

Piotr Milkiewicz

Samodzielna Pracownia Hepatologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin
Oddział Hepatologii i Transplantacji Wątroby, Wojewódzki Szpital Zespolony, Szczecin

Zaawansowana marskość wątroby — prowadzenie pacjentów oczekujących na przeszczepienie wątroby

Liver cirrhosis — management of patients on the transplant list

STRESZCZENIE

Pacjenci z zaawansowaną marskością wątroby są kandydatami do przeszczepienia tego narządu. Proces kwalifikacji do zabiegu, obejmujący wiele różnych badań i wymagający udziału wielodyscyplinarnego zespołu specjalistów ma na celu wykluczenie czynników, które mogłyby nie tylko w istotny negatywny sposób wpłynąć na przebieg samej operacji, ale również pogorszyć rokowanie po zabiegu. Zakwalifikowani do przeszczepienia pacjenci mają naj-

częściej przed sobą od kilku tygodni do kilkunastu miesięcy oczekiwania na operację. W tym czasie wymagają oni ścisłej specjalistycznej opieki. Celem tego artykułu było przybliżenie podstawowych zasad postępowania w najczęstszych powikłaniach marskości u pacjentów zakwalifikowanych do przeszczepienia oraz omówienie najczęstszych błędów, jakie popełnia się w leczeniu tych chorych.

Gastroenterologia Kliniczna 2010, tom 2, nr 3, 81–86

Słowa kluczowe: marskość wątroby, przeszczepienie wątroby, postępowanie

ABSTRACT

Patients with advanced liver cirrhosis are candidates for liver transplantation. Liver transplant assessment, which involves various medical tests carried out by a multidisciplinary team of specialists, is aimed at the detection of factors which might negatively influence not only the surgery itself but also the long-term outcome. Patients who are placed on the transplant list may

wait several months for their operation and require close medical follow-up. This review focuses on the basic principles of the management of complications related to liver cirrhosis in patients awaiting liver transplantation. It also deals with the most common errors which take place during the care of these patients.

Gastroenterologia Kliniczna 2010, tom 2, nr 3, 81–86

Key words: liver cirrhosis, liver transplantation, management

WSTĘP

Zaawansowaną marskość wątroby można w skrócie zdefiniować jako stan nieodwracalnego uszkodzenia tego organu, prowadzący do wielu bezpośrednio zagrażających życiu powikłań i stop-

niowego pogarszania się jakości życia. Leczeniem z wyboru w zaawansowanej marskości wątroby jest transplantacja tego narządu [1], o ile oczywiście nie występują przeciwwskazania do tego zabiegu. Czas przeżycia chorego z opisanym w definicji stopniem uszkodzenia wątroby zwykle wynosi od

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med. Piotr Milkiewicz
Samodzielna Pracownia
Hepatologii PUM
al. Powstańców Wlkp. 72
70–111 Szczecin
tel.: 91 466 14 90
faks: 91 466 14 92
e-mail: milkiewp@ams.edu.pl

Tabela 1. Liczba zabiegów przeszczepienia wątroby u dorosłych osób w Polsce (na podstawie Biuletynu Informacyjnego Poltransplant. 2010; 1)

Ośrodek	2007 r.	2008 r.	2009 r.
Warszawa, Centralny Szpital Kliniczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny	75	106	82
Szczecin, Samodzielny Publiczny Wojewódzki Szpital Zespolony	44	50	55
Warszawa, Szpital Kliniczny Dzieciątka Jezus	30	34	38
Katowice, Śląski Uniwersytet Medyczny	13	20	17

kilku tygodni do kilkunastu miesięcy. Rokowanie w takiej sytuacji można w przybliżeniu określić na podstawie skal punktowych, między innymi znanej powszechnie skali *Child-Turcotte-Pugh* (CTP), czy skali *Model of End Stage Liver Disease* (MELD) — formuły matematycznej, dostępnej w internecie (<http://www.unos.org/resources/meldpeldcalculator.asp?index=98>), która uwzględnia 3 parametry biochemiczne krwi: międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR, *international normalized ratio*), stężenie bilirubiny i kreatyniny. Na przykład, gdy wartości tych parametrów wynoszą odpowiednio: 1,8, 3,0 mg/dl i 1,7 mg/dl, wartość MELD wynosi 22 punkty. Oznacza to, że ryzyko zgonu w ciągu 3 miesięcy u pacjenta z takimi wynikami wynosi 50–76%. Formuła MELD jest używana w Stanach Zjednoczonych oraz w innych krajach do przydzielania narządów na liście pacjentów oczekujących na przeszczepienie wątroby [2].

W Polsce przeszczepienia wątroby u dorosłych osób są wykonywane w 4 ośrodkach, a u dzieci tylko w Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie. Liczbę zabiegów u dorosłych w latach 2007–2009 w poszczególnych ośrodkach przedstawiono w tabeli 1. Pacjenci zakwalifikowani do zabiegu znajdują się pod stałą opieką ośrodka, w którym odbędzie się zabieg, tym niemniej w naszych realiach, z uwagi na znaczne odległości od centrów przeszczepowych, istotną rolę w leczeniu tych pacjentów powinny odgrywać lokalne oddziały gastroenterologii czy chorób wewnętrznych. Celem tego artykułu było opisanie podstawowych zasad postępowania w najczęstszych powikłaniach marskości wątroby u pacjentów zakwalifikowanych do przeszczepienia oraz omówienie najczęstszych błędów, jakie popełnia się w leczeniu tych chorych.

ŻYŁAKI PRZEŁYKU/DNA ŻOŁĄDKA

Wskazaniem do przeszczepienia wątroby są nawracające krwawienia z żyłaków przełyku,

które nie mogą być w skuteczny sposób opanowane za pomocą leczenia farmakologicznego i endoskopowego. W niektórych ośrodkach zagranicznych już pierwszy epizod krwawienia z żyłaków przełyku jest sygnałem nakazującym rozważenie kwalifikacji do zabiegu, co może być w pewnym stopniu uzasadnione przez ostatnie doniesienia [3]. Tym niemniej w opinii autora jest to wciąż postępowanie kontrowersyjne. W leczeniu żyłaków przełyku stosuje się u tych pacjentów ogólnie przyjęte zasady, określone na przykład przez Wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Badań nad Wątrobą (*AASLD, American Association for the Study of Liver Diseases*) [4] dostępne w internecie pod adresem: <http://www.aasld.org/practiceguidelines/Pages/SortablePracticeGuidelinesAlpha.aspx>.

Ponieważ wykazano, że karwedilol jest β -adrenolitykiem, który skuteczniej niż propranolol zmniejsza objawy nadciśnienia wrotnego, wydaje się, że powinien on być lekiem preferowanym u tych pacjentów [5]. Pośrednim markerem skuteczności leczenia β -adrenolitykiem jest pomiar tętna, które powinno wynosić 50–60 uderzeń/minutę.

Jeżeli chodzi o **żyłaki żołądka** to wskazaniem do rozważenia transplantacji wątroby jest tu najczęściej już pierwszy epizod krwawienia. Wynika to z trudności i mniejszej skuteczności leczenia endoskopowego krwotoku oraz samych żyłaków (szczególnie w przypadku żyłaków żołądkowo-przełykowych typu 2, [GOV 2]). Skuteczna metoda leczenia tych żyłaków jaką jest zabieg radiologiczny polegający na wytworzeniu wrotno-systemowego połączenia wewnątrzwątrobowego przy użyciu metody TIPS (*transjugular intrahepatic portosystemic shunt*) jest w Polsce mało dostępna i dodatkowo przeciwwskazana u pacjentów z objawami encefalopatii przed krwotokiem.

Najczęstsze błędy w postępowaniu:

— wykonanie tylko jednego zabiegu opaskowania u pacjenta z krwotokiem z żyłaków

przełyku. Niestety, najprawdopodobniej z przyczyn organizacyjnych zdarza się to dość często. Opaskowanie powinno być powtarzane co 2–3 tygodnie, aż do pełnej eradykacji żyłaków;

- rozpoczynanie leczenia β -adrenolitykiem od zbyt dużej dawki, powodującej hipotensję, i źle tolerowanej przez pacjenta, co prowadzi w konsekwencji do zaniechania tego leczenia (często przez chorego bez wiedzy lekarza);
- ustalanie dawki β -adrenolityku w trakcie terapii bez uwzględnienia wartości tętna. Na przykład u pacjenta, którego tętno spoczynkowe wynosi 80/min przy dawce 2×40 mg propranololu na dobę leczenie będzie nieskuteczne, podczas gdy u innego, u którego tętno spoczynkowe wynosi 54/min dawka 2×10 mg, będzie wykazywało zdecydowanie większą skuteczność. Idealnie byłoby, gdyby pacjenci prowadzili dzienniczek, w którym zapisywaliby pomiary tętna trzy razy dziennie, co pozwoliłoby na bardziej obiektywne ustalenie dawki leku.

WODOBRZUSZE

Często rekomendowane ograniczenie spożycia sodu do około 2 g/dobę jest w praktyce bardzo trudne, a dodatkowo dieta z taką zawartością sodu jest wyjątkowo niesmaczna i zniechęca pacjenta do jedzenia. Jej restrykcyjne przestrzeganie może zatem wywołać lub nasilić stan wyniszczenia chorego. Nie stosuje się ograniczeń spożywania płynów u pacjentów z prawidłowymi wartościami sodu w surowicy. Jeżeli wartość sodu wynosi poniżej 120 mmol/l, należy ograniczyć podaż płynów do 500 ml na dobę, a jeżeli wartości natremii zawierają się w przedziale 121–130 mmol/l, podaż płynów nie powinna przekraczać 1000 ml na dobę.

W leczeniu środkami moczopędnymi w pierwszej kolejności stosuje się diuretyki oszczędzające potas (np. spironolakton początkowo w dawce 100–200 mg/d.). Przy braku skuteczności należy dołączyć diuretyk pętlowy (np. furosemid w dawce początkowo 40 mg/d.). Maksymalna dobową dawką leków moczopędnych raczej nie powinna przekraczać 400 mg spironolaktonu i 120–160 mg furosemidu. Oceny skuteczności leczenia dokonuje się na podstawie codziennego ważenia pacjenta. W przypadku występowania obrzęków obwodowych pacjent może tracić dziennie do 2 kg masy ciała, natomiast u chorych



Rycina 1. Niepodatne na leczenie farmakologiczne wodobrzusze ze wskazaniem do przeszczepienia wątroby

z wodobrzuszem, ale bez obrzęków obwodowych, dzienna utrata masy ciała z uwagi na ryzyko wystąpienia zespołu wątrobowo-nerkowego nie powinna przekraczać 0,7 kg. Aby zapewnić pacjentowi spokojny sen, nie powinno się podawać leków moczopędnych wieczorem. Powinny one być przyjmowane w 2 dawkach, rano i w godzinach południowych. W razie wystąpienia nasilonej ginekomastii podczas terapii spironolaktonem można rozważyć eplerenon w dawce 25–50 mg/dobę. W przypadku wodobrzusza opornego na leczenie farmakologiczne, stosuje się upusty płynu puchlinowego (paracentezy) (ryc. 1). Jest to bezpieczny zabieg, nawet u pacjentów z istotnymi zaburzeniami krzepnięcia, i powinien być wykonywany w taki sposób, aby trwał jak najkrócej [6]. W dniu paracentezy należy odstawić leki moczopędne. W przypadku wystąpienia objawów spontanicznego bakteryjnego zapalenia otrzewnej stosuje się standardowe leczenie, na przykład fluorochinolon (ciprofloksacyna w dawce 250 mg 2 razy na dobę *p.o.*).

Najczęstsze błędy w postępowaniu:

- rozpoczynanie terapii diuretykami od furosemidu (postępowanie całkowicie pozbawione logiki w kontekście patomechanizmów tworzenia się wodobrzusza u pacjentów z marskością wątroby i nadciśnieniem wrotnym);
- używanie do paracentezy zwykłej igły. Powinno się stosować wenflon o rozmiarze 14G, a w przypadku wielokrotnie powtarzanych zabiegów na przykład cewniki do

- nałdonowej punkcji pęcherza moczowego lub nawet trzykanałowe cewniki do pomiaru ośrodkowego ciśnienia żylnego (OCŻ);
- wykonanie paracentezy bez osłony z koloidu/albumin, co może doprowadzić do poważnych zaburzeń hemodynamicznych i powikłań (np. zespołu wątrobowo-nerkowego). W trakcie zabiegu należy podać dożylnie roztwór koloidu (np. 500 ml preparatu Voluven®), jeżeli ilość upuszczanego płynu wynosi poniżej 5 litrów oraz roztworu albumin, jeżeli ilość upuszczanego płynu wynosi ponad 5 litrów (dodatkowo, oprócz roztworu koloidu 100 ml 20% albumin na każde 3 litry upuszczanego płynu powyżej 5 litrów);
 - zakładanie na stałe cewnika do drenowania jamy otrzewnej. Procedura ta zwiększa ryzyko infekcji i może uniemożliwić wykonanie przeszczepienia w momencie znalezienia dawcy.

ZESPÓŁ WĄTROBOWO-NERKOWY

Jest to jedno z najgroźniejszych powikłań marskości wątroby [7]. Do czynników zwiększających ryzyko rozwoju zespołu zalicza się spontaniczne bakteryjne zapalenie otrzewnej, krwawienia z żyłaków oraz forsowną diurezę [8]. Nie ma obecnie skutecznych terapii zachowawczych w leczeniu zespołu wątrobowo-nerkowego; mogą one jedynie stanowić pomost do leczenia definitywnego, jakim jest transplantacja wątroby [9]. Postępująca oliguria jest typowym objawem tego zespołu. Bardzo istotne jest jego różnicowanie z ostrą niewydolnością nerek powstałą również w mechanizmie przednerkowym, ale niedającą tak katastrofalnych konsekwencji. W obydwu sytuacjach czynnik indukujący może być ten sam, na przykład hipowolemia po krwotoku z górnego odcinka przewodu pokarmowego czy spontaniczne bakteryjne zapalenie otrzewnej. Według wytycznych *International Ascites Club* stosuje się w takiej sytuacji test polegający na bardzo szybkim wypełnieniu łożyska naczyniowego 1,5 litra krystaloidu. Można do tego celu również zastosować roztwór koloidu lub 20-procentowy roztwór albumin. Jeżeli w krótkim czasie po tym zabiegu obserwuje się szybką poprawę diurezy, to można rozpoznać ostrą przednerkową niewydolność nerek, która ma zdecydowanie lepsze rokowanie niż zespół wątrobowo-nerkowy. Fundamentalne znaczenie ma postępowanie zapobiegające rozwojowi zespołu. Dotyczy ono między innymi profilaktyki infekcji bakteryj-

nych u chorych po krwotoku z żyłaków przełyku/żołądka czy po epizodzie spontanicznego bakteryjnego zapalenia otrzewnej. Należy również pamiętać, że niesteroidowe leki przeciwzapalne wywierają negatywny wpływ na czynność nerek u chorych z marskością wątroby. Odbywa się to na drodze zahamowania procesu tworzenia prostaglandyn nerkowych, które posiadają dobrze udokumentowany efekt wazodylatacyjny. Podstawowym zadaniem w leczeniu zespołu wątrobowo-nerkowego jest próba odwrócenia dwu patomechanizmów odpowiedzialnych za wystąpienie tego powikłania. Należą do nich nadmierne poszerzenie łożyska naczyniowego oraz zmniejszenie jego wypełnienia (szczególnie w krążeniu trzewnym). Można to osiągnąć poprzez szybkie wypełnienie łożyska naczyniowego za pomocą roztworów koloidów lub albumin oraz przez podawanie leków działających silnie obkurczająco na trzewne łożysko naczyniowe. Zalicza się do nich:

- analogi wazopresyny o bardziej selektywnym działaniu na łożysko trzewne (terlipresyna, ornipresyna);
- analog somatostatyny (okterotyd), który jest inhibitorem endogennych związków wazodylatacyjnych;
- leki selektywne agonistyczne dla receptora α_1 -adrenergicznego (midodrin);
- noradrenalinę.

W leczeniu zespołu wątrobowo-nerkowego najczęściej stosuje się analogi wazopresyny (np. terlipresyna 1–2 mg 4 × dziennie) również w połączeniu z wlewami koloidów. Najnowsza analiza wykazała, że terapia skojarzona: terlipresyna + albuminy poprawia krótkoterminowe rokowanie u pacjentów z typem I (o szybszym i cięższym przebiegu), ale nie z typem II zespołu wątrobowo-nerkowego [10]. Alternatywą do leczenia terlipresyną u pacjentów z typem I jest stosowanie noradrenaliny we wlewie ciągłym (w dawce 0,5–3 mg/h) w skojarzeniu z albuminami. Noradrenalina jest lekiem o podobnej skuteczności jak terlipresyna, ale zdecydowanie od niej tańszym. W leczeniu zespołu może również znaleźć zastosowanie TIPS, ale u pacjentów z wartościami MELD poniżej 18 punktów. Ponieważ OCŻ jest bardzo czułym parametrem wypełnienia łożyska naczyniowego, jego regularne pomiary odgrywają istotną rolę w leczeniu i monitorowaniu pacjentów z zespołem wątrobowo-nerkowym. Przy typowych dla zespołu niskich wartościach OCŻ (< 4 mm Hg) stosuje się terlipresynę i wlewy albumin. W miarę wzrostu OCŻ podaje się

roztwory koloidów lub albumin. Dopiero w przypadku istotnie podwyższonych wartości OCZ (np. > 12–14 mm Hg) można bezpiecznie stosować u tych pacjentów leki moczopędne, bez obawy, że pogłębią one zaburzenia hemodynamiczne w zespole wątrobowo-nerkowym. Leczenie nerkozastępcze w terapii zespołu jest kontrowersyjne. Jest ono niestety źle tolerowane przez pacjentów, a w opinii niektórych ekspertów nasila zaburzenia hemodynamiczne, pogarszając jakość życia, szczególnie u chorych, których stan ogólny uniemożliwia wykonanie transplantacji wątroby [8]. Dializa znajduje natomiast zastosowanie u chorych, u których jest możliwe wykonanie przeszczepienia wątroby. Decyzja o wdrożeniu leczenia nerkozastępczego powinna być podejmowana indywidualnie w przypadku każdego pacjenta. Jediną skuteczną metodą leczenia zespołu wątrobowo-nerkowego jest transplantacja wątroby.

Najczęstsze błędy w postępowaniu:

- lekceważenie pomiarów diurezy dobowej u pacjentów z marskością wątroby, szczególnie u tych, którzy przeżyli epizod krwawienia z żyłaków lub spontanicznego bakteryjnego zapalenia otrzewnej;
- agresywne forsowanie diurezy u pacjentów z marskością wątroby i wodobrzuszem, u których rozpoczynają się objawy oligurii i narastają wartości kreatyniny. Takie postępowanie (w przypadku wczesnej fazy rozwoju zespołu wątrobowo-nerkowego) nasila objawy hipowolemii i pogłębia patologię prowadzącą do rozwoju zespołu.

ENCEFALOPATIA WĄTROBOWA

Symptom ten ma bardzo istotne znaczenie rokownicze. Wystąpienie objawowej encefalopatii u większości pacjentów zwiastuje dekomensację funkcji narządu i nasilenie innych powikłań [11]. Wskazaniem do przeszczepienia wątroby są nawracające epizody encefalopatii bez uchwytnej przyczyny i/lub brak odpowiedzi na leczenie. Bardzo ważnym elementem zarówno profilaktyki, jak i leczenia encefalopatii wątrobowej jest zapobieganie zaparciom stolca. Regularne wypróżnienia hamują wzrost flory jelitowej i powstawanie w większych ilościach reszt azotowych z przemian białkowych. Podstawowym lekiem jest laktuloza w dawce 10–30 ml 3–4 razy na dobę, a celem terapii jest oddawanie przez pacjenta 2–3 stolców o miękkiej konsystencji na dobę. Należy unikać biegunki i zwr-

cać uwagę na to, by nie doprowadzić do odwodnienia chorego. Laktuloza może spowodować wystąpienie bolesnych wzdęć. W przypadkach śpiączki wątrobowej można ją podawać w 50 ml wlewkach doodbytniczych 3–4 razy na dobę. W przypadku nieskuteczności takiego postępowania powinno się wdrożyć niskowchłaniające z jelita antybiotyki: neomycynę 4 razy 1 g *p.o.* przez 7 dni lub ryfaksyminę 3 razy 2 tabletki przez 5 dni. Można również zastosować metronidazol w dawce 250 mg 2–3 razy dziennie przez 5–7 dni. Nie zaleca się drastycznych ograniczeń podaży białka w diecie. Mimo że dieta bogatobiałkowa może mieć wpływ na stopień nasilenia encefalopatii, to bardzo ważnym zadaniem leczenia pacjenta oczekującego na przeszczepienie jest zatrzymanie procesu postępującego wyniszczenia. Zatem najczęściej zaleca się dietę normobiałkową.

Najczęstszy błąd w postępowaniu to brak interwencji w przypadku przewlekłych zaparć.

BOLESNE SKURCZE MIĘŚNI KOŃCZYN DOLNYCH

U niektórych pacjentów jest to bardzo dokuczliwy objaw, zwykle nasilający się w godzinach nocnych, powodujący istotne zaburzenia snu i znacznie obniżający jakość życia. Niestety jego etiologia jest nieznana. Istnieją doniesienia na temat skuteczności terapii bolesnych skurczów za pomocą siarczanu chininy w dawce 260–324 mg na dobę. Wyniki te nie zostały jak dotąd potwierdzone w randomizowanych badaniach.

RAK WĄTROBOWOKOMÓRKOWY

Ocenia się, że w okresie 5 lat od rozpoznania marskości wątroby o podłożu poalkoholowym lub w marskości wtórnej do infekcji wirusem HCV u około 20–25% pacjentów dochodzi do rozwoju raka wątrobowokomórkowego (HCC, *hepatocellular carcinoma*) [12]. W kwalifikacji do transplantacji wątroby u pacjentów z marskością i HCC najczęściej stosuje się tak zwane kryteria mediolańskie, dopuszczające przeszczepienie w przypadku obecności jednej zmiany o średnicy poniżej 5 cm lub trzech zmian o średnicy poniżej 3 cm (ryc. 2). Kryteria te uległy w ostatnim okresie istotnemu poszerzeniu, na przykład na podstawie wyników ośrodka z San Francisco można rozważyć przeszczepienie wątroby u pacjenta, u którego występuje jedna zmiana o średnicy



Rycina 2. Rak wątrobowokomórkowy przekraczający kryteria mediolańskie (jedna zmiana do 5 cm lub trzy zmiany do 3 cm) wciąż stanowi w większości ośrodków przeciwwskazanie do transplantacji, chociaż kryteria te ulegają stałemu poszerzaniu

poniżej 6,5 cm, dwie zmiany o średnicy do 4,5 cm lub kiedy łączna średnica obecnych guzów nie przekracza 8 cm [13]. Doświadczenia azjatyckie, w dużej mierze oparte na przeszczepieniach od żywych dawców (a zatem nieobciążających puli dawców zmarłych w danym kraju) wskazują, że prawdopodobnie wyżej wymienione kryteria mogą być jeszcze bardziej zliberalizowane. Na przykład kryteria Tokyo

sugerują możliwość przeszczepienia u pacjentów z 5 zmianami do 5 cm, a kryteria z Seulu nawet z 6 zmianami do 5 cm, przy udokumentowaniu braku naciekania naczyń wątroby. Oczywiście podstawowe znaczenie ma tu bardzo dokładna diagnostyka mająca na celu wykluczenie zmian przerzutowych HCC. Po kwalifikacji do przeszczepienia pacjenta z marskością i HCC poszczególne ośrodki kierują się swoimi własnymi zaleceniami dotyczącymi dalszych kontroli i monitorowania progresji zmian. Według protokołu, który stosuje się w ośrodku autora niniejszej pracy, u pacjentów, u których stwierdza się na przykład pojedynczą zmianę o średnicy do 2 cm wykonuje się badanie tomografii komputerowej jamy brzusznej co 3 miesiące. Pacjenci ze zmianami większymi są najczęściej umieszczani na tak zwanej „lokalnej liście przyspieszonej”, co oznacza, że otrzymają oni organ w pierwszej kolejności i wyprzedzą innych chorych, którzy znajdują się przed nimi na liście oczekujących (oczywiście jeżeli ich stan na to pozwala). W przypadku przewidywanego długiego oczekiwania na przeszczepienie u pacjenta z HCC należy rozważyć terapie zmniejszające masę guza, na przykład zabieg termoablacji.

Najczęstsze błędy w postępowaniu:

- wykonywanie biopsji cienkoigłowych u pacjentów z ewidentnym rozpoznaniem HCC w badaniach obrazowych;
- długotrwała (czasami wieloletnia) obserwacja chorych z marskością i HCC w ośrodku lokalnym i zbyt późne ich kierowanie do ośrodka transplantacji wątroby.

Piśmiennictwo

1. Murray K.F., Carithers R.L. Jr. AASLD practice guidelines: Evaluation of the patient for liver transplantation. *Hepatology* 2005; 41: 1407–1432.
2. Bak-Nafalska K., Piotrowska A., Wojcicki M., Milkiewicz P. Prognostic indices in liver cirrhosis and transplant assessment. *Pol. Merkur. Lekarski* 2010; 28: 410–415.
3. Tripathi D., Ferguson J.W., Kochar N. i wsp. Randomized controlled trial of carvedilol versus variceal band ligation for the prevention of the first variceal bleed. *Hepatology* 2009; 50: 825–833.
4. Garcia-Tsao G., Sanyal A.J., Grace N.D., Carey W. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology* 2007; 46: 922–938.
5. Banares R., Moitinho E., Piqueras B., Casado M., Garcia-Pagan J.C., de Diego A., Bosch J. Carvedilol, a new nonselective beta-blocker with intrinsic anti-Alpha1-adrenergic activity, has a greater portal hypotensive effect than propranolol in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1999; 30: 79–83.
6. Runyon B.A. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology* 2009; 49: 2087–2107.
7. Gines A., Escorsell A., Gines P. i wsp. Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 1993; 105: 229–236.
8. Dagher L., Moore K. The hepatorenal syndrome. *Gut* 2001; 49: 729–737.
9. Angeli P., Merkel C. Pathogenesis and management of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis. *J. Hepatol.* 2008; 48 (supl. 1): S93–103.
10. Gluud L.L., Christensen K., Christensen E., Krag A. Systematic review of randomized trials on vasoconstrictor drugs for hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2010; 51: 576–584.
11. Romero-Gomez M., Cordoba J., Jover R. i wsp. Value of the critical flicker frequency in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2007; 45: 879–885.
12. Nahon P., Ganne-Carrie N., Trinchet J.C., Beaugrand M. Hepatic iron overload and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 2010; 34: 1–7.
13. Silva M.F., Wigg A.J. Current controversies surrounding liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2010; 25: 1217–1226.