

GASTROENTEROLOGIA

Iwona Kazimierska

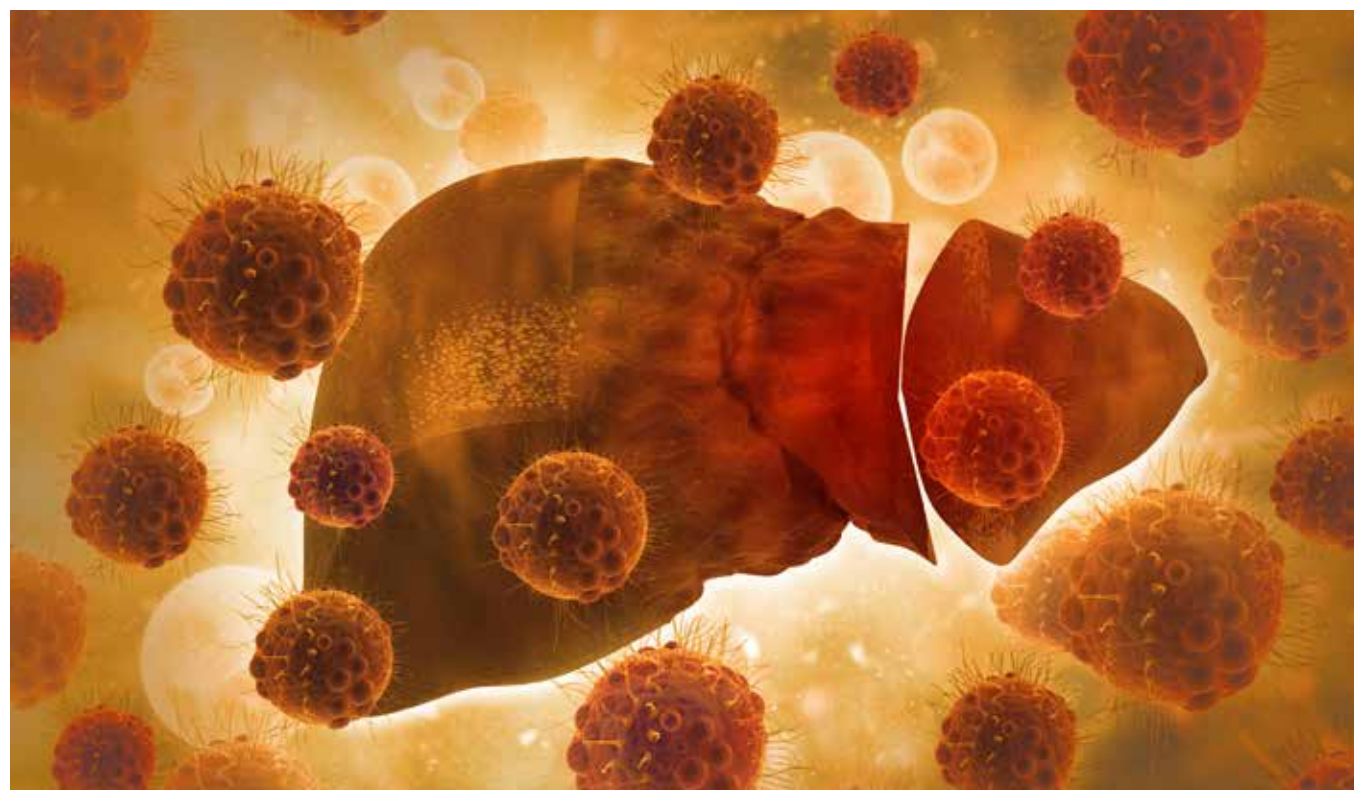
Zaburzenia psychiczne i neurologiczne u pacjentów z marskością wątroby

Encefalopatia wątrobowa (EW) nawet w początkowych stadiach jest poważną, ale niedocenianą konsekwencją marskości wątroby. Jest również niekorzystnym czynnikiem rokowniczym. Nierozpoznanie i niepodjęcie leczenia EW może zostać potraktowane jako błąd w sztuce.

Encefalopatia wątrobowa jako zespół zaburzeń neuropsychiatrycznych jest jednym z głównych powikłań u pacjentów z marskością wątroby. Objawy encefalopatii występują u 30–50 proc. z nich, a minimalną EW ma nawet 60–80 proc. pacjentów. EW może też być związana z innymi procesami, które wpływają na funkcję detoksykacyjną wątroby.

Osoby z minimalną EW najczęściej nie są świadome choroby i z powodu występujących zaburzeń (m.in. wydłużenie czasu reakcji) mogą stanowić zagrożenie dla siebie i otoczenia, np. w ruchu drogowym. Już na wczesnym etapie choroby pojawiają się trudności w codziennym funkcjonowaniu, a jakość życia ulega pogorszeniu. Wczesne rozpoznanie minimalnej (utajonej) lub objawowej EW umożliwia uświadomienie pacjentowi zagrożeń oraz wdrożenie odpowiedniego leczenia.

– Pełnoobjawowa marskość wątroby nie jest już tak częstym problemem jak przed laty. Epidemiologia chorób wątroby się zmienia. Z jednej strony mamy procesy inwolucyjne, które sprawiają, że funkcje detoksykacyjne wątroby powoli słabną, z drugiej strony niealkoholowe stłuszczenie wątroby, które potrzebuje czasu, żeby doprowadzić do pewnych dyskretnych zaburzeń w zakresie funkcji detoksykacyjnych wątroby. Będzie to generowało objawy związane z EW. Czasami będą one bardzo dyskretne i przy pierwszym kontakcie mogą nas prowadzić w ślepe uliczki. Szczególnie w przypadku osób starszych, kiedy sugerują depresję czy zespół otępienny – wyjaśnia dr hab. n. med. Jarosław Drobnik, prof. nadzw., kierownik Zakładu Gerontologii Katedry Zdrowia Publicznego oraz naczelny epidemiolog



Fot. iStockphoto

Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu.

Opis przypadku

Kobieta 82-letnia była konsultowana z powodu dolegliwości bólowych kończyn dolnych oraz w okolicach lędźwiowych. Ból był źle kontrolowany – w skali NRS jego nasilenie wynosiło 6–7 pkt. Od kilku miesięcy chora była leczona dużymi dawkami niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). W badaniu przedmiotowym i RTG potwierdzono istotne zmiany zwyrodnieniowe stawów biodrowych, dyskopatię L–S oraz ograniczenie ruchomości z dużym komponentem bólowym.

Dodatkowo rodzina zaobserwowała u chorej chwiejność emocjonalną, zaburzenia koncentracji, spowolnienie mowy, pogorszenie kontaktu z otoczeniem – „tak jakby była otępiała”. Początkowo bliscy pacjentki sądzili, że te objawy są związane z depresją, jednak podejmowane próby leczenia depresji nie przyniosły efektu. Do wymienionych objawów ostatnio dołączyły bezsenność w nocy i senność w ciągu dnia.

U pacjentki występuje charakterystyczna dla jej wieku wielochorobowość – jest leczona z powodu cukrzycy typu 2 (dobrze kontrolowana) i nadciśnienia tętniczego (chwiejne). W wywiadzie miała przebyte wirusowe zapalenie wątroby (WZW) typu B (ok. 10 lat temu), w USG jamy brzusznej cechy stłuszczenia i zwłóknienia mięszu wątroby, niewielkie podwyższenie prób

„ prof. Jarosław Drobnik: *Podstawowym lekiem stosowanym w EW jest asparaginian ornityny. Uruchamia on cykl mocznikowy, czyli poprawia jego efektywność, co w efekcie pozwala na eliminację ok. 85 proc. amoniaku*

wątrobowych. Zgłaszała problem zaparć. Uznano, że występujące u niej spowolnienie psychomotoryczne może być związane z otępieniem naczyniopochodnym (wiek), choć nie miała wykonanego rezonansu ani tomografii głowy.

– Lecząc tę pacjentkę, zwróciłem uwagę na wyniki USG wskazujące na cechy stłuszczenia wątroby, a także przebyte WZW typu B w wywiadzie i podwyższone aminotransferazy. Stąd przyszła refleksja, że to może jest EW na wczesnym etapie. Zleciłem badanie stężenia amoniaku we krwi – wynik 80 mmol/l (norma 11–50 mmol/l), a więc podwyższone. Nie wykonywałem pełnej diagnostyki geriatrycznej, ale typowe testy łączenia punktów (Number Connection Test – NCT), które wykazały zaburzenia koncentracji i spowolnienie psychomotoryczne z wydłużeniem czasu reakcji. Na tej podstawie stwierdziłem, że poza kontekstem bólowym warto wziąć pod uwagę w planie terapeutycznym EW. Bardzo dyskretną, która nam często umyka. Czasami może ona mieć twarz otępienia, czasami depresji, a czasami zaburzeń związanych z czynnikami toksycznymi, np. uzależnienia od alkoholu – mówi prof. Jarosław Drobnik.

Do oceny zaawansowania EW służy pięciostopniowa skala West Haven (stopnie 0–4). Pewne objawy występujące u pacjentki – chwiejność emocjonalna, pogorszenie kontaktu z otoczeniem, problemy z koncentracją, odwrócenie rytmu dobowego snu i czuwania, spowolnienie psychomotoryczne, wydłużenie czasu reakcji – idealnie wpisywały się w 1. stopień EW. Do tego w wywiadzie przebyte WZW typu B, a przede wszystkim cechy stłuszczenia wątroby w USG, podwyższone stężenie amoniaku we krwi, podwyższone transaminazy. Dodatkowo występowały czynniki ryzyka rozwoju EW – długotrwałe stosowanie dużych dawek NLPZ (możliwy efekt toksyczny), przyjmowanie leków psychotropowych oraz zapaarcia, które są dość istotnym czynnikiem. Oprócz tego, jak zawsze u pacjentów w podeszłym wieku, były problemy związane z nawadnianiem.

– Poza skutecznym leczeniem bólu i nadciśnienia włączyłem tej pacjentce asparaginian ornityny, czyli Hepa-Merz, w dawce 3 razy 3 g (w postaci granulatu do przygotowania roztworu doustnego) przez 14 dni, a następnie zmniejszyłem dawkę. Okazało się, że powoli zaczęły ustępować zaburzenia psychiczne, a po pewnym czasie uzyskałem też obniżenie stężenia amoniaku i transami-

naż do wartości prawidłowych. W celu zapobiegania zaparciom zaleciłem laktulozę 1 raz 10 ml. Kontynuowane też było leczenie asparaginianem ornityny w dawce profilaktycznej 1 raz 3 g – przedstawia zasady terapii prof. Jarosław Drobnik.

– W przypadku EW stopnia 0–1. zmiany są niezwykle dyskretne. Głównie jest to spowolnienie psychomotoryczne i wydłużenie czasu reakcji na bodźce. To może być mylące, bo te objawy wpisują się w obraz starzenia. W takich sytuacjach wychodzę z założenia, że czasem warto zaryzykować, postawić diagnozę, próbować przeleczyć pacjenta, bo może to przynieść nieoczekiwane spektakularne efekty, a na pewno nie zaszkodzi – komentuje ekspert.

Wiele twarzy encefalopatii wątrobowej

Encefalopatia kojarzy się ze śpiączką, do której dochodzi w ostatnim, 4. stopniu zaawansowania choroby. – Początkowo obserwuje się odwrócenie dobowego rytmu snu i czuwania. Pacjenci są senni w ciągu dnia, a nie mogą spać w nocy, często stosują leki nasenne. Walczą z bezsennością, a problem może tkwić gdzieś indziej. Do tego dochodzą spowolnienie psychoruchowe, zaburzenia koncentracji i pamięci, zaburzenia nastroju – dyskretnie zaznaczona euforia albo niepokój, odczuwanie lęku, drażliwość, słowotok. Te objawy wpływają na pogorszenie relacji społecznych – wyjaśnia prof. Jarosław Drobnik. W późniejszych stadiach widoczne są: drżenie mięśniowe, zaburzenia koordynacji wzrokowo-ruchowej (ataksja), zaburzenia pisma, wygórowane odruchy ścięgna, skurcze kloniczne, oczopląs, zaburzenia pozapiramidowe. To wszystko przekłada się na pogorszenie codziennego funkcjonowania. Encefalopatia wątrobowa istotnie zwiększa ryzyko zgonu, szczególnie u chorych na marskość wątroby. Jeśli na marskość wątroby nakłada się EW, to przeżycia 5-letnie istotnie się zmniejszają. Bez EW 5 lat od momentu rozpoznania marskości wątroby przeżywa co najmniej 70 proc. pacjentów, natomiast jeśli współwystępuje EW, choćby w stopniu 0–1., to przeżywalność spada nawet poniżej 20 proc.

Główny sprawca zaburzeń, czyli amoniak

Za EW odpowiada przede wszystkim amoniak, produkt metabolizmu białek wytwarzany m.in. przez bakterie proteolityczne w jelitach. Amoniak uszkadza barierę krew-mózg, umożliwiając przedostawanie się innych substancji toksycznych do ośrodkowego układu nerwowego (OUN).



Bez EW 5 lat od momentu rozpoznania marskości wątroby przeżywa co najmniej 70 proc. pacjentów, natomiast jeśli współwystępuje EW, choćby w stopniu 0–1., to przeżywalność spada nawet poniżej 20 proc.

Dodatkowo sam ma bezpośrednie działanie toksyczne na OUN, co przekłada się na wcześniej wymienione objawy.

Są trzy główne przyczyny hiperamonemii, która może prowadzić do EW. Pierwsza i podstawowa to upośledzona detoksykacja amoniaku spowodowana uszkodzeniem hepatocytów, czyli uszkodzeniem wątroby. U starszych pacjentów istotną rolę odgrywa zwiększone pozajelitowe wytwarzanie amoniaku, do którego przyczyniają się infekcje, odwodnienie, przyjmowanie leków moczopędnych, niewydolność nerek, zaburzenia gospodarki elektrolitowej. Kolejną przyczyną to zwiększone wytwarzanie amoniaku w jelitach spowodowane m.in. zaparciami, zespołem rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego (*small intestinal bacterial overgrowth* – SIBO), nadmierną podażą białka w diecie.

LOLA podstawowym lekiem w encefalopatii wątrobowej

– Jeżeli podejrzewamy EW, kluczowe jest zmniejszenie stężenia amoniaku we krwi. Możemy to uzyskać na dwa sposoby: poprzez zwiększenie metabolizmu amoniaku, a także – jeżeli możemy zidentyfikować przyczynę – zmniejszenie wytwarzania amoniaku zarówno w jelitach, jak i pozajelitowo. Najskuteczniejszym działaniem jest zwiększenie metabolizmu amoniaku poprzez pobudzenie cyklu mocznikowego. Odbywa się on głównie w hepatocytach. Mamy dwa punkty uchwytu: ornityna i asparaginian. Z tego powodu podstawowym lekiem stosowanym w EW jest asparaginian ornityny (LOLA). Nasila on cykl mocznikowy, czyli poprawia jego efektywność, co w efekcie pozwala na eliminację ok. 85 proc. amoniaku – wyjaśnia prof. Jarosław Drobnik.

– Do uzyskania skuteczności terapii niezbędne jest właściwe dawkowanie LOLA. Minimalna dawka asparaginianu ornityny w profilaktyce i leczeniu minimalnej encefalopatii to co najmniej 3 g na dobę. W zależności od stopnia zaawansowania EW należy ją zwiększać nawet do 18 g na dobę. W cięższych postaciach forma doustna nie jest wystarczająca i LOLA trzeba podać dożylnie. Dawkowanie zostało przedstawione w „Rekomendacjach postępowania u chorych z zaburzeniami czynności wątroby i kamicą dróg żółciowych dla lekarzy POZ” (dostępne: „Lekarz POZ” 4/2017) – przypomina ekspert.

– Preparaty, po które sięgają nasi pacjenci, kierując się reklamą, zawierają przeważnie po kilkadziesiąt, maksymalnie 100–200 mg asparaginianu ornityny. Oznacza to, że w celu uzyskania minimalnej skutecznej dawki profilaktycznej wynoszącej 3 g na dobę w skrajnych sytuacjach musieliby przyjąć kilkanaście lub kilkadziesiąt tabletek w ciągu doby – komentuje prof. Jarosław Drobnik.

Ekspert zaznacza, że skuteczność asparaginianu ornityny została potwierdzona w wielu randomizowanych badaniach klinicznych. Kwestia podawania LOLA dożylnie nigdy nie była podważana, ale ostatnie badania niezbyt potwierdziły zasadność jego stosowania także w formie doustnej. Asparaginian ornityny był bardziej skutecz-



Tomasz Pietrzyk/AG



prof. Jarosław Drobnik:
W przypadku EW stopnia 0–1. zmiany są niezwykle dyskretne. Głównie jest to spowolnienie psychomotoryczne i wydłużenie czasu reakcji na bodźce. To może być mylące, bo te objawy wpisują się w obraz starzenia

ny niż placebo lub niezastosowanie żadnej interwencji terapeutycznej zarówno w zakresie zmniejszania stężenia amoniaku we krwi, jak i poprawy stanu psychicznego pacjentów w każdym stopniu zaawansowania choroby. Forma doustna okazała się szczególnie skuteczna u osób z minimalną EW.

Sarkopenia w marskości wątroby – błędne koło

Warto pamiętać, że amoniak odgrywa istotną rolę w patogenezie sarkopenii występującej w marskości wątroby. – Powolny zanik mięśni jest problemem inwolucyjnym u osób w podeszłym wieku. Jeżeli dodatkowo wystąpi hiperamonemia, będzie ona przyspieszać proces sarkopenii, a zatem tworzyć bardzo niekorzystną sytuację prowadzącą w krótkim czasie do zespołu kruchości, który jest istotnym elementem rokowniczym. Amoniak hamuje syntezę białek mięśniowych oraz indukuje procesy autofagii w komórkach mięśniowych. Przypomnę, że w mięśniach zachodzi cykl glutaminowy, który jest alternatywnym cyklem do usuwania amoniaku i który w przypadku uszkodzenia hepatocytów odgrywa znaczącą rolę w procesie detoksykacji amoniaku. Ubytek masy mięśniowej upośledza zatem eliminację amoniaku, a więc nasila hiperamonemię i zamyka się błędne koło, dodatkowo nasilając objawy ze strony OUN – mówi prof. Jarosław Drobnik.

Asparaginian ornityny ma podstawowe znaczenie nie tylko w kontekście cyklu mocznikowego, lecz także w kontekście cyklu glutaminowego, który odbywa się głównie w mięśniach i wspomaga eliminację toksycznego amoniaku. LOLA poprzez stymulację enzymu – syntetazy glutaminowej – nasila wiązanie amoniaku z glutaminianem i powstawanie glutaminy, a więc poprawia efektywność cyklu glutaminowego.

Postępowanie w przypadku SIBO i zaparcie

Kolejnym elementem, na który należy zwrócić uwagę, jest zwiększenie wytwarzania amoniaku w jelitach z powodu SIBO i zaparcie. – W przypadku SIBO skuteczną jest ryfaksymina alfa. Jest to antybiotyk niewchłaniany z przewodu pokarmowego, o szerokim spektrum działania bakteriobójczego. Zmniejsza wytwarzanie amoniaku oraz innych substancji toksycznych przez bakterie odgrywające główną rolę w patogenezie encefalopatii wątrobowej. Jest to bardzo dobry i bezpieczny lek, choć mam wątpliwości, czy powinien być stosowany na początkowym etapie EW. Żeby był skuteczny, musi być dość długo podawany – 7 dni w miesiącu przez 6–24 miesiące. W mojej ocenie, jako epidemiologa, może to doprowadzić do lekooporności. Oczywiście przy bardziej nasilonych objawach postępujemy wielopłaszczyznowo i zastosowanie ryfaksyminy alfa nie podlega dyskusji – ocenia prof. Jarosław Drobnik.

W przypadku zaparcie lekiem zalecanym na początku jest laktuloza. Działa nie tylko przeciwzaparcio, lecz także obniża pH jelita, przez co ten obszar staje się mniej przyjazny dla bakterii, które metabolizują białko i produkują amoniak. Początkowa dawka to 3–4 razy 30–45 ml. Później powinna być ona dostosowana indywidualnie – do uzyskania trzech stolców na dobę.

Stosować leki hepatoprotekcyjne?

Kwas ursodeoksycholowy, fosfolipidy i sylimaryna nie mają bezpośredniego wpływu na obniżenie stężenia amoniaku. – Poprawią po pewnym okresie funkcję wątroby, ale to jest istotnie odłożone w czasie, a my musimy uzyskać efekt tu i teraz. Dlatego lekiem z wyboru jest asparaginian ornityny. Dla uzupełnienia terapii warto jednak pamiętać o tych lekach, zwłaszcza w niealkoholowym stłuszczeniu wątroby. Szczególną rolę przypisuję kwasowi ursodeoksycholowemu, który może być stosowany zarówno w chorobach mięszkowych, jak i cholestatycznych – normalizuje skład ilościowy i jakościowy żółci, zapobiega rozwojowi kamicy nerkowej. Ma również działanie przeciwzapalne. Efektem jego zastosowania jest normalizacja prób wątrobowych i powolna poprawa histologii wątroby – mówi prof. Jarosław Drobnik.

Rola diety

Ekspert przypomina, że dawniej była tendencja do istotnego ograniczania spożycia białka u chorych na EW, ponieważ jest ono źródłem amoniaku. W świetle obecnych rekomendacji nie ma jednak wskazań do drastycznego ograniczania białka w diecie pacjentów z marskością wątroby i EW, może jedynie w krótkich okresach istotnego nasilenia encefalopatii.

Zalecana energetyczność posiłków to 35–45 kcal/kg masy ciała, co daje 2500–2800 kcal, w tym podaż białka to 1,2–1,5 g/kg masy ciała na dobę (85 g na dobę), raczej pochodzenia roślinnego i nabiałowego. ■

Tekst powstał na podstawie wykładu wygłoszonego przez prof. Jarosława Drobniaka podczas 9. Ogólnopolskiego Kongresu Starzenia „Pacjent 65+ w codziennej praktyce lekarskiej” 8–11 czerwca 2021 r.