

Hepatička encefalopatija

Pavo Filaković

Klinika za psihijatriju, Klinički bolnički centar Osijek

Adresa za korespondenciju:
Pavo Filaković, Klinika za psihijatriju, KBC Osijek,
J. Huttlera 4, 31000 Osijek,
tel. 031-511790; e-mail: filakovic.pavo@kbo.hr.

Pregledni članak
UDK 616.831-002:616.36-002
Prispjelo: 23. ožujka 2010.

Hepatička encefalopatija je reverzibilna neurološko-psihijatrijska komplikacija akutne ili kronične jetrene bolesti zbog onemogućenosti jetara u razgradnji neurotoksina koji pristižu iz tankoga crijeva. Psihijatrijski su znaci encefalopatije: promjene svijesti, promjene osobnosti, intelektualne promjene i promjene govora. Neurološki znaci karakteristični za encefalopatiju jesu «flapping tremor» i hiperrefleksija. Dijagnozi hepatičke encefalopatije pridodaje se i oznaka stupnja težine poremećaja od 0 do 4, tj. od supkliničkoga, preko blagog do teškoga i vrlo teškog stupnja s komom. Kao kliničke varijante navode se ove: pretklinički tip, akutni tip, kronični tip i hepato-cerebralna degeneracija. U tumačenju patogeneze polazi se od tri osnovna postulata: 1) uzročni metabolički toksini (nitrogene supstance) najvjerojatnije potječu iz crijeva; 2) zbog porto-hepatičkih i porto-kavalnih shuntova ove toksične supstance zaobilaze jetra gdje bi normalno trebale biti metabolizirane; 3) nakon što su zaobišle jetra, toksične supstance prolaze krvno-moždanu barijeru i vrše direktni ili indirektni neurotoksični učinak na središnji živčani sustav. Strategija liječenja hepatičke encefalopatije usmjerava se na sljedeće: 1) uklanjanje precipitirajućih čimbenika; 2) primjena postupaka i sredstava za smanjenje koncentracije amonijaka i drugih toksina u cirkulaciji; 3) primjena terapijskih postupaka u eksperimentalnoj fazi. Prognoza ovisi o fazi jetrene bolesti, vrsti i stupnju oštećenja funkcije jetrenih stanica i o mogućnostima liječenja različitih precipitirajućih čimbenika (krvarenje, infekcija, pogrešna prehrana, predoziranje, diuretici itd).

Ključne riječi: Hepatička encefalopatija; Zatajenje jetre

UVOD

Hepatička encefalopatija reverzibilni je neurološko-psihijatrijski poremećaj karakteriziran psihičkim promjenama i neuromuskularnim simptomima. Ona može biti komplikacija akutne ili kronične jetrene bolesti, a posljedica je nemoći ili onemogućenosti jetara u razgradnji neurotoksina koji pristižu poglavito iz tankoga crijeva. Najodgovornijim neurotoksinom za nastanak hepatičke encefalopatije smatra se amonijak, koji se u povećanim koncentracijama mimo jetara probija u opću cirkulaciju, preplavljuje mozak i izaziva neurološke i psihijatrijske simptome. Preduvjet za nastanak encefalopatije jest patološkim procesom izazvano preusmjeravanje portalne krvi mimo jetrenoga tkiva preko kolateralna u opću cirkulaciju. Neurotoksini iz portalne krvi time izbjegnu razgradnju u jetrima i preko opće cirkulacije izravno stižu u mozak, koji funkcionalno oštećuju. Zato se taj poremećaj zove i portalna

encefalopatija. Diskretni znaci hepatičke encefalopatije opažaju se čak kod 70% bolesnika s cirozom jetara. Kako se u značajnoga broja bolesnika simptomi encefalopatije mogu različitim terapijskim mjerama značajno ublažiti, poremećaj se smatra reverzibilnim.

POVIJEST

Od davnih vremena čovjek je uočavao važnost pravilnoga funkcioniranja jetara za dobro mentalno stanje. Babilonci su još 2000 godina prije Krista pripisivali moć proricanja budućnosti upravo jetrima. U drevnoj Kini, oko 1000 godina prije Krista, jetra su smatrana skladištem krvi koje sadrži dušu. Hipokrat (460.-370. godine prije Krista) opisivao je bolesnike s upalom jetara kao ljude koji laju poput psa, ne može ih se smiriti i nesuvislo govore. On je rekao: «Oni koji su stvoreni od žuči su bučni, nekontrolirano nasilni i ne može ih se utišati.»

Otac moderne hepatologije, Frerichs, također je opisivao psihičke promjene u bolesnika s jetrenom bolešću (1).

KLINIČKA SLIKA

Hepatička se encefalopatija opisuje kao široki spektar obično reverzibilnih neuroloških i psihijatrijskih abnormalnosti u bolesnika s akutnom ili kroničnom bolesti jetara. Psihičke promjene kreću se u širokom rasponu - od blago promijenjene svijesti do kome, a neuromuskularni simptomi od tremora do hiperrefleksije i decerebracije. Dijagnoza je laka kod bolesnika za koje se zna da imaju jetrenu bolest, a dolaze konfuzni i s «flapping» tremorom. Međutim, rana encefalopatija, bez podataka o jetrenoj bolesti, može ostati neprepoznata.

Psihijatrijske znakove encefalopatije možemo podijeliti u sljedeće: promjene svijesti, promjene osobnosti, intelektualne promjene i promjene govora.

- a) Promjene svijesti obično prati hipersomnija, a očituju se različitim stupnjevima smetenosti, smanjenjem reaktivnosti na vanjske poticaje, usporenošću i apatijom, s mogućnošću prijelaza u delirij ili u komu.
- b) Promjene osobnosti najupadljivije su kod osoba s kroničnom bolesti jetara. Uključuju djetinjatost, razdražljivost i površnost s posljedičnim neozbiljnim ponašanjem i zanemarivanjem temeljnih obveza. Promjene se zadržavaju i u remisiji. To su inače vrlo suradnički raspoložene, sklone šali i ljubazne osobe koje lako uspostavljaju odnose s drugima.
- c) Intelektualne promjene sežu od blagih kognitivnih oštećenja do težih kognitivnih ispada s konfuzijom. Simptomatična je konstrukcijska apraksija.
- d) Govor im je obično usporen, glas monoton, a u težim slučajevima nastupaju disfazija i perseveracije (2,3).

Neurološki znaci karakteristični za encefalopatiju jesu «flapping tremor» i hiperrefleksija.

- a) «Flapping tremor» karakteristična je neurološka abnormalnost koja se obično javlja u terminalnim stadijima bolesti jetara. Tremor je obično bilateralan, premda ne uvijek usklađen, u obliku brzih flektornih i ekstenzornih pokreta zapešća i metakarpofalangealnih zglobova, uz popratne lateralne pokrete prstiju. Najbolje je vidljiv pri položaju s rukama odmaknutim od tijela, hiperekstendiranim zapešćima i raširenim prstima. «Flapping tremor» ipak nije specifičan za hepatičku encefalopatiju. Može se javiti i kod uremije, respiratorne insuficijencije i teže srčane slabosti. Tremor u komi iščezava.
- b) Hiperrefleksija se očituje pojačanim tetivnim

refleksima, mišićnom rigidnošću i sklonošću ka kloničkim spazmima. Plantarni odgovori obično su fleksorni, a postaju ekstenzorni u dubokom stuporu i komi. Ponekad se vidaju mišićni trzaji, refleksisanja, prolazna kortikalna sljepoća i prekomjeran apetit do halapljivosti (4).

Neki pacijenti imaju karakterističan «feter hepaticus» - kiseli fekalni zadah, nastao zbog hlapljivih supstanci koje stvaraju bakterije u normalnoj stolici. Budući da bolesna jetra ne uspijevaju ukloniti ove markaptane, oni ulaze u opću cirkulaciju, izlučuju se u plućima te se pojavljuju u izdahnutom zraku.

Hepatička encefalopatija može biti različito izražena – od supkliničkoga, preko blagoga do vrlo teškog stupnja pa je uobičajeno uz dijagnozu pripisati i oznaku stupnja težine poremećaja:

- Stupanj 0 - klinički normalan mentalni status uz minimalne promjene u memoriji, koncentraciji, intelektualnom funkcioniranju i koordinaciji.
- Stupanj 1 - blaga konfuzija; euforija ili depresija; snižena pozornost; usporenost pri izvedbi mentalnih zadaća; iritabilnost; poremećen obrazac spavanja ili čak inverzija ritma budnost-spavanje.
- Stupanj 2 – blaga pospanost; letargija; izraženi ispadi u izvedbi mentalnih zadaća; uočljive promjene ličnosti; neprikladno ponašanje i periodična dezorijentiranost, obično u određeno doba dana.
- Stupanj 3 – pospanost, ali se pacijent može razbuditi; nemoć u izvedbi mentalnih zadaća; dezorijentiranost u vremenu i prostoru; izražena konfuzija; amnezija; povremeni napadaji nekontroliranoga nasilnog ponašanja; nepovezan govor.
- Stupanj 4 – koma s reakcijom na bolne podražaje ili bez takve reakcije.

Bolesnici s blagom i umjerenom hepatičkom encefalopatijom pokazuju pri testiranju psihičkoga stanja oslabljenu kratkoročnu memoriju i oslabljenu koncentraciju (5,6).

KLINIČKE VARIJANTE

Preklinički tip

U bolesnika s cirozom jetara česta su klinički neuočljiva oštećenja psihičkih funkcija. Ta su oštećenja ipak dovoljna da ometaju bolesnike u obavljanju nekih svakodnevnih životnih funkcija. Klinička slika slična je onoj kod blagoga oštećenja fronto-parijetalnoga režnja mozga. Takvi bolesnici ostaju neupadljivi kao osobe s psihičkim poremećajem, ali nisu sposobni sigurno voziti

motorna vozila, raditi na opasnim strojevima i obavljati druge zahtjevnije psihomotoričke zadaće, jer postoji povećan rizik od pogrešaka i ozljeđivanja (7,8).

Akutni tip

Akutni tip prati fulminantnu jetrenu insuficijenciju koja može imati različite uzroke. Može se javiti u akutnom hepatitisu, ali je najčešći u terminalnim fazama ciroze jetara kao posljedica nekoga od precipitirajućih čimbenika koji izazivaju akutnu jetrenu insuficijenciju. To može biti popratna komplikacija ciroze jetara (povraćanje, dijareja, gastrointestinalno krvarenje, obično iz ezofagealnih varikoziteta, infekcija, akutno pijano stanje, obrok bogat bjelančevinama itd.) ili čak nekoga terapijskog postupka (kirurški zahvat, nagli prekid pijenja alkohola, primjena diuretika te primjena barbiturata i benzodiazepina). Akutni tip karakterizira brza progresija do duboke kome s mogućim epileptičkim atakama i decerebracijskom rigidnošću. Tu varijantu prati visoka smrtnost. Bolesnici mogu umrijeti od cerebralnoga edema s hernijacijom i hipoksijom (9).

Kronični tip

Kronični tip najčešće dolazi kod cirotičnih bolesnika s razvijenim anastomozama koje premošćuju jetra direktnim spajanjem portalne vene s hepatičkim venama. Stupanj encefalopatije može fluktuirati iz dana u dan, iz sata u sat, ovisno o količini bjelančevina uzetih u obroku, o rasporedu uzimanja lijekova i slično. Fluktuacije simptoma mogu trajati godinama, a kako se radi ponekad o poglavito psihijatrijskim simptomima, klinička slika može praktičarima dugo ostati neprepoznata. Hepatolozi, doduše, lako prepoznaju jetrenu bolest, ali teže primjećuju diskretne psihičke smetnje. Psihijatri pak prepoznaju psihički poremećaj kao organski, ali ga ne dovode u vezu s jetrenom insuficijencijom. Neurolozi će isto tako pozornost usmjeriti na neurološke deficite, ali ih neće povezati s bolešću jetara. Da se doista radi o simptomima hepatičke encefalopatije, uvjerit ćemo se korekcijom dijete, boljim rasporedom i promjenom doza lijekova i stavljanjem pod kontrolu drugih precipitirajućih čimbenika koji kod cirotičara dovode do pogoršanja simptoma encefalopatije (5,6,8,9,10).

Hepato-cerebralna degeneracija - mijelopatija

Slična je Wilsonovoj bolesti, ali za razliku od nje to je stečeni poremećaj. Razlikuje se od čiste hepatičke encefalopatije po tome što je u pravilu ireverzibilan i progresivan. Povezan je s organskim promjenama u središnjem živčanom sustavu, i to ne samo u mozgu nego i u kralješničnoj moždini. Kliničkom slikom obično ne

dominira encefalopatija nego progresivna paraplegija koja ne reagira na uobičajenu terapiju za encefalopatiju. Postoje znaci lezije bazalnih ganglija i žarišni cerebralni simptomi s parkinsonizmom, tremorom, epileptičkim napadima i demencijom. Stupanj encefalopatije može varirati kao i kod čiste kronične encefalopatije (11).

PATOGENEZA

U tumačenju patogeneze hepatičke encefalopatije polazi se od triju osnovnih postulata:

1. uzročni metabolički toksini (najčešće nitrogene supstance) najvjerojatnije potječu iz crijeva
2. zbog portohepatičkih i portokavalnih shuntova te toksične supstance zaobilaze jetra gdje bi normalno trebale biti metabolizirane
3. nakon što su zaobišle jetra, toksične supstance prolaze krvno-moždanu barijeru i vrše direktni ili indirektni neurotoksični učinak na središnji živčani sustav.

Vjeruje se da je patogeneza hepatičke encefalopatije multifaktorijalna, jer za njezin nastanak moraju biti ispunjena sva tri navedena kriterija. Naime, svaki bolesnik s cirozom jetara i popratnom hepatičkom encefalopatijom ima razvijen sustav kolateralnih venskih žila (shuntova) koji premošćuje tkivo jetara direktnim spajanjem portalne vene s hepatičkim venama i venom cavom koja odvodi krv u opću cirkulaciju. Te anastomoze mogu ići ili direktno kroz jetra, zaobilazeći cirotične nodule i aktivno tkivo jetara u obliku spleta od bezbroj sitnih žila ili postoji jedan ili više većih kolateralnih kanala, koji zaobilaze cijela jetra (spleno-renalni, gastro-renalni, umbilikalna ili mezenterična vena). Činjenica da se hepatička encefalopatija može javiti i kod bolesnika s funkcionalno potpuno zdravim jetrima, ali koji imaju ekstrahepatičke ili intrahepatičke portokavalne anastomoze (npr. kod portalne hipertenzije, kongenitalnih vaskularnih malformacija, teleangiektazija i hemangioma jetara), govori da je osnova patogenetskog mehanizma primarno u neurotoksinima portalne krvi koji izravno dolaze u mozak, zaobilazeći jetra u kojima su trebali biti neutralizirani i razgrađeni (12). U takvih se bolesnika hepatička encefalopatija ili čak hepatička koma, može izazvati oralnim unošenjem većih količina visokoproteinske hrane, amonijevoga klorida ili ureje. Još je ruski psiholog Eck početkom prošlog stoljeća napravio zdravim psima portokavalni shunt poslije kojega su oni upadali u komu čim bi se najeli mesa. Tek pola stoljeća kasnije uočila se važnost poruke toga eksperimenta (13). U akutnom hepatitisu, u kojem je teško oštećena funkcija hepatocita, pa ne mogu metabolizirati sadržaj portalne venske krvi, ta krv prolazi kroz jetra

nepromijenjena kao da prolazi kroz porto-kavalni shunt. U pitanju je stoga isti patogenetski mehanizam kao i kod pravoga shunta. Stupanj hepatičke encefalopatije ovisit će s jedne strane o količini nepromijenjene portalne krvi koja dopijeva u opću cirkulaciju, a s druge strane o različitim precipitirajućim čimbenicima koji povećavaju koncentraciju neurotoksina u portalnoj krvi. O tome koji su to neurotoksini najodgovorniji za nastanak encefalopatije te kako oni nastaju i kako djeluju na mozak, postoje različite hipoteze, a naglašava se uloga amonijaka, merkaptana, lažnih neurotransmitora (tiramin, octopamin, beta-feniletanolamini), kratkolančanih masnih kiselina, GABA-e, magnezija, monoamina i endogenih opijata (6,9,10).

Amonijak

Amonijak je najopsežnije proučen čimbenik u nastanku hepatičke encefalopatije i njegova uloga u tom poremećaju najbolje je dokumentirana. Nastaje u crijevima razgradnjom bjelančevina, aminokiselina, purina, pirimidina i uree. Čak 40% tako nastalog amonijaka stvaraju crijevne bakterije, a ostatak nastaje izravnom razgradnjom bjelančevina. To objašnjava blagotvorno djelovanje antibiotika na simptome encefalopatije. Jetra pretvaraju amonijak u ureu i glutamin. Kod jetrene bolesti ili samo postojanja portokavalnoga shunta, amonijak iz portalne krvi ne uspijeva se u dovoljnoj mjeri pretvoriti u jetrima u ureu pa raste njegova koncentracija u općoj cirkulaciji. Povećana permeabilnost krvno-moždane zapreke pomaže porastu koncentracije amonijaka u mozgu. Mišićna aktivnost također pomaže u metabolizmu amonijaka pretvaranjem glutamata u glutamin. Zato mišićna atrofija u cirotičnih bolesnika pridonosi porastu koncentracije amonijaka u krvi. Amonijak ima višestruke neurotoksične učinke: mijenja promet aminokiselina, vode i elektrolita kroz neuronsku membranu; inhibira stvaranje i ekscitatornih i inhibitornih postsinaptičkih potencijala. Podršku velikoj važnosti amonijaka u nastanku encefalopatije daju i klinička opažanja o poboljšanju toga poremećaja primjenom terapijskih strategija koje smanjuju njegovu koncentraciju u krvi. Nadalje, čak oko 90% bolesnika s encefalopatijom ima povišenu koncentraciju amonijaka u serumu. Preostalih 10% može se dodatno umanjiti primjenom preciznijega mjerenja amonijaka u arterijskoj krvi (6,9,10).

Lažni neurotransmitori

Bolesnici s cirozom imaju smanjen omjer aminokiselina s razgranatim lancem prema aromatičnim aminokiselinama od 3.5:1 na 1:1. Dakle, smanjena je koncentracija valina, leucina i izoleucina u odnosu na

fenilalanin, tirozin i triptofan. Porast koncentracije aromatičnih aminokiselina u središnjem živčanom sustavu može u funkciji lažnih neurotransmitora konkurirati normalnim neurotransmitorima dopaminu ili noradrenalinu i inhibirati njihovu neurotransmisivnu aktivnost. Ta hipoteza upućuje na mogućnost da se promjenom omjera tih aminokiselina mogu popraviti simptomi hepatičke encefalopatije, pa se to pokušava koristiti u terapijske svrhe (6,9,10,14).

GABA

GABA je neuroinhibitorna supstanca koja nastaje i u gastrointestinalnom traktu. Smatra se da povišeni GABA-ergički tonus u bolesnika s cirozom nastaje zbog smanjene hepatičke razgradnje supstance GABA. Pretpostavlja se da bi povećana akumulacija supstance GABA, glavnoga inhibitornog neurotransmitora u središnjem živčanom sustavu mogla biti odgovornom za neke simptome portalne encefalopatije. Naime, povišena koncentracija amonijaka u serumu pojačava GABA-ergičku neurotransmisiju i sinergijski pojačava djelovanje agonista benzodiazepinskih receptora. Zato treba biti oprezan pri davanju benzodiazepina i barbiturata takvim bolesnicima (15).

DIJAGNOZA

Dijagnoza hepatičke encefalopatije temelji se na nalazu opisane kliničke slike uz dokazane znakove i simptome kronične bolesti jetara. Klinička dijagnoza može se klasificirati u pet stupnjeva, kako je prethodno navedeno. Postavljanje kliničke dijagnoze temeljeno na dobroj anamnezi i tjelesnom pregledu još uvijek se smatra «zlatnim dijagnostičkim standardom» koji se može dodatno potvrditi nalazom povišene koncentracije amonijaka u venskoj krvi. Dijagnoza se dalje detaljnije razrađuje primjenom sljedećega: psihometrijskih testova, neurofizioloških testova (EEG, vizualno i auditorno evocirani potencijali) (8,16), laboratorijskih pretraga (koncentracija amonijaka u arterijskoj krvi) te neuroslikovnih i neurometaboličkih dijagnostičkih metoda (CT, MRI, MRS, PET). Te dopunske pretrage osobito su korisne kod razlučivanja minimalne hepatičke encefalopatije od nekih drugih sličnih patoloških stanja (17).

DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

Hepatička encefalopatija je nespecifična reakcija mozga na nerazgrađene neurotoksine iz portalne krvi pa može imati sličnosti s nizom drugih moždanih organskih poremećaja.

Hiponatremija se može razviti kod cirotičnih bolesnika zbog dijete s ograničenjem soli ili zbog uporabe diuretika. Manifestira se apatijom, glavoboljom, mučninom, omaglicama i vrtoglavicama. Dijagnoza se potvrđuje nalazom niske koncentracije natrija uz povišenu koncentraciju uree u serumu.

Hepato-lentikularna degeneracija (Wilsonova bolest) nasljedni je poremećaj u metabolizmu bakra s koreo-atetoidnim tremorom i karakterističnim Kayser-Fleischerovim kornealnim prstenom.

Wernickeova encefalopatija prati teže oblike malnutricije različitoga podrijetla.

Delirium tremens prepoznaje se po delirantnoj svijesti, ustrašnim halucinacijama, vegetativnoj pobuđenosti i finijim tremorom od onoga kod hepatičke encefalopatije. Pri postavljanju dijagnoze treba imati na umu i sva druga stanja koja mogu imati slične simptome:

- intrakranijalne lezije i procesi (subduralni hematomi, intrakranijalno krvarenje, moždana ishemija, tumori)
- infekcije mozga i ovojnice (encefalitis, meningitis, apsces)
- metabolički poremećaji (hipoglikemija, uremija, elektrolitni disbalans)
- toksična stanja (intoksikacija alkoholom, drogom, lijekovima)
- organski moždani sindromi
- postiktalna encefalopatija.

Ponekad sindromi nalik encefalopatiji, koji se javljaju u bolesnika s cirozom jetara, ne moraju imati nikakve veze s jetrenom insuficijencijom. Pri svakoj sumnji treba poduzeti dodatne dijagnostičke napore kako bi se takav poremećaj dijagnostički razlučio (6,18,19).

LIJEČENJE HEPATIČKE ENCEFALOPATIJE

Liječenje hepatičke encefalopatije zahtijeva prethodno isključivanje svih ostalih uzroka psihičkoga poremećaja i početno određivanje koncentracije amonijaka u krvi. Iz terapije treba isključiti sve lijekove koji deprimiraju središnji živčani sustav, a posebice benzodiazepine i opijate (20). Oprez je potreban i s primjenom antidepresiva i antipsihotika. Poseban terapijski izazov predstavlja istovremeno liječenje hepatičke encefalopatije i apstinencijske krize u alkoholizmu. U tom će slučaju benzodiazepini biti dopušteni, ali u kombinaciji s laktulozom i drugim sredstvima, odnosno metodama za smanjenje koncentracije amonijaka u krvi. Načelno, strategija liječenja hepatičke encefalopatije dijeli se na tri polja:

1. liječenje precipitirajućih čimbenika;
2. postupci i sredstva za smanjenje koncentracije amonijaka i drugih toksina u cirkulaciji;
3. terapijski postupci u eksperimentalnoj fazi.

Liječenje uklanjanjem precipitirajućih čimbenika

Vrlo često se potreba za liječenjem hepatičke encefalopatije javlja zbog pogoršanja dotada pretkliničkoga poremećaja pri pojavi nekoga precipitirajućeg čimbenika. Zato će prve terapijske mjere biti usmjerene na njegovo uklanjanje. To može biti neki metabolički poremećaj, gastrointestinalno krvarenje, infekcija, konstipacija ili komplikacija terapije diureticima zbog ascitesa.

Postupci i sredstva za smanjenje koncentracije amonijaka i drugih toksina u cirkulaciji

Ograničenje bjelančevina u djeci u svrhu smanjenja amonijaka u krvi cirotičnih bolesnika razumljiv je terapijski pristup, ali prihvatljiv samo na kraći rok. U prošlosti se takva dijeta često preporučivala, no pokazalo se da na duže vrijeme nije opravdana. Naime, produžena restrikcija bjelančevina pridonosi dodatnoj malnutriciji bolesnika s cirozom jetara, što je dugoročno štetnije od encefalopatije. Ako se primjenjuje, tada je postupak sljedeći: kod akutnoga napada encefalopatije unos bjelančevina ograničava se na 20 g dnevno uz 2000 i više kalorija na dan. Tijekom oporavka podiže se unos bjelančevina za 10 g svaki drugi dan, a pri svakom pogoršanju vraća se na prethodni stupanj. Kod kroničnih jetrenih bolesnika, smatra se prihvatljivim dnevni unos od 40 do 60 g bjelančevina dnevno. Treba naglasiti da se biljne bjelančevine podnose bolje od životinjskih. Osobito treba izbjegavati crveno meso. Načelno, obroci bolesnika s hepatičkom encefalopatijom trebali bi se sastojati od kombinacije piletine, ribe i biljnih bjelančevina (6,9,21,22,23).

Laktuloza je tekući disaharid koji prolazi kroz tanko crijevo nepromijenjen. Ona sprječava apsorpciju amonijaka iz crijeva u krv. U debelom crijevu razgrađuje se na mliječnu i druge kiseline, što pridonosi acidifikaciji crijevnoga sadržaja. Zbog toga se mijenja omjer koliformnih bakterija koje stvaraju amonijak i acidofilnih bakterija koje ga ne stvaraju, u korist tih drugih pa se smanjuje koncentracija amonijaka u serumu. Laktuloza je također sredstvo koje izaziva osmotsku dijareju. Laksativni učinak smanjuje vrijeme izloženosti bjelančevina bakterijskoj razgradnji i njihovoj proizvodnji toksina. Početna oralna doza laktuloze je 30 ml jedanput ili dvaput dnevno. Doza se zatim može povisiti do one koja je individualno podnošljiva. Uobičajena je dnevna doza laktuloze 50 do 120 ml

dnevno, podijeljeno u dvije doze. Druga je terapijska mogućnost laktikol (betagalactosidosorbitol), pripadnik druge generacije disaharida u obliku praška koji se može koristiti za zaslađivanje hrane. Dnevna je doza oko 30 mg. Manje izaziva dijareju i flatulenciju od laktuloze. Dugotrajno davanje disaharida osobito je prikladno za prevenciju rekurentne hepatičke encefalopatije i vrlo je djelotvorno u održavanju normalnoga psihičkog stanja (6,9,24).

Antibiotici se koriste kako bi se smanjio broj bakterija u debelom crijevu, koje proizvode amonijak. U početku su korišteni vrlo djelotvorni neomicin, kanamicin sulfat i paromomicin. Vjerovalo se kako se ne apsorbiraju iz crijeva. Međutim, unatoč zavidnoj efikasnosti, apsorpcija malih količina tih antibiotika dovoljna je da izazove ototoksični i nefrotoksični učinak, pa se danas rijetko koriste. Metronidazol (Flagyl) je u dozi od 250 mg 3-4 puta dnevno jednako djelotvoran kao i neomicin, a nije ototoksičan i nefrotoksičan. Njegova je mana izazivanje periferne neuropatije koja se može izbjeći davanjem lijeka ne duže od 2 tjedna (9).

Operativna okluzija portokavalnoga shunta kod bolesnika s varikozitetima ezofagusa trebala bi biti učinjena zajedno s ezofagealnom transekcijom kako promjena hemodinamskih odnosa ne bi dovela do ponovnoga krvarenja.

Transplantacija jetara konačno je rješenje za bolesnike s cirozom jetara, koje ih oporavlja ne samo tjelesno nego značajno poboljšava i njihovu kroničnu hepatičku encefalopatiju.

Terapijski postupci u eksperimentalnoj fazi

Premda sredstva iz ove skupine nisu definitivno potvrđena kao djelotvorna u dvostruko slijepim istraživanjima, poznavanje mogućnosti njihove primjene korisno je za one kliničare koji su suočeni s terapijski refrakternim slučajevima.

Levodopa je dopaminski prekursor koji, za razliku od dopamina, prolazi krvno-moždanu barijeru. Njezina primjena temelji se na opažanju mogućnosti veze hepatičke encefalopatije s oštećenjem dopaminergičke neurotransmisije.

Bromocriptin je specifični agonist dopaminskih receptora s produženim djelovanjem. Prema nekim opažanjima, pridodan laktulozi, dijetnom režimu i mjerama za uklanjanje precipitirajućih čimbenika može dodatno poboljšati simptome hepatičke encefalopatije. Ipak,

placebom kontrolirane studije nisu dokazale njegovu učinkovitost (14,25).

Flumazenil je antagonist benzodiazepinskih receptora koji može inducirati prolazno, ali primjetno poboljšanje simptoma hepatičke encefalopatije. Pretpostavlja se da blokira učinak endogenih opijata.

Ornitin-asparat smanjuje koncentraciju amonijaka u krvi stimuliranjem stvaranja uree. Još nema kontroliranih studija koje bi potvrdile te nalaze.

Natrijum benzoat smanjuje koncentraciju amonijaka u krvi povećanjem njegovoga izlučivanja urinom.

Levokarnitin se pokazao korisnim zbog podizanja amonijakom reducirane metaboličke energije, što onda u krug smanjuje koncentraciju amonijaka u krvi (9). Izbor i kombinacija terapijskih postupaka ovisit će i o tome radi li se o supkliničkoj, akutnoj ili kroničnoj encefalopatiji.

Liječenje akutne encefalopatije započet će identifikacijom i uklanjanjem precipitirajućih čimbenika, ispražnjenjem crijeva, uvođenjem radikalne dijeta, (u početku bez bjelančevina, a zatim uz njihovo postupno podizanje) davanjem laktuloze ili laktikola, uvođenjem antibiotske terapije te prekidom davanja diuretika (ako su davani) uz kontrolu elektrolita u serumu.

Liječenje kronične encefalopatije temelji se na izbjegavanju lijekova koji deprimiraju središnji živčani sustav ili sadrže nitrogene spojeve, uz pretežito vegetarijansku prehranu s ograničenom količinom piletine i ribe, davanje laktuloze ili laktikola i barem dvaput dnevno pražnjenje crijeva.

PROGNOZA

Prognoza ovisi o fazi jetrene bolesti, vrsti i stupnju oštećenja funkcije jetrenih stanica te o mogućnostima liječenja različitih precipitirajućih čimbenika (krvarenje, infekcija, pogrešna prehrana, predoziranje, diuretici itd). Općenito uzevši, stanje bolesnika s kroničnom encefalopatijom, povezanom s kolateralnim anastomozama i povišenim neurotoksinima u općoj cirkulaciji, ali s relativno očuvanom funkcijom jetara, u pravilu se može poboljšati odgovarajućim terapijskim mjerama. Prognoza za oboljele od akutnoga hepatitisa te cirotičara s ascitesom i žuticom, mnogo je lošija. S druge strane, akutna hepatička encefalopatija često je reverzibilna, dok ona koja se javlja uz kroničnu jetrenu bolest često je progresivna. Obje mogu rezultirati ireverzibilnom komom i smrtnim ishodom. U slučaju

kome, smrt nastaje u 80% slučajeva. Za razliku od djece i mladih, prognoza kod starijih dodatno je pogoršana ako je cerebralna cirkulacija kompromitirana nekim vaskularnim poremećajem. Kod starijih je u pravilu, uz jednako izražen patološki supstrat, stupanj encefalopatije teži nego kod mladih. Moguće je objašnjenje da je mozak starijih mnogo osjetljiviji na amonijak i druge neurotoksine nego mozak mladih (6,9,13,26).

ZAVRŠNE NAPOMENE

Hepatička encefalopatija može biti ozbiljna komplikacija jetrene bolesti. Oko 30% pacijenata s cirozom jetara umire u hepatickoj komi. Ona se može javiti kod fulminantnih oblika jetrene insuficijencije (npr. u akutnom hepatitisu) i tada može, zbog povećanoga intrakranijalnoga tlaka i moždanoga edema, u kratkom roku završiti smrtno. Takva stanja zahtijevaju urgentni terapijski pristup i zbrinjavanje vitalnih funkcija svim raspoloživim sredstvima, jer se transplantacija jetara ni tamo gdje postoje uvjeti ne može tako brzo pripremiti. S druge strane, hepaticka encefalopatija kod kroničnih cirotičara može imati dugogodišnji supklinički tijek s odrazom na suptilno psihičko funkcioniranje koje nije klinički uočljivo, ali može i varirati u intenzitetu pa time značajno utjecati na kvalitetu života, radnu učinkovitost i psihomotoričke vještine potrebne u suvremenom životu (npr. upravljanje vozilima). Liječenje kroničnoga oblika traje godinama pa predstavlja velik izazov, kako za kliničare tako i za nutricioniste, a zbog pretpostavljene suradljivosti zahtijeva i psihoedukaciju bolesnika kako bi shvatili važnost suradljivosti u vlastitom liječenju i prepoznali očekivano poboljšanje kvalitete života.

LITERATURA

1. Frerichs FT. A Clinical treatise on diseases of the liver. Vol. I. New Sydenham Society, London; 1960. str. 241.
2. Davidson EA, Summerskill WHJ. Psychiatric aspects of liver disease. *Postgrad Med.* 1956;32:487.
3. Wolf DC. Encephalopathy, Hepatic. *EMedicine*; August 2008.
4. Adams RD, Foley JM. The neurological disorder associated with liver disease. *Res Publ Assn Res Nerv Ment Dis.* 1953;32:198.
5. Ferenci P. Hepatic encephalopathy. U: Haubrich WS, Schaffner F, Berk JE, urednici. *Bockus Gastroenterology.* 5th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders. 1995. str. 1998-2003.
6. Wolf DC. Encephalopathy, Hepatic. *eMedicine.* 2005; Dostupno na URL: <http://www.emedicine.com/MED/topic.3185.htm>
7. Gitlin N, Lewis DC, Hinkley L. The diagnosis and prevalence of subclinical hepatic encephalopathy in apparently healthy, ambulant non-shunted patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 1986;3:75.
8. Ortiz M, Cordoba J, Jacas C, Flavia M, Esteban R, Guardia J. Neuropsychological abnormalities in cirrhosis include learning impairment. *J Hepatol* 2006;4:104-110.
9. Abou-Assi S, Vlahcevic ZR. Hepatic encephalopathy. Metabolic consequence of cirrhosis often is reversible. *Postgrad Med* 2001;109(2):52-4.
10. Sherlock S, Dooley J. Diseases of the liver and biliary system. 10. izd. London Blackwell Science; 1997.
11. Victor M, Adams RD, Cole M. The acquired (non-Wilsonian) type of chronic hepatocerebral degeneration. *Medicine (Baltimore)* 1965;44:345-96.
12. Caturelli E, Ghittoni G, Niro GA, Clemente R, Accadia L, Nardella A, i sur. Multiple intrahepatic vascular shunts causing hyperammoniaemic encephalopathy in a patient without liver cirrhosis. *Dig Liver Dis.* 2006;38(5):347-51.
13. Hindfelt B, Plum F, Duffy TE. Effect of acute ammonia intoxication on cerebral metabolism in rats with portocaval shunts. *J Clin Invest.* 1977;59(3):386-96.
14. Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. Dopaminergic agonists for hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;18(4):CD003047.
15. Basile AS, Jones EA. Ammonia and GABA-ergic neurotransmission: interrelated factors in the pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Hepatology.* 1997;25(6):1303-5.
16. Amodio P, Valenti P, Del Piccolo F, Pellegrini A, Schiff S, Angeli P, i sur. P300 latency for the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy: evidence that spectral EEG analysis and psychometric tests are enough. *Dig Liver Dis.* 2005; 37(11):861-8.
17. Guillen JCQ, Gutierrez JMH. Diagnostic methods in hepatic encephalopathy. *Clinica Chimica Acta.* 2006;365(1-2):1-8.
18. Medical encyclopedia: Hepatic encephalopathy. Dostupno na URL: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/print/ency/article/000303.htm>
19. Riordan SM, Williams R. Treatment of hepatic encephalopathy. *N Engl J Med.* 1997;337:473-9.
20. Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. Benzodiazepine receptor antagonists for hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(2):CD002798.
21. Ferenci P, Herneth A, Steindl P. Newer approaches to therapy of hepatic encephalopathy. *Semin Liver Dis.* 1996;16:329-38.
22. Shawcross D, Jalan R. Dispelling myths in the treatment of hepatic encephalopathy. *Lancet.* 2005;365(9457):431-3.
23. Cordoba J, Lopez-Hellin J, Planas M, Sabin P, Sanpedro F, i sur. Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy: results of a randomized study. *J Hepatol.* 2004;41(1):38-43.
24. Cordoba J, Bleit AT. Treatment of hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol.* 1997;29(9):1429-39.
25. Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. Dopaminergic agonists for hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(4):CD003047.
26. Alagille D, Carlier J-C, Chiva M, Ziade R, Moy F. Long-term neuropsychological outcome in children undergoing portal-systemic shunts for portal vein obstruction without liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1986;5:861-6.

HEPATIC ENCEPHALOPATHY

Pavo Filaković

Psychiatric clinic, University Hospital Centre Osijek

Review

ABSTRACT

Hepatic encephalopathy is reversible neurologic and psychiatric complication due to acute or chronic liver disease and it is caused by accumulation of neurotoxins from small intestine which cannot be degraded by the liver. The psychiatric signs of encephalopathy are: altered level of consciousness, changes in personality, intellectual alterations and speech transformations. Characteristic neurologic features of encephalopathy are flapping tremor (asterixis) and hyperreflexion. The illness severity is graded from 0 to 4, that is, from subclinical, over mild, severe to extremely severe stage. Clinical variations of hepatic encephalopathy are classified as: the preclinical type, acute type, chronic type and hepatocerebral degeneration. Disease pathogenesis resides on three principal postulates: 1) causative metabolic toxins (nitrogen-containing compounds) probably originated from the intestine; 2) these toxic substances, due to portal-hepatic and portacaval shunts, bypass the liver without undergoing metabolisation; 3) toxins than pass the blood-brain barrier and exert direct or indirect neurotoxic effect on central nervous system. Hepatic encephalopathy treatment strategy goes three-way: 1) elimination of precipitating factors; 2) application of procedures and agents for reducing ammonia and other toxic substances in circulation; 3) use of experimental therapeutic procedures. Disease prognosis depends upon stage of liver disease, the type and degree of functional damage and possible treatments of various precipitating factors (bleeding, infection, incorrect diet, overdose, diuretics etc.).

Key words: Hepatic encephalopathy; Liver failure