

KIEROWCA Z MARSKOŚCIĄ WĄTROBY I ENCEFALOPATIA – REALNE ZAGROŻENIA W RUCHU DROGOWYM

A driver with liver cirrhosis and encephalopathy – a real threat on the road

Anatol Panasiuk

Oddział Gastroenterologii, Hepatologii i Chorób Wewnętrznych, Wojewódzki Szpital Zespolony im. J. Śniadeckiego w Białymstoku

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Anatol Panasiuk
Zakład Medycyny Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Hanna Bachurzevska-Gajewska

Streszczenie

Encefalopatia wątrobowa jest zespołem objawów klinicznych towarzyszących marskości wątroby. Osoby z encefalopatią wykazują pogorszenie funkcji poznawczych, zaburzenia pamięci oraz wydłużoną reakcję na bodźce zewnętrzne. Jest to szczególnie niebezpieczne, gdy dotyczy osoby kierującej pojazdem mechanicznym w ruchu drogowym. Chorzy z encefalopatią wątrobową popełniają istotnie więcej błędów w czasie jazdy, częściej łamią przepisy ruchu drogowego, jeżdżą z większą prędkością, wolniej reagują na zagrożenie na drodze, np. pojawienie się pieszego czy rowerzysty. Wolniej reagują na czerwone światło, częściej przekraczają oś jezdni i więcej czasu zajmuje im powrót do prawidłowego toru jazdy. W celu poprawy bezpieczeństwa publicznego na drogach konieczne jest monitorowanie takich chorych i wczesne wykrywanie objawów encefalopatii wątrobowej. Istnieje możliwość leczenia i profilaktyki minimalnej lub objawowej encefalopatii wątrobowej poprzez długotrwałe stosowanie ryfaksyminy alfa, L-ornityny L-asparagianu (LOLA) czy laktulozy, które zmniejszają nasilenie zaburzeń neuropsychicznych.

Kierowanie pojazdem jest złożonym procesem decyzyjnym indukowanym szybko zmieniającymi się warunkami otoczenia. Osoby z marskością wątroby i encefalopatią wątrobową (EW) wykazują zaburzenia w kierowaniu podczas testów drogowych i na symulatorach jazdy. Często wiąże się to z naruszaniem przepisów ruchu drogowego, popełnianiem wykroczeń drogowych, a nawet powodowaniem wypadków [1]. Błędy te są uwarunkowane osłabieniem uwagi i koncentracji kierowcy. U takich osób występują problemy z umiejętnością nawigacji oraz trudności w poruszaniu się za pomocą mapy. Ponadto zwraca się uwagę na znacznie zwiększoną liczbę nieprawidłowych skrętów i wykroczeń na skrzyżowaniach. Wydłużony czas reakcji na szybko zmieniającą się sygnalizację świetlną zwiększa ryzyko wjechania na skrzyżowanie na czerwonym świetle. Badania przeprowadzane na symulatorach jazdy są pomocne w uchwyceniu zaburzeń poznawczych oraz zachowania podczas jazdy. Gorsze wyniki testów jazdy z nawigacją pozwalają na odpowiednio szybką korektę medyczną, a w razie potrzeby na podjęcie działań administracyjnych,

np. czasowe odsunięcie od wykonywania czynności związanych z kierowaniem pojazdami. Szczególnym problemem są zaburzenia kierowania pojazdami u kierowców zawodowych obsługujących transporty drogowe krajowe lub międzynarodowe na długich trasach. Często zaburzenia funkcji wątroby stwierdza się u operatorów maszyn budowlanych, dźwigów, żurawi. U takich osób zagrożenie nasileniem niewydolności wątroby i encefalopatią wątrobową wzrasta wraz z czasem pracy (długością jazdy) i pogarszaniem się warunków atmosferycznych (wysokie temperatury wewnątrz kabiny pojazdów w gorących miesiącach letnich). Zaburzenia świadomości w encefalopatii wątrobowej mogą wystąpić nagle, bez objawów zapowiadających. Kierowca lub operator maszyny staje się stopniowo coraz bardziej senny, reakcja na bodźce z otoczenia jest wydłużona, co może skutkować niebezpiecznym i nieprzewidywalnym zachowaniem.

Osoby z marskością wątroby mają trudności w uczeniu się i kłopoty z pamięcią. Uszkodzona jest zwłaszcza pamięć krótkotrwała. Zaburzenia uwagi powodują widoczne deficyty w nabywaniu

Słowa kluczowe:

encefalopatia wątrobowa, kierowanie pojazdami, marskość wątroby, L-ornityny L-asparagian (LOLA), ryfaksymina alfa

Key words:

hepatic encephalopathy, driver fitness, liver cirrhosis, LOLA, rifaximin alpha

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med.

Anatol Panasiuk

Oddział Gastroenterologii, Hepatologii i Chorób Wewnętrznych
ul. M. Skłodowskiej-Curie 26
15-278 Białystok
e-mail: anatol@panasiuk.pl

Abstract

Hepatic encephalopathy is one of the clinical symptoms accompanying liver cirrhosis. Patients with encephalopathy show impaired cognitive functions, memory disturbances and prolonged reaction, which is extremely dangerous when drives a car in the traffic. Those patients make significantly more mistakes on the road, break the rules, drive faster, have longer reaction-time to critical situation as e.g. a pedestrian or a cyclist on the road. They react to red light longer, more often cross the road axis and slowly come back to their course. To improve road safety, early detection of liver encephalopathy as well as monitoring such patients are of great importance. There are possibilities of treatment and prophylaxis of minimal or symptomatic hepatic encephalopathy with the long-term use of rifaximin alpha, LOLA or lactulose that reduce neurocognitive disturbances intensification.

bieżących informacji [2]. Wśród możliwych przyczyn trudności w uczeniu się jest hyperamemonia, która prowadzi do spadku cGMP wewnątrz komórek nerwowych i zaburzeń transdukcji sygnałów. Wzmocniona senność w ciągu dnia może być następstwem zaburzonego klirensu melatoniny, która utrzymuje się w wyższych stężeniach przez większość godzin dziennych.

Na bezpieczne prowadzenie pojazdów ma wpływ wiele czynników, które ograniczają możliwości dostrzegania zagrożeń na drodze (ryc. 1). Wśród czynników prowadzących do zaburzeń poznawczych wymienia się wiele schorzeń wątroby (tab. 1).

Ryzyko kolizji drogowych wzrasta wraz ze stopniem uszkodzenia wątroby oraz ze stopniem niewydolności wątroby. Osoby z marskością wątroby nie wykazują objawów encefalopatii wątrobowej w rutynowych badaniach w początkowym stadium choroby. Jednakże precyzyjne badania komputerowe pozwalają na wykrycie możliwych zaburzeń postrzegania [3]. Jest to stan określany jako minimalna encefalopatia wątrobowa (MEW), dawniej zwany encefalopatią

Tabela 1. Choroby wątroby prowadzące do zaburzeń poznawczych u kierowców

Table 1. Liver diseases leading to cognitive disorders in drivers

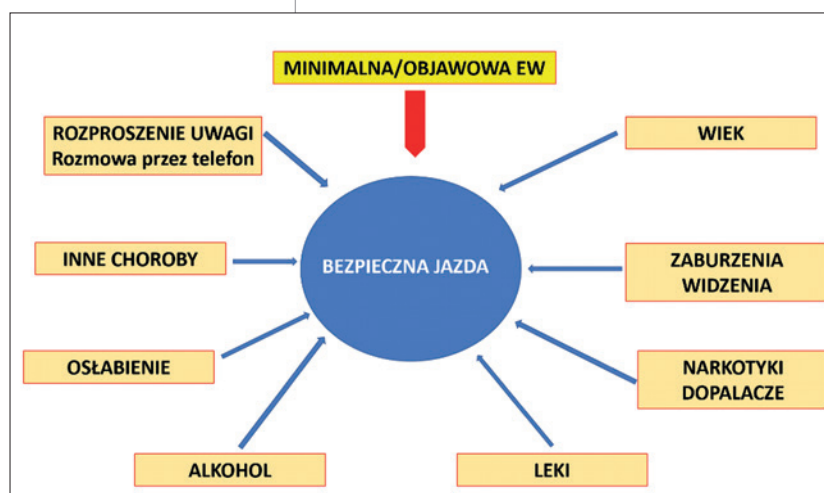
- Marskość wątroby
- Przewlekłe mięsiste choroby wątroby
- Zaawansowana choroba tłuszczowa wątroby
- Toksyczne uszkodzenie wątroby
- Przewlekłe działanie leków hepatotoksycznych
- Choroba Wilsona
- Hemochromatoza/hemosyderoza
- Stany pooperacyjne wątroby (resekcje wątroby marskiej)
- Połączenia wrotno-systemowe (np. TIPS)

utajoną. MEW utrzymuje się różnie długo, może trwać przez kilka lat w początkowych stadiach marskości wątroby. Ocenia się, że u 20-80% osób z marskością wątroby rozwija się minimalna EW. Rocznie ok. 19% osób z marskością wątroby wykazuje progresję do minimalnej EW. Obserwacje kliniczne wskazują, że do 40% chorych z marskością wątroby ma zauważalne objawy encefalopatii wątrobowej (encefalopatia objawowa), przy czym u 10-14% chorych objawy te występują już przy pierwszym rozpoznaniu marskości wątroby [4]. Stwierdzenie minimalnej EW jest istotne z punktu widzenia zdrowia publicznego. Wykrycie oraz wczesne wdrożenie terapii zmniejszającej objawy MEW zwiększa bezpieczne zachowanie chorego za kierownicą pojazdu. Badania wykazują, że u chorych z nieleczoną MEW występuje ryzyko 0,18 wypadku/rok, podczas gdy u leczonych ryzyko to zmniejsza się do 0,036 wypadku/rok [5].

U chorych z marskością wątroby w krótkim czasie mogą rozwinąć się objawy encefalopatii wątrobowej [6]. Dynamika rozwoju dysfunkcji OUN jest uzależniona od siły działania czynników wyzwalających encefalopatię wątrobową, którymi są:

- zakażenie,
- odwodnienie (np. duża dawka leków moczopędnych, niedostateczna podaż płynów),
- zaburzenia elektrolitowe (hipokaliemia, hiponatremia),
- zaparcie,
- leki hepatotoksyczne,
- krwawienie z przewodu pokarmowego,
- spontaniczne bakteryjne zapalenie otrzewnej,
- zakrzepica żyły wrotnej,
- spożycie alkoholu,
- intensywny wysiłek fizyczny.

Encefalopatia wątrobowa ma istotny wpływ na jakość życia. Osoby z EW wykazują: zaburzenia poznawcze, zmiany zachowania i osobowości oraz spadek zainteresowania otoczeniem



Ryc. 1. Czynniki mogące mieć wpływ na zwiększone ryzyko kolizji drogowych.

Fig. 1. Factors influencing increased risk of traffic collisions.

i samym sobą. Ponadto encefalopatia wątrobo-
wa powoduje pogorszenie jakości życia w zakre-
sie zaburzeń snu, społecznych i rodzinnych inte-
rakcji oraz prowadzenia domu. W tabeli 2 opi-
sano możliwe objawy neurologiczne i zaburzenia
psychiczne w poszczególnych stadiach encefalo-
patii wątrobowej.

Zapadalność na marskość wątroby wynosi
200-300/100 tys. osób. Przy obecnej liczbie mieszk-
kańców naszego kraju należy założyć, że na mar-
skość cierpi od 77 tys. do 115 tys. osób. Minimalna
encefalopatia występuje u 20% do 80% pacjentów
z marskością. Średnia częstość występowania mini-
malnej EW walidowanej testami PHES, z 10 ba-
dań klinicznych, obejmujących łącznie 1252 pa-
cjentów z marskością wątroby, wynosi 36,3% [7]
(tab. 3). W badaniu RIME, w którym zbadano
284 pacjentów, odsetek ten wyniósł 40,9% [8].
Realna liczba osób w Polsce z MEW wynosi więc
od 30 800 do 46 000 chorych, z których przewa-
żająca większość posiada prawo jazdy i uczestniczy
czynnie w ruchu drogowym, stwarzając zagroże-
nia dla innych uczestników ruchu. W 2018 r., wg
danych NFZ, odnotowano 30 626 hospitalizacji
obejmujących 26 470 pacjentów z rozpoznaniem
zgodnym z kodem JGP G17 (*Przewlekłe choro-
by wątroby z powikłaniami > 5 dni*). Mediana dłu-
gości hospitalizacji wyniosła 9 dni, przy 6-dniowej
dominancie i rozkładzie płci: 60% mężczyźni
i 40% kobiety. Zważywszy na rozkład wiekowy

hospitalizowanych pacjentów G17, ponad połowa
z nich to osoby powyżej 60. r.ż., więc zaawansowa-
ny wiek chorych jest oprócz MEW czynnikiem do-
datkowo stwarzającym zagrożenie na drodze.

Encefalopatia wątrobowa jest następstwem po-
ważnej dysfunkcji detoksykacyjnej wątroby. W za-
leżności od etiologii uszkodzenia wątroby wyróż-
nia się różne typy encefalopatii (ryc. 2) [9]. Prze-
bieg EW jest różnorodny i uzależniony od wie-
lu czynników zewnętrznych oraz wewnętrznych,

Tabela 3. Odsetek pacjentów z minimalną encefalo-
patią wątrobową (MEW) [7]

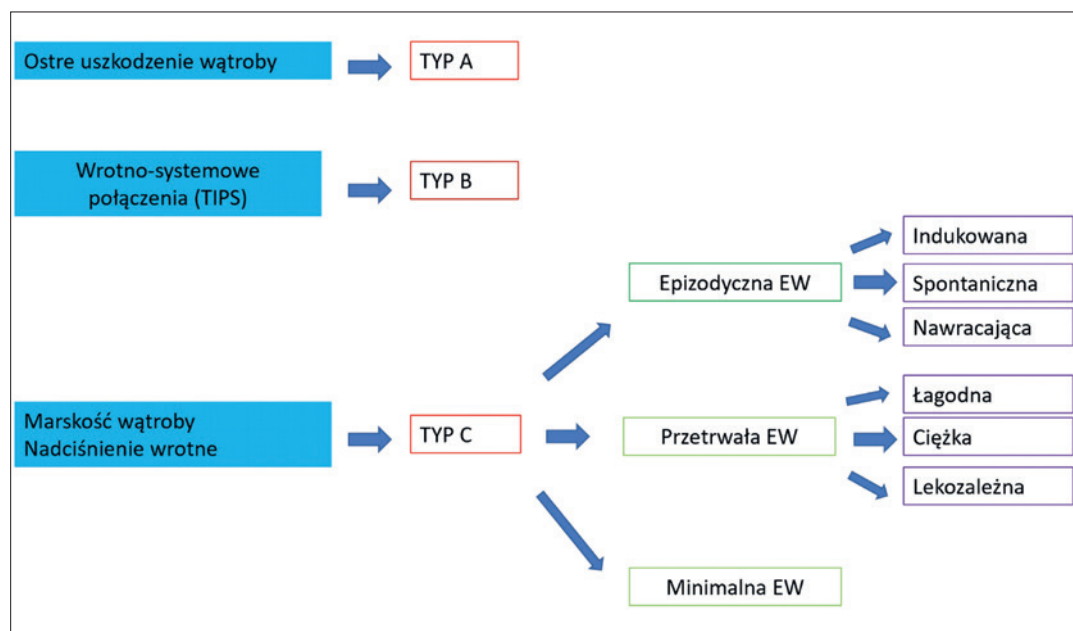
Table 3. Percentage of patients with minimal liver en-
cephalopathy [7]

Badanie/rok	Kraj	Liczba badanych z marskością	MEW (%)
Wunsch i wsp. 2013	Polska	50	22
Li i wsp. 2013	Chiny	53	49,1
Ampuero i wsp. 2015	Hiszpania	112	25,9
Riggio i wsp. 2011	Włochy	79	57
Dhiman i wsp. 2010	Indie	100	48
Seo i wsp. 2012	Korea	160	25,6
Duarte-Rojo i wsp. 2011	Meksyk	84	15
Coskun i wsp. 2017	Turcja	60	31,6
Badea i wsp. 2016	Rumunia	106	34,7
Kirchels i wsp. 2014	Niemcy	448	54,1
Średnia	36,3		

Tabela 2. Ocena zaawansowania encefalopatii wątrobowej oraz towarzyszące zaburzenia poznawcze i neurologiczne

Table 2. Severity of liver encephalopathy and accompanying cognitive and neurological disorders

Stopień EW	ZABURZENIA			
	Świadomości	Intelektualne	Personalne	Neurologiczne
0 Prawidłowe	Bez zaburzeń	Bez zaburzeń	Bez zaburzeń	Bez zaburzeń
1 Łagodna	– odwrócenie dobowego rytmu snu i czuwania, – senność/bezsenność	– lekkie spowolnienie psychoruchowe, – zaburzenia koncentracji, – wydłużony czas reakcji na bodźce, – zapominanie, – niewielkie trudności w wykonywaniu działań arytmetycznych	– podwyższenie lub obniżenie nastroju, – lęk niewielkiego stopnia, – drażliwość, – słowotok	– zaburzenia koordynacji wzrokowo-ruchowej (ataksja) – zaburzenia pisma, – pojedyncze drżenia mięśniowe
2 Umiarkowana	– apatia, przymglenie, – różnie nasilone zaburzenia orientacji w czasie i przestrzeni	– znaczne spowolnienie psychoruchowe, – wyraźne zaburzenia pamięci, – znaczne trudności w wykonywaniu działań arytmetycznych	– nieadekwatne zachowania, – niewielka zmiana osobowości, – niepokój, lęk	– wyraźne drżenia mięśniowe, – asterixis, – ataksja, – dyzartria, – wyraźne zaburzenia pisma, – osłabienie odruchów
3 Ciężka	– patologiczna senność, – splątanie, – stupor, – zachowana reakcja na bodźce głosowe	– bardzo nasilone spowolnienie psychoruchowe, – niezdolność do wykonywania działań arytmetycznych	– urojenia, – reakcje lękowe, – niepohamowany gniew, złość, agresja	– wygórowane odruchy ścięgnięte, – odruchy patologiczne, – drgawki kloniczne, – oczopląs, – objawy pozapiramidowe
4 Śpiączka	– śpiączka wątrobowa, – brak reakcji na bodźce	– niemożliwe do oceny	– niemożliwe do oceny	– szerokie areaktywne źrenice, – sztywność odmóżdżeniowa



Ryc. 2. Typy encefalopatii wątrobowej.

Fig. 2. Types of hepatic encephalopathy.

które modyfikują obraz kliniczny choroby. Niewątpliwie najważniejszym elementem determinującym wydolność wątroby jest masa czynnych hepatocytów, która zmniejsza się wraz z postępem choroby. Upośledzenie funkcji poznawczych oraz ryzyko wypadków drogowych zwiększa się wraz z nasilaniem się niewydolności wątroby i stopniem encefalopatii wątrobowej.

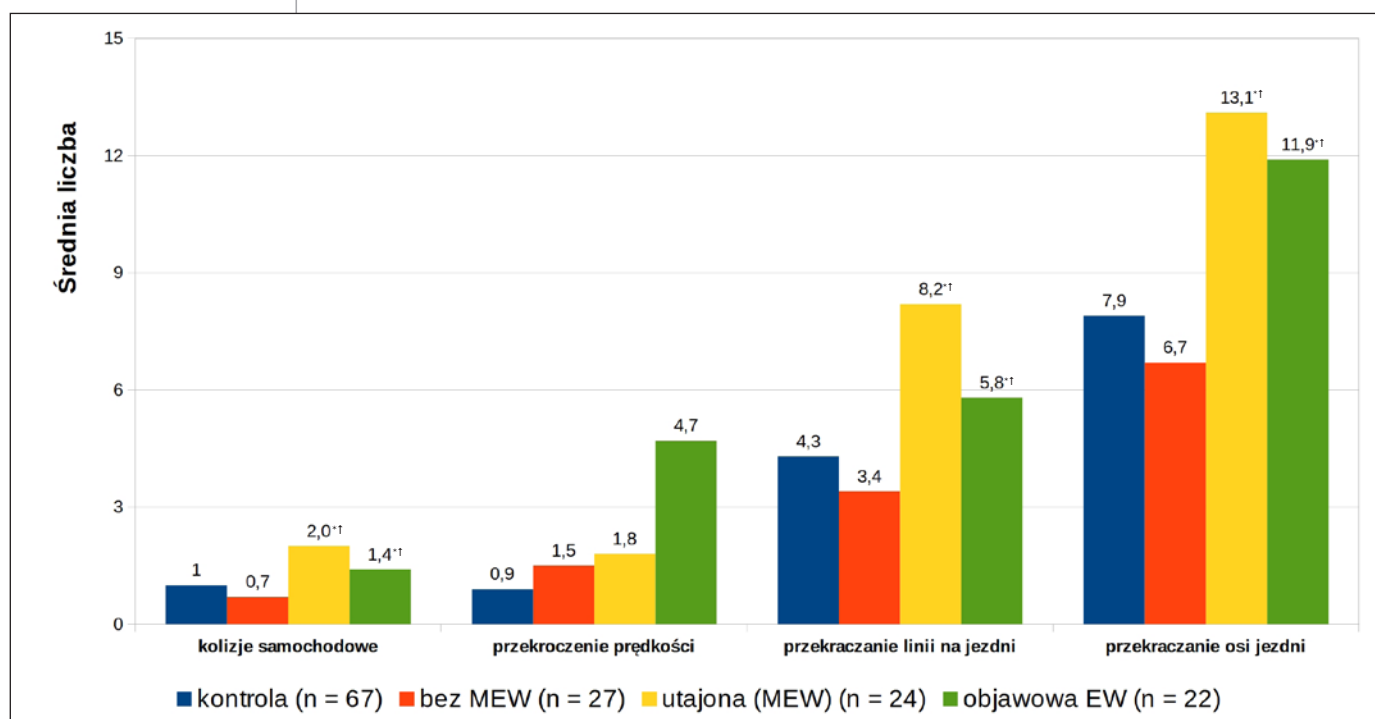
Wbrew pozorom chory z minimalną, a nie z objawową encefalopatią wątrobową stanowi większe zagrożenie w ruchu drogowym [1]. Brak jest tzw. złotego standardu w diagnostyce EW. Wykrycie MEW jest trudne, a dotychczas stosowane testy neuropsychologiczne są w znacznym stopniu obciążone wynikami fałszywie ujemnymi.

Rozpoznanie MEW powinno opierać się na wynikach najlepiej kilku testów neuropsychologicznych. Na ich podstawie można stwierdzić dość precyzyjnie zaburzenia koncentracji, świadomości, poznawcze, a nawet zaburzenia pamięci krótkotrwałej. Najbardziej przydatne w diagnostyce oraz monitorowaniu EW i zalecane przez *International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism* (ISHEN) są testy komputerowe.

Bajaj i wsp. wykazali, że kierowcy z MEW mieli większą średnią liczbę błędów, m.in. częściej przekraczali oś jezdni oraz częściej byli sprawcami kolizji drogowych (ryc. 3). Kierowcy z objawową encefalopatią niemal 5-krotnie częściej niż osoby

Ryc. 3. Błędy w kierowaniu pojazdami popełniane przez osoby z minimalną encefalopatią wątrobową [8].

Fig. 3. Driving mistakes by persons with minimal liver encephalopathy [8].



zdrowe przekraczali dozwoloną prędkość [10]. Ponadto wykazano, że kierowcy z MEW wymagają częściej interwencji instruktora jazdy niż osoby z marskością wątroby bez MEW (tab. 4) [11]. U kierowców z minimalną lub objawową EW występują istotne dysfunkcje psychomotoryczne podczas poruszania się w ruchu drogowym (tab. 5) [12]. Pomimo znacznych deficytów jazdy tacy chorzy przeceniają swoje zdolności do prowadzenia pojazdów.

Pierwsze objawy utajonej EW rozpoznają członkowie rodziny lub osoby z bliskiego otoczenia. Jest niewiele testów diagnostycznych wykrywających dysfunkcję psychofizyczną chorych z utajoną, w tym minimalną encefalopatią. Największą skuteczność diagnostyczną spośród testów wykrywających MEW u osób, które miały wypadki samochodowe, mają badania komputerowe:

1. Krytyczna częstotliwość migotania (*critical flicker frequency* – CFF). Jest to test migającej plamki świetlnej obserwowanej w goglach zakładanych pacjentowi na czas badania. Na początku badania plamka świetlna migocze z dużą częstotliwością, którą badany rejestruje jako stałe świecenie. Wraz z upływem czasu trwania badania częstotliwość migotania zmniejsza się, aż do wartości, przy której układ nerwowy zauważa już migotanie. Zadaniem pacjenta jest naciśnięcie przycisku „stop” w momencie, w którym

zauważy, że plamka zaczyna migotać. Istnieje korelacja pomiędzy nasileniem dysfunkcji OUN a częstotliwością migotania, przy której pacjent odbiera świecącą plamkę już jako migoczącą. Im mniejsza jest zarejestrowana przez chorego częstotliwość migotania plamki (dłuższy czas od początku badania do naciśnięcia przycisku „stop”), tym wyższy stopień encefalopatii wątrobowej. Wartość końcowa testu jest średnią z 8-krotnie przeprowadzonych badań [13, 14, 15]. Zaletą testu jest krótki czas badania, niewielki koszt, brak tzw. efektu uczenia się przy wykonywaniu kolejnych badań oraz to, że nie wymaga potwierdzenia testami neuropsychologicznymi. Ograniczeniem mogą być retinopatia wątrobową, a także umiarkowana czułość i swoistość metody.

2. Test kontroli hamowania (*inhibitory control test* – ICT). Badanie komputerowe oceniające długość czasu reakcji na bodziec. Wynik badania odzwierciedla zdolność reagowania OUN na bodźce zewnętrzne. Czułość i swoistość badania wynoszą odpowiednio 78% i 77% [13].

3. Test Stroopa (*Stroop Smartphone Application, EncephalApp Stroop Test*). Popularny test dostępny jako aplikacja na smartfonach, który wprowadzili w 2013 r. Bajaj i wsp. Wynik testu koreluje z ryzykiem wypadków oraz nieprawidłowych zachowań na symulatorach

Tabela 4. Zdolność kierowania pojazdem przez osobę z minimalną encefalopatią wątrobową oraz konieczność interwencji instruktora jazdy [9]

Table 4. Capability of driving by person with minimal liver encephalopathy and necessity of driving instructor intervention [9]

Minimalna encefalopatia wątrobową	Interwencja instruktora jazdy		
	Bez interwencji	Jedna interwencja	Dwie interwencje
Obecna	64%	14%	22%
Nieobecna	94%	6%	0%
Kontrola (zdrowe osoby)	95%	6%	2%

Tabela 5. Zdolność utrzymania toru jazdy oraz przekroczenia osi jezdni w zależności od stopnia encefalopatii wątrobowej [10]

Table 5. Ability to maintain riding line and cross road axis depending on liver encephalopathy stage [10]

Parametr	Kontrola, n = 48	Marskość MEW (–), n = 10	Marskość MEW (+), n = 27	Marskość EW objawowa, n = 14	p
Czas przekroczenia linii osi jezdni (s)	36,3	31,5	49,7	56,3	0,01
Dystans przekroczenia linii osi jezdni (m)	74	64	108	104	0,06
Powrót do idealnego toru jazdy (m)	18	21	24	29	0,03
Czas powrotu do idealnego toru jazdy (s)	0,87	0,87	1,76	4,26	0,02

MEW – minimalna encefalopatia wątrobową

jazdy. Badanie jest bezpłatne, proste, powtarzalne i ze względu na dostępność możliwe do wykonania przez chorego w każdych warunkach i o każdej porze dnia. Zaawansowane, komercyjne testy tego typu są wykorzystywane w monitorowaniu chorych w warunkach ambulatoryjnych przez personel medyczny. Przy pogorszeniu wyników pacjent jest wzywany do ośrodka w celu modyfikacji leczenia EW [16, 17].

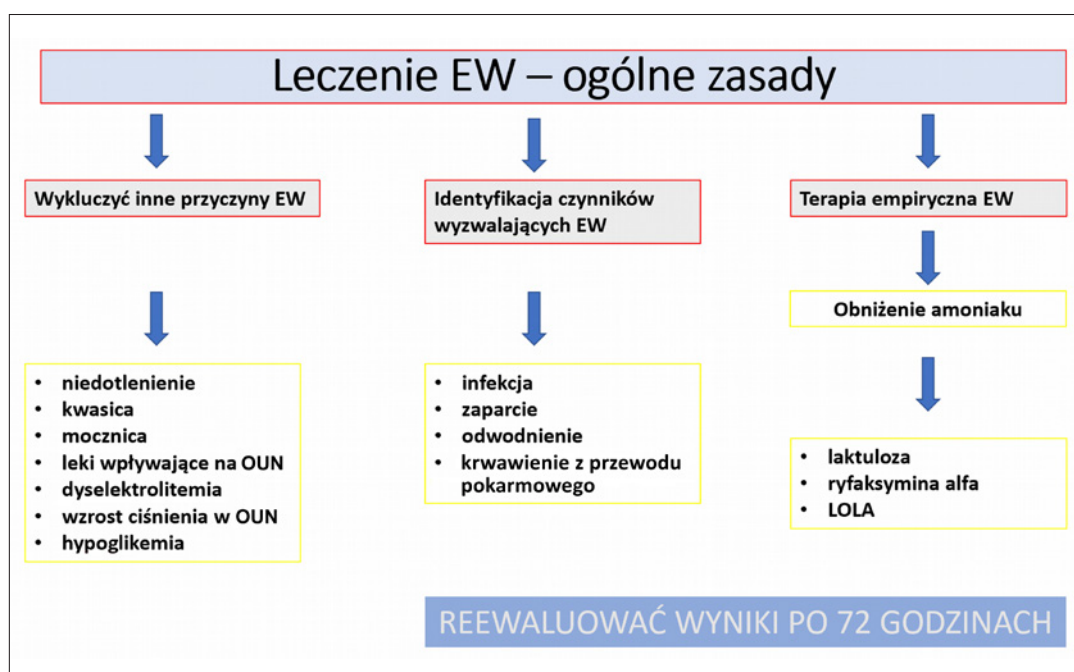
Badania neuropsychologiczne z wykorzystaniem testów graficznych są stosowane w bardziej zaawansowanych stadiach niewydolności wątroby. Ograniczeniem dla badań tego typu jest brak walidacji w określonych grupach chorych uwzględniających wiek, wykształcenie oraz możliwości intelektualne. Dlatego badań neuropsychologicznych nie wskazuje się jako przydatnych do monitorowania EW u kierowców.

Należy jednoznacznie podkreślić, że obecność MEW nie jest równoznaczna z całkowitą niezdolnością do prowadzenia pojazdów, zwłaszcza że również testy komputerowe czy neuropsychologiczne nie zawsze mogą wiarygodnie oceniać sprawność jazdy. Należy poinformować pacjenta o możliwym negatywnym wpływie jego stanu zdrowia na funkcje psychomotoryczne podczas kierowania pojazdem i wynikających zagrożeniach. Ponadto pacjent powinien być uświadomiony na temat konieczności zachowania szczególnej ostrożności w ruchu drogowym.

Pytaniem, na które poszukuje się odpowiedzi, jest to, jak stopień encefalopatii wątrobowej wpływa na jakość i bezpieczeństwo jazdy. U osób z MEW podczas badań testowych (przy pierwszej próbie) obserwowano wolniejsze o ok. 50% zmniejszanie prędkości przed przeszkodą, natomiast czas reakcji na zagrożenie drogowe był dłuższy w porównaniu z grupą kontrolną (osoby zdrowe). Ta sama grupa chorych podczas drugiej próby jazdy (w tych samych warunkach) szybciej hamowała (jednak dużo wolniej niż grupa kontrolna), a czas reakcji był krótszy i porównywalny z osobami zdrowymi. Chorzy z objawową encefalopatią, podobnie jak z MEW, wolniej hamowali, a czas reakcji na zagrożenie drogowe był dłuższy. Przy ponownej próbie chorzy ci jeszcze dłużej reagowali na przeszkodę, co świadczy o tym, że proces uczenia się pogarsza się wraz ze stopniem niewydolności wątroby. Wyniki testów na symulatorze jazdy wypadły lepiej niż podczas rzeczywistej jazdy pojazdem [12].

LECZENIE ENCEFALOPATII WĄTROBOWEJ

Leczenie objawowej EW jest wielokierunkowe i opiera się m.in. na eliminacji czynników wywołujących oraz przewlekłym stosowaniu leków prowadzących do obniżenia stężenia neurotoksycznego amoniaku we krwi (ryc. 4, tab. 6) [16].



Ryc. 4. Zasady profilaktyki i leczenia encefalopatii wątrobowej mające na celu wyeliminowanie lub zredukowanie ryzyka kolizji drogowych.

Fig. 4. Liver encephalopathy prophylaxis and treatment procedures to eliminate or reduce traffic collisions risk.

Tabela 6. Leczenie encefalopatii wątrobowej [4]**Table 6.** Liver encephalopathy treatment [4]

Lek	Zalecenie	Komentarz	Czas terapii	Jakość dowodów, siła rekomendacji
Laktuloza	Pierwszy wybór w terapii epizodycznej EW Profilaktyka nawracającej EW	Często źle tolerowana przez pacjentów (biegunka, dyselektrolitemia, wzdęcia) Należy dostosować dawkę leku, by nie przekraczać 3 stolców/dobę	Nieograniczony, dostosowany do stopnia tolerancji przez chorego	Stopień II-1, B, 1 Stopień II-1, A, 1
Ryfaksymina alfa	± laktuloza do zapobiegania i leczenia nawracającej, objawowej EW	Dobrze tolerowana, może być stosowana przewlekłe ze względu na śladowe wchłanianie, nie wywołuje dysbiozy, nie generuje antybiotykooporności Trwają badania nad stosowaniem leku w minimalnej EW	Cykl do 6 miesięcy, można powtarzać cykle	Stopień I, A, 1
L-ornityny L-asparaginian (LOLA)	Doustnie*, dożylnie (objawowa EW)	Dobrze tolerowana, dożylnie szybko obniża stężenie amoniaku Są dane o skuteczności doustnej LOLA w minimalnej i objawowej EW	Dożylnie: do czasu normalizacji amoniaku lub stabilizacji klinicznej EW (średnio do 7 dni) Doustnie: nie ustalono, wyniki badań wskazują, że może być stosowana przewlekłe	Stopień I, B, 2
Egzogenne aminokwasy rozgałęzione (BCAA)	Doustnie, alternatywnie lub dodatkowo przy braku efektu terapii konwencjonalnej	Dodatek do diety u osób z sarkopenią	Nie określono	Stopień I, B, 2
Neomycyna	Leczenie alternatywne objawowej EW	Rzadko stosowana ze względu na istotną wchłaniania i nefrotoksyczność	5-7 dni	Stopień II-1, B, 2
Metronidazol	Leczenie alternatywne objawowej EW	Rzadko stosowany ze względu na działania uboczne, ew. do leczenia krótkotrwałego	Zredukowana dawka leku do 1/3 dawki dobowej, doustnie, do 7 dni	Stopień II-3, B, 2

* Nieujęte w zaleceniach EASL/AASLD (2014)

Ryfaksymina alfa

Terapia ryfaksyminą alfa (RFXα) u chorych z objawową encefalopatią wątrobową zmniejsza stężenie amoniaku we krwi, redukuje liczbę epizodów i wydłuża czas do pierwszego epizodu EW oraz zmniejsza liczbę hospitalizacji z powodu nasilenia EW. W 6-miesięcznym okresie leczenia RFXα epizod jawnej EW wystąpił u 31 spośród 140 uczestników badania (22%) i u 73 spośród 159 uczestników (46%) w grupie placebo. RFXα w porównaniu z placebo zmniejszała ryzyko wystąpienia epizodu EW o 58% ($p < 0,0001$), a ryzyko hospitalizacji związanej z EW o 50% ($p < 0,013$) [19].

Dotychczasowe dane kliniczne wskazują na konieczność nieprzerwanego leczenia EW, do czasu przeszczepienia wątroby. Stwierdzono, że regularne stosowanie leku w długim czasie poprawia sprawność intelektualną osoby z marskością wątroby. Długotrwałe bezpieczeństwo stosowania i tolerancję RFXα podawanej przez co najmniej 24 miesiące oceniono u 322 pacjentów z remisją EW. W badaniu tym 152 chorych przeniesiono z wcześniejszego badania (70 z grupy RFXα i 82 z grupy placebo), a 170 uczestników włączono do badania po raz pierwszy [19]. Długotrwałe leczenie RFXα nie powodowało utraty

skuteczności w zakresie ochrony przed epizodami jawnej EW i redukcji liczby hospitalizacji. Analiza czasu do pierwszego epizodu jawnej EW wykazała długotrwałe utrzymanie remisji w obu grupach pacjentów, zarówno nowych, jak i kontynuujących leczenie RFXα [20].

Bezpieczeństwo długotrwałej terapii RFXα jest wysokie. W badaniach klinicznych trwających powyżej 2 lat nie notowano poważnych działań ubocznych [21]. Wynika to m.in. z faktu, że RFXα w minimalnym stopniu wchłania się z przewodu pokarmowego, a jako eubiotyk nie generuje szczepów opornych i modyfikuje pozytywnie mikrobiotę jelitową. U osób przewlekłe stosujących ten lek stwierdza się mniejszą pulę drobnoustrojów jelitowych wytwarzających neurotoksyczny amoniak, będący głównym czynnikiem odpowiedzialnym za dysfunkcję mózgu i wystąpienie encefalopatii wątrobowej. Podczas przewlekłej terapii RFXα zmniejsza się liczba bakterii *Veillonellaceae*, których wzrost jest charakterystyczny dla marskości wątroby, z tendencją do przyrostu *Eubacteriaceae* (mają pozytywny wpływ na redukcję wytwarzania amoniaku).

RFXα, hamując namnażanie bakterii, ogranicza produkcję innych niż amoniak substancji, uważanych za substancje pełniące ważną rolę w patogenezie encefalopatii wątrobowej.

Produktami bakterii beztlenowych oprócz amoniaku są merkaptany, glutamina, fenole, krótko- i średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe, benzodiazepiny oraz kwas gamma-aminomasłowy. Wszystkie te produkty mogą odpowiadać za depresję czynności OUN, czego najlepszym dowodem jest występowanie encefalopatii wątrobowej u pacjentów z prawidłowym stężeniem osoczym NH_3 . W jednym z badań z udziałem 122 pacjentów z objawową EW przyjętych do oddziału intensywnej opieki hepatologicznej u 56 (46%) osób stężenie amoniaku mieściło się w granicach wartości prawidłowych [22].

Nie ustalono postępowania z chorymi, u których stwierdzono MEW. Niewątpliwie stanowią oni zagrożenie na drogach, co wykazano w wielu badaniach, jednak w zaleceniach międzynarodowych nie uwzględniono farmakoterapii tego stanu. W ostatnich latach pojawia się coraz więcej danych na temat skuteczności przewlekłego stosowania leków poprawiających kondycję psychofizyczną, także u kierowców bez klinicznych objawów EW.

Metaanaliza 25 badań klinicznych, obejmująca 1563 chorych z marskością wątroby i MEW, gdzie analizowano stosowanie RFX α , L-ornityny L-asparaginianu (LOLA), laktulozy i probiotyków, wykazała, że RFX α oraz laktuloza są najskuteczniejszymi lekami powodującymi regresję MEW. LOLA oraz laktuloza wykazały się największą skutecznością w zapobieganiu objawowej encefalopatii. Wszystkie leki poddane metaanalizie były skuteczne w obniżaniu stężenia amoniaku we krwi [23].

W badaniu o akronimie RIME, z udziałem 284 pacjentów z marskością wątroby, u 115 (40,9%) stwierdzono MEW, z czego 94 chorych, którzy wyrazili zgodę na udział w badaniu, zostało losowo przydzielonych do grupy placebo ($n = 45$) lub RFX α ($n = 49$) w dawce 1200 mg/d przez 8 tygodni. Na koniec leczenia stwierdzono znacząco wyższy odsetek ustąpienia objawów MEW w grupie RFX α – 75,5% (37/49) w porównaniu z 20% (9/45) w grupie placebo ($p < 0,0001$) [8].

Problemem towarzyszącym monoterapii laktulozą jest brak adherencji związany z działaniami niepożądanymi w postaci zaburzeń żołądkowo-jelitowych (biegunka, wzdęcia, ból brzucha) oraz odwodnienia, wskutek czego pacjenci nie są w stanie odpowiednio dawkować laktulozy. W badaniu z udziałem 137 pacjentów z EW w ciągu 9 miesięcy terapii nawrót nastąpił u 103 pacjentów (75%), z czego u 39 (38%) związany był z brakiem adherencji, a u 8 chorych (8%) z odwodnieniem [24].

Przegląd 42 badań długoterminowej (≥ 6 miesięcy) terapii EW laktulozą i/lub RFX α dowodzi, iż dodanie RFX α do laktulozy znacznie zmniejsza ryzyko nawrotu EW i hospitalizacji związanej z EW, w porównaniu z monoterapią laktulozą, bez pogorszenia tolerancji leczenia. Wartości parametru NNT (*number needed to treat* – liczba pacjentów, których trzeba poddać leczeniu, aby jedna osoba została wyleczona lub zmniejszyła się u niej objawy choroby) dla RFX α stosowanej łącznie z laktulozą, jako wtórnej profilaktyki wystąpienia epizodu EW, wynosiła 3,28 [25].

Inna metaanaliza 19 randomizowanych badań klinicznych obejmująca 1370 chorych z EW również wykazała korzystny wpływ RFX α we wtórnej profilaktyce EW (RR: 1,32; 95% CI 1,06-1,65) oraz skuteczność w ustępowaniu objawów EW (RR: 0,59; 95% CI: 0,46-0,76) i zmniejszaniu śmiertelności pacjentów z EW (RR: 0,68, 95% CI 0,48-0,97) [26].

Wspólne rekomendacje Amerykańskiego i Europejskiego Towarzystwa Badań nad Wątrobą jednoznacznie wskazują, iż RFX α w połączeniu z laktulozą jest najlepiej udokumentowaną terapią w utrzymaniu remisji u pacjentów, którzy doświadczyli już jednego lub większej liczby epizodów objawowej encefalopatii wątrobowej – stopień rekomendacji GRADE I, A, 1 [18].

Przewlekłe stosowanie RFX α u chorych z MEW znacząco redukuje ryzyko pomyłek drogowych, poprawia funkcje poznawcze, zmniejsza liczbę nieprawidłowych skrętów przy kierowaniu samochodem oraz powoduje, że osoby te prowadzą pojazd z mniejszą prędkością (tab. 7) [5].

W badaniu japońskim wykazano, że przewlekłe stosowanie RFX α powodowało zmniejszenie punktacji w skali Childa-Pugha (po 12 tyg. terapii u 51% chorych), zmniejszenie stężenia amoniaku oraz zmniejszenie ryzyka nawrotu EW,

Tabela 7. Skuteczność przewlekłego stosowania ryfaksyminy alfa w redukcji pomyłek podczas kierowania pojazdem [5]

Table 7. Effectiveness of chronic administration of rifaximin alpha in reduction of driving mistakes [5]

	Ryfaksymina alfa n = 21	Placebo n = 21
Redukcja całkowitej liczby pomyłek	76%	31%
Poprawna prędkość	81%	33%
Redukcja nieprawidłowych skrętów	62%	19%
Poprawa funkcji poznawczych	91%	61%

zwłaszcza u chorych bez wodobrzusza (13,8% vs 50,8% chorych z wodobrzuszem) [27].

Leczenie RFX α wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia dekompensacji marskości wątroby (samoistne bakteryjne zapalenie otrzewnej, krwawienie z żyłaków przełyku) i przedłużeniem całkowitego przeżycia. W retrospektywnym badaniu obejmującym 1042 pacjentów z EW wykazano, iż stosowanie RFX α związane jest z niższym ryzykiem zgonu (HR 0,697, $p = 0,024$) i mniejszym ryzykiem nawrotu EW (HR 0,452, $p < 0,001$) [28]. Badanie Sidhu i wsp. wykazało istotną redukcję występowania MEW po 8-tygodniowym stosowaniu RFX α [8] (ryc. 5). Terapia RFX α u pacjentów z EW zakwalifikowanych do przeszczepienia wątroby istotnie zmniejszyła liczbę hospitalizacji związanych z samoistnym bakteryjnym zapaleniem otrzewnej, wodobrzuszem i krwawieniem z żyłaków przełyku [29]. Obecnie zaleca się cykliczne stosowanie RFX α w dawce 3×400 mg przez 7 dni w miesiącu, przewlekłe do czasu transplantacji wątroby.

Uwzględniając przewlekły i postępujący charakter marskości wątroby, należy rozważyć długotrwałą terapię RFX α . W wielu krajach europejskich wprowadzono programy lekowe z RFX α dla chorych po pierwszym epizodzie EW, mające na celu zmniejszenie częstości nawrotów. Programy takie umożliwiają monitorowanie leczenia i przebiegu choroby podczas regularnych wizyt w ośrodkach hepatologicznych. W Polsce problemem są wysokie koszty terapii w warunkach ambulatoryjnych z uwagi na brak refundacji leków (LOLA, RFX α). W grudniu 2018 r. odbyło się posiedzenie senackiej Komisji Zdrowia z udziałem przedstawicieli Ministerstwa Zdrowia dotyczące sytuacji chorych na marskość wątroby oczekujących na przeszczep wątroby i wprowadzenia programu lekowego leczenia przewlekłej encefalopatii wątrobowej RFX α , jednak do tej pory nie zapadły decyzje dotyczące wprowadzenia i finansowania programu w Polsce, pomimo apeli ze strony towarzystw naukowych.

L-ornityny L-asparaginian (LOLA)

Uszkodzenie funkcjonowania mózgu w marskości wątroby jest spowodowane wysokim stężeniem amoniaku we krwi. Wytwarzany w jelitach, przez bakterie fermentujące, amoniak nie jest metabolizowany w dostatecznym stopniu w wątrobie. Lekiem, który stymuluje cykl mocznikowy i zwiększa metabolizm neurotoksycznego amoniaku do mocznika, jest L-ornityny L-asparagi-

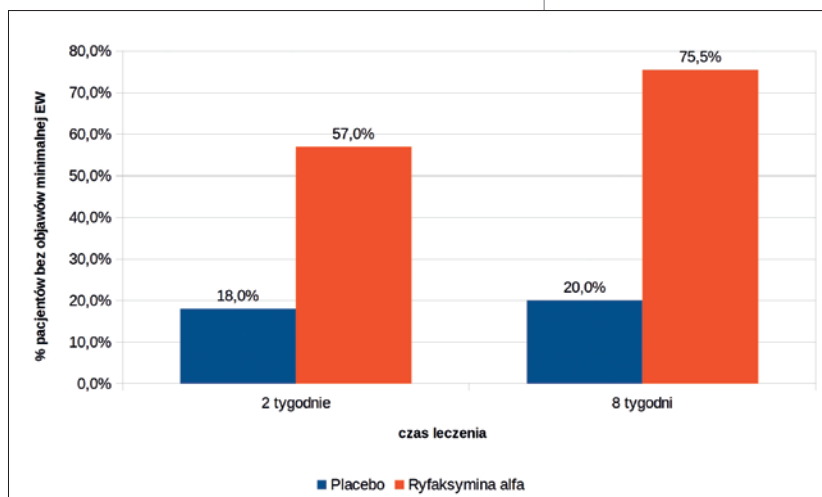
nian (LOLA). LOLA jest zalecana w leczeniu objawowej encefalopatii wątrobowej [30]. Przemiany metaboliczne aminokwasów ornityny i asparaginianu w L-glutaminę, L-argininę oraz glutation zapobiegają peroksydacji lipidów, mają właściwości przeciwzapalne i przeciwutleniające oraz, co chyba najistotniejsze, poprawiają mikrokръżenie wątrobowe [31]. W świetle wyników ostatnich badań postuluje się również inne mechanizmy działania LOLA, niż znany dotychczas wpływ na obniżenie stężenia amoniaku we krwi obwodowej.

LOLA jest solą łatwo dysocjującą na dwa aminokwasy, łatwo wchłanialne przez aktywny transport do komórki. L-ornityna jest pośrednikiem w cyklu mocznikowym w hepatocytach okółotrotnych i zwiększa przekształcanie amoniaku w mocznik [32]. Ponadto łącznie z L-asparaginianem są aktywatorami enzymów: syntetazy karbamilofoforanowej oraz syntetazy glutaminowej, które wytwarzają glutaminian w hepatocytach zlokalizowanych wokół żyłek centralnych zrazików, w mózgu oraz mięśniach [33]. Poza strategią zmniejszania produkcji amoniaku w przypadku LOLA należy brać pod uwagę wpływ na ogólnoustrojowe mechanizmy zaangażowane w metabolizm amoniaku. Podawanie LOLA poprawia stan psychiczny w wyniku pobudzania cyklu mocznikowego oraz syntezy glutaminy. Lek ten, zmniejszając hyperamonemię, zmniejsza nasilenie objawów encefalopatii oraz poprawia jakość życia chorego [34, 35, 36].

W metaanalizie 8 randomizowanych badań klinicznych obejmującej 646 pacjentów, w której porównano LOLA do placebo lub braku interwencji, wykazano redukcję przez LOLA objawów minimalnej i jawnej EW oraz zmniejszenie stężenia osoczowego amoniaku na czczo [37]. Ponadto wykazano bardzo dobry profil bezpieczeństwa tego leku. Współczynnik tolerancji,

Ryc. 5. Skuteczność ryfaksyminy alfa w redukcji minimalnej encefalopatii wątrobowej [8].

Fig. 5. Rifaximin alpha efficacy in reduction of minimal liver encephalopathy [8].



częstość występowania zdarzeń niepożądanych oraz śmiertelność nie różniły się istotnie między LOLA a placebo lub brakiem interwencji. Długotrwałe doustne stosowanie LOLA u chorych z MEW było związane ze szczególnie dużą skutecznością w obniżaniu stężenia amoniaku [38].

Efektom doustnego stosowania przez 8 tyg. LOLA u osób z marskością wątroby i EW, poza redukcją stężenia amoniaku we krwi, była poprawa stanu psychicznego oraz wyników testów psychometrycznych. Ponadto leczenie wpłynęło pozytywnie na zaburzenia snu, koncentrację i zmiany osobowości [39]. Badanie z zastosowaniem LOLA *vs* laktuloza wykazało porównywalne zmniejszenie stężenia amoniaku we krwi, jednakże jedynie u osób stosujących LOLA notowano znaczącą poprawę w zakresie parametrów oceniających funkcje poznawcze, wyników testu łączenia liczb, zmniejszenia *asterixis* oraz poprawę zapisu EEG [40]. Metaanaliza wyników leczenia 2056 chorych z MEW w ramach 27 badań klinicznych z zastosowaniem LOLA w postaci doustnej wykazała poprawę wyników testów psychometrycznych oraz zmniejszenie stężenia amoniaku we krwi [41]. W tej samej metaanalizie oceniano efektywność leczenia z zastosowaniem LOLA, BCAA (egzogenne aminokwasy rozgałęzione), RFX α , probiotyków i laktulozy. Wykazano, że RFX α , BCAA oraz LOLA są skuteczniejsze w obniżaniu stężenia amoniaku u chorych z MEW aniżeli probiotyki czy laktuloza. Jedynie LOLA i laktuloza znacząco redukowały ryzyko progresji minimalnej do objawowej encefalopatii wątrobowej [41]. Zwraca się uwagę, że długotrwałe stosowanie LOLA jest skuteczne w zapobieganiu przyszłym epizodom objawowej EW [42]. U chorych z MEW, u których przez 12 tygodni stosowano LOLA doustnie w dawce 6 g/dobę, wykazano w spektroskopii MRI mózgu znaczący wzrost stężenia glutaminy w korze mózgowej, co wskazuje na wzmożony metabolizm amoniaku w OUN [41]. Podawanie LOLA w postaci doustnej, w dawce 18 g/dobę (3 $\times$ dziennie po 6 g) przez 6 miesięcy u chorych z marskością wątroby i encefalopatią było skuteczne we wtórnej profilaktyce EW oraz znacząco poprawiło wyniki testów psychometrycznych, w tym wyniki testu „krytycznej częstotliwości migotania”, a także wpłynęło na poprawę parametrów jakości życia oraz zmniejszenie stężenia amoniaku we krwi [43]. Metaanaliza Cochrane 33 badań klinicznych dotyczących terapii ostrej, przewlekłej lub minimalnej EW z zastosowaniem LOLA doustnie (średnio przez 7 dni) lub doustnie (średnio przez 30 dni), wykazała zmniejszenie liczby zgonów, zmniejszenie objawów encefalopatii

wątrobowej oraz lepsze zapobieganie poważnym następstwom EW w porównaniu z placebo lub brakiem leczenia [44]. W badaniu Mittala i wsp. 322 chorych z marskością wątroby (w tym 160 chorych z MEW) podzielono na grupy, w których zastosowano następujące schematy terapeutyczne: laktuloza 30-60 ml/d, probiotyki 110 mld 2 $\times$ dziennie lub LOLA 3 $\times$ 6 g doustnie przez 3 miesiące. Oceniano stężenie amoniaku oraz jakość życia (testy HRQoL). Po 3 miesiącach terapii uzyskano ustąpienie MEW u 47,5% chorych leczonych laktulozą, u 35% otrzymujących probiotyki oraz u 35% przyjmujących LOLA. Redukcja stężenia amoniaku była najwyższa u chorych leczonych LOLA. Istotnie poprawiły się w tej grupie również wyniki testów oceniających jakość życia [45].

Badania Butterwortha i Canabaya wykazały, że LOLA ma właściwości hepatoprotekcyjne i działa pozytywnie w stłuszczeniu wątroby o różnej etiologii [31]. Doustne stosowanie przez 12 tygodni LOLA w dawce 6-9 g/dobę powodowało zależne od dawki zmniejszenie aktywności enzymów wątrobowych oraz trójglicerydów.

Należy mieć świadomość, że zmniejszając ryzyko wystąpienia EW lub zmniejszając jej nasilenie (korelacja z poprawą funkcji poznawczych i psychoruchowych), zmniejsza się równocześnie ryzyko wypadków drogowych.

PODSUMOWANIE

W celu poprawy bezpieczeństwa jazdy osób z marskością wątroby należy rozważyć podjęcie następujących działań:

- wprowadzenie odpowiednich regulacji prawnych nakazujących ponowne przeprowadzenie badań kwalifikacyjnych u kierowców, u których ze względu na wystąpienie określonych chorób (w tym m.in. marskości wątroby) istnieje wysokie ryzyko upośledzenia funkcji poznawczych i psychoruchowych,
- edukacja pacjentów z marskością wątroby w samorozpoznawaniu zaostrzenia choroby oraz podejmowaniu odpowiednich kroków zaradczych (zgłaszanie tego faktu lekarzowi, rodzinie) oraz zaniechanie ryzykownych zachowań, do których należy kierowanie pojazdami,
- edukacja lekarzy POZ w szybkim wykrywaniu osób z encefalopatią wątrobową oraz kierowanie ich do ośrodków specjalizujących się w diagnozowaniu i leczeniu tego stanu,

- poza uświadomieniem problemu pacjentowi należy zaangażować członków rodzin czy przyjaciół, by reagowali w momencie wystąpienia objawów encefalopatii.

WNIOSKI

- Kierowanie pojazdami wymaga złożonej koordynacji funkcji poznawczych i sprawności psychoruchowej z koniecznością szybkiej reakcji na zmieniające się warunki otoczenia. Na zdolność do prowadzenia pojazdów duży wpływ ma wiele chorób, w tym marskość wątroby, która cechuje się zmiennym w czasie nasileniem encefalopatii wątrobowej (zmiany stanu mentalnego mogą występować nawet w ciągu jednej doby).
- W codziennej praktyce klinicznej ważna jest identyfikacja osób o wysokim ryzyku zaburzeń w zakresie zdolności do kierowania pojazdami. Obecnie ocena stanu mentalnego u chorych z marskością wątroby prowadzona jest sporadycznie. Pożądanym jest test pozwalający na szybkie wykrywanie zaburzeń funkcji poznawczych i psychoruchowych oraz stosowne regulacje prawne pozwalające eliminować (czasowo lub trwale) kierowców, którzy mogą stwarzać zagrożenia w ruchu drogowym.
- Zadaniem lekarza jest holistyczne podejście do chorego z marskością wątroby, mające na celu wyeliminowanie lub maksymalne zredukowanie ryzyka zagrożeń w ruchu drogowym oraz poprawę jakości życia pacjenta i jego rodziny.
- Obowiązkiem lekarza jest rozpoznanie, profilaktyka lub leczenie encefalopatii wątrobowej, jak również informowanie pacjenta o wpływie choroby na jego funkcjonowanie psychoruchowe i wynikające z tego konsekwencje, co jest równoznaczne z zapobieganiem zagrożeniom w ruchu drogowym.
- Lekami o najlepiej udokumentowanej w badaniach klinicznych skuteczności w profilaktyce i leczeniu encefalopatii wątrobowej są laktuloza, ryfaksymina alfa oraz L-ornityny L-asparaginian (LOLA).

Piśmiennictwo

1. Shaw J., Bajaj J.S.: Covert hepatic encephalopathy: can my patient drive? *J Clin Gastroenterol* 2017, 51, 118-126.
2. Bajaj J.S., Schubert C.M., Heuman D.M., Wade J.B., Gibson D.P., Topaz A. i wsp.: Persistence of cognitive impairment after resolution of overt hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 2010, 138, 2332-2340.
3. Gad Y.Z., Zaher A.A., Moussa N.H., El-desoky A.E., Al-Adarasy H.A.: Screening for minimal hepatic encephalopathy in asymptomatic drivers with liver cirrhosis. *Arab J Gastroenterol* 2011, 12, 58-61.
4. Panasiuk A.: Encefalopatia wątrobowa. Wyd. PZWL, Warszawa 2016.
5. Bajaj J.S., Heuman D.M., Wade J.B., Gibson D.P., Saieian K., Wegelin J.A. i wsp.: Rifaximin improves driving simulator performance in a randomized trial of patients with minimal hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 2011, 140, 478-487.
6. Romero-Gómez M., Boza F., García-Valdecasas M.S., García E., Aguilar-Reina J.: Subclinical hepatic encephalopathy predicts the development of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2001, 96, 2718-2723.
7. Luo M., Ma P., Li L., Cao W.K.: Advances in psychometric tests for screening minimal hepatic encephalopathy: From paper-and-pencil to computer-aided assessment. *Turk J Gastroenterol* 2019, 30, 398-407.
8. Sidhu S.S., Goyal O., Mishra B.P., Sood A., Chhina R.S., Soni R.K.: Rifaximin improves psychometric performance and health-related quality of life in patients with minimal hepatic encephalopathy (the RIME Trial). *Am J Gastroenterol* 2011, 106, 307-316.
9. Garcia-Tsao G., Friedman S., Iredale J., Pinzani M.: Now there are many (stages) where before there was one: In search of a pathophysiological classification of cirrhosis. *Hepatology* 2010, 51, 1445-1449.
10. Bajaj J.S., Hafeezullah M., Zadvornova Y., Martin E., Schubert C.M., Gibson D.P. i wsp.: The effect of fatigue on driving skills in patients with hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2009, 104, 898-905.
11. Wein C., Koch H., Popp B., Oehler G., Schauder P.: Minimal hepatic encephalopathy impairs fitness to drive. *Hepatology* 2004, 39, 739-745.
12. Kircheis G., Knoche A., Hilger N., Manhart F., Schnitzler A., Schulze H. i wsp.: Hepatic encephalopathy and fitness to drive. *Gastroenterology* 2009, 137, 1706-1715.
13. Gluud L.L., Jeyaraj R., Morgan M.Y.: Outcomes in clinical trials evaluating interventions for the prevention and treatment of hepatic encephalopathy. *J Clin Exp Hepatol* 2019, 9, 354-361.
14. Lauridsen M.M., Vilstrup H.: MHE testing in real world scenario. *J Clin Exp Hepatol* 2018, 8, 438-440.
15. Metwally M.A., Biomy H.A., Omar M.Z., Sakr A.I.: Critical flickering frequency test: a diagnostic tool for minimal hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2019, 31, 1030-1034.
16. Bajaj J.S., Heuman D.M., Sterling R.K., Sanyal A.J., Siddiqui M., Matherly S. i wsp.: Validation of EncephalApp, smartphone-based Stroop Test, for the diagnosis of covert hepatic encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015, 13, 10.
17. Bajaj J.S., Thacker L.R., Heuman D.M., Fuchs M., Sterling R.K., Sanyal A.J. i wsp.: The Stroop smartphone application is a short and valid method to screen for

- minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2013, 58, 1122-1132.
18. Vilstrup H., Amodio P., Bajaj J., Cordoba J., Ferenci P., Mullen K.D. i wsp.: Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology* 2014, 60, 715-735.
19. Bass N.M., Mullen K.D., Sanyal A., Poordad F., Neff G., Leevy C.B. i wsp.: Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 2010, 362, 1071-1081.
20. Mullen K.D., Sanyal A.J., Bass N.M., Poordad F.F.: Rifaximin is safe and well tolerated for long-term maintenance of remission from overt hepatic encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014, 12, 1390-1397.
21. Oey R.C., Buck L.E.M., Erler N.S., van Buuren H.R., de Man R.A.: The efficacy and safety of rifaximin- α : a 2-year observational study of overt hepatic encephalopathy. *Therap Adv Gastroenterol* 2019, 23, 12.
22. Assaraf J., Weiss N., Thabut D.: Proton pump inhibitor administration triggers encephalopathy in cirrhotic patients by modulating blood-brain barrier drug transport. *Gastroenterology* 2017, 152, 2077.
23. Dhiman R.K., Thumburu K.K., Verma N., Chopra M., Rati S., Dutta U. i wsp.: Comparative efficacy of treatment options for minimal hepatic encephalopathy: a systematic review & network meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019, pii: S1542-3565 (19)30969-3. [Epub ahead of print].
24. Bajaj J.S., Schubert C.M., Heuman D.M., Wade J.B., Gibson D.P., Topaz A. i wsp.: Persistence of cognitive impairment after resolution of overt hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 2010, 138 (7), 2332-2340.
25. Hudson M., Schuchmann M.: Long-term management of hepatic encephalopathy with lactulose and/or rifaximin: a review of the evidence. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2019, 31, 434-450.
26. Kimer N., Krag A., Møller S., Bendtsen F., Gluud L.L.: Systematic review with meta-analysis: the effect of rifaximin in hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2014, 40, 123-132.
27. Suzuki H., Sezaki H., Suzuki F., Kasuya K., Sano T., Fujiyama S. i wsp.: Real-world effects of long-term rifaximin treatment for Japanese patients with hepatic encephalopathy. *Hepatol Res* 2019 Jul 26. [Epub ahead of print].
28. Kang S.H., Lee Y.B., Lee J.H., Nam J.Y., Chang Y., Cho H. i wsp.: Rifaximin treatment is associated with reduced risk of cirrhotic complications and prolonged overall survival in patients experiencing hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2017, 46, 845-855.
29. Salehi S., Tranah T.H., Lim S., Heaton N., Heneghan M., Aluvihare V. i wsp.: Rifaximin reduces the incidence of spontaneous bacterial peritonitis, variceal bleeding and all-cause admissions in patients on the liver transplant waiting list. *Aliment Pharmacol Ther* 2019, 50, 435-441.
30. Amodio P., Ampuero J.: Solving doubts about L-ornithine L-aspartate for overt hepatic encephalopathy: Whom and how to treat. *Hepatology* 2018, 67, 476-478.
31. Butterworth R.F., Canbay A.: Hepatoprotection by L-Ornithine L-Aspartate in non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis* 2019, 37, 63-68.
32. Sidhu S.S., Sharma B.C., Goyal O., Kishore H., Kaur N.: L-ornithine L-aspartate in bouts of overt hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2018, 67, 700-710.
33. Kircheis G., Luth S.: Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of lornithine laspartate (LOLA) in hepatic encephalopathy. *Drugs* 2019, 79 (Suppl 1), S23-S29.
34. Blanco Vela C.I., Poo Ramirez J.L.: Efficacy of oral L-ornithine L-aspartate in cirrhotic patients with hyperammonemic hepatic encephalopathy. *Ann Hepatol* 2011, 10 Suppl 2, S55-59.
35. Goh E.T., Stokes C.S., Vilstrup H., Gluud L.L., Morgan M.Y.: L-ornithine L-aspartate for hepatic encephalopathy: a systematic review with meta-analysis of randomised controlled trials. *J Hepatol* 2017, 66, 131.
36. Jiang Q., Jiang X.H., Zheng M.H., Chen Y.P.: L-ornithine L-aspartate in the management of hepatic encephalopathy: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2009, 24, 9-14.
37. Bai M., Yang Z., Qi X., Fan D., Han G.: L-ornithine L-aspartate for hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol* 2013, 28, 783-792.
38. Butterworth R.F., Kircheis G., Hilger N., McPhail M.J.E.: Efficacy of L-ornithine L-aspartate for the treatment of hepatic encephalopathy and hyperammonemia in cirrhosis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Exp Hepatol* 2018, 8, 301-313.
39. Ong J.P., Oehler G., Krüger-Jansen C., Lambert-Baumann J., Younossi Z.M.: Oral L-ornithine-L-aspartate improves health-related quality of life in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy: an open-label, prospective, multicentre observational study. *Clin Drug Inves* 2011, 31, 213-220.
40. Poo J.L., Góngora J., Sánchez-Avila F., Aguilar-Castillo S., García-Ramos G., Fernández-Zertuche M. i wsp.: Efficacy of oral L-ornithine-L-aspartate in cirrhotic patients with hyperammonemic hepatic encephalopathy. Results of a randomized, lactulose-controlled study. *Ann Hepatol* 2006, 5, 281-288.
41. Thumburu K.K., Dhiman R.K., Chopra M., Dutta U., Rathi S., Singh M. i wsp.: Comparative effectiveness of different pharmacological interventions for the treatment of minimal hepatic encephalopathy: a systematic review with network meta-analysis. *J Clin Exp Hepatol* 2017, 7, S6-S7.
42. Alvares da Silva M.R., de Araujo A., Vicenzi J.R., da Silva G.V., Oliveira F.B., Schacher F. i wsp.: Oral L-ornithine – L-aspartate in minimal hepatic encephalopathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatol Res* 2014, 44, 956-963.
43. Varakanahalli S., Sharma B.C., Srivastava S., Sachdeva S., Dahale A.S.: Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy in cirrhosis: a double blind randomized controlled trial of L-ornithine L-aspartate vs placebo. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018, 30, 951-958.
44. Goh E.T., Stokes C.S., Sidhu S.S., Vilstrup H., Gluud L.L., Morgan M.Y.: L-ornithine L-aspartate for prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 5. Art. No.: CD012410.
45. Mittal V.V., Sharma B.C., Sharma P., Sarin S.K.: A randomized controlled trial comparing lactulose, probiotics, and L-ornithine L-aspartate in treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011, 23, 725-732.

Czy wiesz, że...

- 80% chorych z marskością wątroby ma zaburzone funkcjonowanie ośrodkowego układu nerwowego¹
- u chorych z encefalopatią wątrobową obserwuje się wydłużenie czasu reakcji, podobnie jak po spożyciu alkoholu²

Więcej informacji: www.encefalopatia-watrobowa.pl

Każde schorzenie wątroby stwarza ryzyko rozwoju encefalopatii wątrobowej

Leczenie:



L-asparaginian L-ornityny (LOLA) jest lekiem stosowanym w celu **intensyfikacji metabolizmu i eliminacji amoniaku**. Zaleca się następujące dawkowanie:

- w minimalnej encefalopatii wątrobowej: 3g/dobę *p.o.*
- w klinicznie jawnej encefalopatii wątrobowej w stopniu 1.: 6-9 g/dobę *p.o.*
- w klinicznie jawnej encefalopatii wątrobowej w stopniu 2.: 9-18 g/dobę *p.o.* u pacjentów ambulatoryjnych lub 5-15 g/dobę *i.v.* u pacjentów hospitalizowanych
- w zaawansowanej encefalopatii wątrobowej (stopień 3. i 4.): 20-40 g/dobę *i.v.*

Większe dawki leku szybciej obniżają stężenie amoniaku we krwi i pozwalają na szybsze uzyskanie poprawy stanu klinicznego pacjenta³.

Stosowanie leku ma **wpływ na poprawę jakości życia** pacjentów z EW, a przez pozytywny wpływ na czynności psychomotoryczne **poprawia zdolność do prowadzenia pojazdów**³.

1. Felipe V. *Hepatic encephalopathy: effects of liver failure on brain function*. Nat Rev Neurosci 2013; 14: 851-858

2. Kircheis G., Knoche A., Hilger N. et al. *Hepatic encephalopathy and fitness to drive*. Gastroenterology 2009; 137: 1706-1715

3. Hartleb M, Simon K, Lipiński M, et al. Rekomendacje postępowania u chorych z zaburzeniami czynności wątroby i kamicą dróg żółciowych dla lekarzy POZ. Lekarz POZ. 2017;3(4):225-248.

Hepa-Merz® 3000 - granulat do sporządzania roztworu doustnego

Skład: Jedna saszetka (5g granulat) zawiera 3g L-ornityny L-asparaginianu. **Wskazania:** Encefalopatia wątrobowa w przebiegu przewlekłych schorzeń wątroby, jak np. przewlekłe zapalenie wątroby, marskość wątroby. **Dawkowanie i sposób podawania:** Doustnie: 1 lub 2 saszetki od 1 do 3 razy na dobę. Zawartość saszetki rozpuścić w szklance wody. Przyjmować podczas lub po posiłku. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na L-ornityny L-asparaginian lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Niewydolność nerek znacznego stopnia (stężenie kreatyniny w surowicy powyżej 3 mg/100 ml). Zaburzenia metabolizmu aminokwasów biorących udział w cyklu mocznikowym, np. na skutek defektu enzymatycznego. Nietolerancja fruktozy. Ciąża i okres karmienia piersią (brak badań odnośnie bezpieczeństwa). **Ostrzeżenia:** Lek zawiera substancję barwiącą – żółcień pomarańczową (E 110), która może powodować reakcje alergiczne (w tym objawy astmy). Alergia tego typu jest szczególnie powszechna u osób uczulonych na kwas acetylosalicylowy. Lek zawiera fruktozę (1,13 g w jednej saszetce, co odpowiada 0,11 jednostki chlebowej). Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów z cukrzycą. Długotrwałe stosowanie leku Hepa-Merz® 3000 może powodować próchnicę zębów. Zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn może być upośledzona w wyniku choroby, w leczeniu której stosuje się lek Hepa-Merz® 3000. **Działania niepożądane:** Niezbyt często: nudności, wymioty, ból żołądka, wzdęcia, biegunka. *Bardzo rzadko:* ból kończyn. Wymienione działania niepożądane są zwykle przemijające i nie wymagają odstawienia leku. **Dostępne opakowania:** 10 lub 30 saszetek. **Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:** Nr 8115, wydane przez Min. Zdrowia. **Kategoria dostępności:** Lek wydawany z przepisu lekarza (Rp). Informacja o leku na podstawie ChPL z dn. 10.04.2014

Hepa-Merz® - koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Skład: Jedna ampulka (10 ml) zawiera 5g L-ornityny L-asparaginianu. **Wskazania:** Encefalopatia wątrobowa w przebiegu ostrych i przewlekłych schorzeń wątroby, jak np. stłuszczenie, marskość oraz hiperamonemia. **Dawkowanie i sposób podawania:** W dożylnym wlewie kroplowym, przeważnie do 20 g (4 ampulek)/dobę. W stanach przedśpiączkowych oraz w śpiączce do 40 g (8 ampulek)/dobę. Przed podaniem zawartość ampulki rozpuścić w płynie do infuzji. Lek można podawać we wszystkich powszechnie stosowanych płynach infuzyjnych. Dotychczas nie obserwowano niezgodności związanych z rozpuszczaniem. Leku Hepa-Merz® nie należy mieszać z innymi produktami leczniczymi ze względu na brak badań dotyczących zgodności. Ze względu na ryzyko uszkodzenia żył nie należy rozpuszczać więcej niż 6 ampulek w 500 ml płynu. Szybkość wlewu: maksymalnie 5g (1 ampulka)/godzinę. Nie podawać dotętniczo. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na L-ornityny L-asparaginian. Niewydolność nerek znacznego stopnia (stężenie kreatyniny w surowicy powyżej 3 mg/100 ml). Zaburzenia metabolizmu aminokwasów biorących udział w cyklu mocznikowym, np. na skutek defektu enzymatycznego. Ciąża i okres karmienia piersią (brak badań odnośnie bezpieczeństwa). **Ostrzeżenia:** Podczas stosowania dużych dawek leku Hepa-Merz® należy kontrolować stężenie mocznika w surowicy i w moczu. Zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn może być upośledzona w wyniku choroby, w leczeniu której stosuje się lek Hepa-Merz®. **Działania niepożądane:** Niezbyt często: nudności, wymioty (przeważnie są przemijające i nie wymagają odstawienia leku, ustępują po zmniejszeniu dawki leku lub zmniejszeniu szybkości wlewu). *Częstość nieznaną:* nadwrażliwość, reakcja anafilaktyczna. **Dostępne opakowania:** 10 ampulek po 10 ml. **Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:** Nr R/3177, wydane przez Min. Zdrowia. **Kategoria dostępności:** Lek stosowany wyłącznie w lecznictwie zamkniętym (Lz). Informacja o leku na podstawie ChPL z dn. 27.05.2015

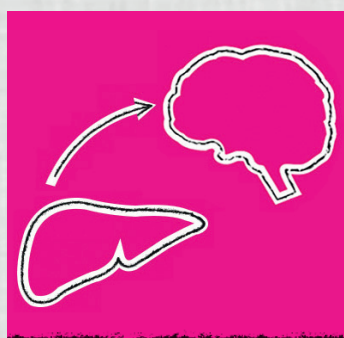
Przed zastosowaniem leku należy zapoznać się z pełną treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Podmiot odpowiedzialny: Merz Pharmaceuticals GmbH, Frankfurt/Main, Niemcy

Informacja naukowa: Tel. 22 / 252 89 55



Jak rozpoznawać i leczyć encefalopatię wątrobową: www.encefalopatia-watrobowa.pl



Encefalopatia wątrobowa (EW)

EW to zespół zaburzeń psychicznych i neurologicznych spowodowanych zmniejszoną zdolnością detoksykacyjną wątroby.

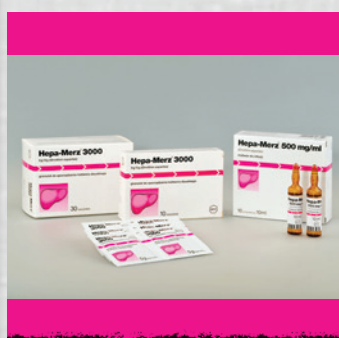
[Dowiedz się więcej](#)



Film „Encefalopatia wątrobowa”

Trudności w wypełnianiu codziennych obowiązków, zaburzenia koncentracji, ciągłe zmęczenie...
Jak rozpoznać i leczyć EW?

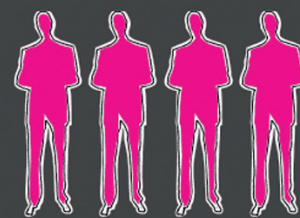
[Dowiedz się więcej](#)



Hepa-Merz®

Lek stosowany w leczeniu minimalnej (subklinicznej) oraz klinicznie jawnej encefalopatii wątrobowej.

[Dowiedz się więcej](#)



Badania kliniczne

Przegląd badań klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo terapii z zastosowaniem L-ornityny L-asparagianu.

[Dowiedz się więcej](#)



Często zadawane pytania (FAQ)

Czy występowanie objawów EW ma wpływ na przeżywalność chorych z marskością wątroby?

[Dowiedz się więcej](#)



Aktualności

Informacje o konferencjach oraz ciekawe artykuły z prasy medycznej.

[Dowiedz się więcej](#)