

## ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

# Σύγχρονες απόψεις για την οξεία ηπατική ανεπάρκεια II. Επιπλοκές – Θεραπεία

Η οξεία ηπατική ανεπάρκεια (ΟΗΑ) είναι σπάνιο σύνδρομο με υψηλή βραχυπρόθεσμη θνητότητα. Χαρακτηρίζεται από οξεία εμφάνιση ηπατικής δυσλειτουργίας με εγκεφαλοπάθεια και σημαντική διαταραχή της πήξης σε ασθενείς χωρίς προϋπάρχουσα ηπατική βλάβη. Παγκοσμίως, η κυρίαρχη αιτία είναι οι οξείες ιογενείς ηπατίτιδες Α, Β (±D), και Ε. Όμως, η συχνότητα της φαρμακευτικά επαγόμενης ΟΗΑ, ιδίως από υπερδοσολογία παρακεταμόλης, αυξάνεται προοδευτικά αποτελώντας ήδη το συχνότερο αίτιο σε αρκετές χώρες υψηλού εισοδήματος. Η πρόγνωση είναι συχνά αβέβαιη καθώς εξαρτάται από πληθώρα παραμέτρων με σημαντικότερες την αιτιολογία, την ηλικία του ασθενούς, τον χρόνο από την εμφάνιση ίκτερου έως την εγκατάσταση ηπατικής εγκεφαλοπάθειας και την έγκαιρη έναρξη θεραπείας. Για τον βέλτιστο καθορισμό της και την επιλογή ασθενών οι οποίοι χρήζουν επείγουσας μεταμόσχευσης ήπατος έχει αναπτυχθεί σειρά κριτηρίων βασισμένων στις παραμέτρους που προαναφέρθηκαν. Ασθενείς με δυσμενείς προγνωστικούς παράγοντες πρέπει να μεταφέρονται ταχέως σε εξειδικευμένα κέντρα. Ειδική θεραπεία είναι διαθέσιμη σε ελάχιστες περιπτώσεις, με χαρακτηριστικές τη Ν-ακετυλοκυστεΐνη στην τοξικότητα από παρακεταμόλη και τα νουκλεοσιδικά ανάλογα στην ηπατίτιδα Β. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η αντιμετώπιση της ΟΗΑ είναι υποστηρικτική και βασίζεται στην αναγνώριση και στην αντιμετώπιση των επιπλοκών της, όπως η ένδεια όγκου, η οξεία νεφρική βλάβη, η ανάπτυξη ενδοκράνιας υπέρτασης, οι λοιμώξεις αλλά και ο υπερκαταβολισμός. Η μεταμόσχευση ήπατος επί ενδείξεων αυξάνει την επιβίωση έτους στο 80%.

### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο όρος οξεία ηπατική ανεπάρκεια (ΟΗΑ, acute liver failure) χρησιμοποιείται για την περιγραφή της οξείας ηπατικής δυσλειτουργίας. Πρόκειται για σπάνιο σύνδρομο με υψηλή βραχυπρόθεσμη θνητότητα που απαιτεί άμεση αναγνώριση και αντιμετώπιση. Κριτήρια για τη διάγνωση του είναι η παρουσία διαταραχής της πήξης, με τιμή διεθνούς ομαλοποιημένου λόγου (international normalized ratio, INR) >1,5 και η μεταβολή του επιπέδου συνείδησης λόγω ανάπτυξης ηπατικής εγκεφαλοπάθειας (HE) σε ασθενή χωρίς προϋπάρχουσα ηπατική νόσο. Η μεμονωμένη διαταραχή της πήξης χωρίς HE ορίζεται ως οξεία ηπατική βλάβη (acute liver injury).<sup>1</sup>

Η αιτιολογία διαφέρει ανά γεωγραφική περιοχή και χρονική περίοδο μελέτης. Παγκοσμίως, οι ιογενείς λοιμώξεις και ιδίως η ηπατίτιδα Ε και Β (±D) και λιγότερο η ηπατίτιδα Α αποτελούν τα συχνότερα αναγνωριζόμενα αίτια.<sup>2,3</sup> Στην

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2019, 36(4):452–463  
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2019, 36(4):452–463

Η. Μάνη,  
Σ.Π. Ντουράκης

2η Παθολογική Κλινική και Ομώνυμο  
Εργαστήριο, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών  
«Ιπποκράτειο», Ιατρική Σχολή, Εθνικό  
και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο  
Αθηνών, Αθήνα

Complications and treatment of  
acute liver failure: Current aspects

Abstract at the end of the article

### Λέξεις ευρετηρίου

Μεταμόσχευση ήπατος  
Οξεία ηπατική ανεπάρκεια  
Οξεία ιογενής ηπατίτιδα  
Φαρμακευτική ηπατοτοξικότητα

Υποβλήθηκε 2.7.2018  
Εγκρίθηκε 11.7.2018

Ευρώπη και στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (ΗΠΑ) η φαρμακευτική ηπατοτοξικότητα αποτελεί πλέον τη συχνότερη αιτία, με συχνότητα 26% και 57%, αντίστοιχα.<sup>4,5</sup> Ο παράγοντας που ενοχοποιείται στην πλειονότητα των περιπτώσεων είναι η παρακεταμόλη και λιγότερο συχνά τα αντιφυματικά, τα αντιβιοτικά και τα αντιμυκητιασικά, αλλά και τα συμπληρώματα διατροφής.<sup>5</sup> Σπανιότερα αίτια ΟΗΑ είναι η αυτοάνοση ηπατίτιδα, η νεοπλασματική διήθηση του ήπατος, η νόσος Wilson, το σύνδρομο Budd-Chiari, η ισχαιμική ηπατίτιδα, το σύνδρομο αιμόλυσης (hemolysis) – αυξημένων ηπατικών ενζύμων (elevated liver enzymes) και χαμηλών αιμοπεταλίων (low platelets) – HELLP και το οξύ λιπώδες ήπαρ στις εγκυμονούσες. Σε ποσοστό 17–38% των περιπτώσεων, η αιτία παραμένει άγνωστη παρά τον ενδελεχή έλεγχο.<sup>1</sup>

Η ΟΗΑ, ιδιαίτερα η υπεροξεία, έχει συχνά ταχέως εξελισσόμενη και απρόβλεπτη πορεία. Όλοι οι ασθενείς με INR >1,5 με αυξητική τάση, υπογλυκαιμία, μεταβολική οξέωση

και οποιοδήποτε στάδιο HE πρέπει να μεταφέρονται σε εξειδικευμένα κέντρα με εμπειρία στη διαχείριση ηπατοπαθών ασθενών. Η ενημέρωση του κέντρου μεταμόσχευσης πρέπει να είναι πρώιμη, ακόμη και όταν ο ασθενής δεν πληροί κριτήρια άμεσης μεταφοράς.<sup>6</sup>

Ως προς τη θεραπεία, στοχευμένη αντιμετώπιση βάσει της υποκείμενης αιτίας είναι διαθέσιμη σε ελάχιστες περιπτώσεις, όπως η ηπατίτιδα Β και η τοξικότητα από παρακεταμόλη. Για την πλειονότητα των ασθενών, η μόνη επιλογή είναι η βέλτιστη υποστηρικτική φροντίδα με αναγνώριση και αντιμετώπιση των επιπλοκών της νόσου. Τα συστήματα υποκατάστασης της ηπατικής λειτουργίας προς το παρόν δεν έχουν θέση στην αντιμετώπιση της ΟΗΑ.<sup>1,6</sup>

## 2. ΘΕΡΑΠΕΙΑ

### 2.1. Ειδική θεραπεία ανάλογα με την υποκείμενη αιτία

Η θεραπεία της ΟΗΑ είναι στην πλειονότητα των περιπτώσεων υποστηρικτική. Σε συγκεκριμένες περιπτώσεις, φαρμακευτικές ουσίες μπορεί να βελτιώσουν την έκβαση. Χαρακτηριστικά, στη σοβαρή ηπατική βλάβη και την ΟΗΑ από ηπατίτιδα Β τα νουκλεοσ(τ)ιδικά ανάλογα (αλλά όχι η ιντερφερόνη) προσφέρουν όφελος επιβίωσης.<sup>7,8</sup> Ενδεικτικά, σε μελέτες<sup>9,10</sup> ασθενών με οξεία σοβαρή ηπατική βλάβη (INR >2) και ΟΗΑ που έλαβαν αγωγή με λαμβουδίνη, η ομάδα της λαμβουδίνης είχε επιβίωση χωρίς μεταμόσχευση της τάξης του 82,4% έναντι 20% της υποστηρικτικής θεραπείας. Τα οφέλη ήταν μεγαλύτερα επί έγκαιρης έναρξης της αγωγής. Δεδομένα για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των νεότερων παραγόντων εντεκαβίρη και τενοφοβίρη σε σύγκριση με τη λαμβουδίνη προέρχονται από μελέτες σε ασθενείς με οξεία επί χρόνιας ηπατική ανεπάρκεια σε έδαφος αναζωπύρωσης ηπατίτιδας Β και όχι στην ΟΗΑ. Στις εν λόγω σειρές, τα νεότερα αντι-ιικά υπερέχουν ως προς τη μακροπρόθεσμη έκβαση των ασθενών.<sup>11-13</sup> Βάσει των ανωτέρω, η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Μελέτης Ήπατος συστήνει την έναρξη νουκλεοσ(τ)ιδικών αναλόγων, χωρίς να διευκρινίζει το είδος, σε ασθενείς με ΟΗΑ από ηπατίτιδα Β, σοβαρή οξεία ηπατίτιδα Β όπως ορίζεται βάσει τιμής INR >1,5 και σε ασθενείς με επιπεπλεγμένη πορεία (παραμονή συμπτωμάτων ή εμμένων ίκτερος >4 εβδομάδες).<sup>1</sup> Για τη βελτιστοποίηση της έκβασης, η θεραπεία πρέπει να αρχίζει πρώιμα, πριν από την εγκατάσταση σοβαρής HE και να συνεχίζεται έως την απώλεια του HBsAg.<sup>14</sup>

Για την ΟΗΑ σε έδαφος οξείας ηπατίτιδας Ε υπάρχουν ελάχιστα βιβλιογραφικά δεδομένα από περιγραφές περιπτώσεων για τη χρήση ριμπαβιρίνης. Βάσει αυτών, η χορήγηση της σε γονότυπο 1 και 3 συσχετίστηκε με ταχεία

βελτίωση των βιοχημικών εξετάσεων και της συνθετικής λειτουργίας του ήπατος.<sup>15,16</sup> Έτσι, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες, η ριμπαβιρίνη θα μπορούσε να χορηγηθεί σε σοβαρή οξεία ηπατική προσβολή ή επί επαγωγής οξείας επί χρόνιας ηπατικής ανεπάρκειας.<sup>1,17-19</sup>

Επί υπερδοσολογίας παρακεταμόλης, εφόσον η λήψη είναι γνωστή ή πιθανολογείται ότι συνέβη εντός 4 ωρών από την προσέλευση του ασθενούς, έχει ένδειξη η χορήγηση ενεργού άνθρακα από του στόματος σε δόση 1 mg/kg. Η αποτελεσματικότητα είναι η μέγιστη, αν χορηγηθεί εντός μίας ώρας από τη λήψη.<sup>6,20,21</sup> Η Ν-ακετυλοκυστεΐνη μπορεί να αποτρέψει την εκδήλωση ηπατικής βλάβης ή να μειώσει τη βαρύτητα αυτής. Επί εγκατεστημένης ΟΗΑ, υπάρχουν ενδείξεις ότι οδηγεί σε μείωση της θνητότητας, του εγκεφαλικού οιδήματος και της ανάγκης υποστήριξης με ινότροπα.<sup>22,23</sup> Έτσι, η χορήγησή της ενδείκνυται σε όλες τις περιπτώσεις στις οποίες η παρακεταμόλη είναι πιθανόν να αποτελεί την αιτία της ΟΗΑ βάσει της αρχικής διαγνωστικής προσέγγισης.<sup>6</sup> Σχετικές ενδείξεις μπορεί να προέρχονται από το ιστορικό του ασθενούς ή και την εργαστηριακή εικόνα που χαρακτηρίζεται από πολύ υψηλές τιμές τρανσαμινασών σε συνδυασμό με χαμηλή χολερυθρίνη σε απουσία υπότασης ή καρδιογενούς καταπληξίας.<sup>24</sup> Η χορήγηση πρέπει να αρχίζει άμεσα, αν και ενδέχεται να υπάρχει όφελος ακόμη και σε καθυστερημένη έναρξη, 48 ώρες ή και περισσότερο από τη λήψη της παρακεταμόλης.<sup>25</sup> Η βέλτιστη δόση, το σχήμα χορήγησης, καθώς και η διάρκεια αγωγής δεν έχουν αποσαφηνιστεί. Σε επιλογή από του στόματος αγωγής, προτεινόμενο σχήμα είναι η δόση έναρξης των 140 mg/kg με διάλυση σε σακχαρούχο ορό 5%, ακολουθούμενη από 70 mg/kg ανά 4 ώρες έως τη συμπλήρωση 17 δόσεων.<sup>6</sup> Ευρύτερα χρησιμοποιείται η ενδοφλέβια χορήγηση με δόση έναρξης τα 150 mg/kg σε σακχαρούχο ορό 5% σε 15 min, ακολουθούμενη από δόση συντήρησης 50 mg/kg σε 4 ώρες και ακολούθως 100 mg/kg σε 16 ώρες ή εναλλακτικά 6 mg/kg/ώρα. Δεν έχει αποσαφηνιστεί αν η αγωγή διάρκειας 72 ωρών εξασφαλίζει τα ίδια αποτελέσματα σε σχέση με τη συνέχιση έως την αποκατάσταση της ηπατικής βιοχημείας. Οι συχνότερα παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η ναυτία και ο έμετος, ιδίως με την από του στόματος χορήγηση ή την ταχεία έγχυση. Οι αλλεργικές αντιδράσεις είναι σπάνιες και αντιμετωπίζονται εύκολα με τη διακοπή του φαρμάκου ή και τη χορήγηση αντιισταμινικών.<sup>26</sup> Το διάγραμμα πρόβλεψης της τοξικότητας από παρακεταμόλη μπορεί να βοηθήσει στην εκτίμηση της πιθανότητας σοβαρής ηπατικής βλάβης, αλλά η ευαισθησία του μειώνεται επί πολλαπλών λήψεων σε διαφορετικά χρονικά σημεία, επί άγνωστης χρονικής στιγμής λήψης ή επί επηρεασμένης μεταβολικής ικανότητας όπως επί αλκοολισμού ή νηστείας.<sup>27</sup>

Στη δηλητηρίαση με μανιτάρια, τα γαστρεντερικά συμπτώματα προηγούνται της εκδήλωσης ΟΗΑ, με εμφάνιση συνήθως έως και 24 ώρες από τη βρώση. Επί παρουσίας τους, μπορεί να είναι αρκετά νωρίς ώστε να ενταχθούν στην αντιμετώπιση οι γαστρικές πλύσεις και η χορήγηση ενεργού άνθρακα.<sup>6</sup> Η θνητότητα χωρίς μεταμόσχευση εκτιμάται στο 5–20%,<sup>28</sup> αλλά τελευταία αναφέρεται βελτίωση των ποσοστών επιβίωσης με την υποστηρικτική θεραπεία και συγκεκριμένες φαρμακευτικές ουσίες.<sup>29</sup> Τα προτεινόμενα αντίδοτα είναι η πενικιλίνη G και η σιλιμπινίνη παρά την έλλειψη μελετών προς τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητάς τους.<sup>30,31</sup> Η πενικιλίνη G έχει χρησιμοποιηθεί σε δόσεις 300.000–1×10<sup>6</sup> μονάδες/kg ημερησίως σε ασθενείς με γνωστή ή πιθανολογούμενη δηλητηρίαση από μανιτάρια, με επαρκή αποτελεσματικότητα.<sup>32</sup> Η σιλιμπινίνη φαίνεται να είναι δραστικότερη της G-πενικιλίνης. Ο μηχανισμός δράσης της θεωρείται ότι είναι ο ανταγωνισμός με τις ηπατοτοξίνες για τη σύνδεση στο ηπατοκύτταρο, ιδίως στον διαμεμβρανικό υποδοχέα, και κατ'επέκταση ο περιορισμός του ηπατοκυτταρικού θανάτου.<sup>32</sup> Χορηγείται σε δόσεις 30–40 mg/kg ημερησίως ενδοφλεβίως ή από του στόματος για μέση διάρκεια 3–4 ημερών.<sup>6</sup> Η N-ακετυλοκυστεΐνη χορηγείται συχνά σε συνδυασμό με τα ανωτέρω. Μελέτες σε ζωικά μοντέλα δεν απέδειξαν την αποτελεσματικότητά της, όμως η χρήση της συστήνεται στο πλαίσιο των γενικών μέτρων αντιμετώπισης της ΟΗΑ.<sup>6</sup>

Η λοίμωξη με τον ιό του απλού έρπητα σπάνια οδηγεί σε ΟΗΑ. Ως ομάδες αυξημένου κινδύνου θεωρούνται οι ανοσοκατασταλμένοι και οι εγκυμονούσες, ιδίως κατά το τρίτο τρίμηνο της κύησης, αν και υπάρχουν ελάχιστες αναφορές ΟΗΑ και σε ανοσοεπαρκείς.<sup>33,34</sup> Η διάγνωση είναι συχνά δύσκολη καθώς δερματικές εκδηλώσεις ανευρίσκονται μόλις στο 50% των περιπτώσεων. Οι ασθενείς μπορεί να είναι σηπτικοί κατά την προσέλευση, ενώ ο ίκτερος απουσιάζει. Η βιοψία ήπατος μπορεί να συνδράμει στη διάγνωση. Αγωγή με ακυκλοβίρη 5–10 mg/kg ανά 8 ώρες για τουλάχιστον 7 ημέρες ενδείκνυται σε όλους τους ασθενείς με επιβεβαιωμένη ή πιθανολογούμενη λοίμωξη.<sup>6</sup>

Στην αυτοάνοση ηπατίτιδα, η χορήγηση κορτικοστεροειδών μπορεί να είναι αποτελεσματική κατά την έναρξη της νόσου. Όμως, επί εγκατάστασης ΟΗΑ η χρήση τους είναι αμφιλεγόμενη, καθώς σπάνια είναι αποτελεσματική, ενώ αυξάνει τον κίνδυνο λοιμώξεων.<sup>35</sup> Ως γενική αρχή, η αγωγή με πρεδνιζολόνη 40–60 mg ημερησίως μπορεί να αποτελεί επιλογή για ασθενείς στα αρχικά στάδια ΟΗΑ, που δεν έχουν αναπτύξει πολυοργανική ανεπάρκεια. Όμως, η αναμονή της ανταπόκρισης δεν πρέπει να καθυστερήσει την ένταξη του ασθενούς στη λίστα για επείγουσα μεταμόσχευση ήπατος.<sup>1,6</sup>

Τέλος, στο σύνδρομο Budd-Chiari ακρογωνιαίος λίθος της αντιμετώπισης είναι η χορήγηση αντιπηκτικών με βασιικές επιλογές την ηπαρίνη και την ουαρφαρίνη.<sup>36</sup> Επί μη ανταπόκρισης, επιλογές δεύτερης γραμμής είναι η διενέργεια διασφαγιτιδικής ενδοηπατικής πυλαιοσυστηματικής αναστόμωσης (transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS) ή ηπατικής μεταμόσχευσης.<sup>37</sup> Λόγω της σπανιότητας της συγκεκριμένης οντότητας, δεν υπάρχουν καταληκτικά συμπεράσματα για την υπεροχή της μίας από τις δύο μεθόδους.<sup>1</sup>

## 2.2. Γενικά μέτρα

Ως προς τα γενικά μέτρα νοσηλείας, η προφυλακτική χορήγηση γαστροπροστασίας για τα έλκη από stress γενικά ενδείκνυται, αν και δεν υπάρχουν σαφή δεδομένα από μελέτες. Η αποκατάσταση του ενδαγγειακού όγκου είναι συχνά απαραίτητη, όμως απαιτείται προσοχή για την αποφυγή πρόκλησης υπερφόρτωσης όγκου ή ηλεκτρολυτικών διαταραχών. Η πρόσληψη ύδατος και τροφής επιτρέπεται, αν ο ασθενής δεν παρουσιάζει σοβαρή διαταραχή του επιπέδου συνείδησης.<sup>19</sup> Επί επιδείνωσης, η τοποθέτηση ρινογαστρικού καθετήρα προτιμάται μετά τη διασωλήνωση λόγω του αυξημένου κινδύνου αναγωγής και εισρόφησης. Τέλος, η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Μελέτης Ήπατος στις τελευταίες οδηγίες της ενέταξε τη χορήγηση N-ακετυλοκυστεΐνης στα γενικά μέτρα αντιμετώπισης και της μη επαγόμενης από παρακεταμόλη ΟΗΑ (πίν. 1).<sup>1</sup> Η ανωτέρω απόφαση βασίζεται σε μελέτες σύμφωνα με τις οποίες η προσθήκη της στην αγωγή οδηγεί σε βελτίωση της τελικής έκβασης. Πιο αναλυτικά, σύμφωνα με μελέτη σε 155 ασθενείς, η χρήση N-ακετυλοκυστεΐνης σε ΟΗΑ είναι ασφαλής και οδηγεί σε μείωση της θνητότητας, της ανάγκης μεταμόσχευσης, της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας και της ανεπάρκειας άλλων οργάνων.<sup>38</sup> Παρόμοια είναι τα αποτελέσματα και από παλαιότερη μετα-ανάλυση,<sup>39</sup> στην οποία αναδεικνύεται παράταση της επιβίωσης χωρίς μεταμόσχευση και της επιβίωσης μετά τη μεταμόσχευση, όμως όχι της ολικής.

Εκτός από τα γενικά μέτρα, η ΟΗΑ οδηγεί στην εκδήλωση ευρέος φάσματος επιπλοκών από ποικίλα συστήματα, καθεμιά από τις οποίες χρήζει έγκαιρης αναγνώρισης και εξειδικευμένης αντιμετώπισης (εικ. 1).<sup>1</sup>

## 2.3. Επιπλοκές οξείας ηπατικής ανεπάρκειας και αντιμετώπιση

**2.3.1. Ηπατική εγκεφαλοπάθεια.** Η ΗΕ χαρακτηρίζεται από μεταβολή των ανώτερων νοητικών λειτουργιών και του επιπέδου συνείδησης. Κλινικά κυμαίνεται από υποκλινική

**Πίνακας 1.** Διαγνωστικός έλεγχος, παρακολούθηση και θεραπεία κατά την εισαγωγή ασθενούς με οξεία ηπατική ανεπάρκεια (από Wendon et al, τροποποιημένο).<sup>1</sup>

**Διαγνωστικός έλεγχος:**

- Καλλιέργειες αίματος, ούρων, βρογχικών εκκρίσεων
- Ακτινογραφία θώρακα, υπερηχογράφημα ήπατος, αξονική τομογραφία θώρακα/κοιλίας επί ενδείξεων
- Ηλεκτροκαρδιογράφημα

**Παρακολούθηση:**

- Κορεσμός οξυγόνου, αρτηριακή πίεση, σφύξεις, ωριαία αποβολή ούρων
- Νευρολογική επανεκτίμηση ανά 2 ώρες

**Θεραπεία:**

- Χορήγηση διαλύματος γλυκόζης (10–20%), με στόχο τιμή σακχάρου ±140 mg/dL
- Στόχος νατρίου ορού 135–145 mmol/L
- Διόρθωση των παραγόντων πήξης μόνο επί αιμορραγίας
- Ν-ακετυλοκυστεΐνη πρώιμα, ακόμη και σε μη επαγόμενη από παρακεταμόλη ηπατική βλάβη

**Προληπτικά μέτρα:**

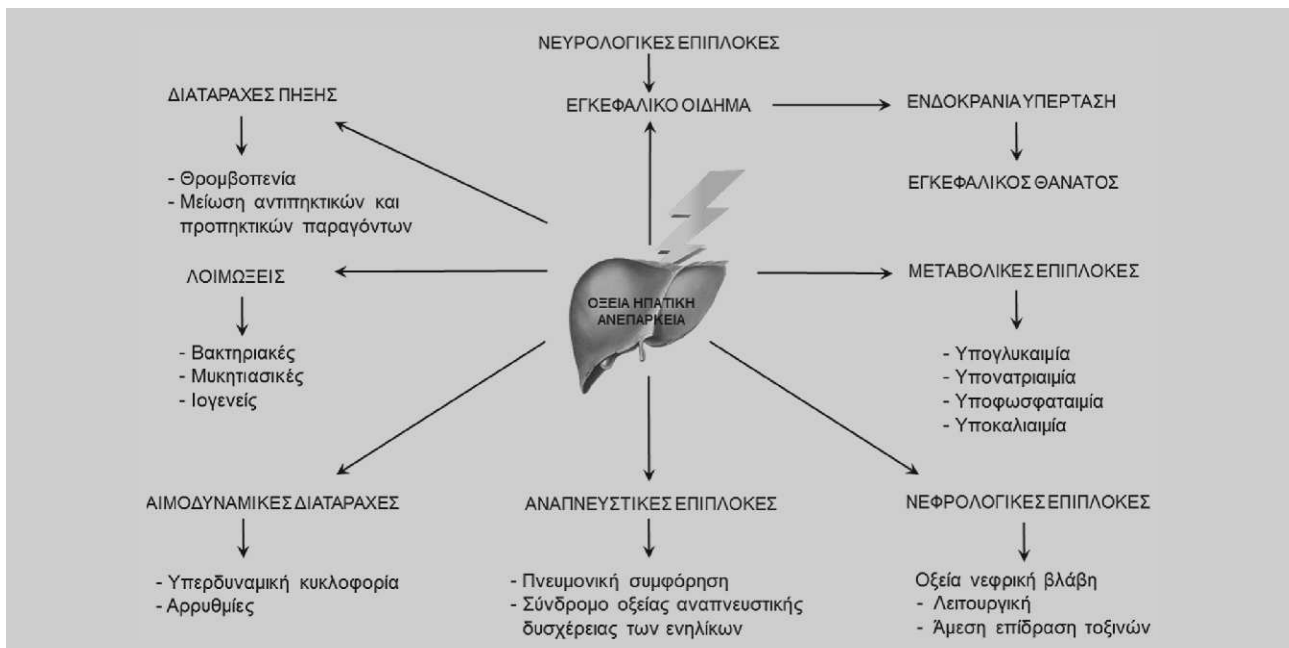
- Αποφυγή κατασταλτικών φαρμάκων
- Αποφυγή ηπατοτοξικών και νεφροτοξικών ουσιών
- Χαμηλός ουδός για έναρξη εμπειρικής αντιβιοτικής αγωγής επί επιδείνωσης αιμοδυναμικών παραμέτρων ή και επιδείνωσης ηπατικής εγκεφαλοπάθειας

**Επί ηπατικής εγκεφαλοπάθειας:**

- Πρώιμη μεταφορά σε μονάδα αυξημένης φροντίδας
- Ήσυχο περιβάλλον, κλίση κλίνης >30°
- Διασωλήνωση επί εγκεφαλοπάθειας 3ου βαθμού
- Η χρήση λακτουλόζης και ριφαξιμίνης δεν ενδείκνυται

**Επί ενδοκράνιας υπέρτασης:**

- Αποφυγή πυρετού, υπερ- και υπογλυκαιμίας, ρύθμιση νατρίου ορού στα 140–145 mmol/L
- Υπέρτονος φυσιολογικός ορός (200 mL/2,7% ή 20 mL/30%) ή ενδοφλέβια μαννιτόλη σε έγχυση 20 min
- Επί μη ανταπόκρισης: Υπεραερισμός με στόχο PaCO<sub>2</sub> 25–30 mmHg, ινδομεθακίνη (0,5 mg/kg). Τα κορτικοστεροειδή δεν έχουν ένδειξη



**Εικόνα 1.** Εξωηπατικές επιπλοκές οξείας ηπατικής ανεπάρκειας (από Wendon et al, τροποποιημένο).<sup>1</sup>

διαταραχή στην εγρήγορση έως το κώμα, ενώ άλλες εκδηλώσεις είναι η κεφαλαλγία, ο έμετος, το άγχος, η αναστροφή του ύπνου. Για την ταξινόμηση της ΗΕ χρησιμοποιείται η κλίμακα West Haven: Βαθμός 0 – καμιά διαταραχή, βαθμός 1 – ευφορία ή άγχος, μειωμένη προσοχή, μειωμένη ικανότητα διενέργειας πρόσθεσης και αφαίρεσης, τρόμος, βαθμός 2 – λήθαργος ή απάθεια, αποπροσανατολισμός στον χρόνο, εμφανής αλλαγή προσωπικότητας, ακατάλληλη συμπεριφορά, κολλώδης ομιλία, αύξηση τενόντιων αντανακλαστικών, βαθμός 3 – υπνηλία, ανταπόκριση σε ερεθίσματα, σύγχυση, εμφανής αποπροσανατολισμός, παράξενη συμπεριφορά, σημείο Babinski θετικό, βαθμός 4 – κώμα. Χαρακτηριστική είναι η ταχύτατη μετάβαση από το ένα στάδιο στο άλλο εντός ωρών.<sup>1</sup>

Η διάγνωση είναι κλινική και προϋποθέτει τον αποκλεισμό άλλων αιτιών νευρολογικών εκδηλώσεων (ηλεκτρολυτικές διαταραχές, υπερκαπνία, υπογλυκαιμία, λοιμώξη). Στην ΟΗΑ είναι χαρακτηριστική η ανάπτυξη εγκεφαλικού οιδήματος και ενδοκράνιας υπέρτασης. Αυτό μπορεί να εκδηλωθεί με υπέρταση, βραδυκαρδία και μυδρίαση σε ασθενή που προχώρησε από το στάδιο 3 στο 4. Η υπεραμυωναιμία έχει καθοριστική σημασία στην παθογένεια της ΗΕ και του εγκεφαλικού οιδήματος. Οι μετρήσεις των επιπέδων της στο φλεβικό αίμα έχουν πτωχή συσχέτιση με την κλινική εικόνα. Αντίθετα, τα επίπεδα αμμωνίας αρτηριακού αίματος αποτελούν δείκτη πρόγνωσης για την πιθανότητα ανάπτυξης ενδοκράνιας υπέρτασης.<sup>1</sup>

Για τα στάδια 1 και 2 η αντιμετώπιση είναι συντηρητική. Ο ασθενής παραμένει σε ήσυχο περιβάλλον υπό τακτική παρακολούθηση και ρύθμιση παραμέτρων, ιδίως του νατρίου, που θα μπορούσαν να επιδεινώσουν τη νευρολογική εικόνα. Οι τακτικές μείωσης των επιπέδων της αμμωνίας που εφαρμόζονται στην κίρρωση με χορήγηση λακτουλόζης και ριφαξιμίνης δεν έχουν θέση στην ΟΗΑ.<sup>1</sup>

Η μετάβαση στο στάδιο 3 αποτελεί ένδειξη διασωλήνωσης προκειμένου να εξασφαλιστεί η αεραγωγός οδός. Το κατασταλτικό εκλογής είναι η προποφόλη, που αν και ενέχει τον κίνδυνο αύξησης της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς χωρίς ένδεια όγκου, μειώνει την κατανάλωση οξυγόνου από τον εγκέφαλο, ενώ έχει και αντιεπιληπτική δράση. Ο στόχος μερικής πίεσης διοξειδίου (PCO<sub>2</sub>) είναι 34–42 mmHg. Η υποκαπνία πρέπει να αποφεύγεται καθώς οδηγεί σε αγγειοσυσπασση του εγκεφάλου και περαιτέρω μείωση της οξυγόνωσης. Επί σπασμών, τα αντιεπιληπτικά φάρμακα επιτρέπονται αλλά δεν συστήνεται η προφυλακτική χρήση τους.<sup>40</sup> Αντιεπιληπτικό εκλογής θεωρείτο η φαινοτοΐνη, αλλά πλέον χρησιμοποιούνται νεότεροι παράγοντες, όπως η λεβετιρασετάμη και η λακοσαμίδη λόγω του μικρότερου κινδύνου ηπατοτοξικότητας και της ευκολότερης επίτευξης θεραπευτικών επιπέδων.<sup>1</sup>

Αυξημένη ενδοκράνια πίεση αναπτύσσεται στο 1/3 των ασθενών με εγκεφαλοπάθεια βαθμού 3 ή 4. Σε αυξημένο κίνδυνο είναι οι ασθενείς με οξεία ή υπεροξεία ΟΗΑ, μικρότερη ηλικία, επηρεασμένη νεφρική λειτουργία και ανάγκη υποστήριξης με ινóτροπα.<sup>1</sup> Τιμές αμμωνίας αρτηριακού αίματος >200 g/dL αποτελούν επίσης παράγοντα κινδύνου ενδοκράνιας υπέρτασης.<sup>41</sup>

Για τη διάγνωση, η μέθοδος εκλογής είναι η ενδοκράνια μέτρηση πίεσης, όμως ο αυξημένος κίνδυνος σηπτικών και αιμορραγικών επιπλοκών περιορίζει τη χρήση της σε εξειδικευμένα κέντρα με νευροχειρουργική υποστήριξη και μόνο σε ασθενείς υψηλού κινδύνου.<sup>1</sup> Οι απεικονιστικές τεχνικές όπως η αξονική τομογραφία παρέχουν έμμεσες πληροφορίες. Όμως, η ευαισθησία τους είναι χαμηλή. Γενικά, χρησιμοποιούνται μόνο για την αναγνώριση επιπλοκών όπως η αιμορραγία ή ο εγκολεασμός. Άλλες μέθοδοι που έχουν χρησιμοποιηθεί είναι η μέτρηση της διαμέτρου του οπτικού νεύρου, της ροής στη μέση εγκεφαλική αρτηρία και του κορεσμού οξυγόνου στη σφαγίτιδα φλέβα.

Επί αυξημένης ενδοκράνιας πίεσης, τα γενικά μέτρα περιλαμβάνουν ανύψωση της κεφαλής στις 30°, αποφυγή πυρετού, υπερ- και υπογλυκαιμίας και η ρύθμιση της τιμής του νατρίου στα 140–145 mmol/L. Η τιμή ενδοκράνιας πίεσης πρέπει να διατηρείται σε <20–25 mmHg και η διαφορά της από τη μέση αρτηριακή πίεση >50 mmHg για να εξασφαλίζεται επαρκής αιματική παροχή. Αυξημένες τιμές ή κλινικά σημεία αντιμετωπίζονται με χορήγηση υπέρτονου φυσιολογικού ορού (200 mL 2,7% ή 20 mL 30%) ή ενδοφλέβια μαννιτόλη σε έγχυση 20 min.<sup>42</sup> Επί επιμονής, μπορεί να επιχειρηθεί υπεραερισμός για σύντομο διάστημα με στόχο το PaCO<sub>2</sub> να κυμαίνεται μεταξύ 25–30 mmHg. Επί μη ανταπόκρισης χορηγείται επί πλέον ινδομεθακίνη (0,5 mg/kg).<sup>43</sup> Τα κορτικοστεροειδή δεν έχουν θέση. Αναποτελεσματική είναι και η χρήση L-ορνιθίνης και L-αργινίνης.<sup>44</sup> Η ήπια υποθερμία μειώνει την ενδοκράνια πίεση. Ωστόσο, σύμφωνα με τη βιβλιογραφία δεν είναι σαφές αν προσφέρει όφελος επιβίωσης.<sup>45</sup>

**2.3.2. Καρδιαγγειακή υποστήριξη.** Οι περισσότεροι ασθενείς αναπτύσσουν συστηματική αγγειοδιαστολή με σχετική μείωση του κυκλοφορούντος όγκου αίματος. Πρωταρχικός στόχος είναι η αποκατάσταση του δραστικού όγκου ώστε να εξασφαλιστεί η ιστική άρδευση.<sup>1</sup> Η ορθή εκτίμηση του ενδαγγειακού όγκου μπορεί να απαιτήσει τη χρήση παρεμβατικών μεθόδων, όπως η τοποθέτηση κεντρικής φλεβικής γραμμής για μέτρηση της κεντρικής φλεβικής πίεσης. Επί υποογκαιμίας, η αρχική αντιμετώπιση είναι η χορήγηση ενδοφλέβιων υγρών. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τον βέλτιστο παράγοντα, συνήθως όμως χρησιμοποιούνται κρυσταλλοειδή διαλύματα, ιδίως φυσι-

ολογικός ορός.<sup>46</sup> Η χορήγηση λευκωματίνης στην ΟΗΑ δεν έχει μελετηθεί επαρκώς. Πάντως, σύμφωνα με μελέτες σε σηπτικούς ασθενείς, η χρήση της τόσο ως μονοθεραπεία όσο και σε συνδυασμό με κρυσταλλοειδή διαλύματα δεν βελτιώνει την επιβίωση<sup>47,48</sup> και δεν συνιστάται.

Επί μη ανταπόκρισης στα ενδοφλέβια υγρά ή επί αντένδειξης στη χρήση τους, ένδειξη έχει η χορήγηση αγγειοσυσπαστικών. Η επιλογή πρώτης γραμμής είναι η νορεπινεφρίνη με ή χωρίς την ταυτόχρονη χορήγηση βαζοπρεσίνης ή αναλόγων της.<sup>1</sup> Πρέπει πάντως να σημειωθεί ότι η χρήση βαζοπρεσίνης, αλλά όχι τερλιπρεσίνης, έχει συσχετιστεί με επιδείνωση του εγκεφαλικού οιδήματος σε ασθενείς με ΟΗΑ και σοβαρή ΗΕ.<sup>49</sup> Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τον βέλτιστο στόχο αρτηριακής πίεσης. Φαίνεται πάντως ότι σε ασθενείς χωρίς προϋπάρχουσα αρτηριακή υπέρταση, μέση αρτηριακή πίεση της τάξης των 60 mmHg είναι επαρκής για τη διατήρηση της ιστικής άρδευσης, ενώ σε προηγουμένως υπερτασικούς ενήλικες ο στόχος είναι τα 75 mmHg.<sup>1</sup>

Η χρήση υδροκορτιζόνης σε ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση στα αγγειοσυσπαστικά είναι ένα ακόμη αμφιλεγόμενο ζήτημα. Σύμφωνα με μελέτη,<sup>50</sup> >50% των ασθενών με ΟΗΑ παρουσιάζει ενός βαθμού επινεφριδιακή ανεπάρκεια.<sup>1,51</sup> Η χρήση κορτικοστεροειδών στην ΟΗΑ συσχετίστηκε με μείωση των απαιτούμενων δόσεων ινοτρόπων και μικρή παράταση του χρόνου επιβίωσης. Παρ' όλα αυτά, οφείλει να γίνει σωστή στάθμιση κόστους-οφέλους από τη χορήγησή της, λόγω των γνωστών ανεπιθύμητων ενεργειών, περιλαμβανομένης της αύξησης της ευπάθειας σε λοιμώξεις.<sup>5</sup>

Παρά τη βελτιστοποίηση της υποστηρικτικής αγωγής, η πρόγνωση παραμένει δυσμενέστατη και η μεταμόσχευση ήπατος αποτελεί έως σήμερα τη μόνη επιλογή με τεκμηριωμένο όφελος στην επιβίωση.

**2.3.3. Νεφρική λειτουργία.** Ποσοστό 40–80% των ασθενών με ΟΗΑ παρουσιάζει οξεία νεφρική βλάβη, η οποία συσχετίζεται με αυξημένη θνητότητα και παράταση της νοσηλείας.<sup>1</sup> Παράγοντες κινδύνου αποτελούν η μεγάλη ηλικία, η επαγόμενη από παρακεταμόλη ΟΗΑ, η παρουσία συνδρόμου συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης και η συνυπάρχουσα λοίμωξη. Η πρόληψη συνιστάται σε αποκατάσταση της αιμοδυναμικής ισορροπίας, θεραπεία της υποκείμενης λοίμωξης, αποφυγή νεφροτοξικών σκευασμάτων και προσεκτική χρήση σκιαγραφικών στις απεικονιστικές εξετάσεις. Η θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης μπορεί να συνδράμει στην εμμένουσα υπεραμμοναιμία, στη διόρθωση των μεταβολικών διαταραχών, ιδίως της υπονατριάμιας, στη ρύθμιση του ισοζυγίου υγρών και ίσως στη ρύθμιση της θερμοκρασίας, αν και τα δεδομένα είναι λίγα.<sup>1</sup> Η συνεχόμενη αιμοδιύλιση προτιμάται έναντι της

διακοπτόμενης καθώς επηρεάζει λιγότερο την αιμοδυναμική ισορροπία. Οι περισσότεροι ασθενείς θα ανακτήσουν φυσιολογική νεφρική λειτουργία μέχρι το εξιτήριο ή μετά τη μεταμόσχευση ήπατος.

**2.3.4. Λοιμώξεις.** Η ανοσοκαταστολή που συνοδεύει την ΟΗΑ<sup>52</sup> σε συνδυασμό με την ανάγκη εφαρμογής επεμβατικών τεχνικών παρακολούθησης και την παρατεταμένη νοσηλεία οδηγούν σε αυξημένη επίπτωση λοιμώξεων. Πιο αναλυτικά, βακτηριακές λοιμώξεις αναπτύσσονται στο 60–80% των ασθενών με ΟΗΑ, με συχνότερη την πνευμονία (50%), τις λοιμώξεις ουροποιητικού (22%), τις λοιμώξεις από ενδοφλέβιους καθετήρες (12%) και την αυτόματη βακτηριαιμία από βακτηριακή μετατόπιση της εντερικής χλωρίδας (16%). Διαγιγνώσκονται καθυστερημένα κατά τη νοσηλεία, περί τη 10η ημέρα, και οφείλονται κυρίως σε Gram αρνητικούς μικροοργανισμούς.<sup>53</sup> Η επίπτωση των λοιμώξεων από πολυανθεκτικά μικρόβια φαίνεται ότι παρουσιάζει αύξηση. Μυκητιασικές λοιμώξεις διαγιγνώσκονται έως και στο 1/3 των ασθενών, κυρίως από είδη *Candida*, συχνά σε συνδυασμό με βακτηριακές λοιμώξεις.<sup>54,55</sup>

Η χρήση αντιβίωσης σε ασθενείς με ΟΗΑ έχει ένδειξη επί ανθεκτικής υπότασης, επιδείνωσης της ΗΕ ή επί συνδρόμου συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης. Προφυλακτική χορήγηση έχει θέση μόνο επί επικείμενης μεταμόσχευσης ήπατος, καθώς η εκδήλωση λοίμωξης μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση των μετεγχειρητικών επιπλοκών ή και σε ματαίωση της μεταμόσχευσης.<sup>1</sup> Στις υπόλοιπες περιπτώσεις, η προφυλακτική χορήγηση αντιβίωσης αλλά και οι τεχνικές εκλεκτικής αποστείρωσης του εντέρου δεν προσφέρουν όφελος επιβίωσης και δεν συστήνεται η εφαρμογή τους.<sup>1</sup>

**2.3.5. Πήξη.** Η ηπατική ανεπάρκεια οδηγεί σε μείωση τόσο των προπηκτικών όσο και των αντιπηκτικών παραγόντων, με αποτέλεσμα την επίτευξη ισορροπίας αιμορραγίας-θρόμβωσης.<sup>1,56</sup> Έτσι, αν και η διαταραχή του πήκτικού μηχανισμού είναι αναπόσπαστο στοιχείο στη διάγνωση της ΟΗΑ, τα μείζονα αιμορραγικά συμβάματα είναι σπάνια (<10%).<sup>57</sup>

Για τον λόγο αυτόν, προφυλακτική διόρθωση των χρόνων πήξης ή των αιμοπεταλίων δεν συστήνεται. Οι μόνες ενδείξεις είναι η τοποθέτηση καθετήρα ενδοκράνιας μέτρησης πίεσης και η ενεργός αιμορραγία. Παράγοντες που χρησιμοποιούνται είναι το πρόσφατα κατεψυγμένο πλάσμα, τα παράγωγα ινωδογόνου και τα αιμοπετάλια επί θρομβοπενίας. Αν και δεν υπάρχουν σαφείς οδηγίες, στόχος είναι η επίτευξη επιπέδων ινωδογόνου πλάσματος μεταξύ 1,5–2 g/L και αριθμός αιμοπεταλίων >60.000/L. Παράγοντες όπως το τρανεξαμικό οξύ ενδεχομένως έχουν θέση στη θεραπεία. Η χορήγηση παράγοντα VIIa προτείνεται από ορισμένους τόσο ως προφύλαξη επί σοβαρής παράτασης

των χρόνων ή επικείμενης επεμβατικής πράξης όσο και ως θεραπεία δεύτερης γραμμής σε σοβαρή αιμορραγία, όταν το πρόσφατα κατεψυγμένο πλάσμα αποτυγχάνει ή αντενδείκνυται. Παρ' όλα αυτά, τα δεδομένα είναι περιορισμένα και η χρήση του δεν ενδείκνυται στην καθ' ημέρα πράξη.<sup>1</sup> Ενδεχομένως, η καθιέρωση του θρομβοελαστογραφήματος, μεθόδου που εκτιμά τον πηκτικό μηχανισμό στο σύνολό του, στην αξιολόγηση των εν λόγω ασθενών θα επιτρέψει την εξατομικευμένη επιλογή αγωγής πρόληψης αλλά και αντιμετώπισης των αιμορραγικών επιπλοκών.

**2.3.6. Θρέψη.** Η ΟΗΑ είναι υπερκαταβολική κατάσταση, με την κατανάλωση ενέργειας να αυξάνεται κατά 10–30% σε σχέση με υγιείς μάρτυρες.<sup>1</sup> Συχνά παρατηρείται υπογλυκαιμία που οφείλεται σε εξαφάνιση των αποθηκών γλυκογόνου στο ήπαρ, διαταραχή της νεογλυκογένεσης και υπερινσουλιναιμία. Η υπογλυκαιμία πάντοτε πρέπει να συμπεριλαμβάνεται στη διαφορική διάγνωση των διαταραχών του επιπέδου ή του περιεχομένου της συνείδησης ασθενών με ΟΗΑ. Στις περιπτώσεις αυτές, η υπογλυκαιμία πρέπει να αντιμετωπίζεται έγκαιρα με τη χορήγηση 200–250 g γλυκόζης που αρκούν για τις ημερήσιες ανάγκες του οργανισμού, υπό τη μορφή ενδοφλέβιων διαλυμάτων γλυκόζης 10% ή 20% ή και μεγαλύτερης συγκέντρωσης σε περιπτώσεις όπου απαιτείται περιορισμός των υγρών λόγω συνύπαρξης υπονατριάμιας.<sup>58</sup> Η πρωτεϊνική πρόληψη συστήνεται να είναι 1–1,5 g/kg σωματικού βάρους ημερησίως. Εξαιρέση αποτελούν οι ασθενείς σε κίνδυνο ανάπτυξης εγκεφαλοπάθειας και ενδοκράνιας υπέρτασης στους οποίους για σύντομο χρονικό διάστημα μπορεί να υπάρξει περιορισμός, αλλά όχι διακοπή των πρωτεϊνών.<sup>59</sup> Συχνά απαιτείται χρήση υπερθερμιδικών εντερικών ή παρεντερικών σκευασμάτων, αν και η χρήση τους πριν από την 5η–7η ημέρα νοσηλείας δεν φαίνεται να αποφέρει οφέλη.<sup>1</sup> Μπορεί να επιχειρηθεί η ενδοφλέβια χορήγηση λιπιδίων (0,9–1 g/kg σωματικού βάρους) λαμβάνοντας υπ' όψη το γεγονός ότι σε ασθενείς με επηρεασμένη μιτοχονδριακή λειτουργία, άρα και μειωμένη ικανότητα μεταβολισμού αυτών, η εν λόγω πρακτική μπορεί να οδηγήσει σε εκσεσημασμένη αύξησή τους και επιδείνωση της ηπατικής βλάβης. Τέλος, μπορεί να χορηγηθούν τα αμινοξέα διακλαδισμένης αλύσου ισολευκίνη, λευκίνη και βαλίνη που παρουσιάζονται μειωμένα σε σχέση με τα αρωματικά αμινοξέα, γεγονός που έχει σχετιστεί με την εμφάνιση και την επιδείνωση της ΗΕ.<sup>58</sup>

### 3. ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ, ΕΝΔΕΙΞΙΣ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗΣ ΗΠΑΤΟΣ

Η πρόγνωση της ΟΗΑ συχνά είναι δύσκολο να εκτιμηθεί κατά την έλευση του ασθενούς, καθώς εξαρτάται από πληθώρα παραμέτρων. Δεδομένα μελετών καταδεικνύουν

επιβίωση χωρίς μεταμόσχευση της τάξης του 40%. Όμως η διακύμανση που παρατηρείται, ιδίως μεταξύ των διαφορετικών αιτιολογιών, είναι μεγάλη. Ενδεικτικά, από το 70% στην επαγόμενη από παρακεταμόλη ΟΗΑ, το ποσοστό κατέρχεται στο 25% για την ΟΗΑ από φάρμακα εκτός παρακεταμόλης και στο 17% σε ασθενείς με αδιευκρίνιστης αιτιολογίας ΟΗΑ.<sup>60</sup> Η μεταμόσχευση ήπατος αποτελεί τη σπουδαιότερη πρόοδο στη διαχείριση της ΟΗΑ τα τελευταία 40 έτη, αυξάνοντας την επιβίωση ενός έτους στο 80%. Συνεπώς, η έγκαιρη αναγνώριση ασθενών που δεν θα επιβιώσουν με την υποστηρικτική/συμπωματική αντιμετώπιση είναι το πρώτο βήμα για την ταυτοποίηση πιθανών υποψηφίων για μεταμόσχευση ήπατος. Ο καθορισμός της πρόγνωσης πρέπει να γίνεται τόσο στο σημείο της πρώτης παρουσίασης του ασθενούς όσο και στο κέντρο μεταμόσχευσης.

Ακόμη και στα αρχικά στάδια της νόσου ενδέχεται να υπάρχουν κλινικά σημεία ενδεικτικά πτωχής πρόγνωσης. Το βασικότερο όλων είναι η παρουσία ΗΕ. Γι' αυτό, ιδιαίτερα στην υποξεία ΟΗΑ, ακόμη και τα αρχικά, υποκλινικά στάδια ΗΕ συνηγορούν υπέρ δυσμενούς έκβασης και επιβάλλουν τη μεταφορά σε εξειδικευμένο κέντρο. Άλλο σημείο είναι η ανεπάρκεια οργάνων εκτός ήπατος, ιδιαίτερα η νεφρική, η οποία συσχετίζεται με αύξηση της ολικής θνητότητας.<sup>61</sup> Αναφορικά με τον τρόπο εκδήλωσης και την αιτιολογία, οι υποξείες μορφές και η αδιευκρίνιστη αιτιολογία συσχετίζονται με πτωχότερη πρόγνωση.

Επί μη ύπαρξης ΗΕ, η χρησιμοποίηση δεικτών της ηπατικής βιοχημείας και των χρόνων πήξης για την αξιολόγηση της ηπατικής λειτουργίας αποτελεί πρόκληση. Ως παράδειγμα, η αυξημένη χολερυθρίνη είναι δείκτης κακής πρόγνωσης σε ΟΗΑ μη επαγόμενη από παρακεταμόλη, ιδιαίτερα στις υποξείες και στις οξείες μορφές, αλλά όχι στην προκαλούμενη από παρακεταμόλη. Η διαταραχή της πήξης είναι από τις βασικές παραμέτρους σε όλα τα προγνωστικά μοντέλα, όμως ο ουδός αξιολόγησης εξαρτάται από την αιτιολογία, τον τρόπο εκδήλωσης και την ηλικία του ασθενούς. Χαρακτηριστικά, επίπεδα παράγοντα V <20% συνηγορούν υπέρ κακής έκβασης σε ασθενείς ηλικίας <30 ετών, ενώ στις ηλικίες >30 ετών το αντίστοιχο κατώτερο όριο είναι τιμές <30%.<sup>62</sup>

Οι ανωτέρω παρατηρήσεις προκύπτουν από τη μελέτη ιστορικών σειρών ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με ή χωρίς μεταμόσχευση ήπατος. Παγκοσμίως, συμπεράσματα από τις εν λόγω μελέτες χρησιμοποιήθηκαν για την εξαγωγή διαφορετικών συστημάτων εκτίμησης πρόγνωσης. Παρά τις επί μέρους διαφορές, κεντρικός πυλώνας όλων είναι η ύπαρξη ΗΕ, η ηλικία του ασθενούς και η βαρύτητα της ηπατικής προσβολής όπως εκτιμάται από τη διαταραχή στην πηκτικότητα ή τον βαθμό του ίκτερου. Τα ευρύτερα

χρησιμοποιούμενα στην Ευρώπη είναι τα κριτήρια Kings College και τα κριτήρια Clichy, με ευαισθησία 69% και 86%, αντίστοιχα και ειδικότητα 92% και 76%, αντίστοιχα, σε διάφορες ομάδες ασθενών (πίν. 2).<sup>1</sup>

Η βελτίωση της υποστηρικτικής φροντίδας σε ορισμένες κατηγορίες ΟΗΑ, ιδιαίτερα της οφειλόμενης σε παρακεταμόλη, οδήγησε σε αύξηση του ποσοστού των ασθενών που επιβιώνουν χωρίς μεταμόσχευση. Συνεπώς, η αξιοπιστία των κριτηρίων των βασισμένων στην έκβαση ιστορικών κοορτών φθίνει προοδευτικά.<sup>63</sup>

Για τον λόγο αυτόν, η έρευνα στρέφεται στην ανάπτυξη νέων κριτηρίων βασισμένων σε συνήθεις εργαστηριακές

**Πίνακας 2.** (Α) Τα κριτήρια πτωχής πρόγνωσης για την επιλογή ασθενών προς επείγουσα μεταμόσχευση. (Β) Κριτήρια για επείγουσα μεταμόσχευση ήπατος (από Wendon et al, τροποποιημένο).<sup>1</sup>

<b>A</b>			
Κριτήριο	Clichy	Kings College	Ιαπωνικά
Παράγοντας			
Ηλικία	+	+	+
Αιτιολογία	-	+	-
Εγκεφαλοπάθεια	+	+	+
Χολερυθρίνη	-	±	+
Διαταραχές πήξης	+	+	+
<b>B</b>			

#### Κριτήρια King's College

Οξεία ηπατική ανεπάρκεια από παρακεταμόλη

- pH <7,3 μετά από χορήγηση υγρών και >24 ώρες από τη λήψη παρακεταμόλης
- Γαλακτικό οξύ >3 mmol/L ή
- Τα ακόλουθα τρία κριτήρια:  
 Ηπατική εγκεφαλοπάθεια >3ου βαθμού  
 Κρεατινίνη >300 μmol/L  
 INR >6,5

Οξεία ηπατική ανεπάρκεια από αιτία εκτός παρακεταμόλης

INR >6,5 ή

3 από 5 από τα εξής:

- Οξεία ηπατική ανεπάρκεια φαρμακευτικής ή άγνωστης αιτιολογίας
- Ηλικία <10 έτη ή >40 έτη
- Διάστημα από την εμφάνιση ίκτερου έως την ανάπτυξη εγκεφαλοπάθειας >7 ημέρες
- Χολερυθρίνη >300 μmol/L
- INR >3,5

#### Κριτήρια Beaujon – Paul Brousse (Clichy)

Σύγχυση ή κώμα (εγκεφαλοπάθεια 3 ή 4)

Παράγοντας V <20% για ηλικία <30 ετών ή <30% για ηλικία >30 ετών

εξετάσεις όπως το γαλακτικό οξύ και ο φωσφόρος,<sup>64</sup> σε scores βαρύτητας της ηπατικής νόσου και της ανεπάρκειας οργάνων όπως τα MELD, SOFA και APACHE II scores,<sup>65</sup> αλλά και σε βιοδείκτες εκτίμησης της ηπατικής προσβολής (πίν. 3). Στους τελευταίους υπάρχουν δείκτες ανοσιακής ενεργοποίησης όπως ο παράγοντας νέκρωσης όγκου Β,<sup>66</sup> δείκτες ηπατοκυτταρικής βλάβης όπως η κερατίνη 18 και ο high mobility group box-1 (HMGB1)<sup>67,68</sup> και δείκτες διαταραχής της μεταβολικής λειτουργίας του ήπατος όπως το πράσινο της ινδοκυανίνης και η γαλακτόζη.<sup>69,70</sup> Κάποιοι από αυτούς τους δείκτες φαίνεται ότι έχουν μεγαλύτερη αξιοπιστία από τα παραδοσιακά χρησιμοποιούμενα κριτήρια, όμως τα δεδομένα προέρχονται κυρίως από μελέτες σε μικρό αριθμό ασθενών, συχνά με αμφισβητούμενη μεθοδολογία, και χρήζουν προσεκτικότερης αξιολόγησης πριν από την ένταξή τους στην κλινική πράξη.

Η μόνη απόλυτη αντένδειξη μεταμόσχευσης είναι η μη αναστρέψιμη εγκεφαλική βλάβη. Ενδείξεις αυτής αποτελούν η απουσία ροής στη μέση εγκεφαλική αρτηρία, η απουσία διαχωρισμού φαιάς-λευκής ουσίας, η αμφοτερόπλευρη απουσία φωτοκινητικού αντανακλαστικού χωρίς αυτόματη αναπνοή και τα στοιχεία εγκολασμού. Η βακτηριαιμία διαγιγνώσκεται στο 20–30% των ασθενών και δεν αποτελεί απόλυτη αντένδειξη, εφόσον υπάρχει ανταπόκριση στη θεραπεία. Άλλες σχετικές αντενδείξεις είναι το αγγειοπληγικό shock με αυξημένες ανάγκες σε ινότροπα, η αιμορραγική παγκρεατίτιδα, η ισχαιμία λεπτού εντέρου και το σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας των ενηλίκων.<sup>1</sup>

## 4. ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗΣ ΗΠΑΤΟΣ

Η μέθοδος που εφαρμόζεται συχνότερα είναι η ορθοτοπική μεταμόσχευση από πτωματικό δότη. Η μεταμόσχευση ασύμβατου κατά ABO μοσχεύματος είναι δυνατή αλλά αυξάνει τον κίνδυνο επιπλοκών, όπως η απόρριψη και η λοίμωξη. Μεταμόσχευση από ζώντα δότη εφαρμόζεται σπάνια στην Ευρώπη αλλά και στις ΗΠΑ λόγω του υψηλού αριθμού διαθέσιμων οργάνων από πτωματικούς δότες, που επιτρέπει τη διενέργεια μεταμόσχευσης συνήθως εντός 72 ωρών από την ένταξη του ασθενούς στη λίστα. Τέλος, προσέγγιση βασισμένη στην πιθανότητα αναγέννησης του ήπατος αποτελεί η βοηθητική ορθοτοπική μεταμόσχευση. Κατ' αυτή, ο λήπτης υποβάλλεται σε μερική ηπατεκτομή του πάσχοντος ήπατος και λήψη μερικού ηπατικού μοσχεύματος. Το μόσχευμα προορίζεται να λειτουργήσει ως γέφυρα, βοηθώντας τον ασθενή να επιβιώσει έως την ανάκαμψη του ίδιου ήπατος. Ακολούθως, η ανοσοκαταστολή μειώνεται σταδιακά οδηγώντας σε προοδευτική ατροφία του μοσχεύματος. Η τεχνική αυτή είναι περισσότερο απαιτητική, με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, συχνότερες μετεγχει-



**Πίνακας 3.** Σύγκριση της αξιοπιστίας των κριτηρίων για επείγουσα μεταμόσχευση ήπατος (από Wendon et al, τροποποιημένο).<sup>1</sup>

Κριτήριο	Αιτιολογία	Δείκτες κακής πρόγνωσης	Ευαισθησία	Ειδικότητα
KCC	Όλες	Πίνακας 5	69	92
Clichy	Όλες	HE+παράγοντας V <20% (<30 ετών) ή <30% (>30 ετών) HE III-IV + παράγοντας V <20%	-	-
Λόγος VIII/V	Παρακεταμόλη	VIII/V >30	91	91
Παράγοντας V		V <10%	91	100
Φωσφόρος	Παρακεταμόλη	PO <sub>3</sub> <sup>4</sup> >1,2 mmol/L τις ημέρες 2 ή 3	89	100
APACHE II	Όλες	APACHE II >19	68	87
Gc-globulin	Όλες	Gc-globulin <100 mg/L	73	68
		Παρακεταμόλη	30	100
		Άλλα αίτια		
Γαλακτικό	Παρακεταμόλη	Γαλακτικό εισαγωγής >3,5 mmol/L ή >3 mmol/L μετά από χορήγηση υγρών	81	95
α-fetoprotein (AFP)	Παρακεταμόλη	AFP <3,9 g/L 24 ώρες μετά τη μέγιστη ALT	100	74
MELD	Παρακεταμόλη	MELD >33 κατά την έναρξη εγκεφαλοπάθειας	60	69
	Άλλα αίτια	MELD >32	76	67

KCC: King's College criteria (κριτήρια King's College), HE: Ηπατική εγκεφαλοπάθεια, APACHE II: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II (κριτήρια αξιολόγησης της οξείας παθολογίας και της χρόνιας κατάστασης υγείας II), MELD: Model for End-Stage Liver Disease (μοντέλο αξιολόγησης για την τελικού σταδίου ηπατική νόσο)

ρητικές επιπλοκές και χαμηλότερη επιβίωση συγκριτικά με την κλασική ορθοτοπική μεταμόσχευση. Έτσι, η εφαρμογή της περιορίζεται σε ασθενείς με αυξημένη πιθανότητα ηπατικής αναγέννησης όπως τα άτομα νεαρής ηλικίας και η ΟΗΑ από ηπατίτιδα Α ή παρακεταμόλη.<sup>1</sup>

## 5. ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΜΕ ΤΕΧΝΗΤΑ ΜΕΣΑ

Η ανάπτυξη συσκευής αναπλήρωσης της λειτουργίας του οξέως πάσχοντος ήπατος μέχρι την ανάκαμψή του ή τη διενέργεια ηπατικής μεταμόσχευσης είναι λογικός αλλά δύσκολα επιτεύξιμος στόχος. Τα χαρακτηριζόμενα ως «τεχνητά» συστήματα στοχεύουν στην απομάκρυνση των φυσιολογικά μεταβολιζόμενων/αποδομούμενων από το ήπαρ τοξινών από την κυκλοφορία χωρίς τη μεσολάβηση κυτταρικού στοιχείου. Αντίθετα, τα «βιοτεχνητά», με τη χρήση και κυτταρικού υλικού, στοχεύουν όχι μόνο στην αποτοξίνωση αλλά και στην υποκατάσταση μέρους των συνθετικών λειτουργιών του ήπατος.<sup>6</sup>

Τα τεχνητά συστήματα χρησιμοποιούν άνθρακα ή άλλα προσροφητικά μόρια, όπως η λευκωματίνη, για την απομάκρυνση των τοξινών. Παραδείγματα αποτελούν τα συστήματα MARS (molecular absorbent recirculating system) και Prometheus, και τα δύο βασισμένα στη λευκωματίνη. Τα δεδομένα από τη χρήση τους είναι ελάχιστα, αλλά προς το παρόν δεν αναδεικνύεται όφελος στην επιβίωση από τη χρήση τους στην ΟΗΑ.<sup>71,72</sup> Η πλασμαφαίρεση σε κάποιες

μελέτες μπορεί να οδηγεί σε βελτίωση της εγκεφαλοπάθειας και κάποιων αιμοδυναμικών παραμέτρων, αλλά όχι σε σαφή αύξηση της επιβίωσης.<sup>73,74</sup>

Τα βιοτεχνητά συστήματα χρησιμοποιούν ηπατοκύτταρα από ανθρώπους ή άλλα θηλαστικά, σε συνδυασμό ή όχι με προσροφητικά μόρια. Τα δεδομένα από τη χρήση τους είναι λίγα, όμως προς το παρόν δεν αναδεικνύεται όφελος στην επιβίωση με ή χωρίς ηπατική μεταμόσχευση.<sup>75,76</sup> Άλλες τεχνικές που έχουν μελετηθεί είναι η αφαιμαξομετάγγιση, η αιμοδιήθηση με άνθρακα και η έγχυση ηπατοκυττάρων στην πυλαία φλέβα.<sup>77,78</sup> Προς το παρόν, κανένα από τα ανωτέρω συστήματα δεν κατόρθωσε να κερδίσει θέση στη συνιστώμενη αντιμετώπιση της ΟΗΑ.

## 6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ΟΗΑ αποτελεί σπάνιο σύνδρομο με αυξημένη όμως θνητότητα. Καθώς εξελίσσεται ταχέως και η έκβαση είναι συχνά αβέβαιη, ασθενείς με δυσμενείς προγνωστικούς δείκτες όπως η HE, ακόμη και σε υποκλινικά στάδια, πρέπει να μεταφέρονται άμεσα σε εξειδικευμένα κέντρα. Στοχευμένη θεραπεία είναι διαθέσιμη και ενδείκνυται σε ελάχιστες περιπτώσεις. Για την πλειονότητα των ασθενών, η συμπτωματική θεραπεία αποτελεί τη μόνη επιλογή. Γι' αυτό, η έγκαιρη και ορθή διάγνωση και η αντιμετώπιση των επιπλοκών, καθώς και η ταυτοποίηση των ασθενών που δεν θα επιβιώσουν μόνο με τη φαρμακευτική/υποστηρικτική αγωγή είναι καθοριστικοί παράγοντες για τη βελτίωση της επιβίωσης.

## ABSTRACT

## Complications and treatment of acute liver failure: Current aspects

I. MANI, S.P. DOURAKIS

Second Department of Internal Medicine with Research Laboratory, "Hippokratation" General Hospital,  
School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

*Archives of Hellenic Medicine* 2019, 36(4):452–463

Acute liver failure (ALF) is a rare syndrome with a high short-term mortality rate. It is characterized by hepatic dysfunction of acute onset with encephalopathy and a significant degree of coagulopathy in patients without pre-existing liver impairment. The predominant cause worldwide is acute viral hepatitis types A, B ( $\pm$ D), and E. In several high-income countries, however, the frequency of drug induced ALF, especially that due to paracetamol overdose, is increasing progressively and is already the most common cause. Special treatment is rarely available for ALF. N-acetylcysteine is used for paracetamol toxicity and nucleos(t)ide analogues in severe hepatitis B. In most cases, the only option is supportive care, which is based on the early recognition and treatment of the complications of ALF such as hypovolemia, acute renal injury, intracranial hypertension, infections and catabolism. The prognosis is often uncertain as it depends on a variety of parameters such as the etiology, the patient's age, the time from the onset of jaundice to liver encephalopathy and the speed of administration of special or supportive treatment. In order to optimize the determination of the prognosis and the selection of patients requiring urgent liver transplantation, a set of criteria has been developed based on the parameters above. Patients with adverse prognostic factors should be transferred rapidly to specialized centers, as transplantation achieves 80% one-year survival.

**Key words:** Acute liver failure, Acute viral hepatitis, Drug induced liver injury, Liver transplantation

## Βιβλιογραφία

1. WENDON J, CORDOBA J, DHAWAN A, LARSEN FS, MANNS M, SAMUEL D ET AL. EASL clinical practical guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J Hepatol* 2017, 66:1047–1081
2. BERNAL W, AUZINGER G, DHAWAN A, WENDON J. Acute liver failure. *Lancet* 2010, 376:190–201
3. O'GRADY JG, SCHALM SW, WILLIAMS R. Acute liver failure: Redefining the syndromes. *Lancet* 1993, 342:273–275
4. BERNUAU J, RUEFF B, BENHAMOU JP. Fulminant and subfulminant liver failure: Definitions and causes. *Semin Liver Dis* 1986, 6:97–106
5. BERNAL W, WENDON J. Acute liver failure. *N Engl J Med* 2013, 369:2525–2534
6. 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
7. MILAZZO F, GALLI M, FASSIO PG, CARGNEL A, PUGLIESE A, TOVO PA ET AL. Attempted treatment of fulminant viral hepatitis with human fibroblast interferon. *Infection* 1985, 13:130–133
8. SÁNCHEZ-TAPIAS JM, MAS A, COSTA J, BRUGUERA M, MAYOR A, BALLESTA AM ET AL. Recombinant alpha 2c-interferon therapy in fulminant viral hepatitis. *J Hepatol* 1987, 5:205–210
9. TILLMANN HL, HADEM J, LEIFELD L, ZACHOU K, CANBAY A, EISENBACH C ET AL. Safety and efficacy of lamivudine in patients with severe acute or fulminant hepatitis B, a multicenter experience. *J Viral Hepat* 2006, 13:256–263
10. YU JW, SUN LJ, ZHAO YH, KANG P, LI SC. The study of efficacy of lamivudine in patients with severe acute hepatitis B. *Dig Dis Sci* 2010, 55:775–783
11. GARG H, SARIN SK, KUMAR M, GARG V, SHARMA BC, KUMAR A. Tenofovir improves the outcome in patients with spontaneous reactivation of hepatitis B presenting as acute-on-chronic liver failure. *Hepatology* 2011, 53:774–780
12. ZHANG Y, HU XY, ZHONG S, YANG F, ZHOU TY, CHEN G ET AL. Entecavir vs lamivudine therapy for naïve patients with spontaneous reactivation of hepatitis B presenting as acute-on-chronic liver failure. *World J Gastroenterol* 2014, 20:4745–4752
13. HUANG KW, TAM KW, LUO JC, KUAN YC. Efficacy and safety of lamivudine versus entecavir for treating chronic hepatitis B virus-related acute exacerbation and acute-on-chronic liver failure: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* 2017, 51:539–547
14. EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER. EASL 2017 clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017, 67:370–398
15. GEROLAMI R, BORETAIN P, RAISSOUNI F, MOTTE A, SOLAS C, COLSON P. Treatment of severe acute hepatitis E by ribavirin. *J Clin Virol* 2011, 52:60–62
16. ROBBINS A, LAMBERT D, EHRHARD F, BRODARD V, HENTZIEN M, LEBRUN D ET AL. Severe acute hepatitis E in an HIV infected patient: Successful treatment with ribavirin. *J Clin Virol* 2014, 60:422–423

17. EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER. EASL clinical practice guidelines on hepatitis E virus infection. *J Hepatol* 2018, 68:1256–1271
18. MANKA P, BECHMANN LP, COOMBES JD, THODOU V, SCHLATTJAN M, KAHRAMAN A ET AL. Hepatitis E virus infection as a possible cause of acute liver failure in Europe. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015, 13:1836–1842
19. FLAMM SL, YANG YX, SINGH S, FALCK-YTTER YT; AGA INSTITUTE CLINICAL GUIDELINES COMMITTEE. American Gastroenterological Association Institute Guidelines for the Diagnosis and Management of Acute Liver Failure. *Gastroenterology* 2017, 152:644–647
20. GREEN R, GRIERSON R, SITAR DS, TENENBEIN M. How long after drug ingestion is activated charcoal still effective? *J Toxicol Clin Toxicol* 2001, 39:601–605
21. SATO RL, WONG JJ, SUMIDA SM, MARN RY, ENOKI NR, YAMAMOTO LG. Efficacy of superactivated charcoal administration late (3 hours) after acetaminophen overdose. *Am J Emerg Med* 2003, 21:189–191
22. KLEIN-SCHWARTZ W, DOYON S. Intravenous acetylcysteine for the treatment of acetaminophen overdose. *Expert Opin Pharmacother* 2011, 12:119–130
23. HARRISON PM, WENDON JA, GIMSON AE, ALEXANDER GJ, WILLIAMS R. Improvement by acetylcysteine of hemodynamics and oxygen transport in fulminant hepatic failure. *N Engl J Med* 1991, 324:1852–1857
24. KHANDELWAL N, JAMES LP, SANDERS C, LARSON AM, LEE WM; ACUTE LIVER FAILURE STUDY GROUP. Unrecognized acetaminophen toxicity as a cause of indeterminate acute liver failure. *Hepatol* 2011, 53:567–576
25. LEE WM, HYNAN LS, ROSSARO L, FONTANA RJ, STRAVITZ RT, LARSON AM ET AL. Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Gastroenterology* 2009, 137:856–864.e1
26. VALE JA, PROUDFOOT AT. Paracetamol (acetaminophen) poisoning. *Lancet* 1995, 346:547–552
27. LARSON AM. Acetaminophen hepatotoxicity. *Clin Liver Dis* 2007, 11:525–548
28. KLEIN AS, HART J, BREMS JJ, GOLDSTEIN L, LEWIN K, BUSUTTIL RW. Amanita poisoning: Treatment and the role of liver transplantation. *Am J Med* 1989, 86:187–193
29. RENGSTORFF DS, OSORIO RW, BONACINI M. Recovery from severe hepatitis caused by mushroom poisoning without liver transplantation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003, 1:392–396
30. MORONI F, FANTOZZI R, MASINI E, MANNAIONI PF. A trend in therapy of *Amanita phalloides* poisoning. *Arch Toxicol* 1976, 36:111–115
31. HRUBY K, CSOMOS G, FUHRMANN M, THALER H. Chemotherapy of *Amanita phalloides* poisoning with intravenous silibinin. *Hum Toxicol* 1983, 2:183–195
32. BROUSSARD CN, AGGARWAL A, LACEY SR, POST AB, GRAMLICH T, HENDERSON JM ET AL. Mushroom poisoning – from diarrhea to liver transplantation. *Am J Gastroenterol* 2001, 96:3195–3198
33. KANG AH, GRAVES CR. Herpes simplex hepatitis in pregnancy: A case report and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 1999, 54:463–468
34. PETERS DJ, GREENE WH, RUGGIERO F, MCGARRITY TJ. Herpes simplex-induced fulminant hepatitis in adults: A call for empiric therapy. *Dig Dis Sci* 2000, 45:2399–2404
35. ICHAI P, DUCLOS-VALLÉE JC, GUETTIER C, HAMIDA SB, ANTONINI T, DELVART V ET AL. Usefulness of corticosteroids for the treatment of severe and fulminant forms of autoimmune hepatitis. *Liver Transpl* 2007, 13:996–1003
36. PAREKH J, MATEI VM, CANAS-COTO A, FRIEDMAN D, LEE WM; ACUTE LIVER FAILURE STUDY GROUP. Budd-Chiari syndrome causing acute liver failure: A multicenter case series. *Liver Transpl* 2017, 23:135–142
37. GARCIA-PAGÁN JC, HEYDTMANN M, RAFFA S, PLESSIER A, MURAD S, FABRIS F ET AL. TIPS for Budd-Chiari syndrome: Long-term results and prognostic factors in 124 patients. *Gastroenterology* 2008, 135:808–815
38. DARWEESH SK, IBRAHIM MF, EL-TAHAWY MA. Effect of N-acetylcysteine on mortality and liver transplantation rate in non-acetaminophen-induced acute liver failure: A multicenter study. *Clin Drug Investig* 2017, 37:473–482
39. HU J, ZHANG Q, REN X, SUN Z, QUAN Q. Efficacy and safety of acetylcysteine in “non-acetaminophen” acute liver failure: A meta-analysis of prospective clinical trials. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2015, 39:594–599
40. RAGHAVAN M, MARIK PE. Therapy of intracranial hypertension in patients with fulminant hepatic failure. *Neurocrit Care* 2006, 4:179–189
41. BERNAL W, HALL C, KARVELLAS CJ, AUZINGER G, SIZER E, WENDON J. Arterial ammonia and clinical risk factors for encephalopathy and intracranial hypertension in acute liver failure. *Hepatol* 2007, 46:1844–1852
42. CANALESE J, GIMSON AE, DAVIS C, MELLON PJ, DAVIS M, WILLIAMS R. Controlled trial of dexamethasone and mannitol for the cerebral oedema of fulminant hepatic failure. *Gut* 1982, 23:625–629
43. TOFTENG F, LARSEN FS. The effect of indomethacin on intracranial pressure, cerebral perfusion and extracellular lactate and glutamate concentrations in patients with fulminant hepatic failure. *J Cereb Blood Flow Metab* 2004, 24:798–804
44. ACHARYA SK, BHATIA V, SREENIVAS V, KHANAL S, PANDA SK. Efficacy of L-ornithine L-aspartate in acute liver failure: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2009, 136:2159–2168
45. JALAN R, O'DAMINK SW, DEUTZ NE, LEE A, HAYES PC. Moderate hypothermia for uncontrolled intracranial hypertension in acute liver failure. *Lancet* 1999, 354:1164–1168
46. REDDY S, WEINBERG L, YOUNG P. Crystalloid fluid therapy. *Crit Care* 2016, 20:59
47. CAIRONI P, TOGNONI G, MASSON S, FUMAGALLI R, PESENTI A, ROMERO M ET AL. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med* 2014, 370:1412–1421
48. FINFER S, BELLOMO R, BOYCE N, FRENCH J, MYBURGH J, NORTON R ET AL. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004, 350:2247–2256
49. SHAWCROSS DL, DAVIES NA, MOOKERJEE RP, HAYES PC, WILLIAMS R, LEE A ET AL. Worsening of cerebral hyperemia by the administration of terlipressin in acute liver failure with severe en-

- cephalopathy. *Hepatology* 2004, 39:471–475
50. HARRY R, AUZINGER G, WENDON J. The effects of supraphysiological doses of corticosteroids in hypotensive liver failure. *Liver Int* 2003, 23:71–77
  51. HARRY R, AUZINGER G, WENDON J. The clinical importance of adrenal insufficiency in acute hepatic dysfunction. *Hepatology* 2002, 36:395–402
  52. TAYLOR NJ, NISHTALA A, MANAKKAT VIJAY GK, ABELES RD, AUZINGER G, BERNAL W ET AL. Circulating neutrophil dysfunction in acute liver failure. *Hepatology* 2013, 57:1142–1152
  53. KARVELLAS CJ, PINK F, McPHAIL M, CROSS T, AUZINGER G, BERNAL W ET AL. Predictors of bacteraemia and mortality in patients with acute liver failure. *Intensive Care Med* 2009, 35:1390–1396
  54. ROLANDO N, HARVEY F, BRAHM J, PHILPOTT-HOWARD J, ALEXANDER G, CASEWELL M ET AL. Fungal infection: A common, unrecognised complication of acute liver failure. *J Hepatol* 1991, 12:1–9
  55. ROLANDO N, PHILPOTT-HOWARD J, WILLIAMS R. Bacterial and fungal infection in acute liver failure. *Semin Liver Dis* 1996, 16:389–402
  56. STRAVITZ RT, LISMAN T, LUKETIC VA, STERLING RK, PURI P, FUCHS M ET AL. Minimal effects of acute liver injury/acute liver failure on hemostasis as assessed by thromboelastography. *J Hepatol* 2012, 56:129–136
  57. PATTON H, MISEL M, GISH RG. Acute liver failure in adults: An evidence-based management protocol for clinicians. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2012, 8:161–212
  58. SCHÜTZ T, BECHSTEIN WO, NEUHAUS P, LOCHS H, PLAUTH M. Clinical practice of nutrition in acute liver failure – a European survey. *Clin Nutr* 2004, 23:975–982
  59. TERAN JC. Nutrition and liver diseases. *Curr Gastroenterol Rep* 1999, 1:335–340
  60. OSTAPOWICZ G, FONTANA RJ, SCHIØDT FV, LARSON A, DAVERN TJ, HAN SH ET AL. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med* 2002, 137:947–954
  61. RUTHERFORD A, KING LY, HYNAN LS, VEDVYAS C, LIN W, LEE WM ET AL. Development of an accurate index for predicting outcomes of patients with acute liver failure. *Gastroenterology* 2012, 143:1237–1243
  62. IZUMI S, LANGLEY PG, WENDON J, ELLIS AJ, PERNAMBUCO RB, HUGHES RD ET AL. Coagulation factor V levels as a prognostic indicator in fulminant hepatic failure. *Hepatology* 1996, 23:1507–1511
  63. McPHAIL MJ, WENDON JA, BERNAL W. Meta-analysis of performance of King's College Hospital criteria in prediction of outcome in non-paracetamol-induced acute liver failure. *J Hepatol* 2010, 53:492–499
  64. SCHMIDT LE, LARSEN FS. Prognostic implications of hyperlactatemia, multiple organ failure, and systemic inflammatory response syndrome in patients with acetaminophen-induced acute liver failure. *Crit Care Med* 2006, 34:337–343
  65. CHOLONGITAS E, THEOCHARIDOU E, VASIANOPOULOU P, BETROSIAN A, SHAW S, PATCH D ET AL. Comparison of the sequential organ failure assessment score with the King's College Hospital criteria and the model for end-stage liver disease score for the prognosis of acetaminophen-induced acute liver failure. *Liver Transpl* 2012, 18:405–412
  66. BERNAL W, DONALDSON P, UNDERHILL J, WENDON J, WILLIAMS R. Tumor necrosis factor genomic polymorphism and outcome of acetaminophen (paracetamol)-induced acute liver failure. *J Hepatol* 1998, 29:53–59
  67. ANTOINE DJ, JENKINS RE, DEAR JW, WILLIAMS DP, MCGILL MR, SHARPE MR ET AL. Molecular forms of HMGB1 and keratin-18 as mechanistic biomarkers for mode of cell death and prognosis during clinical acetaminophen hepatotoxicity. *J Hepatol* 2012, 56:1070–1079
  68. CRAIG DG, LEE P, PRYDE EA, MASTERTON GS, HAYES PC, SIMPSON KJ. Circulating apoptotic and necrotic cell death markers in patients with acute liver injury. *Liver Int* 2011, 31:1127–1136
  69. FENG HL, LI Q, WANG L, YUAN GY, CAO WK. Indocyanine green clearance test combined with MELD score in predicting the short-term prognosis of patients with acute liver failure. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2014, 13:271–275
  70. SCHMIDT LE, OTT P, TYGSTRUP N. Galactose elimination capacity as a prognostic marker in patients with severe acetaminophen-induced hepatotoxicity: 10 years' experience. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004, 2:418–424
  71. KHUROO MS, FARAHAT KL. Molecular adsorbent recirculating system for acute and acute-on-chronic liver failure: A meta-analysis. *Liver Transpl* 2004, 10:1099–1106
  72. FALKENHAGEN D, STROBL W, VOGT G, SCHREFL A, LINSBERGER I, GERNER FJ ET AL. Fractionated plasma separation and adsorption system: A novel system for blood purification to remove albumin bound substances. *Artif Organs* 1999, 23:81–86
  73. CLEMMESSEN JO, LARSEN FS, EJLERSEN E, SCHIØDT FV, OTT P, HANSEN BA. Haemodynamic changes after high-volume plasmapheresis in patients with chronic and acute liver failure. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997, 9:55–60
  74. LARSEN FS, HANSEN BA, JØRGENSEN LG, SECHER NH, KIRKEGAARD P, TYGSTRUP N. High-volume plasmapheresis and acute liver transplantation in fulminant hepatic failure. *Transplant Proc* 1994, 26:1788
  75. ELLIS AJ, HUGHES RD, WENDON JA, DUNNE J, LANGLEY PG, KELLY JH ET AL. Pilot-controlled trial of the extracorporeal liver assist device in acute liver failure. *Hepatology* 1996, 24:1446–1451
  76. KJAERGARD LL, LIU J, ALS-NIELSEN B, GLUUD C. Artificial and bio-artificial support systems for acute and acute on-chronic liver failure: A systematic review. *JAMA* 2003, 289:217–222
  77. BURNELL JM, DAWBORN JK, EPSTEIN RB, GUTMAN RA, LEINBACH GE, THOMAS ED ET AL. Acute hepatic coma treated by cross-circulation or exchange transfusion. *N Engl J Med* 1967, 276:935–943
  78. CHARI RS, COLLINS BH, MAGEE JC, DIMAIO JM, KIRK AD, HARLAND RC ET AL. Brief report: Treatment of hepatic failure with *ex vivo* pig-liver perfusion followed by liver transplantation. *N Engl J Med* 1994, 331:234–237
- Corresponding author:*  
S.P. Dourakis, 28 Achaia street, 115 23 Athens, Greece  
e-mail: spdour@med.uoa.gr