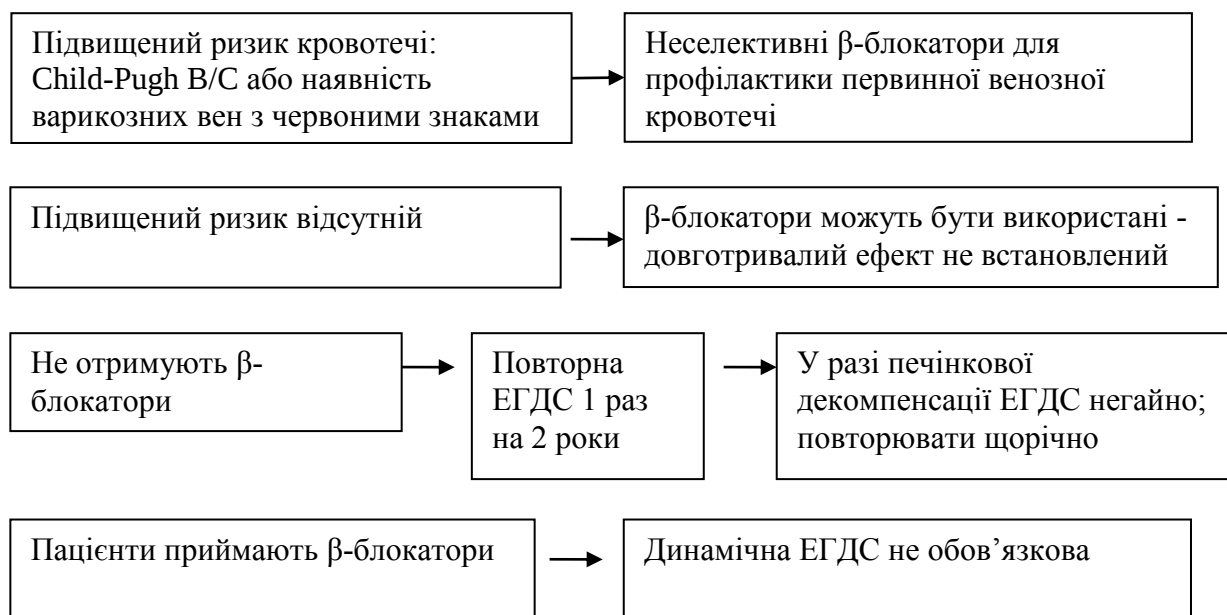


Рис. 2 Пацієнти з цирозом та маленькими венами, але без кровотечі



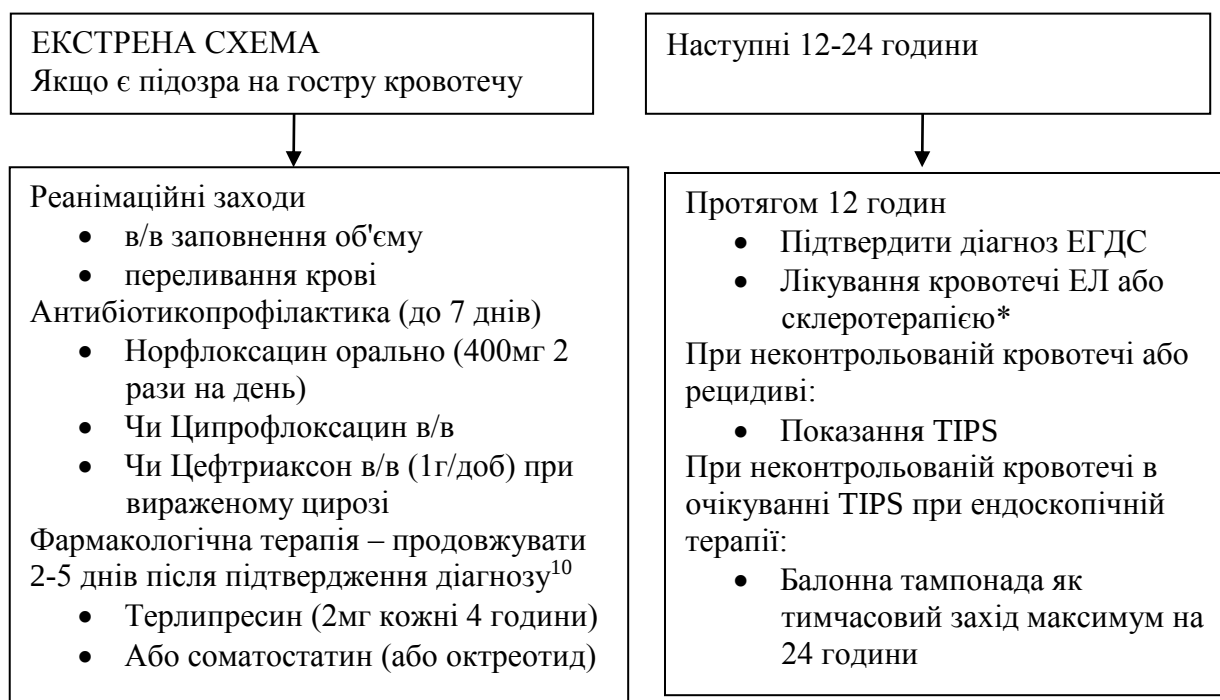
багато пацієнтів не відповідають на лікування бета-блокаторами або профілактику кровотеч, рекомендовано проведення повторної ЕГДС через 2 роки (як і для тих, хто не отримує бета-блокатори).

Рис. 3. Пацієнти з цирозом та середніми або великими венами, але без кровотеч



Некардіоселективні бета-блокатори (пропранолол, надолол, карведіол) спочатку призначають малими дозами, за необхідності доза збільшується поетапно до зниження частоти серцевих скорочень і спокої на 25%, але не менше, ніж 55 ударів на хвилину.

Рис. 4. Пацієнти з цирозом та гострою кровотечею з варикозних вен



* – деякі джерела вважають, що більш простий метод – зупинка кровотечі ендоскопічним клішуванням.

ЕГДС – езофагогастродуоденоскопія, ЕЛ – ендоскопічне лігування, в/в – внутрішньовенно, TIPS – транс'югулярне внутрішньопечінкове портосистемне шунтування

Гостра кровотеча з варикозно розширених вен стравоходу часто пов'язана із бактеріальною інфекцією за рахунок кишкової дислокації та порушень рухливості органів. Профілактична антибіотикотерапія зменшує бактеріальну інфекцію, повторні кровотечі та підвищує виживаність.

Інтубація трахеї при гострій або масивній кровотечі може запобігти аспірації крові у бронхах.

ЦП вірусної етіології (ВГС, ВГВ)

Коментар робочої групи

Гепатит С

Лікування хворих на хронічний гепатит С в Україні, включаючи пацієнтів з ЦП, детально обговорюється в Настанові. У цьому документі будуть описані лише принципи, що відрізняють лікування хворих на ЦП від пацієнтів, які мають менш виражений фіброз печінки, оскільки

А. Лікування ЦП являє собою окремий випадок лікування гепатиту С і передбачає необхідність вирішення ряду інших питань, таких як доцільність вакцинації пацієнтів від гепатиту А і В, скринінгу на маркери гепатиту С домашніх контактів, обстеження хворих на ВІЛ та багатьох інших.

В. Є ризик виникнення розбіжностей в цьому документі і Настанові в зв'язку з необхідністю їх постійного оновлення через появу нових препаратів і схем лікування гепатиту.

Фіброз печінки є предиктором ефективності противірусної терапії:

1) Наявність ЦП зменшує шанси на одужання у порівнянні з пацієнтами без ЦП

а. Ефективність лікування зменшується від стадії А до стадії С ЦП (за Чайльд-Пью)

Відмінні риси терапії, моніторингу її ефективності і безпеки у пацієнтів з гепатитом С і ЦП:

- 1) За інших рівних умов, результати лікування хворих на ЦП гірші, тому потрібна або комбінація противірусних препаратів прямої дії (ППД) з Рибавірином за умови тієї ж тривалості лікування (зазвичай 12 тижнів), або, коли Рибавірин протипоказаний, збільшення тривалості лікування до 24-х тижнів*
- 2) Хворим на суб / декомпенсований ЦП (клас В / С за Чайльд-Пью), а також з рекомпенсацією ЦП (пацієнти, які в анамнезі мали стан суб/декомпенсації ЦП), не рекомендовані / протипоказані схеми терапії, що включають інтерферон і / або інгібітори NS3 / 4 вірусної протеази (боцепревір, телапревір, Сімепревір, Парітапревір¹, Гразопревір¹, Асунапревір¹)*
- 3) Оскільки хворі на ЦП можуть отримувати базисну терапію ЦП, або наявних у них супутніх захворювань, необхідно особливо ретельно поставитися до оцінки можливих взаємодій препаратів з призначуваними ППД*
- 4) Ризик розвитку побічних ефектів противірусної терапії у хворих на ЦП вищий, ніж у популяції хворих без ЦП, тому моніторинг безпеки лікування повинен бути більш ретельним*
- 5) Ризик декомпенсації ЦП в зв'язку з розвитком резистентності до ППД вимагає ретельного моніторингу ефективності противірусної терапії*

При оцінці ефективності лікування слід мати на увазі наступні обставини:

- 1) Між лікуванням від вірусного гепатиту і подальшим перебігом ЦП немає прямої залежності:*
 - а. Противірусна терапія не може повністю усунути ризик декомпенсації ЦП і розвитку ГЦК*
- 2) Противірусна терапія ППД не повинна розглядатися як засіб рекомпенсації ЦП.*
- 3) Головними критеріями оцінки ефективності противірусної терапії ЦП є зниження ризику подій, пов'язаних з наявністю у пацієнта кінцевої стадії*

захворювання печінки, а саме, ризику смерті / трансплантації, розвитку ГЦК, збільшення виживаності.

4) *Терапія ППД не повинна розглядатися як альтернатива трансплантації печінки (ТП):*

- а. Протівірусна терапія, проведена до трансплантації може зменшувати (усувати) ймовірність інфікування трансплантата*
- б. Іноді протівірусна терапія веде до рекомпенсації ЦП, що є причиною виключення пацієнта з листа очікування. Декомпенсація, що розвивається після цього є причиною смерті хворого і нівелює, таким чином, користь проведеного лікування. У зв'язку з цим, критерії призначення протівірусної терапії хворим, які перебувають в листі очікування на трансплантацію, а також показання до трансплантації в еру ППД, будуть піддані перегляду.*

Гепатит В

Лікування хворих на хронічний гепатит в Україні, включаючи пацієнтів з ЦП, детально обговорюється в Настанові. У цьому документі будуть описані лише принципи, що відрізняють лікування хворих на ЦП від пацієнтів, які мають менш виражений фіброз печінки, оскільки

А. Лікування ЦП являє собою окремий випадок лікування гепатиту В і передбачає необхідність вирішення ряду інших питань, таких як доцільність вакцинації пацієнтів від гепатиту А, скринінгу на маркери гепатиту В домашніх контактів і вакцинації неімунізованих, обстеження хворих на ВІЛ, моніторинг ефективності ПВТ і багатьох інших.

В. Є ризик виникнення розбіжностей в цьому документі і Настанові в зв'язку з необхідністю їх постійного оновлення через появу нових препаратів і схем лікування гепатиту.

Відмінні риси терапії, моніторингу її ефективності і безпеки у пацієнтів з гепатитом В і ЦП:

1) Хворим на суб / декомпенсований ЦП (клас В / С за Чайльд-Пью), а також з рекомпенсацією ЦП (пацієнти, які в анамнезі мали стан суб/декомпенсації ЦП), протипоказані схеми терапії, що включають інтерферон

- а. Інтерферон не протипоказаний хворим з компенсованим ЦП, але лікування нуклеозид (-тід) ними аналогами (НА) є більш безпечним*

2) Лікування НА має призначатися при компенсованому ЦП безвідносно рівня сироваткових трансаміназ при вірусному навантаженні, що перевищує 2000 МО / мл

- а. Протівірусна терапія у хворих на ЦП і віремію менш 2000 МО / мл може знижувати ризик декомпенсації ЦП і ГЦК*

3) Розвиток резистентності до НА передбачає високий ризик розвитку декомпенсації ЦП:

- а. При призначенні НА слід віддати перевагу препаратам з високою ефективністю і високим бар'єром резистентності*
 - б. Ризик декомпенсації ЦП в зв'язку з розвитком резистентності до НА вимагає ретельного моніторингу ефективності противірусної терапії*
- 4) Припинення лікування НА передбачає високий ризик розвитку декомпенсації ЦП. Слід усіма можливими способами збільшувати прихильність хворого до терапії, а також спочатку орієнтувати пацієнта на невизначену довгу (довічну) тривалість лікування*
- а. У разі припинення лікування, хворі на ЦП повинні обстежуватися щомісяця протягом перших 6 місяців, а потім кожні 3 місяці для своєчасного виявлення реактивації інфекції*
- 5) Оскільки хворі на ЦП можуть отримувати базисну терапію ЦП, або наявних у них супутніх захворювань, необхідно особливо ретельно поставитися до оцінки можливих взаємодій препаратів з призначуваними ППД*
- б) Ризик розвитку побічних ефектів противірусної терапії у хворих на ЦП вищий, ніж у популяції хворих без ЦП (зокрема, лактацидозу), тому моніторинг безпеки лікування повинен бути більш ретельним*

¹Страном на 01.07.2017 В Україні лікарські засоби не зареєстрований

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ, ВИКОРИСТАНИЙ В ПРОЦЕСІ АДАПТАЦІЇ КЛІНІЧНОЇ НАСТАНОВИ:

Джерело: EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis, 2010

- [1] Ginès P, Quintero E, Arroyo V, et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology* 1987;7:122–128.
- [2] Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, et al. Hepatic venous gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology* 2007;133:481–488.
- [3] Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, et al. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988;8:1151–1157.
- [4] Møller S, Henriksen JH. The systemic circulation in cirrhosis. In: Ginès P, Arroyo V, Rodés J, Schrier RW, editors. *Ascites and renal dysfunction in liver disease*. Malden: Blackwell; 2005. p. 139–155.
- [5] Henriksen JH, Møller S. Alterations of hepatic and splanchnic microvascular exchange in cirrhosis: local factors in the formation of ascites. In: Ginès P, Arroyo V, Rodés J, Schrier RW, editors. *Ascites and renal dysfunction in liver disease*. Malden: Blackwell; 2005. p. 174–185.
- [6] Tandon P, Garcia-Tsao G. Bacterial infections, sepsis, and multiorgan failure in cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2008;28:26–42.
- [7] Guevara M, Cárdenas A, Uriz J, Ginès P. Prognosis in patients with cirrhosis and ascites. In: Ginès P, Arroyo V, Rodés J, Schrier RW, editors. *Ascites and renal dysfunction in liver disease: pathogenesis, diagnosis and treatment*. Malden: Blackwell; 2005. p. 260–270.
- [8] Runyon BAPractice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Management of adult patients with ascites due to cirrhosis. *Hepatology* 2004;39:841–855.
- [9] Runyon BA, Montano AA, Akriviadis EA, et al. The serum–ascites albumin gradient is superior to the exudate–transudate concept in the differential diagnosis of ascites. *Ann Intern Med* 1992;117:215–220.
- [10] Rimola A, Gracia-Tsao G, Navasa M, et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. International Ascites Club. *J Hepatol* 2000;32:142–153.
- [11] Moore KP, Wong F, Ginès P, et al. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 2003;38:258–266.
- [12] Llach J, Ginès P, Arroyo V, et al. Prognostic value of arterial pressure, endogenous vasoactive systems and renal function in cirrhotic patients admitted to the hospital for the treatment of ascites. *Gastroenterology* 1988;94:482–487. Clinical Practice Guidelines 412 *Journal of Hepatology* 2010 vol. 53 j 397–417
- [13] Caregaro L, Menon F, Angeli P, et al. Limitations of serum creatinine level and creatinine clearance as filtration markers in cirrhosis. *Arch Intern Med*

1994;154:201–205.

[14] Heuman DM, Abou-assi SG, Habib A, et al. Persistent ascites and low sodium identify patients with cirrhosis and low MELD score who are at high risk for early death. *Hepatology* 2004;40:802–810.

[15] Ring-Larsen H, Henriksen JH, Wilken C, et al. Diuretic treatment in decompensated cirrhosis and congestive heart failure: effect of posture. *Br Med J* 1986;292:1351–1353.

[16] Gatta A, Angeli P, Caregaro L, Menon F, Sacerdoti D, Merkel C. A pathophysiological interpretation of unresponsiveness to spironolactone in a stepped-care approach to the diuretic treatment of ascites in nonazotemic cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 1991;14:231–236.

[17] Bernardi M, Laffi G, Salvagnini M, et al. 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;13:156–162.

[18] Gauthier A, Levy VG, Quinton A. Salt or not salt in the treatment of cirrhotic ascites: a randomized study. *Gut* 1986;27:705–709.

[19] Angeli P, Gatta A, Caregaro L, et al. Tubular site of renal sodium retention in ascitic liver cirrhosis evaluated by lithium clearance. *Eur J Clin Invest* 1990;20:111–117.

[20] Angeli P, De Bei E, Dalla Pria M, et al. Effects of amiloride on renal lithium handling in nonazotemic ascitic cirrhotic patients with avid sodium retention. *Hepatology* 1992;15:651–654.

[21] Bernardi M, Servadei D, Trevisani F, et al. Importance of plasma aldosterone concentration on natriuretic effect of spironolactone in patients with liver cirrhosis and ascites. *Digestion* 1985;31:189–193.

[22] Pérez-Ayuso RM, Arroyo V, Planas R, et al. Randomized comparative study of efficacy of furosemide versus spironolactone in nonazotemic cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 1984;84:961–968.

[23] Angeli P, Dalla Pria M, De Bei E, et al. Randomized clinical study of the efficacy of amiloride and potassium canrenoate in nonazotemic cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 1994;19:72–79.

[24] Angeli P, Fasolato S, Mazza E, et al. Combined versus sequential diuretic treatment of ascites in nonazotemic patients with cirrhosis: results of an open randomized clinical trial. *Gut* 2010;59:98–104.

[25] Santos J, Planas R, Pardo A, et al. Spironolactone alone or in combination with furosemide in the treatment of moderate ascites in nonazotemic cirrhosis. A randomized comparative study of efficacy and safety. *J Hepatol* 2003;39:187–192.

[26] Bernardi M. Optimum use of diuretics in managing ascites in patients with cirrhosis. *Gut* 2010;59:10–11.

[27] Shear LS, Ching S, Gabuzda GJ. Compartmentalization of ascites and edema in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1970;282:1391–1395.

[28] Marchesini G, Bianchi GP, Amodio P, et al. Factors associated with poor health-related quality of life of patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2001;120:170–178.

[29] Angeli P, Albino G, Carraro P, et al. Cirrhosis and muscle cramps: evidence of a causal relationship. *Hepatology* 1996;23:264–273.

- [30] Ginès P, Arroyo V, Quintero E, et al. Comparison of paracentesis and diuretics in the treatment of cirrhotics with tense ascites. Results of a randomized study. *Gastroenterology* 1987;92:234–241.
- [31] Ginès P, Tito LV, Arroyo V, et al. Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis. *Gastroenterology* 1988;94:1493–1502.
- [32] Salerno F, Badalamenti S, Incerti P, et al. Repeated paracentesis and i.v. albumin infusion to treat “tense ascites” in cirrhotic patients: a safe alternative therapy. *J Hepatol* 1987;5:102–108.
- [33] Fassio E, Terg R, Landeira G, Abecasis R, Saleme M, Podesta A, et al. Paracentesis with dextran 70 vs. paracentesis with albumin in cirrhosis with tense ascites. Results of a randomized study. *J Hepatol* 1992;14:310–316.
- [34] Acharya SK, Balwinder S, Padhee AK, et al. Large-volume paracentesis and intravenous dextran to treat tense ascites. *J Clin Gastroenterol* 1992;14:31–35.
- [35] Solà R, Vila MC, Andreu M, et al. Total paracentesis with dextran 40 vs. diuretics in the treatment of ascites in cirrhosis: a randomized controlled study. *J Hepatol* 1994;20:282–288.
- [36] Ginès A, Fernandez-Esparrach G, Monescillo A, et al. Randomized controlled trial comparing albumin, dextran-70 and polygeline in cirrhotic patients with ascites treated by paracentesis. *Gastroenterology* 1996;111:1002–1010.
- [37] Pache I, Bilodeau M. Severe hemorrhage following abdominal paracentesis for ascites in patients with liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:525–529.
- [38] Pozzi M, Osculati G, Boari G, et al. Time course of circulatory and humoral effects of rapid total paracentesis in cirrhotic patients with tense, refractory ascites. *Gastroenterology* 1994;106:709–719.
- [39] Ruiz del Arbol L, Monescillo A, Jimenez W, et al. Paracentesis-induced circulatory dysfunction: mechanism and effect on hepatic hemodynamics in cirrhosis. *Gastroenterology* 1997;113:579–586.
- [40] Sola-Vera J, Miñana J, Ricart E, et al. Randomized trial comparing albumin and saline in the prevention of paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 2003;37: 1147–1153.
- [41] Moreau R, Valla DC, Durand-Zaleski I, et al. Comparison of outcome in patients with cirrhosis and ascites following treatment with albumin or a synthetic colloid: a randomised controlled pilot trial. *Liver Int* 2006;26: 46–54.
- [42] Panos MZ, Moore K, Vlachianos P, Chambers JB, Anderson JV, et al. Single, total paracentesis for tense ascites: sequential hemodynamic changes and right atrial size. *Hepatology* 1990;11:662–667.
- [43] Brunkhorst FM, Angel C, Bloos F, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008;358:125–139.
- [44] Christidis C, Mal F, Ramos J, et al. Worsening of hepatic dysfunction as a consequence of repeated hydroxyethylstarch infusions. *J Hepatol* 2001;35:726–732.
- [45] Fernández-Esparrach G, Guevara M, Sort P, et al. Diuretic requirements after therapeutic paracentesis in non-azotemic patients with cirrhosis. A randomized double-blind trial of spironolactone versus placebo. *J Hepatol* 1997;26:614–620.
- [46] Lin CH, Shih FY, Ma MH, Chiang WC, Yang CW, Ko PC. Should bleeding

tendency deter abdominal paracentesis? *Dig Liver Dis* 2005;37:946–951.

[47] Boyer TD, Reynolds TB. Effect of indomethacin and prostaglandin A1 on renal function and plasma renin activity in alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 1979;77:215–222.

[48] Clària J, Kent JD, Lopez-Parra M, et al. Effects of celecoxib and naproxen on renal function in nonaziotemic patients with cirrhosis and ascites. *Hepatology* 2005;41:579–587.

[49] Pariente EA, Bataille C, Bercoff E, Lebrec D. Acute effects of captopril on systemic and renal hemodynamics and on renal function in cirrhotic patients with ascites. *Gastroenterology* 1985;88:1255–1259.

[50] Gentilini P, Romanelli RG, La Villa G, et al. Effects of low-dose captopril on renal haemodynamics and function in patients with cirrhosis of the liver. *Gastroenterology* 1993;104:588–594.

[51] Albillos A, Lledo JL, Rossi I, et al. Continuous prazosin administration in cirrhotic patients: effects on portal hemodynamics and on liver and renal function. *Gastroenterology* 1995;109:1257–1265.

[52] Llach J, Ginès P, Arroyo V, et al. Effect of dipyridamole on kidney function in cirrhosis. *Hepatology* 1993;17:59–64.

[53] Cabrera J, Arroyo V, Ballesta AM, et al. Aminoglycoside nephrotoxicity in cirrhosis. Value of urinary beta 2-microglobulin to discriminate functional renal failure from acute tubular damage. *Gastroenterology* 1982;82:97–105.

[54] Haupel H, Bynum GD, Zamora E, El-Serag HB. Risk factors for the development of renal dysfunction in hospitalized patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2206–2210.

[55] Guevara M, Fernández-Esparrach G, Alessandria C, et al. Effects of contrast media on renal function in patients with cirrhosis: a prospective study. *Hepatology* 2004;40:646–651.

[56] Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, Dudley FJ, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 1996;23:164–176.

[57] Salerno F, Borroni G, Moser P, Badalamenti S, Cassara L, Maggi A, et al. Survival and prognostic factors of cirrhotic patients with ascites: a study of 134 outpatients. *Am J Gastroenterol* 1993;88:514–519.

[58] Guardiola J, Baliellas C, Xiol X, Fernandez EG, Ginès P, Ventura P, et al. External validation of a prognostic model for predicting survival of cirrhotic patients with refractory ascites. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2374–2378.

[59] Moreau R, Deleuge P, Pessione F, Hillaire S, Durand F, Lebrec D, et al. Clinical characteristics and outcome of patients with cirrhosis and refractory ascites. *Liver Int* 2004;24:457–464.

[60] Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001;33:464–470.

[61] Durand F, Valla D. Assessment of prognosis in cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2008;28:110–122.

[62] Silberhumer GR, Hetz H, Rasoul-Rockenschaub S, et al. Is MELD score sufficient to predict not only death on waiting list, but also post-transplant survival?

Transpl Int 2006;19:275–281.

[63] O’Leary JG, Lepe R, Davis GL. Indications for liver transplantation. *Gastroenterology* 2008;134:1764–1766. *JOURNAL OF HEPATOLOGY* Journal of Hepatology 2010 vol. 53 j 397–417 413

[64] Kim WR, Biggins SW, Krmers WK, et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver transplant waiting list. *N Engl J Med* 2008;359: 1018–1026.

[65] Luca A, Angermayr B, Bertolini G, et al. An integrated MELD model including serum sodium and age improves the prediction of early mortality in patients with cirrhosis. *Liver Transpl* 2007;13:1174–1180.

[66] Moore KP, Aithal GP. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. *Gut* 2006;55:vi1–vi12.

[67] Boyer TD, Haskal ZJ. The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of portal hypertension. *Hepatology* 2005;41:386–400.

[68] Ochs A, Rossle M, Haag K, Hauenstein KH, Deibert P, Siegerstetter V, et al. The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt procedure for refractory ascites. *N Engl J Med* 1995;332:1192–1197.

[69] Wong F, Sniderman K, Liu P, Allidina Y, Sherman M, Blendis L. Transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt: effects on hemodynamics and sodium homeostasis in cirrhosis and refractory ascites. *Ann Intern Med* 1995;122:816–822.

[70] Sanyal AJ, Freedman AM, Luketic VA, Purdum PP, Shiffman ML, Demeo J, et al. The natural history of portal hypertension after transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Gastroenterology* 1997;112:889–898.

[71] Quiroga J, Sangro B, Nunez M, Bilbao I, Longo J, Garcia-Villarreal L, et al. Transjugular intrahepatic portal-systemic shunt in the treatment of refractory ascites: effect on clinical, renal, humoral, and hemodynamic parameters. *Hepatology* 1995;21:986–994.

[72] Colombato LA, Spahr L, Martinet JP, Dufresne MP, Lafortune M, Fenyves D, et al. Haemodynamic adaptation two months after transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in cirrhotic patients. *Gut* 1996;39: 600–604.

[73] Huonker M, Schumacher YO, Ochs A, Sorichter S, Keul J, Rössle M. Cardiac function and haemodynamics in alcoholic cirrhosis and effects of the transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt. *Gut* 1999;44:743–748.

[74] Merli M, Valeriano V, Funaro S, Attili AF, Masini A, Efrati C, et al. Modifications of cardiac function in cirrhotic patients treated with transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS). *Am J Gastroenterol* 2002;97:142–148.

[75] Lotterer E, Wengert A, Fleig WE. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: short-term and long-term effects on hepatic and systemic hemodynamics in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1999;29:632–639.

[76] Wong F, Sniderman K, Liu P, Blendis L. The mechanism of the initial natriuresis after transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Gastroenterology* 1997;112:899–907.

[77] Guevara M, Ginès P, Bandi JC, Gilabert R, Sort P, Jimenez W, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrome: effects on renal function and vasoactive systems. *Hepatology* 1998;28:416–422.

[78] Gerbes AL, Gulberg V, Waggershauser T, Holl J, Reiser M. Renal effects of

- transjugular intrahepatic portosystemic shunt in cirrhosis: comparison of patients with ascites, with refractory ascites, or without ascites. *Hepatology* 1998;28:683–688.
- [79] Rössle M, Ochs A, Gulberg V, Siegerstetter V, Holl J, Deibert P, et al. A comparison of paracentesis and transjugular intrahepatic portosystemic shunting in patients with ascites. *N Engl J Med* 2000;342:1701–1707.
- [80] Gülberg V, Liss I, Bilzer M, Waggshauser T, Reiser M, Gerbes AL. Improved quality of life in patients with refractory or recidivant ascites after insertion of transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Digestion* 2002;66: 127–130.
- [81] Plauth M, Schutz T, Buckendahl DP, et al. Weight gain after transjugular intrahepatic portosystemic shunt is associated with improvement in body composition in malnourished patients with cirrhosis and hypermetabolism. *J Hepatol* 2004;40:228–233.
- [82] Campbell MS, Brensinger CM, Sanyal AJ, et al. Quality of life in refractory ascites: transjugular intrahepatic portal-systemic shunting versus medical therapy. *Hepatology* 2005;42:635–640.
- [83] Gur C, Ilan Y, Shibolet O. Hepatic hydrothorax: pathophysiology, diagnosis and treatment – review of the literature. *Liver Int* 2004;24:281–284.
- [84] Gordon FD, Anastopoulos HT, Crenshaw W, et al. The successful treatment of symptomatic, refractory hepatic hydrothorax with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Hepatology* 1997;25:1366–1369.
- [85] Siegerstetter V, Deibert P, Ochs A, Olschewski M, Blum HE, Rossle M. Treatment of refractory hepatic hydrothorax with transjugular intrahepatic portosystemic shunt: long-term results in 40 patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:529–534.
- [86] Wilputte JY, Goffette P, Zech F, Godoy-Gepert A, Geubel A. The outcome after transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) for hepatic hydrothorax is closely related to liver dysfunction: a long-term study in 28 patients. *Acta Gastroenterol Belg* 2007;70:6–10.
- [87] Riggio O, Angeloni S, Salvatori FM, De Santis A, Cerini F, Farcomeni A, et al. Incidence, natural history, and risk factors of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt with polytetrafluoroethylene-covered stent grafts. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2738–2746.
- [88] Casado M, Bosch J, Garcia-Pagan JC, Bru C, Bañares R, Bandi JC, et al. Clinical events after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: correlation with hemodynamic findings. *Gastroenterology* 1998;114:1296–1303.
- [89] Lebrec D, Giuily N, Hadengue A, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts: comparison with paracentesis in patients with cirrhosis and refractory ascites: a randomized trial. *J Hepatol* 1996;25:135–144.
- [90] Ginès P, Uriz J, Calahorra B, Garcia-Tsao G, AL ET. Transjugular intrahepatic portosystemic shunting versus paracentesis plus albumin for refractory ascites in cirrhosis. *Gastroenterology* 2002;123:1839–1847.
- [91] Sanyal AJ, Genning C, Reddy KR, et al. The North American study for the treatment of refractory ascites. *Gastroenterology* 2003;124:634–641.
- [92] Salerno F, Merli M, Riggio O, et al. Randomized controlled study of TIPS versus paracentesis plus albumin in cirrhosis with severe ascites. *Hepatology*

2004;40:629–635.

[93] Albillos A, Bañares R, Gonzalez M, Catalina MV, Molinero LM. A metaanalysis of transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus paracentesis for refractory ascites. *J Hepatol* 2005;43:990–996.

[94] Deltenre P, Mathurin P, Dharancy S, Moreau R, Bulois P, Henrion J, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in refractory ascites: a meta-analysis. *Liver Int* 2005;25:349–356.

[95] D’Amico G, Luca A, Morabito A, Miraglia R, D’Amico M. Uncovered transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2005;129:1282–1293.

[96] Saab S, Nieto JM, Lewis SK, Runyon BA. TIPS versus paracentesis for cirrhotic patients with refractory ascites. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD004889.

[97] Salerno F, Camma C, Enea M, Rossle M, Wong F. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: a meta-analysis of individual patient data. *Gastroenterology* 2007;133:825–834.

[98] Singh V, Dheerendra PC, Singh B, et al. Midodrine versus albumin in the prevention of paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhotics: a randomized pilot study. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1399–1405.

[99] Angeli P, Volpin R, Piovan D, et al. Acute effects of the oral administration of midodrine, an alpha-adrenergic agonist, on renal hemodynamics and renal function in cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 1998;28:937–943.

[100] Krag A, Møller S, Henriksen JH, Holstein-Rathlou NH, Larsen FS, Bendtsen F. Terlipressin improves renal function in patients with cirrhosis and ascites without hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2007;46:1863–1871.

[101] Ginès P, Wong F, Watson M, Ruiz-Del-Arbol L, Bilic A, Dobru D. Effects of satavaptan, a selective vasopressin V2 receptor antagonist, on ascites and serum sodium in cirrhosis with hyponatremia. *Hepatology* 2008;48: 204–213.

[102] Ginès P, Wong F, Watson H, Terg R, Bruha R, Zarski P, et al. Clinical trial: short term effects of combination of satavaptan, a selective vasopressin V receptor antagonist, and diuretics on ascites in patients with cirrhosis without hyponatremia – a randomized, double blind, placebo controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:834–845.

[103] Wong F, Ginès P, Watson H, Horsmans Y, Angeli P, Gow P, et al. Effects of a selective vasopressin V2 receptor antagonist, satavaptan, on ascites recurrence after paracentesis in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2010;53:283–290.

[104] Wong F, Bernardi M, Horsmans Y, Cabrijan Z, Watson H, Ginès P. Effects of satavaptan, an oral vasopressin V2 receptor antagonist, on management of ascites and morbidity in liver cirrhosis in a long-term, placebo-controlled study. *J Hepatol* 2009;50:S42–S43.

[105] Caly WR, Strauss E. A prospective study of bacterial infections in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1993;18:353–358.

[106] Fernández J, Navasa M, Gómez J, Colmenero J, Vila J, Arroyo V, et al. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology* 2002;35:140–148.

[107] Wong F, Bernardi M, Balk R, Christman B, Moreau R, Garcia-Tsao G, et al.

Sepsis in cirrhosis: report on the 7th meeting of the International Ascites Club. *Gut* 2005;54:718–725.

[108] Garcia-Tsao G. Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension: variceal hemorrhage, ascites, and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 2001;120:726–748.

[109] Noursbbaum JB, Cadranell JF, Nahon P, Nguyen Khac E, Moreau R, Thévenot T, et al. Diagnostic accuracy of the Multistix 8 SG reagent strip in diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2007;45:1275–1281. Clinical Practice Guidelines 414 *Journal of Hepatology* 2010 vol. 53 j 397–417

[110] Evans LT, Kim WR, Poterucha JJ, Kamath PS. Spontaneous bacterial peritonitis in asymptomatic outpatients with cirrhotic ascites. *Hepatology* 2003;37:897–901.

[111] Plessier A, Denninger MA, Consigny Y, Pessione F, Francoz C, Durand F, et al. Coagulation disorders in patients with cirrhosis and severe sepsis. *Liver Int* 2003;23:440–448.

[112] Guarner C, Soriano G. Spontaneous bacterial peritonitis. *Semin Liver Dis* 1997;17:203–217.

[113] Angeloni S, Nicolini G, Merli M, Nicolao F, Pinto G, Aronne T, et al. Validation of automated blood cell counter for the determination of polymorphonuclear cell count in the ascitic fluid of cirrhotic patients with or without spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol* 2003;98: 1844–1848.

[114] Nguyen Khac E, Cadranell JF, Thévenot T, Noursbbaum JB. Review article: utility of reagent strips in diagnosis of infected ascites in cirrhotic patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:282–288.

[115] Runyon BA, Hoefs JC. Culture-negative neutrocytic ascites: a variant of spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1984;4:1209–1211.

[116] Terg R, Levi D, Lopez P, Rafaelli C, Rojter S, Abecasis R, et al. Analysis of clinical course and prognosis of culture-positive spontaneous bacterial peritonitis and neutrocytic ascites. Evidence of the same disease. *Dig Dis Sci* 1992;37:1499–1504.

[117] Xiol X, Castellví JM, Guardiola J, Sesé E, Castellote J, Perelló A, et al. Spontaneous bacterial empyema in cirrhotic patients: a prospective study. *Hepatology* 1996;23:719–723.

[118] Felisart J, Rimola A, Arroyo V, Pérez-Ayuso RM, Quintero E, Ginès P, et al. Cefotaxime is more effective than is ampicillin–tobramycin in cirrhotics with severe infections. *Hepatology* 1985;5:457–462.

[119] Rimola A, Salmerón JM, Clemente G, Rodrigo L, Obrador A, Miranda ML, et al. Two different dosages of cefotaxime in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: results of a prospective, randomized, multicenter study. *Hepatology* 1995;21:674–679.

[120] Navasa M, Follo A, Llovet JM, Clemente G, Vargas V, Rimola A, et al. Randomized, comparative study of oral ofloxacin versus intravenous cefotaxime in spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1996;111:1011–1017.

[121] Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz del Arbol L, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999;341:403–409.

- [122] Ricart E, Soriano G, Novella MT, Ortiz J, Sàbat M, Kolle L, et al. Amoxicillin–clavulanic acid versus cefotaxime in the therapy of bacterial infections in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2000;32:596–602.
- [123] Runyon BA, McHutchison JG, Antillon MR, Akriviadis EA, Montano AA. Short-course versus long-course antibiotic treatment of spontaneous bacterial peritonitis. A randomized controlled study of 100 patients. *Gastroenterology* 1991;100:1737–1742.
- [124] Terg R, Cobas S, Fassio E, Landeira G, Ríos B, Vasen W, et al. Oral ciprofloxacin after a short course of intravenous ciprofloxacin in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis: results of a multicenter, randomized study. *J Hepatol* 2000;33:564–569.
- [125] Angeli P, Guarda S, Fasolato S, Miola E, Craighero R, Piccolo F, et al. Switch therapy with ciprofloxacin vs. intravenous ceftazidime in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis: similar efficacy at lower cost. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23: 75–84.
- [126] Follo A, Llovet JM, Navasa M, Planas R, Forns X, Francitorra A, et al. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatology* 1994;20: 1495–1501.
- [127] Fasolato S, Angeli P, Dallagnese L, Maresio G, Zola E, Mazza E, et al. Renal failure and bacterial infections in patients with cirrhosis: epidemiology and clinical features. *Hepatology* 2007;45:223–229. [128] Navasa M, Follo A, Filella X, Jiménez W, Francitorra A, Planas R, et al. Tumor necrosis factor and interleukin-6 in spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: relationship with the development of renal impairment and mortality. *Hepatology* 1998;27:1227–1232.
- [129] Sigal SH, Stanca CM, Fernandez J, Arroyo V, Navasa M. Restricted use of albumin for spontaneous bacterial peritonitis. *Gut* 2007;56:597–599.
- [130] Terg R, Gadano A, Cartier M, Casciato P, Lucero R, Muñoz A, et al. Serum creatinine and bilirubin predict renal failure and mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis: a retrospective study. *Liver Int* 2009;29: 415–419.
- [131] Fernández J, Monteagudo J, Bargallo X, Jiménez W, Bosch J, Arroyo V, et al. A randomized unblinded pilot study comparing albumin versus hydroxyethyl starch in spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2005;42:627–634.
- [132] Rimola A, Bory F, Teres J, Pérez-Ayuso RM, Arroyo V, Rodés J. Oral, nonabsorbable antibiotics prevent infection in cirrhotics with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology* 1985;5:463–467.
- [133] Bleichner G, Boulanger R, Squara P, Sollet JP, Parent A. Frequency of infections in cirrhotic patients presenting with acute gastrointestinal haemorrhage. *Br J Surg* 1986;73:724–726.
- [134] Soriano G, Guarner C, Tomas A, Villanueva C, Torras X, González D, et al. Norfloxacin prevents bacterial infection in cirrhotics with gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterology* 1992;103:1267–1272.
- [135] Blaise M, Pateron D, Trinchet JC, Levacher S, Beaugrand M, Porriat JL. Systemic antibiotic therapy prevents bacterial infection in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology* 1994;20:34–38.
- [136] Bernard B, Cadranet JF, Valla D, Escolano S, Jarlier V, Opolon P. Prognostic

significance of bacterial infection in bleeding cirrhotic patients: a prospective study. *Gastroenterology* 1995;108:1828–1834.

[137] Pauwels A, Mostefa-Kara N, Debenes B, Degoutte E, Levy VG. Systemic antibiotic prophylaxis after gastrointestinal hemorrhage in cirrhotic patients with a high risk of infection. *Hepatology* 1996;24:802–806.

[138] Deschenes M, Villeneuve JP. Risk factors for the development of bacterial infections in hospitalized patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2193–2197.

[139] Bernard B, Grange JD, Khac EN, Amiot X, Opolon P, Poynard T. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 1999;29: 1655–1661.

[140] Hsieh WJ, Lin HC, Hwang SJ, Hou MC, Lee FY, Chang FY, et al. The effect of ciprofloxacin in the prevention of bacterial infection in patients with cirrhosis after upper gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* 1998;93:962–966.

[141] Hou MC, Lin HC, Liu TT, Kuo BI, Lee FY, Chang FY, et al. Antibiotic prophylaxis after endoscopic therapy prevents rebleeding in acute variceal hemorrhage: a randomized trial. *Hepatology* 2004;39:746–753.

[142] Goulis J, Armonis A, Patch D, Sabin C, Greenslade L, Burroughs AK. Bacterial infection is independently associated with failure to control bleeding in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology* 1998;27:1207–1212.

[143] Vivas S, Rodríguez M, Palacio MA, Linares A, Alonso JL, Rodrigo L. Presence of bacterial infection in bleeding cirrhotic patients is independently associated with early mortality and failure to control bleeding. *Dig Dis Sci* 2001;46:2752–2757.

[144] Soares-Weiser K, Brezis M, Tur-Kaspa R, Leibovici L. Antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2002:CD002907.

[145] Carbonell N, Pauwels A, Serfaty L, Fourdan O, Lévy VG, Poupon R. Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades. *Hepatology* 2004;40:652–659.

[146] Dupeyron C, Mangeney N, Sedrati L, Campillo B, Fouet P, Leluan G. Rapid emergence of quinolone resistance in cirrhotic patients treated with norfloxacin to prevent spontaneous bacterial peritonitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:340–344.

[147] Aparicio JR, Such J, Pascual S, Arroyo A, Plazas J, Girona E, et al. Development of quinolone-resistant strains of *Escherichia coli* in stools of patients with cirrhosis undergoing norfloxacin prophylaxis: clinical consequences. *J Hepatol* 1999;31:277–283.

[148] Fernández J, Ruiz del Arbol L, Gómez C, Durandez R, Serradilla R, Guarner C, et al. Norfloxacin vs ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage. *Gastroenterology* 2006;131:1049–1056.

[149] Runyon BA. Low-protein-concentration ascitic fluid is predisposed to spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1986;91:1343–1346.

[150] Andreu M, Solá R, Sitges-Serra A, Alia C, Gallen M, Vila MC, et al. Risk factors for spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1993;104: 1133–1138.

- [151] Llach J, Rimola A, Navasa M, Ginès P, Salmerón JM, Ginès A, et al. Incidence and predictive factors of first episode of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis with ascites: relevance of ascitic fluid protein concentration. *Hepatology* 1992;16:724–727.
- [152] Guarner C, Solà R, Soriano G, Andreu M, Novella MT, Vila C, et al. Risk of a first community-acquired spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotics with low ascitic fluid protein levels. *Gastroenterology* 1999;117:414–419.
- [153] Soriano G, Guarner C, Teixidó M, Such J, Barrios J, Enríquez J, et al. Selective intestinal decontamination prevents spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1991;100:477–481. *JOURNAL OF HEPATOLOGY* Journal of Hepatology 2010 vol. 53 j 397–417 415
- [154] Novella M, Solà R, Soriano G, Andreu M, Gana J, Ortiz J, et al. Continuous versus inpatient prophylaxis of the first episode of spontaneous bacterial peritonitis with norfloxacin. *Hepatology* 1997;25:532–536.
- [155] Grange JD, Roulot D, Pelletier G, Pariente EA, Denis J, Ink O, et al. Norfloxacin primary prophylaxis of bacterial infections in cirrhotic patients with ascites: a double-blind randomized trial. *J Hepatol* 1998;29:430–436.
- [156] Fernández J, Navasa M, Planas R, Montoliu S, Monfort D, Soriano G, et al. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology* 2007;133:818–824.
- [157] Terg R, Fassio E, Guevara M, Cartier M, Longo C, Lucero R, et al. Ciprofloxacin in primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a randomized, placebo-controlled study. *J Hepatol* 2008;48:774–779.
- [158] Ginès P, Rimola A, Planas R, Vargas V, Marco F, Almela M, et al. Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology* 1990;12:716–724.
- [159] Bauer TM, Follo A, Navasa M, Vila J, Planas R, Clemente G, et al. Daily norfloxacin is more effective than weekly rifaximin in prevention of spontaneous bacterial peritonitis recurrence. *Dig Dis Sci* 2002;47:1356–1361.
- [160] Rolachon A, Cordier L, Bacq Y, Noursbaum JB, Franza A, Paris JC, et al. Ciprofloxacin and long-term prevention of spontaneous bacterial peritonitis: results of a prospective controlled trial. *Hepatology* 1995;22: 1171–1174.
- [161] Singh N, Gayowski T, Yu VL, Wagener MM. Trimethoprim–sulfamethoxazole for the prevention of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 1995;122:595–598.
- [162] Campillo B, Dupeyron C, Richardet JP, Mangeney N, Leluan G. Epidemiology of severe hospital acquired infections in patients with liver cirrhosis: effect of long-term administration of norfloxacin. *Clin Infect Dis* 1998;26: 1066–1070.
- [163] Ginès P, Berl T, Bernardi M, et al. Hyponatremia in cirrhosis: from pathogenesis to treatment. *Hepatology* 1998;28:851–864.
- [164] Arroyo V, Clària J, Saló J, Jiménez W. Antidiuretic hormone and the pathogenesis of water retention in cirrhosis with ascites. *Semin Liver Dis* 1986;6:353–369.
- [165] Ginès P, Cárdenas A, Schrier RW. Liver disease and the kidney. In: Schrier Robert W, editor. *Diseases of the kidney & urinary tract*. 8th ed., vol. III. Lippincott

Williams & Wilkins; p. 2179–2205.

[166] Angeli P, Wong F, Watson H, Gines P. Hyponatremia in cirrhosis: results of a patient population survey. *Hepatology* 2006;44:1535–1542.

[167] Hyponatremia treatment guidelines 2007. Expert panel recommendations. *Am J Med* 2007;120:S1–S21.

[168] Arroyo V, Rodés J, Gutiérrez-Lizárraga MA, Revert L. Prognostic value of spontaneous hyponatremia in cirrhosis with ascites. *Am J Dig Dis* 1976;21:249–256.

[169] Cosby RL, Yee B, Schrier RW. New classification with prognostic value in cirrhotic patients. *Miner Electrolyte Metab* 1989;15:261–266.

[170] Porcel A, Diaz F, Rendón P, Macias M, Martín-Herrera L, Girón-González JA. Dilutional hyponatremia in patients with cirrhosis and ascites. *Arch Intern Med* 2002;162:323–328.

[171] Biggins S, Rodriguez HJ, Bachetti P, Bass NM, Robert JP, Terrault NA. Serum sodium predicts mortality in patients listed for liver transplantation. *Hepatology* 2005;41:32–39.

[172] Ruf AE, Kremers WK, Chavez LL, Descalzi VI, Podesta LG, Villamil FG. Addition of serum sodium into the MELD score predicts waiting list mortality better than MELD alone. *Liver Transpl* 2005;11:336–343.

[173] Biggins SW, Kim WR, Terrault NA, et al. Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD. *Gastroenterology* 2006;130: 1652–1660.

[174] Londoño MC, Cardenas A, Guevara M, et al. MELD score and serum sodium in the prediction of survival of patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. *Gut* 2007;56:1283–1290.

[175] Londoño MC, Guevara M, Rimola A, et al. Hyponatremia impairs early posttransplantation outcome in patients with cirrhosis undergoing liver transplantation. *Gastroenterology* 2006;130:1135–1143.

[176] Dawas MF, Lewsey JD, Neuberger J, et al. The impact of serum sodium concentration on mortality after liver transplantation: a cohort multicenter study. *Liver Transpl* 2007;13:1115–1124.

[177] Yun BC, Kim WR, Benson JT, Biggins SW, Therneau TM, Kremers WK, et al. Impact of pretransplant hyponatremia on outcome following liver transplantation. *Hepatology* 2009;49:1610–1615.

[178] McCormick PA, Mistry P, Kaye G, Burroughs AK, McIntyre N. Intravenous albumin infusion is an effective therapy for hyponatraemia in cirrhotic patients with ascites. *Gut* 1990;31:204–207.

[179] Jalan R, Mookerjee R, Cheshire L, Williams R, et al. Albumin infusion for severe hyponatremia in patients with refractory ascites: a randomized clinical trial. *J Hepatol* 2007;46:232A, [Abstract].

[180] Troyer A, Pilloy W, Broeckaert I, Demanet JC. Demeclocycline treatment of water retention in cirrhosis. *Ann Intern Med* 1976;85:336–337.

[181] Pérez-Ayuso RM, Arroyo V, Camps J, Jiménez W, Rodamilans M, Rimola A, et al. Effect of demeclocycline on renal function and urinary prostaglandin E2 and kallikrein in hyponatremic cirrhotics. *Nephron* 1984;36:30–37.

[182] Carrilho F, Bosch J, Arroyo V, Mas A, Viver J, Rodés J. Renal failure associated with demeclocycline in cirrhosis. *Ann Intern Med* 1977;87:195–197. [183]

- Gadano A, Moreau R, Pessione F, Trombino C, Giuily N, Sinnassamy P, et al. Aquaretic effects of niravoline, a kappa-opioid agonist, in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2000;32:38–42. [184] Quittnat F, Gross P. Vaptans and the treatment of water-retaining disorders. *Semin Nephrol* 2006;26:234–243. [185] Ginès P. The vaptans: a promising therapy in the management of advanced cirrhosis. *J Hepatol* 2007;46:1150–1152. [186] Decaux G, Soupart A, Vassart G. Non-peptide arginine–vasopressin antagonists: the vaptans. *Lancet* 2008;371:1624–1632. [187] Schrier RW, Gross P, Gheorghiade M, Berl T, Verbalis JG, Czerwiec FS, et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med* 2006;355:2099–2112. [188] Afdhal N, Cardenas A, Ginès P, et al. Randomized, placebo-controlled trial of tolvaptan, a novel V2-receptor antagonist, in hyponatremia: results of the SALT 2 trial with emphasis on efficacy and safety in cirrhosis. *Hepatology* 2005;42:LB19A, [Abstract]. [189] O’Leary JG, Favis G. Conivaptan increases serum sodium in hyponatremic patients with end stage liver disease. *Liver Transpl* 2009;15:1325–1329. [190] Gerbes A, Gülberg V, Ginès P, et al. The VPA Study Group. Therapy of hyponatremia in cirrhosis with a vasopressin receptor antagonist: a randomized double-blind multicenter trial. *Gastroenterology* 2003;124:933–939.
- [191] Wong F, Blei AT, Blendis LM, Thuluvath PJ. A vasopressin receptor antagonist (VPA-985) improves serum sodium concentration in patients with hyponatremia: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology* 2003;37:182–191.
- [192] Salerno F, Gerbes A, Ginès P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007;56:1310–1318.
- [193] Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, et al. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the second international consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) group. *Crit Care* 2004;8:R204–R212.
- [194] Stadlbauer V, Wright GA, Banaji M, et al. Relationship between activation of the sympathetic nervous system and renal blood flow autoregulation in cirrhosis. *Gastroenterology* 2008;134:111–119.
- [195] Ginès P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. *N Engl J Med* 2009;361:1279–1290.
- [196] Dagher L, Moore K. The hepatorenal syndrome. *Gut* 2001;19:729–737.
- [197] Thabut D, Massard J, Gangloff A, Carbonell N, Francoz C, Nguyen-Khac E, et al. Model for end-stage liver disease score and systemic inflammatory response are major prognostic factors in patients with cirrhosis and acute functional renal failure. *Hepatology* 2007;46:1872–1882.
- [198] Terra C, Guevara M, Torre A, Gilabert R, Fernández J, Martín-Llahí M, et al. Renal failure in patients with cirrhosis and sepsis unrelated to spontaneous bacterial peritonitis: value of MELD score. *Gastroenterology* 2005;129: 1944–1953.
- [199] Ginès A, Escorsell A, Ginès P, Saló J, Jiménez W, Inglada L, et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 1993;105:229–236.

- [200] Alessandria C, Ozdogan O, Guevara M, Restuccia T, Jiménez W, Arroyo V, et al. MELD score and clinical type predict prognosis in hepatorenal syndrome: relevance to liver transplantation. *Hepatology* 2005;41:1282–1289.
- [201] Kew MC, Varma RR, Sampson DJ, Sherlock S. The effect of octapressin on renal and intrarenal blood flow in cirrhosis of the liver. *Gut* 1972;13: 293–296.
- [202] Lenz K, Hörtnagl H, Druml W, Reither H, Schmid R, Schneeweiss B, et al. Ornipressin in the treatment of functional renal failure in decompensated liver cirrhosis. Effects on renal hemodynamics and atrial natriuretic factor. *Gastroenterology* 1991;101:1060–1067.
- [203] Guevara M, Ginès P, Fernández-Esparrach G, et al. Reversibility of hepatorenal syndrome by prolonged administration of ornipressin and plasma volume expansion. *Hepatology* 1998;27:35–41.
- [204] Gülberg V, Bilzer M, Gerbes AL. Long term therapy and retreatment of hepatorenal syndrome type 1 with ornipressin and dopamine. *Hepatology* 1999;30:870–875. Clinical Practice Guidelines 416 *Journal of Hepatology* 2010 vol. 53 j 397–417
- [205] Moreau R, Durand F, Poynard T, et al. Terlipressin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study. *Gastroenterology* 2002;122:923–930.
- [206] Fabrizi F, Dixit V, Martin P. Metaanalysis: terlipressin therapy for hepatorenal syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:935–944.
- [207] Gluud LL, Kjaer MS, Christensen E. Terlipressin for hepatorenal syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;4:CD005162.
- [208] Sanyal AJ, Boyer T, Garcia-Tsao G, et al. A randomized prospective double blind, placebo controlled study of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome. *Gastroenterology* 2008;134:1360–1368.
- [209] Martin L, Lahi M, Pepin MN, Guevara M, et al. Terlipressin and albúmina vs albúmina in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome: a randomized study. *Gastroenterology* 2008;134:1352–1359.
- [210] Moreau R, Lebrec D. The use of vasoconstrictors in patients with cirrhosis: type 1 HRS and beyond. *Hepatology* 2006;43:385–394.
- [211] Ginès P, Guevara M. Therapy with vasoconstrictor drugs in cirrhosis: the time has arrived. *Hepatology* 2007;46:1685–1687.
- [212] Nazar A, Pereira GH, Guevara M, Martin-Llahí M, Pepin MN, et al. Predictors of response to therapy to terlipressin and albumin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2010;51:219–226.
- [213] Ortega R, Ginès P, Uriz J, et al. Terlipressin therapy with and without albúmina for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective, nonrandomized study. *Hepatology* 2002;36:941–948.
- [214] Gluud LL, Christensen K, Christensen E, Krag A. Systematic review of randomized trials on vasoconstrictor drugs for hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2010;51:576–584.
- [215] Alessandria C, Venon WD, Marzano A, Barletti C, Fadda M, Rizzetto M. Renal failure in cirrhotic patients: role of terlipressin in clinical approach to hepatorenal syndrome type 2. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;47:401–404.

- [216] Angeli P, Volpin R, Gerunda G, Craighero R, Roner P, Merenda R, et al. Reversal of type 1 hepatorenal syndrome with the administration of midodrine and octreotide. *Hepatology* 1999;29:1690–1697.
- [217] Wong F, Pantea L, Sniderman K. Midodrine, octreotide, albumin, and TIPS in selected patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2004;40:55–64.
- [218] Duvoux C, Zanditenas D, Hézode C, Chauvat A, Monin JL, Roudot-Thoraval F, et al. Effects of noradrenalin and albumin in patients with type I hepatorenal syndrome: a pilot study. *Hepatology* 2002;36:374–380.
- [219] Akriviadis E, Bortla R, Briggs W, Han S, Reynolds T, Shakil O. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000;119:1637–1648.
- [220] Lebrec D, Thabut D, Oberti F, Perarnau JM, Condat B, Barraud H, et al. Pentoxifylline does not decrease short term mortality but does reduce complications in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology* 2010;138:1755–1762.
- [221] Brensing KA, Textor J, Perz J, Schiedermaier P, Raab P, Strunk H, et al. Longterm outcome after transjugular intrahepatic portosystemic-stent shunt in non-transplant cirrhotics with hepatorena syndrome: a phase II study. *Gut* 2000;47:288–295.
- [222] Keller F, Heinze H, Jochimson F, Passfall J, Schuppan D, Büttner P. Risk factors and outcome of 107 patients with decompensated liver disease and acute renal failure (including 26 patients with hepatorenal syndrome): the role of hemodialysis. *Ren Fail* 1995;17:135–146.
- [223] Capling RK, Bastani B. The clinical course of patients with type 1 hepatorenal syndrome maintained on hemodialysis. *Ren Fail* 2004;26: 563–568.
- [224] Mitzner SR, Stange J, Klammt S, Risler T, Erley CM, Bader BD, et al. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Liver Transpl* 2000;6:287–289.
- [225] Laleman W, Wilmer A, Evenepoel P, Elst IV, Seegers M, Zaman Z, et al. *Crit Care* 2006;10:R108.
- [226] Gonwa TA, Morris CA, Goldstein RM, Husberg BS, Klintmalm GB. Long-term survival and renal function following liver transplantation in patients with and without hepatorenal syndrome – experience in 300 patients. *Transplantation* 1991;51:428–430.
- [227] Jeyarajah DR, Gonwa TA, McBride M, et al. Hepatorenal syndrome: combined liver kidney transplants versus isolated liver transplant. *Transplantation* 1997;64:1760–1765.
- [228] Charlton MR, Wall WJ, Ojo AO, Ginès P, Textor S, Shihab FS, et al. International liver transplantation expert panel. Report of the first international liver transplantation society expert panel consensus conference on renal insufficiency in liver transplantation. *Liver Transpl* 2009;15:S1–S34.
- [229] Restuccia T, Ortega R, Guevara M, Ginès P, Alessandria C, Ozdogan O, et al. Effects of treatment of hepatorenal syndrome before transplantation on posttransplantation outcome. A case–control study. *J Hepatol* 2004;40: 140–146.

Джерело: • Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver

- [1] Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alono-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924–926.
- [2] Rakoski MO, McCammon RJ, Piette JD, Iwashyna TJ, Marrero JA, Lok AS, et al. Burden of cirrhosis on older Americans and their families: analysis of the health and retirement study. *Hepatology* 2012;55:184–191.
- [3] Sherlock S, Summerskill WHJ, White LP, Phear EA. Portal-systemic encephalopathy. Neurological complications of liver disease. *Lancet* 1954;264:453–457.
- [4] Fazekas JE, Ticktin HE, Shea JG. Effects of L-arginine on hepatic encephalopathy. *Am J Med Sci* 1957;234:462–467.
- [5] Kaplan PW, Rossetti AO. EEG patterns and imaging correlations in encephalopathy: encephalopathy part II. *J Clin Neurophysiol* 2011;28:233–251.
- [6] Conn HO. Hepatic encephalopathy. In: Schiff L, Schiff ER, editors. *Diseases of the liver*. Philadelphia, PA: Lippincott; 1993. p. 1036–1060.
- [7] D'Amico G, Morabito A, Pagliaro L, Marubini E. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1986;31:468–475.
- [8] Ding A, Lee A, Callender M, Loughrey M, Quah SP, Dinsmore WW. Hepatic encephalopathy as an unusual late complication of transjugular intrahepatic portosystemic shunt insertion for non-cirrhotic portal hypertension caused by nodular regenerative hyperplasia in an HIV-positive patient on highly active antiretroviral therapy. *Int J STD AIDS* 2010;21:71–72.
- [9] Ito T, Ikeda N, Watanabe A, Sue K, Kakio T, Mimura H, et al. Obliteration of portal systemic shunts as therapy for hepatic encephalopathy in patients with non-cirrhotic portal hypertension. *Gastroenterol Jpn* 1992;27:759–764.
- [10] Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy—definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002;35:716–721.
- [11] Cordoba J. New assessment of hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2011;54:1030–1040.
- [12] Rikkers L, Jenko P, Rudman D, Freides D. Subclinical hepatic encephalopathy: detection, prevalence, and relationship to nitrogen metabolism. *Gastroenterology* 1978;75:462–469.
- [13] Del Piccolo F, Sacerdoti D, Amodio P, Bombonato G, Bolognesi M, Mapelli D, et al. Central nervous system alterations in liver cirrhosis: the role of portal-systemic shunt and portal hypoperfusion. *Metab Brain Dis* 2002;17:347–358.
- [14] Bajaj JS, Schubert CM, Heuman DM, Wade JB, Gibson DP, Topaz A, et al. Persistence of cognitive impairment after resolution of overt hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 2010;138:2332–2340.

- [15] Riggio O, Ridola L, Pasquale C, Nardelli S, Pentassuglio I, Moscucci F, et al. Evidence of persistent cognitive impairment after resolution of overt hepatic encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:181–183.
- [16] Saunders JB, Walters JRF, Davies P, Paton A. A 20-year prospective study of cirrhosis. *BMJ* 1981;282:263–266.
- [17] Romero-Gomez M, Boza F, Garcia-Valdecasas MS, et al. Subclinical hepatic encephalopathy predicts the development of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2718–2723.
- [18] Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sørensen HT, Vilstrup H. The clinical course of alcoholic liver cirrhosis: a Danish population-based cohort study. *Hepatology* 2010;51:1675–1682.
- [19] Coltorti M, Del Vecchio-Blanco C, Caporaso N, Gallo C, Castellano L. Liver cirrhosis in Italy. A multicentre study on presenting modalities and the impact on health care resources. National Project on Liver Cirrhosis Group. *Ital J Gastroenterol* 1991;23:42–48.
- [20] Papatheodoridis GV, Goulis J, Leandro G, Patch D, Burroughs AK. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt compared with endoscopic treatment for prevention of variceal rebleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 1999;30:612–622.
- [21] Nolte W, Wiltfang J, Schindler C, Münke H, Unterberg K, Zumhasch U, et al. Portosystemic hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with cirrhosis: clinical, laboratory, psychometric, and electroencephalographic investigations. *Hepatology* 1998;28:1215–1225.
- [22] Amodio P, Del Piccolo F, Pettenò E, Mapelli D, Angeli P, Iemmo R, et al. Prevalence and prognostic value of quantified electroencephalogram (EEG) alterations in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2001;35:37–45.
- [23] Groeneweg M, Moerland W, Quero JC, Krabbe PF, Schalm SW. Screening of subclinical hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2000;32:748–753.
- [24] Saxena N, Bhatia M, Joshi YK, Garg PK, Tandon RK. Auditory P300 event-related potentials and number connection test for evaluation of subclinical hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis of the liver: a follow-up study. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:322–327.
- [25] Schomerus H, Hamster W. Quality of life in cirrhotics with minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2001;16:37–41.
- [26] Sharma P, Sharma BC, Puri V, Sarin SK. Critical flicker frequency: diagnostic tool for minimal hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2007;47:67–73.
- [27] Bajaj JS. Management options for minimal hepatic encephalopathy. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2008;2:785–790.
- [28] Bustamante J, Rimola A, Ventura PJ, Navasa M, Cirera I, Reggiardo V, et al. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1999;30:890–895.
- [29] Hartmann IJ, Groeneweg M, Quero JC, Beijeman SJ, de Man RA, Hop WC, et al. The prognostic significance of subclinical hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2029–2034.
- [30] Gentilini P, Laffi G, La Villa G, Romanelli RG, Buzzelli G, Casini-Raggi V, et al. Long course and prognostic factors of virus-induced cirrhosis of the liver. *Am J Gastroenterol* 1997;92:66–72.

- [31] Benvegnoù L, Gios M, Boccato S, Alberti A. Natural history of compensated viral cirrhosis: a prospective study on the incidence and hierarchy of major complications. *Gut* 2004;53:744–749.
- [32] Watson H, Jepsen P, Wong F, Gines P, Cordoba J, Vilstrup H. Satavaptan treatment for ascites in patients with cirrhosis: a meta-analysis of effect on hepatic encephalopathy development. *Metab Brain Dis* 2013;28:301–305.
- [33] Sharma BC, Sharma P, Agrawal A, Sarin SK. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy: an open-label randomized controlled trial of lactulose vs. placebo. *Gastroenterology* 2009;137:885–891, [891.e1].
- [34] Prasad S, Dhiman RK, Duseja A, Chawla YK, Sharma A, Agarwal R. Lactulose improves cognitive functions and health-related quality of life in patients with cirrhosis who have minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2007;45:549–559.
- [35] Amodio P, Pellegrini A, Ubiali E, Mathy I, Piccolo FD, Orsato R, et al. The EEG assessment of low-grade hepatic encephalopathy: comparison of an artificial neural network-expert system (ANNES) based evaluation with visual EEG readings and EEG spectral analysis. *Clin Neurophysiol* 2006;117:2243–2251.
- [36] Boyer TD, Haskal ZJ. The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in the management of portal hypertension: update 2009. *Hepatology* 2010;51:306.
- [37] Riggio O, Angeloni S, Salvatori FM, De SA, Cerini F, Farcomeni A, et al. Incidence, natural history, and risk factors of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt with polytetrafluoroethylene-covered stent grafts. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2738–2746.
- [38] Bai M, Qi X, Yang Z, Yin Z, Nie Y, Yuan S, et al. Predictors of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in cirrhotic patients: a systematic review. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26:943–951. JOURNAL OF HEPATOLOGY Please cite this article in press as: , . Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: 2014 Practice Guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *J Hepatol* (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.05.042> Journal of Hepatology 2014 vol. xxx j xxx–xxx 15
- [39] Spina G, Santambrogio R. The role of portosystemic shunting in the management of portal hypertension. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1992;6:497–515.
- [40] Stepanova M, Mishra A, Venkatesan C, Younossi ZM. In-hospital mortality and economic burden associated with hepatic encephalopathy in the United States from 2005 to 2009. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:1034–1041.
- [41] Kim WR, Brown Jr RS, Terrault NA, El-Serag H. Burden of liver disease in the United States: summary of a workshop. *Hepatology* 2002;36:227–242.
- [42] Fleming KM, Aithal GP, Solaymani-Dodaran M, Card TR, West J. Incidence and prevalence of cirrhosis in the United Kingdom, 1992–2001: a general population-based study. *J Hepatol* 2008;49:732–738.
- [43] Gitlin N, Lewis DC, Hinkley L. The diagnosis and prevalence of sub-clinical hepatic encephalopathy in apparently healthy, ambulant, non-shunted patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1986;3:75–82.
- [44] Lockwood AH. “What’s in a name?” Improving the care of cirrhotics. *J*

Hepatology 2000;32:859–861.

- [45] Amodio P, Montagnese S, Gatta A, Morgan MY. Characteristics of minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2004;19:253–267.
- [46] McCrea M, Cordoba J, Vessey G, Blei AT, Randolph C. Neuropsychological characterization and detection of subclinical hepatic encephalopathy. *Arch Neurol* 1996;53:758–763.
- [47] Wiltfang J, Nolte W, Weissenborn K, Kornhuber J, Ruther E. Psychiatric aspects of portal-systemic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 1998;13:379–389.
- [48] Montagnese S, De Pitta C, De Rui M, Corrias M, Turco M, Merkel C, et al. Sleep-wake abnormalities in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2014;59:705–712.
- [49] Cordoba J, Cabrera J, Lataif L, Penev P, Zee P, Blei AT. High prevalence of sleep disturbance in cirrhosis. *Hepatology* 1998;27:339–345.
- [50] Montagnese S, Middleton B, Skene DJ, Morgan MY. Night-time sleep disturbance does not correlate with neuropsychiatric impairment in patients with cirrhosis. *Liver Int* 2009;29:1372–1382.
- [51] Weissenborn K. Diagnosis of encephalopathy. *Digestion* 1998;59:22–24.
- [52] Adams RD, Foley JM. The neurological disorder associated with liver disease. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* 1953;32:198–237.
- [53] Cadranet JF, Lebiez E, Di Martino V, Bernard B, El Koury S, Tourbah A, et al. Focal neurological signs in hepatic encephalopathy in cirrhotic patients: an underestimated entity? *Am J Gastroenterol* 2001;96:515–518.
- [54] Delanty N, French JA, Labar DR, Pedley TA, Rowan AJ. Status epilepticus arising de novo in hospitalized patients: an analysis of 41 patients. *Seizure* 2001;10:116–119.
- [55] Eleftheriadis N, Furla E, Eleftheriadis D, Karlovasitou A. Status epilepticus as a manifestation of hepatic encephalopathy. *Acta Neurol Scand* 2003;107:142–144.
- [56] Prabhakar S, Bhatia R. Management of agitation and convulsions in hepatic encephalopathy. *Indian J Gastroenterol* 2003;22:S54–S58.
- [57] Weissenborn K, Bokemeyer M, Krause J, Ennen J, Ahl B. Neurological and neuropsychiatric syndromes associated with liver disease. *AIDS* 2005;19:S93–S98.
- [58] Read AE, Sherlock S, Laidlaw J, Walker JG. The neuro-psychiatric syndromes associated with chronic liver disease and an extensive portal-systemic collateral circulation. *Q J Med* 1967;141:135–150.
- [59] Baccarani U, Zola E, Adani GL, Cavalletti M, Schiff S, Cagnin A, et al. Reversal of hepatic myelopathy after liver transplantation: fifteen plus one. *Liver Transpl* 2010;16:1336–1337.
- [60] Victor M, Adams RD, Cole M. The acquired (non Wilsonian) type of chronic hepatocerebral degeneration. *Medicine* 1965;44:345–396.
- [61] Tryc AB, Goldbecker A, Berding G, Rümke S, Afshar K, Shahrezaei GH, et al. Cirrhosis-related Parkinsonism: prevalence, mechanisms and response to treatments. *J Hepatol* 2013;58:698–705.
- [62] Lee WM, Stravitz RT, Larson AM. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Position Paper on acute liver failure 2011. *Hepatology* 2012;55:965–967.
- [63] American Association for the Study of Liver Diseases Position Paper on acute

- liver failure 2011. Full text. Available at: www.aasld.org/practiceguidelines/Documents/AcuteLiverFailureUpdate2011.pdf.
- [64] Cordoba J, Ventura-Cots M, Simón-Talero M, Amorós A, Pavesi M, Vilstrup H, et al. CANONIC Study Investigators of the EASL-CLIF Consortium. Characteristics, risk factors, and mortality of cirrhotic patients hospitalized for hepatic encephalopathy with and without acute-on-chronic liver failure (ACLF). *J Hepatol* 2014;60:275–281.
- [65] Bajaj JS, Wade JB, Sanyal AJ. Spectrum of neurocognitive impairment in cirrhosis: implications for the assessment of hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2009;50:2014–2021.
- [66] Bajaj JS, Cordoba J, Mullen KD, Amodio P, Shawcross DL, Buttersworth RF, et al. Review article: the design of clinical trials in hepatic encephalopathy—an International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN) consensus statement. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:739–747.
- [67] Montagnese S, Amodio P, Morgan MY. Methods for diagnosing hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a multidimensional approach. *Metab Brain Dis* 2004;19:281–312.
- [68] Prakash R, Mullen KD. Mechanisms, diagnosis and management of hepatic encephalopathy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:515–525.
- [69] Hassanein TI, Hilsabeck RC, Perry W. Introduction to the Hepatic Encephalopathy Scoring Algorithm (HESA). *Dig Dis Sci* 2008;53:529–538.
- [70] Guerit JM, Amantini A, Fischer C, Kaplan PW, Mecarelli O, Schnitzler A, et al. Neurophysiological investigations of hepatic encephalopathy: ISHEN practice guidelines. *Liver Int* 2009;29:789–796.
- [71] Randolph C, Hilsabeck R, Kato A, Kharbanda P, Li YY, Mapelli D, et al. Neuropsychological assessment of hepatic encephalopathy: ISHEN practice guidelines. *Liver Int* 2009;29:629–635.
- [72] Lauridsen MM, Jepsen P, Vilstrup H. Critical flicker frequency and continuous reaction times for the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy: a comparative study of 154 patients with liver disease. *Metab Brain Dis* 2011;26:135–139.
- [73] Bajaj JS, Pinkerton SD, Sanyal AJ, Heuman DM. Diagnosis and treatment of minimal hepatic encephalopathy to prevent motor vehicle accidents: a cost-effectiveness analysis. *Hepatology* 2012;55:1164–1171.
- [74] Ortiz M, Jacas C, Cordoba J. Minimal hepatic encephalopathy: diagnosis, clinical significance and recommendations. *J Hepatol* 2005;42: S45–S53.
- [75] Bajaj JS, Gillevet PM, Patel NR, Ahluwalia V, Ridlon JM, Kettenmann B, et al. A longitudinal systems biology analysis of lactulose withdrawal in hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2012;27:205–215.
- [76] Weissenborn K, Ennen JC, Schomerus H, Ruckert N, Hecker H. Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2001;34:768–773.
- [77] Prakash RK, Brown TA, Mullen KD. Minimal hepatic encephalopathy and driving: is the genie out of the bottle? *Am J Gastroenterol* 2011;106:1415–1416.
- [78] Bajaj JS, Stein AC, Dubinsky RM. What is driving the legal interest in hepatic encephalopathy? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:97–98.

- [79] Dhiman RK, Saraswat VA, Verma M, Naik SR. Figure connection test: a universal test for assessment of mental state. *J Gastroenterol Hepatol* 1995;10:14–23.
- [80] Kircheis G, Wettstein M, Timmermann L, Schnitzler A, Haussinger D. Critical flicker frequency for quantification of low-grade hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2002;35:357–366.
- [81] Romero-Gomez M, Cordoba J, Jover R, del Olmo JA, Ramirez M, Rey R, et al. Value of the critical flicker frequency in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2007;45:879–885.
- [82] Lauridsen MM, Thiele M, Kimer N, Vilstrup H. The continuous reaction times method for diagnosing, grading, and monitoring minimal/covert hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2013;28:231–234.
- [83] Bajaj JS, Hafeezullah M, Franco J, Varma RR, Hoffmann RG, Knox JF, et al. Inhibitory control test for the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 2008;135:1591–1600.
- [84] Bajaj JS, Thacker LR, Heumann DM, Fuchs M, Sterling RK, Sanyal AJ, et al. The Stroop smartphone application is a short and valid method to screen for minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2013;58: 1122–1132.
- [85] Amodio P, Del Piccolo F, Marchetti P, Angeli P, Iemmolo R, Caregaro L, et al. Clinical features and survival of cirrhotic patients with sub-clinical cognitive alterations detected by the number connection test and computerized psychometric tests. *Hepatology* 1999;29:1662–1667.
- [86] Montagnese S, Biancardi A, Schiff S, Carraro P, Carla V, Mannaioni G, et al. Different biochemical correlates for different neuropsychiatric abnormalities in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2010;53:558–566.
- [87] Lockwood AH. Blood ammonia levels and hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2004;19:345–349.
- [88] Grønbaek H, Johnsen SP, Jepsen P, Gislum M, Vilstrup H, Tage-Jensen U, et al. Liver cirrhosis, other liver diseases, and risk of hospitalisation for intracerebral haemorrhage: a Danish population-based case-control study. *BMC Gastroenterol* 2008;8:16.
- [89] Strauss E, Tramote R, Silva EP, Caly WR, Honain NZ, Maffei RA, et al. Doubleblind randomized clinical trial comparing neomycin and placebo in the treatment of exogenous hepatic encephalopathy. *Hepatogastroenterology* 1992;39:542–545. Clinical Practice Guidelines Please cite this article in press as: , . Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: 2014 Practice Guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *J Hepatol* (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.05.042> 16 *Journal of Hepatology* 2014 vol. xxx j xxx–xxx
- [90] Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. Non-absorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: systematic review of randomised trials. *BMJ* 2004;328:1046.
- [91] Riggio O, Varriale M, Testore GP, Di Rosa R, Di Rosa E, Merli M, et al. Effect of lactitol and lactulose administration on the fecal flora in cirrhotic patients. *J Clin Gastroenterol* 1990;12:433–436.
- [92] Huang E, Esrailian E, Spiegel BM. The cost-effectiveness and budget impact of competing therapies in hepatic encephalopathy—a decision analysis. *Aliment*

Pharmacol Ther 2007;26:1147–1161.

[93] Camma C, Fiorello F, Tine F, Marchesini G, Fabbri A, Pagliaro L. Lactitol in treatment of chronic hepatic encephalopathy. A meta-analysis. *Dig Dis Sci* 1993;38:916–922.

[94] Morgan MY, Hawley KE, Stambuk D. Lactitol vs. lactulose in the treatment of chronic hepatic encephalopathy. A double-blind, randomised, cross-over study. *J Hepatol* 1987;4:236–244.

[95] Uribe M, Berthier JM, Lewis H, Mata JM, Sierra JG, García-Ramos G, et al. Lactose enemas plus placebo tablets vs. neomycin tablets plus starch enemas in acute portal systemic encephalopathy. A double-blind randomized controlled study. *Gastroenterology* 1981;81:101–106. [96] Uribe M, Campollo O, Vargas F, Ravelli GP, Mundo F, Zapata L, et al. Acidifying enemas (lactitol and lactose) vs. nonacidifying enemas (tap water) to treat acute portal-systemic encephalopathy: a double-blind, randomized clinical trial. *Hepatology* 1987;7:639–643.

[97] Rahimi RS, Singal AG, Cuthbert JA, Rockey DG. A randomized trial of polyethylene glycol 3350-electrolyte solution (PEG) and lactulose for patients hospitalized with acute hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2012;56:915A–916A, [abstr. 1546].

[98] Conn HO, Lieberthal MM. The hepatic coma syndromes and lactulose. Baltimore, MA: Williams and Wilkins; 1979.

[99] Bajaj JS, Sanyal AJ, Bell D, Gilles H, Heuman DM. Predictors of the recurrence of hepatic encephalopathy in lactulose-treated patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:1012–1017.

[100] Patidar KR, Bajaj JS. Antibiotics for the treatment of hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2013;28:307–312.

[101] Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, Poordad F, Neff G, Leevy CB, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 2010;362:1071–1081.

[102] Gluud LL, Dam G, Borre M, Les I, Cordoba J, Marchesini G, et al. Lactulose, rifaximin or branched chain amino acids for hepatic encephalopathy: what is the evidence? *Metab Brain Dis* 2013;28:221–225.

[103] Ventura-Cots M, Arranz JA, Simón-Talero M, Torrens M, Blanco A, Riudor E, et al. Safety of ornithine phenylacetate in cirrhotic decompensated patients: an open-label, dose-escalating, single-cohort study. *J Clin Gastroenterol* 2013;47:881–887.

[104] Rockey DC, Vierling JM, Mantry P, Ghabril M, Brown Jr RS, Alexeeva O, et al. HALT-HE Study Group. Randomized, double-blind, controlled study of glycerol phenylbutyrate in hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2014;59:1073–1083.

[105] Kircheis G, Nilius R, Held C, Berndt H, Buchner M, Gortelmeyer R, et al. Therapeutic efficacy of L-ornithine-L-aspartate infusions in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy: results of a placebo-controlled, double-blind study. *Hepatology* 1997;25:1351–1360.

[106] Agrawal A, Sharma BC, Sharma P, Sarin SK. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy in cirrhosis: an open-label, randomized controlled trial of lactulose, probiotics, and no therapy. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1043–1050.

[107] Hawkins RA, Jessy J, Mans AM, Chedid A, DeJoseph MR. Neomycin reduces

- the intestinal production of ammonia from glutamine. *Adv Exp Med Biol* 1994;368:125–134.
- [108] Morgan MH, Read AE, Speller DC. Treatment of hepatic encephalopathy with metronidazole. *Gut* 1982;23:1–7.
- [109] Simón-Talero M, García-Martínez R, Torrens M, Augustin S, Gómez S, Pereira G, et al. Effects of intravenous albumin in patients with cirrhosis and episodic hepatic encephalopathy: a randomized double-blind study. *J Hepatol* 2013;59:1184–1192.
- [110] Sharma P, Agrawal A, Sharma BC, Sarin SK. Prophylaxis of hepatic encephalopathy in acute variceal bleed: a randomized controlled trial of lactulose vs. no lactulose. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26:996–1003.
- [111] Riggio O, Masini A, Efrati C, Nicolao F, Angeloni S, Salvatori FM, et al. Pharmacological prophylaxis of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a randomized controlled study. *J Hepatol* 2005;42:674–679.
- [112] Fanelli F, Salvatori FM, Rabuffi P, Boatta E, Riggio O, Lucatelli P, et al. Management of refractory hepatic encephalopathy after insertion of TIPS: long-term results of shunt reduction with hourglass-shaped balloonexpandable stent-graft. *AJR Am J Roentgenol* 2009;193:1696–1702.
- [113] Chung HH, Razavi MK, Sze DY, Frisoli JK, Kee ST, Dake MD, et al. Portosystemic pressure gradient during transjugular intrahepatic portosystemic shunt with Viatorr stent graft: what is the critical low threshold to avoid medically uncontrolled low pressure gradient related complications? *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:95–101.
- [114] Laleman W, Simon-Talero M, Maleux G, Perez M, Ameloot K, Soriano G, et al. on behalf of the EASL-CLIF-Consortium. Embolization of large spontaneous portosystemic shunts for refractory hepatic encephalopathy: a multi-center survey on safety and efficacy. *Hepatology* 2013;57:2448–2457.
- [115] Sharma P, Sharma BC, Agrawal A, Sarin SK. Primary prophylaxis of overt hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: an open labeled randomized controlled trial of lactulose vs. no lactulose. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:1329–1335.
- [116] Sidhu SS, Goyal O, Mishra BP, Sood A, Chhina RS, Soni RK. Rifaximin improves psychometric performance and health-related quality of life in patients with minimal hepatic encephalopathy (the RIME Trial). *Am J Gastroenterol* 2011;106:307–316.
- [117] Bajaj JS, Heuman DM, Wade JB, Gibson DP, Saeian K, Wegelin JA, et al. Rifaximin improves driving simulator performance in a randomized trial of patients with minimal hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 2011;140:478–487.
- [118] Bajaj JS, Saeian K, Christensen KM, Hafeezullah M, Varma RR, Franco J, et al. Probiotic yogurt for the treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1707–1715.
- [119] Mittal VV, Sharma BC, Sharma P, Sarin SK. A randomized controlled trial comparing lactulose, probiotics, and L-ornithine L-aspartate in treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23:725–732.
- [120] Saji S, Kumar S, Thomas V. A randomized double blind placebo controlled

trial of probiotics in minimal hepatic encephalopathy. *Trop Gastroenterol* 2011;32:128–132.

[121] Shukla S, Shukla A, Mehboob S, Guha S. Meta-analysis: the effects of gut flora modulation using prebiotics, probiotics and synbiotics on minimal hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:662–671.

[122] Amodio P, Bemeur C, Butterworth R, Cordoba J, Kata A, Montagnese S, et al. The nutritional management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: ISHEN practice guidelines. *Hepatology* 2013;58:325–336.

[123] Montano-Loza AJ, Meza-Junco J, Prado CM, Lieffers JR, Baracos VE, Bain VG, et al. Muscle wasting is associated with mortality in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:166–173.

[124] Tandon P, Ney M, Irwin I, Ma MM, Gramlich L, Bain VG, et al. Severe muscle depletion in patients on the liver transplant wait list: its prevalence and independent prognostic value. *Liver Transpl* 2012;18:1209–1216.

[125] Tsien CD, McCullough AJ, Dasarathy S. Late evening snack: exploiting a period of anabolic opportunity in cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:430–441.

[126] Ndraha S, Hasan I, Simadibrata M. The effect of L-ornithine L-aspartate and branch chain amino acids on encephalopathy and nutritional status in liver cirrhosis with malnutrition. *Acta Med Indones* 2011;43:18–22.

[127] Naylor CD, O'Rourke K, Detsky AS, Baker JP. Parenteral nutrition with branched-chain amino acids in hepatic encephalopathy. A meta-analysis. *Gastroenterology* 1989;97:1033–1042. [128] Marchesini G, Bianchi G, Merli M, Amodio P, Panella C, Loguercio C, et al. Nutritional supplementation with branched-chain amino acids in advanced cirrhosis: a double-blind, randomized trial. *Gastroenterology* 2003;124:1792–1801.

[129] Marchesini G, Marzocchi R, Noia M, Bianchi G. Branched-chain amino acid supplementation in patients with liver diseases. *J Nutr* 2005;135:1596S–1601S.

[130] Gluud LL, Dam G, Borre M, Les I, Cordoba J, Marchesini G, et al. Oral branched chain amino acids have a beneficial effect on manifestations of hepatic encephalopathy in a systematic review with meta-analyses of randomized controlled trials. *J Nutr* 2013;143:1263–1268.

[131] Martin P, DiMartini A, Feng S, Brown Jr R, Fallon M. Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Hepatology* 2014;59:1144–1165.

[132] Lucey MR, Terrault N, Ojo L, Hay JE, Neuberger J, Blumberg E, et al. Long-term management of the successful adult liver transplant: 2012 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Liver Transpl* 2013;19:3–26.

[133] Herrero JI, Bilbao JJ, Diaz ML, Alegre F, Inarrairaegui M, Pardo F, et al. Hepatic encephalopathy after liver transplantation in a patient with a JOURNAL OF HEPATOLOGY Please cite this article in press as: , . Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: 2014 Practice Guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *J*

- Hepatol (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.05.042> Journal of Hepatology 2014 vol. xxx j xxx–xxx 17 normally functioning graft: treatment with embolization of portosystemic collaterals. *Liver Transpl* 2009;15:111–114.
- [134] Chavarria L, Alonso J, García-Martínez R, Simón-Talero M, Ventura-Cots M, Ramírez C, et al. Brain magnetic resonance spectroscopy in episodic hepatic encephalopathy. *J Cereb Blood Flow Metab* 2013;33:272–277.
- [135] Garcia-Martinez R, Rovira A, Alonso J, Jacas C, Simón-Talero M, Chavarria L, et al. Hepatic encephalopathy is associated with posttransplant cognitive function and brain volume. *Liver Transpl* 2011;17:38–46.
- [136] Amodio P, Biancardi A, Montagnese S, Angeli P, Iannizzi P, Cillo U, et al. Neurological complications after orthotopic liver transplantation. *Dig Liver Dis* 2007;39:740–747.
- [137] Poordad FF. Review article: the burden of hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:3–9.
- [138] Bajaj JS, Wade JB, Gibson DP, Heuman DM, Thacker LR, Sterling RK, et al. The multi-dimensional burden of cirrhosis and hepatic encephalopathy on patients and caregivers. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1646–1653.
- [139] Neff GW, Kemmer N, Zacharias VC, Kaiser T, Duncan C, McHenry R, et al. Analysis of hospitalizations comparing rifaximin vs. lactulose in the management of hepatic encephalopathy. *Transplant Proc* 2006;38:3552–3555.
- [140] Guevara M, Baccaro ME, Torre A, Gómez-Ansón B, Ríos J, Torres F, et al. Hyponatremia is a risk factor of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a prospective study with time-dependent analysis. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1382–1389.
- [141] Guevara M, Baccaro ME, Ríos J, Martín-Llahí M, Uriz J, Ruiz del Arbol L, et al. Risk factors for hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis and refractory ascites: relevance of serum sodium concentration. *Liver Int* 2010;30:1137–1142.
- [142] Angeli P, Wong F, Watson H, Gines P. Hyponatremia in cirrhosis: results of a patient population survey. *Hepatology* 2006;44:1535–1542.
- [143] Sharma P, Sharma BC, Sarin SK. Predictors of nonresponse to lactulose for minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Liver Int* 2009;29:1365–1371.
- [144] Sigal SH, Stanca CM, Kontorinis N, Bodian C, Ryan E. Diabetes mellitus is associated with hepatic encephalopathy in patients with HCV cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1490–1496.
- [145] Kalaitzakis E, Olsson R, Henfridsson P, Hugosson I, Bengtsson M, Jalan R, et al. Malnutrition and diabetes mellitus are related to hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. *Liver Int* 2007;27: 1194–1201.
- [146] Kalaitzakis E, Bjornsson E. Renal function and cognitive impairment in patients with liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 2007;42:1238–1244.
- [147] Gustot T, Durand F, Lebrec D, Vincent JL, Moreau R. Severe sepsis in cirrhosis. *Hepatology* 2009;50:2022–2032.
- [148] Young GB, Bolton CF, Austin TW, Archibald YM, Gonder J, Wells GA. The encephalopathy associated with septic illness. *Clin Invest Med* 1990;13:297–304.
- [149] Butterworth RF. Thiamine deficiency-related brain dysfunction in chronic liver

failure. *Metab Brain Dis* 2009;24:189–196.

[150] Pitel AL, Beaunieux H, Witkowski T, Vabret F, Guillery-Girard B, Quinette P, et al. Genuine episodic memory deficits and executive dysfunctions in alcoholic subjects early in abstinence. *Alcohol Clin Exp Res* 2007;31:1169–1178.

[151] Noel X, Van der Linden M, Schmidt N, Sferrazza R, Hanak C, Le Bon O, et al. Supervisory attentional system in nonamnesic alcoholic men. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:1152–1158.

[152] Dawson LK, Grant I. Alcoholics' initial organizational and problem-solving skills predict learning and memory performance on the Rey-Osterrieth Complex Figure. *J Int Neuropsychol Soc* 2000;6:12–19.

[153] Sullivan EV, Rosenbloom MJ, Pfefferbaum A. Pattern of motor and cognitive deficits in detoxified alcoholic men. *Alcohol Clin Exp Res* 2000;24:611–621.

[154] Pitel AL, Zahr NM, Jackson K, Sassoon SA, Rosenbloom MJ, Pfefferbaum A, et al. Signs of preclinical Wernicke's encephalopathy and thiamine levels as predictors of neuropsychological deficits in alcoholism without Korsakoff's syndrome. *Neuropsychopharmacology* 2011;36:580–588.

[155] Laskus T, Radkowski M, Bednarska A, Wilkinson J, Adair D, Nowicki M, et al. Detection and analysis of hepatitis C virus sequences in cerebrospinal fluid. *J Virol* 2002;76:10064–10068.

[156] Forton DM, Karayianni P, Mahmud N, Taylor-Robinson SD, Thomas HC. Identification of unique hepatitis C virus quasispecies in the central nervous system and comparative analysis of internal translational efficiency of brain, liver, and serum variants. *J Virol* 2004;78:5170–5183.

[157] Fishman SL, Murray JM, Eng FJ, Walewski JL, Morgello S, Branch AD. Molecular and bioinformatic evidence of hepatitis C virus evolution in brain. *J Infect Dis* 2008;197:597–607.

[158] Wilkinson J, Radkowski M, Laskus T. Hepatitis C virus neuroinvasion: identification of infected cells. *J Virol* 2009;83:1312–1319.

[159] Poynard T, Cacoub P, Ratzu V, Myers RP, Dezailles MH, Mercadier A, et al. For the Multivirc Group. Fatigue in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2002;9:295–303.

[160] Hassoun Z, Willems B, Deslauriers J, Nguyen BN, Huet PM. Assessment of fatigue in patients with chronic hepatitis C using the fatigue impact scale. *Dig Dis Sci* 2002;47:2674–2681.

[161] Forton DM, Thomas HC, Murphy CA, Allsop JM, Foster GR, Main J, et al. Hepatitis C and cognitive impairment in a cohort of patients with mild liver disease. *Hepatology* 2002;35:433–439.

[162] Weissenborn K, Krause J, Bokemeyer M, Hecker H, Schüler A, Ennen JC, et al. Hepatitis C virus infection affects the brain—evidence from psychometric studies and magnetic resonance spectroscopy. *J Hepatol* 2004;41:845–851.

[163] Tarter RE, Hegedus AM, Van Thiel DH, Edwards N, Schade RR. Neurobehavioral correlates of cholestatic and hepatocellular disease: differentiation according to disease specific characteristics and severity of the identified cerebral dysfunction. *Int J Neurosci* 1987;32:901–910.

[164] Tarter RE, Hays AL, Carra J, Edwards KL, Van Thiel DH. Sjogren's

syndrome. Its contribution to neuropsychiatric syndrome in patients with primary biliary cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1989;34:9–12.

[165] Newton JL, Hollingsworth KG, Taylor R, El-Sharkawy AM, Khan ZU, Pearce R, et al. Cognitive impairment in primary biliary cirrhosis: symptom impact and potential etiology. *Hepatology* 2008;48:541–549.

[166] Jacoby A, Rannard A, Buck D, Bhala N, Newton JL, James OFW, et al. Development, validation and evaluation of the PBC-40, a disease specific health related quality of life measure for primary biliary cirrhosis. *Gut* 2005;54:1622–1629.

[167] Newton JL, Bhala N, Burt J, Jones DEJ. Characterisation of the associations and impact of symptoms in primary biliary cirrhosis using a disease specific quality of life measure. *J Hepatol* 2006;44:776–782.

[168] Newton JL, Gibson JG, Tomlinson M, Wilton K, Jones DEJ. Fatigue in primary biliary cirrhosis is associated with excessive daytime somnolence. *Hepatology* 2006;44:91–98. [169] Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness: a practical scale. *Lancet* 1974;2:81–84.

