

Врз основа на член 27 став (1) од Законот за здравствената заштита („Службен весник на Република Македонија“ број 43/12, 145/12 и 87/13), министерот за здравство донесе

У П А Т С Т В О
ЗА ПРАКТИКУВАЊЕ НА МЕДИЦИНА ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗИ ПРИ
ЦРНОДРОБНА ЦИРОЗА

Член 1

Со ова упатство се пропишува приодот кон дијагнозата и терапијата на црнодробната цироза.

Член 2

Начинот на дијагнозата и терапијата на црнодробната цироза е даден во прилог, кој е составен дел на ова упатство.

Член 3

Здравствените работници и здравствените соработници ја вршат здравствената дејност на дијагностицирање и терапија на црнодробната цироза во гастроентеро-хепатологијата по правило согласно ова упатство.

По исклучок од став 1 на овој член, во поединечни случаи по оценка на докторот може да се отстапи од одредбите на ова упатство, со соодветно писмено образложение за причините и потребата за отстапување и со проценка за натамошниот тек на црнодробната цироза, при што од страна на докторот тоа соодветно се документира во писмена форма во медицинското досие на пациентот.

Член 4

Ова упатство влегува во сила наредниот ден од денот на објавувањето во „Службен весник на Република Македонија“.

Бр. 07-9004/2
30 ноември 2013 година
Скопје

МИНИСТЕР
Никола Тодоров

ЦРНОДРОБНА ЦИРОЗА

МЗД упатства
18.11.2010

- Основни правила
- Етиологија
- Дијагноза
- Наоди што сугерираат цироза
- Лабораториски испитувања
- Ултразвучен преглед на абдомен
- Црнодробна биопсија
- Терапија на цирозата и нејзините компликации
- Поврзани извори
- Референци

ОСНОВНИ ПРАВИЛА

- Кај цирозата функционалното ткиво на црниот дроб е заменето со сврзно ткиво.
- Од причинителите на цироза, масната дегенерација е реверзибилна состојба. Исто така, алкохолен хепатитис често може да се излекува ако пациентот прекине со внес на алкохол.
- Склоноста за развој на алкохолна болест на црниот дроб е индивидуална и непредвидлива. Жените имаат поголема склоност за црнодробна болест од мажите.
- Црнодробната биопсија е единствен сигурен метод за дијагноза на црнодробната цироза.

ЕТИОЛОГИЈА

- Алкохолен хепатитис.
- Хронична имунолошка болест на црниот дроб.
 - Автоимун хепатитис.
 - Примарна билијарна цироза.
 - Примарен склерозантен холангитис.
- Хроничен вирусен хепатитис.
 - Хепатитис Б.
 - Хепатитис Ц.
- Метаболни заболувања.
 - Диајбетес мелитус и метаболен синдром (стеатохепатитис).
 - Хемокроматоза.
 - Алфа 1 антитрипсин дефицит.
 - Вилсонова болест.

ДИЈАГНОЗА

- Во почетната фаза болеста е асимптоматска. Слабост, јадеж, пожелтување и потекување на абдоменот се доцни знаци или се придружени со активност на основната болест.
- Акутно крвавење од езофагеални варикси може да биде прв симптом на црнодробната цироза.

- Кај алкохолната цироза стеатозата и алкохолниот хепатитис се преодни фази. На развојот на црнодробна алкохолна цироза скоро секогаш му претходи продолжено консумирање на алкохол во времетраење од над 10 години (минимум 60г за мажи и 40г алкохол на ден за жени).
- Склоноста за развој на алкохолна болест на црниот дроб е индивидуална и непредвидлива. Жените се поприемчиви за црнодробна болест од мажите.
- Стеатозата е реверзибилна. Тешка масна трансформација, стеатонекроза и перивенуларна склероза ù претходат на прогресијата во цироза.
- Исто така, алкохолниот хепатитис често може да се излекува ако пациентот престане со пиење.
- Типот и тежината на алкохолната болест на црниот дроб може да се дијагностицираат, а другите болести може со сигурност да се исклучат, само со биопсија на црниот дроб.

НАОДИ ШТО СУГЕРИРААТ ЦИРОЗА

- Мал тврд црн дроб, со раб што може да се палпира кај слаб пациент.
- Палпабилна слезенка.
- Мускулна атрофија и губиток на телесна тежина.
- Спајдер невуси на градниот кош и на лицето.
- Палмарен еритем.
- Гинекомастија и атрофија на тестиси.
- Проширени вени на абдоминалниот ѕид.
- Асцитес.
- Жолтица.

ЛАБОРАТОРИСКИ ИСПИТУВАЊА

- Основните испитувања при сомневања за црнодробна цироза вклучуваат:
 - СЕ, крвна слика со тромбоцити, ALT, AP, GGT, SE, билирубин, протромбинско време или ИНР, албумини, глобулини, Na, K, креатинин и гликемија.
- Испитувања за утврдување на етиологијата вклучуваат:
 - HBsAg, анти HCV антитела, анти-глаткомускулни антитела, митохондријални антитела, антинуклеарни антитела, транслугтаминазни антитела, серумски IgG, IgA, IgM, серумско Fe, трансферин, феритин, алфа 1 антитрипсин, церулоплазмин
- Индикатори за лоша прогноза се:
 - Серумски билирубин над 300µmol/L.
 - Албумини под 20g/L.
 - ИНР над 2.5.

УЛТРАЗВУЧЕН ПРЕГЛЕД НА АБДОМЕНОТ

- “Светол” црн дроб укажува на масна трансформација или цироза, но не е специфичен наод.
- Масна трансформација не се открива со ултразвук сè дури не надмине 30%.
- Спленомегалија, дилатирани вени на порталниот систем и видливи колатерали сугерираат портална хипертензија.
- Дури и мала количина асцитес може лесно да се открие.
- Ретрограден тек или опструкција на портната вена со Doppler ултрасонографија е знак за лоша прогноза.

БИОПСИЈА НА ЦРНИОТ ДРОБ

- Единствен сигурен метод за дијагноза на црnodробна цироза (фиброзни септи и регенераторни нодули).
- Резултатот може да е лажно негативен, бидејќи, иако ретко, меѓу циротичните зони може да се најде здраво ткиво.
- Биопсијата може да се направи ако тромбoplastинското време е >50 или ИНР<1.5, а тромбоцитите се над 60.
- Вообичаено се изведува под ултразвучна контрола, што ја подобрува безбедноста.

ТЕРАПИЈА НА ЦИРОЗАТА И НЕЈЗИНИТЕ КОМПЛИКАЦИИ

- Апстиненцијата од алкохол ја подобрува прогнозата на алкохолната цироза, но ризикот од хепатоцелуларен карцином, секако, е покачен. Потребна е диета богата со извори на енергија и протеини, бидејќи цирозата често е придружена со малнутриција. Поради катаболизмот, пациентот може да биде советуван да јаде пред легнување.
- Не постојат антифибротични лекови, но лекувањето на основната болест на црниот дроб може да ја запре прогресијата во цироза.

Портална хипертензија

- Кај сите пациенти со цироза на црниот дроб треба да се направи гастроскопија, за да се откријат можните варикси на храноводот.
- Доколку пациентот имал варикозно крвавење, рецидив може да се превенира со:
 - Аблација на вариксите со лигатурен третман. (ннд-А)
 - Намалување на порталната хипертензија со пропранолол (ннд-А) или карведилол (титрирање преку намалување на пулсот за 25% во споредба со оној пред воведувањето на бета-блокаторот).
 - Хируршки шантови или трансјугуларен интрахепатичен портосистемски шант (ТИПС), доколку гореспоменатите методи потфрлат. (ннд-В)
- Кај некрвавечки варикозитети на езофагусот, првичното крвавење може да се превенира со пропранолол (ннд-А) или карведилол.

Асцитес

- Рестрикција на внес на сол (1-3 g на ден: 1 гр натриум е еднаков со 2.5 гр готварска сол).
- Спиринолактон 50-400(-600)mg на ден.
- Ако треба, спинолактонот се комбинира со диуретици кои делуваат на ниво на Хенлеова петелка (фуросемид 20-80mg на ден, буметадин 1-2 mg на ден).
- Обично не е потребна рестрикција на вода: понекогаш се препорачува при тешка хипонатремија.
- Да се избегне наглиот пад на телесната тежина (> 0.5 кг на ден доколку нема периферни отоци).
- Простагландински инхибитори (нестероидни антиинфламаторни лекови) може да ја влошат бубрежната функција.
- Доколку асцитот е резистентен на медикаментозна терапија, дури и голема парацентеза (5-10L во тек на 6-8h) е безбедна со и.в аплицирање на албумини (6-8g) за секој литар асцитес. Пункцијата на асцитес може да се направи со игла за перкутана цистостома или со техника по Seldinger.
- Коагулациските фактори не треба да се корегираат при пункцијата, ако тромбоцитите се најмалку $50 \times 10^9/L$. По пункцијата, диуретиците се паузираат за 2 дена.
- Во компликации спаѓаат бубрежна инсуфициенција, хипонатремија и хепаторенален синдром (контрола на Na, K, диуреза и телесна тежина).

- Доколку асцитот не реагира на терапија, консултирајте хирург или радиолог: шант, ТИПС. (ннд-А)
- Рефрактерен асцитес може да биде индикација за трансплантација на црниот дроб.

Хепаторенален синдром

- Кај хепатореналниот синдром, формирањето на асцитес рефрактерен на лекување води до престанок на бубрежната функција и не се постигнува понатамошен одговор и покрај тоа што хиповолемијата се коригира со инфузија на албумин.
- Без црнодробна трансплантација, 75% од пациентите умираат во текот на 1 година. Потешок облик на хепаторенален синдром се развива заедно со акутна црнодробна инсуфициенција или со компликации од цироза. Во секој таков случај, пациентот има прогноза од само неколку недели.

Хепатална енцефалопатија

- Генерално не е потребна рестрикција на протеини.
- Лактулоза треба да се дава 15-30 ml 2-3 пати дневно, со цел пациентот да има 2-3 меки столица на ден. Може да се користи Lactitol наместо лактулоза.
- Понекогаш антибиотици (на пр. флуорокинолони).
- Flumazenil ги ублажува симптомите на енцефалопатија, но нема ефект на прогнозата на пациентот. (ннд-А)
- Сметајте на црнодробна трансплантација во завршната фаза на болеста.
 - Црнодробна трансплантација кај алкохолна цироза е ретко индицирана, мора да има доказ за апстиненција.

ПОВРЗАНИ ИЗВОРИ

КОХРАНОВИ ПРЕГЛЕДИ

- Антибиотската профилакса во времетраење од 7 дена ја намалува појавата на инфекции и, веројатно, го подобрува преживувањето на циротични пациенти со гастроинтестинално крвавење. (ннд-А)
- Анаболните андрогени стероиди не се ефикасни во терапијата на алкохолна црнодробна болест. (ннд-В)
- Допаминергичните агонисти не се ефикасни кај пациенти со акутна и хронична црнодробна енцефалопатија или кај фулминантна хепатална инсуфициенција. (ннд-С)
- Терлипресинот може да го намали морталитетот и да ја подобри бубрежната функција кај хепатореналниот синдром. (ннд-С)
- Антибиотската профилакса може да превенира спонтан бактериски перитонитис и да го подобри преживувањето кај циротични пациенти со асцитес, но без гастро-интестинално крвавење. (ннд-С)
- Пентоксифилинот може да го намали краткорочниот морталитет кај пациенти со тежок алкохолен хепатитис. (ннд-С)

ДРУГИ РЕЗИМЕА НА ДОКАЗИ

- Склеротерапијата е поефикасна од пропранололот во превенција на повторни варикозни крвавења, но има повеќе странични ефекти. (ннд-С)
- Склеротерапијата е поефикасна од плацебо во намалувањето на морталитетот. (ннд-А)
- Значителен процент на пациенти со алкохолен хепатитис изгледа дека имаат корист од едномесечен третман со 40mg преднизолон дневно. (ннд-В)

- Црнодробната трансплантација со адјувантна хемотерапија е ефикасна кај пациенти со напредната црнодробна цироза и кај пациенти со црнодробна неоплазма со мали димензии. Кај нересектибилни тумори артериска хемоемболизација и перкутана алкохолна склеротерапија може да го продолжат преживувањето без болест. (ннд-С)
- Односот помеѓу бројот на тромбоцити и дијаметарот на слезината, веројатно, ја предвидува појавата на езофагеалните варикозитети. Кога нивниот однос е >909 , практично се исклучуваат езофагеалните варикозитети. (ннд-С)

РЕФЕРЕНЦИ

1. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, Jackvony E, Kearns M, Wands JR, Fava JL, Wing RR. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010. Jan; 51(1):121-9. PubMed
2. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet* 2008 Mar 8; 371(9615):838-51. PubMed
3. Rössle M, Ochs A, Gülberg V, Siegerstetter V, Holl J, Deibert P, Olschewski M, Reiser M, Gerbes AL. A comparison of paracentesis and transjugular intrahepatic portosystemic shunting in patients with ascites. *N Engl J Med* 2000 Jun 8; 342(23):1701-7. PubMed

Автори:

Pekka Pikkarainen and Ritva Koskela-Rautio

Article ID: ebm00218 (009.023)

© 2012 Duodecim Medical Publications Ltd

1. **EBM Guidelines, 18.11.2010, www.ebm-guidelines.com**
2. **Упатството треба да се ажурира еднаш на 4 години.**
3. **Предвидено е следно ажурирање во 2014 година.**