

GASTROENTEROLOGIA

Encefalopatia wątrobowa – diagnostyka i leczenie

Ewa Biernacka

Profesor dr hab. n. med. Piotr Milkiewicz, kierownik Kliniki Hepatologii i Chorób Wewnętrznych Katedry Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, w wykładzie „Encefalopatia wątrobowa – diagnostyka i leczenie” (webinar 20.05.2020) przedstawił główne zagadnienia dotyczące jednego z poważnych powikłań marskości wątroby, występującego w późnym okresie tej choroby, obciążonego złym rokowaniem – encefalopatii wątrobowej (*hepatic encephalopathy* – HE). Jest ona tematem wielodyscyplinarnym, z pogranicza różnych dziedzin medycyny: chorób wewnętrznych, gastroenterologii, neurologii, psychiatrii i psychologii.

Encefalopatia wątrobowa charakteryzuje się szeregiem odwracalnych objawów neurologicznych i neuropsychiatrycznych, w tym zaburzeniami czynności psychomotorycznych, neuropoznawczych i motorycznych. Wynikają one z upośledzonej zdolności usuwania z krwi amoniaku i innych produktów przemian związków azotowych. Wraz z progresją choroby spektrum objawów neurokognitywnych się poszerza, ostatecznie prowadząc do śpiączki wątrobowej (według 4-stopniowej skali West Haven).

Jak klasyfikować encefalopatie

Amerykańskie Towarzystwo Badań Chorób Wątroby (*American Association for the Study of Liver Disease* – AASLD) zaproponowało podział HE na typy. Typ A (*acute*) to encefalopatia, która rozwija się u pacjentów z piorunującą niewydolnością wątroby, o niezwykle szybkiej progresji (kilka – kilkanaście godzin)

zmierzającej do rozwinięcia się pełnoobjawowej śpiączki wątrobowej. W typie B (*by-pass*) u pacjentów obserwuje się przetoki wątrobowo-systemowe, mogą oni nie mieć przewlekłej choroby wątroby, ale może dojść np. do zakrzepicy żyły wrotnej dającej objawy encefalopatii (np. w przebiegu nadpłytkowości samoistnej). Po zastosowaniu u nich procedury przezszyjnego przezwątrobowego połączenia wrotno-systemowego (*transjugular intrahepatic portosystemic shunt* – TIPS), która przez hepatologów jest traktowana jako pomost do transplantacji wątroby, następuje redukcja ryzyka krwotoku z żyłaków. Najczęstszy jest typ C (*cirrhosis*), który występuje u pacjentów z marskością wątroby. AASLD zaproponowało też podział na encefalopatię utrwaloną (przetrwala) i epizodyczną oraz postać indukowaną. Tę pierwszą charakteryzuje obecność objawów klinicznych u pacjentów ze stanem encefalopatycznym



Fot. Termedia

o mniejszym lub większym nasileniu, w tym drugim są obecne czynniki indukujące encefalopatię, np. krwotok z żyłaków przełyku czy spontaniczne bakteryjne zapalenie otrzewnej (*spontaneous bacterial peritonitis* – SBP), do którego łatwiej dochodzi u pacjentów z marskością z towarzyszącym wodobrzuszem. Kwas solny w żołądku stanowi podstawową barierę chroniącą przed infekcjami patogenami, zaburzenie tej bariery poprzez przewlekłe stosowanie inhibitorów pompy protonowej (IPP) powoduje zwiększenie ryzyka SBP. Dowodem na to są publikacje wskazujące na zwiększoną śmiertelność wśród pacjentów z marskością wątroby przyjmujących IPP bez wskazań. A preparaty te często są przepisywane chorym na marskość bez wskazań medycznych. Jest to problem ogólnoswiatowy, głównie krajów zachodnich (a nie np. Korei Południowej). Ryzyko zespołu wątrobowo-nerkowego i encefalopatii zwiększa też zbyt agresyw-

na diuretykoterapia. Objawy encefalopatii indukują również zaparcia.

Trudna droga do rozpoznania

Podwyższenie poziomu amoniaku u pacjentów z encefalopatią wątrobową nie jest regułą. Stężenie to bywa podwyższone u chorych bez objawów HE i może być prawidłowe u chorych z subkliniczną HE. Zdarzają się pacjenci ze zdekompenowaną marskością, w głębokiej encefalopatii, ale z prawidłowym poziomem amoniaku. U chorych z marskością wątroby stężenie amoniaku we krwi nie koreluje z nasileniem HE.

W diagnostyce encefalopatii wątrobowej testy psychometryczne są najbardziej znane, ale też rzadko wykonywane z powodu czasochłonności. Ich istotną wadą jest również wpływ na wyniki wieku i wykształcenia pacjenta. Normy tych testów są określane indywidualnie dla poszczególnych krajów. Od kilku lat funkcjonują normy polskie.

Do prostszych metod oceny encefalopatii należą test przyłóżkowy gwiazdy pięcioramienniej oraz wpisywanie godzin na tarczy zegara. Powód problemów z wykonywaniem tych testów neurologicy nazywają apraxją konstrukcyjną.

Jedną z metod oceny HE jest CFF – krytyczna częstotliwość migotania. Narzędzie to, wcześniej stosowane w diagnostyce neurologicznej, znane w hepatologii od wielu lat, pozwala na badanie szerokiego spektrum zaburzeń neurofizjologicznych funkcji OUN. Metodę tę powinno się stosować u wszystkich pacjentów hospitalizowanych w celu kwalifikacji do przeszczepienia wątroby. Zaletą CFF, zarazem stanowiącą o jej wyższości nad klasycznymi testami psychometrycznymi, jest niezależność wyników od wieku, płci i wykształcenia pacjenta czy od etiologii marskości wątroby. Do oceny stopnia encefalopatii służy też prosty *Stroop Test*, również wywodzący się z praktyki neurologicznej, którego podstawy fizjologiczne opublikowano w 1935 r. Najnowszy w hepatologii (od dawna używany do testowania kierowców) jest test PVT służący do oceny czujności psychomotorycznej. Wyniki tego testu w badaniu amerykańskim (*The psychomotor vigilance task: Role in the diagnosis of hepatic encephalopathy and relationship with driving ability*) wykazywały silną korelację z testami psychometrycznymi i z badaniami EEG. Metodą referencyjną w ocenie encefalopatii wątrobowej jest połączenie EEG z analizą spektralną – czasochłonna i wymagająca współpracy z neurologami. Tomografia komputerowa służy do wykluczania innej istotnej patologii w obrębie OUN, np. śródczaszkowego procesu wypierającego. Do rozpoznawania HE lepiej nadaje się rezonans magnetyczny.

Możliwych jest kilka opcji leczenia

Dwa lata temu uaktualniono wytyczne AASLD sprzed kilku lat dotyczące pacjentów z encefalopatią wątrobową. Lekami z wyboru w leczeniu epizodu jawnej encefalopatii są laktuloza i ryfaksymina.

”

Encefalopatia wątrobowa jest poważnym powikłaniem. Mediana przeżycia u pacjentów mających więcej niż 65 lat to jeden rok, u pacjentów młodszych 2,5 roku, u pacjentów z wodobrzuszem nieco ponad rok, bez wodobrzusza niespełna 4 lata

Jako terapię alternatywną (o słabszej sile zaleceń) wytyczne wymieniają neomycynę i metronidazol. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie sugerowane jest zastosowanie BCAA (aminokwasów rozgałęzionych) podawanych doustnie jako leczenie alternatywne lub dodatkowe, oraz L-asparagianu-L-ornityny (LOLA) w postaci doustnej. W zapobieganiu wystąpieniu epizodów jawnej encefalopatii oraz w terapii minimalnej encefalopatii zalecane jest leczenie skojarzone laktulozą i ryfaksyminą. W pracy opublikowanej w „*American Journal of Gastroenterology*” (*Rifaximin improves psychometric performance and health-related quality of life in patient with minimal hepatic encephalopathy – the RIME Trial*) wykazano pozytywne działanie ryfaksyminy u pacjentów z minimalną encefalopatią przy dobrej tolerancji tego leku (284 pacjentów, 115 – 41% MHE, 45 pacjentów placebo, 49 pacjentów otrzymało ryfaksyminę 12 000 mg/dobę przez 8 tygodni).

Wytyczne nie wspominają o asparagianie ornityny w postaci doustnej, powszechnie dostępnym i często przepisywanym przez lekarzy w wielu krajach europejskich, ponieważ gdy powstawały, nie było jeszcze wystarczającej liczby publikacji potwierdzających jego skuteczność. Metaanaliza z 2019 r. opracowana przez wybitnego eksperta Rogera F. Butterwortha oraz Marka J.W. McPhalla – *L-Ornithine L-Aspartate LOLA for hepatic encephalopathy in cirrhosis: results of randomised controlled trials*

and meta-analyses, wskazuje, że również preparaty doustne asparagianu ornityny są skuteczne w leczeniu encefalopatii oraz znajdują zastosowanie w przewlekłym leczeniu ambulatoryjnym, jednak wyłącznie u pacjentów z podwyższonym poziomem amoniaku. W pracy opublikowanej kilka lat temu autorzy wskazują ryfaksyminę jako lek spełniający kryteria medycyny opartej na faktach (*evidence based medicine – EBM*) w leczeniu encefalopatii wątrobowej. Artykuł z 3 sierpnia 2020 r. *Outcomes after hepatic encephalopathy in population-based cohort of patients with cirrhosis* omawia amerykańskie badanie populacyjne pacjentów z encefalopatią wątrobową, w którym wzięło udział ok. 50 000 chorych z HE, a grupa walidacyjna liczyła ponad 2000 osób. Autorzy analizowali czynniki rokownicze przy punktach końcowych, którymi były zgon pacjenta lub transplantacja wątroby. Wyniki potwierdzają, że encefalopatia wątrobowa jest poważnym powikłaniem. Mediana przeżycia u pacjentów mających więcej niż 65 lat to jeden rok, u pacjentów młodszych 2,5 roku, u pacjentów z wodobrzuszem nieco ponad rok, bez wodobrzusza niespełna 4 lata. Wyodrębniono dwa czynniki pozytywnie wpływające na rokowanie: pozostawianie chorego pod odpowiednią specjalistyczną opieką gastroenterologa oraz adekwatne leczenie laktulozą i ryfaksyminą. Są próby leczenia pacjentów z encefalopatią wątrobową nieodpowiadających na standardową terapię transferem mikro-

bioty jelitowej. W randomizowanym badaniu (*Fecal Microbiota Transplant From a Rational Stool Donor Improves Hepatic Encephalopathy: A Randomised Clinical Trial*) procedura ta zmniejszyła nasilenie encefalopatii.

Amerykańskie wytyczne zalecają też włączenie suplementu diety BCAA. Zmniejszenie stężenia amoniaku po jego zastosowaniu potwierdziła metaanaliza z 2019 r. opublikowana w „*The Journal of Nutrition*” (*Oral branched-chain amino acid have a beneficial effect on manifestations of hepatic encephalopathy in a systematic review with meta-analyses of randomised controlled trials*, Lise L. Glund i wsp.).

Jedyną metodą terapeutyczną dla pacjentów z nawracającymi epizodami encefalopatii pomimo farmakoterapii pozostaje transplantacja wątroby.

Zalecenia w dobie pandemii

Na stronie Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii znajdują się rekomendacje sekcji hepatologicznej dotyczące opieki hepatologicznej w dobie epidemii COVID-19, stworzone pod kierunkiem prof. dr. hab. n. med. Marka Hartleba i prof. dr. hab. n. med. Ewy Wunsch. Zebrano w punktach informacje na temat postępowania z pacjentami z chorobami wątroby: nie należy zmniejszać dawek leków, należy włączać leczenie u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem rozwoju encefalopatii, zastosować zdalne metody oceny encefalopatii dostępne na urządzeniach mobilnych. ■

