

Anatol Panasiuk

Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii,
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Encefalopatia wątrobowa

Hepatic encephalopathy

STRESZCZENIE

Encefalopatia wątrobowa (EW) jest zespołem zaburzeń neuropsychiatrycznych towarzyszącym ostrym oraz przewlekłym uszkodzeniom wątroby. Zaburzenie funkcji ośrodkowego układu nerwowego (OUN) jest zwykle wywołane neurotoksycznym działaniem amoniaku, który zaburza między innymi przewodnictwo nerwowe oraz powoduje obrzęk mózgu. Amoniak wytwarzany w nadmiarze przez patogenną florę jelitową dociera do krążenia ogólnego z pominięciem wątroby drogą między innymi krążenia obocznego. Inną przyczyną wysokiego stężenia amoniaku jest upośledzenie cyklu mocznikowego, w którym jest on utylizowany do nietoksycznego, rozpuszczalnego w wodzie i wydalanego przez nerki mocznika. Leczenie EW powinno być prowadzone wielokierunkowo: zmniejszenie wytwarzania amoniaku w jelitach, pobudzenie cyklu mocznikowego w wątrobie oraz cyklu glutaminowego w OUN, pobudzenie regeneracji wątroby, usunięcie czynników indukujących EW. Podstawową strategią terapii EW jest stosowanie niewchłaniających się z przewodu pokarmowego dwucukrów, hamowanie patogennej flory jelitowej przy użyciu rifaksyminy oraz obniżanie stężenia amoniaku poprzez aktywację wytwarzania mocznika za pomocą L-ornityny L-asparagianu (LOLA) — Hepa-Merz. Chorzy z marskością wątroby wymagają stałego monitorowania objawów EW. Przy wystąpieniu jawnych objawów EW należy wdrożyć terapię objawową, przyczynową oraz rozważyć niezbędne kierunki profilaktyki.

Forum Medycyny Rodzinnej 2014, tom 8, nr 2, 64–75

słowa kluczowe: encefalopatia wątrobowa, marskość wątroby, niewydolność wątroby, amoniak

ABSTRACT

Hepatic encephalopathy (HE) is a neuropsychiatric disorder which accompanies acute or chronic liver damage. The central nervous system injury is usually induced by neurotoxic activity of ammonia which disturbs, among others the nervous conduction, and causes the brain oedema. Ammonia, produced in abundant amounts by pathogenic intestinal flora, gets to the systemic circulation, with the exclusion of the liver, due to the portal circulation. The urea cycle failure, in which the urea is utilized to non-toxic, soluble in water and excreted by the kidneys, is another cause of high ammonia concentration. Hepatic encephalopathy treatment should be multidirectional: decrease in ammonia production in the intestines, stimulation of the urea cycle in the liver and in the central nervous system, stimulation of the liver regeneration, the removal of factors inducing hepatic encephalopathy. The basic

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Anatol Panasiuk
Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
ul. Żurawia 14, 15–540 Białystok
tel./faks: (85) 741 69 21
e-mail: anatol@panasiuk.pl

therapy is to introduce bisaccharides that are not absorbed from the gastrointestinal tract, inhibition of pathogenic intestinal flora by using rifaximine and L-ornithine L-aspartate (LOLA) — Hepa-Merz that decrease ammonia concentration by activation of urea production. Patients with liver cirrhosis require constant monitoring of HE symptoms. When apparent symptoms occur, symptomatic and causative therapy should be introduced and necessary prophylaxis should be considered.

Forum Medycyny Rodzinnej 2014, vol 8, no 2, 64–75

key words: encephalopathy, liver cirrhosis, liver insufficient, ammonia

Encefalopatia wątrobowa (EW) jest złożonym zespołem neurologiczno-psychiatrycznym, który może wystąpić u chorych z ostrym lub przewlekłym ciężkim upośledzeniem czynności wątroby [1]. Objawia się zaburzeniami świadomości, zachowania lub osobowości, upośledzone są zdolności intelektualne, zaburzony jest dobrowy rytm snu i czuwania. Chorzy z EW mają zmienioną aktywność nerwowo-mięśniową, co przejawia się między innymi drżeniem grubopalistym rąk. Nasilenie EW jest odzwierciedleniem stanu czynnościowego wątroby [2]. Przy nasileniu uszkodzenia wątroby zwiększa się pula neurotoksycznych substancji, które zwykle są neutralizowane w wątrobie, między innymi amoniaku. Na stan funkcjonalny wątroby wpływa wiele czynników wewnętrznych (wiek, wydolność układu krążenia, stan morfologiczny wątroby) oraz zewnętrznych [przewlekłe zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV, *hepatitis B virus*) i typu C (HCV, *hepatitis C virus*), ekspozycja na leki hepatotoksyczne, nadużywanie alkoholu, toksyny]. Ze względu na ciężkość uszkodzenia wątroby może się rozwinąć ostra lub ulec zaostreniu przewlekła niewydolność wątroby (*acute in chronic hepatitis*). Wskaźnikami prognostycznymi EW są: stężenie albuminy, czas protrombinowy lub międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR, *international normalized ratio*), stężenie bilirubiny oraz wodobrzusze. Wszystkie te elementy kliniczno-laboratoryjne zostały ujęte w kla-

syfikacji Child-Pugh, która odzwierciedla stopień wydolności wątroby, przeżywalność oraz podjęcie decyzji o kwalifikacji do OLT (*orthotropic liver transplantation*) (tab. 1).

W przypadku chorych z marskością w stadium B i C należy rozważać kwalifikowanie do transplantacji wątroby. Marskość wątroby była dotychczas uważana za nieodwracalną, prowadzącą do przeszczepienia lub zgonu chorego. Ostatnie wyniki badań randomizowanych wykazały możliwość cofania się zaawansowanego włóknienia, ale jedynie u chorych z marskością wątroby bez objawów klinicznych niewydolności wątroby. Konsekwencje marskości wątroby są wielopłaszczyznowe i są zmienne w czasie w zależności od nasilenia bodźców uszkadzających (tab. 2).

EPIDEMIOLOGIA

Marskość wątroby prowadzi do encefalopatii u około 20% chorych/rok [3]. Objawy EW występują u 30–50% tych chorych, a objawy

Tabela 1

Klasyfikacja według Child-Pugh (1974)

	1 punkt	2 punkty	3 punkty
Albumina [g/dl]	< 2,0	2,0–3,0	> 3,0
Bilirubina [mg/dl]	> 3,5	2,8–3,5	< 2,8
INR	< 1,7	1,7–2,2	> 2,2
Wodobrzusze	Nie ma	Umiarkowane	Oporne na leki moczopędne
Encefalopatia wątrobowa	Nie ma	Stopień 1–2	Stopień 3–4

Interpretacja: stadium A: 5–6 pkt (roczna przeżywalność 84%), stadium B: 7–9 pkt (roczna przeżywalność 62%), stadium C: 10–15 pkt (roczna przeżywalność 42%)

INR (*international normalized ratio*) — międzynarodowy współczynnik znormalizowany

Tabela 2

Następstwa marskości wątroby

Upośledzenie procesów detoksykacji	Wzrost stężenia amoniaku Upośledzona utylizacja hormonów Wzrost stężenia bilirubiny
Niewydolność syntetyczna	Niedobór hormonów wzrostowych (np. trombopoetyna) Niedobór czynników krzepnięcia (wit. K-zależne) Hipoalbuminemia
Zaburzenia hemodynamiczne	Nadciśnienie wrotne Żylaki przełyku Zakrzepica żyły wrotnej
Encefalopatia wątrobowa	Wzrost wytwarzania amoniaku w jelitach oraz pozajelitowo Upośledzony metabolizm amoniaku w wątrobie, mózgu, mięśniach
Zespół wątrobowo-nerkowy	Niewydolność nerek (stan czynnościowy, częściowo odwracalny przy poprawie stopnia wydolności wątroby)
Krwawienie z przewodu pokarmowego	Gastropatia wrotna, enteropatia wrotna Żylaki przełyku
Zaburzenia hematopoezy	Trombo-, erytro-, leukopenia Zwłóknienie szpiku
Zaburzenia elektrolitowe	Hiponatremia — dodatnia korelacja ze stopniem Child-Pugh

Tabela 3

Stany inicjujące encefalopatię wątrobową

Stan inicjujący	Rodzaj czynnika
Zakażenia	Spontaniczne bakteryjne zapalenie otrzewnej Zakażenia bakteryjne, wirusowe, grzybicze Ciężkie zakażenia — sepsa
Krwawienie z przewodu pokarmowego	Pęknięcie żyłaków przełyku Perforacja wrzodu żołądka/dwunastnicy Krwawienia śluzówkowe — zaburzenia krzepnięcia
Nadmierna podaż białka w diecie	Rodzaj diety
Zaparcia	Odwodnienie Rodzaj diety Guzki krwawnicze odbytu
Odwodnienie	Przedawkowanie leków moczopędnych Niedostateczna podaż płynów Duża paracenteza
Zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej	Zasadowica hipokaliemiczna w następstwie intensywnego odwadniania
Leki zaburzające funkcję mózgu	Leki nasenne Trankwilizery

minimalnej EW u 60–80%. U chorych z marskością powyżej 60. roku życia EW może występować samoistnie lub być prowokowana przez czynniki indukujące nawet o niewielkim nasileniu (tab. 3).

Ryzyko wystąpienia EW koreluje dodatkowo ze stopniem zaawansowania marskości wątroby według skali Child-Pugh, **zawsze** występuje w ostrej niewydolności wątroby, **okresowo** u chorych z marskością wątroby w stadium A i B oraz u **większości** osób w stadium C oczekujących na przeszczepienie wątroby.

Encefalopatia wątrobowa może wystąpić w każdym wieku, ale zwiększony odsetek chorych z objawami rejestruje się w grupie powyżej 50. roku życia. Ryzyko wystąpienia EW nie zależy od płci, rasy, strefy geograficznej, statusu ekonomicznego. Jednakże w grupie osób o niskim statusie socjoekonomicznym częściej obserwuje się mniejszą adherencję do leczenia, częstsze zakażenia, jak też nadużywanie alkoholu.

PATOGENEZA

Encefalopatia wątrobowa jest następstwem zmniejszenia się liczby czynnych hepatocytów, najczęściej w wyniku ich martwicy. Prowadzi to do upośledzenia detoksykacji i w następstwie do zwiększenia stężenia toksyn we krwi, w tym neurotoksyn — amoniaku, kwasów tłuszczowych, fenoli oraz merkaptanów. Amoniak wykazuje toksyczne działanie między innymi na ośrodkowy układ nerwowy (OUN) [4]. W warunkach zdrowia metabolizm amoniaku ma miejsce w wątrobie, mózgu oraz w mięśniach. W komórkach tych narządów są zlokalizowane szlaki metaboliczne, które utylizują amoniak, na przykład w cyklu mocznikowym, przebiegającym w hepatocytach, do nietoksycznego mocznika, rozpuszczalnego w wodzie i wydalanego przez nerki lub w cyklu glutaminowym zachodzącym w mięśniach i w mózgu. W marskości wątroby (MW) występują charakterystyczne zaburzenia w przewodzie pokarmowym. Postępujące włóknienie w wątrobie skutkuje wzrostem ciśnienia w żyłę wrotnej i jej dopływach. Zwolniony powrót krwi z narządów trzewnych prowadzi do gastropatii oraz enteropatii [5]. Takie warunki hemodynamiczne predysponują do niedotlenienia, zapalenia błony śluzowej oraz zaburzenia wymiany

metabolitów na drodze krew–jelito. W enteropatii jelitowej łatwiej o zaburzenia równowagi ilościowej i jakościowej między fizjologiczną a patogenną florą jelitową. W przewodzie pokarmowym chorych z MW dominują bakterie beztlenowe G (–) przy zredukowanej ilości *Lactobacillus*. Zaburzenia trawienia towarzyszące gastro- i enteropatii nasilają procesy gnilne (fermentacyjne) w świetle jelit, prowadząc do wzmożonego wytwarzania amoniaku [6]. Amoniak powstaje w przewodzie pokarmowym w wyniku utylizacji aminokwasów, amin, puryn oraz mocznika. Innym problemem u chorych z MW są zaparcia. Wydłużony pasaż przez jelita nasila procesy fermentacyjne, co zwiększa wytwarzanie oraz absorpcję amoniaku i lipopolisacharydów (LPS) do krwi [7]. Te ostatnie wchłonięte do krwi stają się silnym aktywatorem limfocytów T, przekształcając je w cytotoksyczne komórki, które nasilają procesy immunologiczno-zapalne w wątrobie [8]. Dodatkowo u chorych z MW występują wysokie stężenia krążących endotoksyn oraz cytokin prozapalnych (TNF- α , IL-1, IL-6), które decydują o progresji choroby oraz stymulują wystąpienie EW [4]. Krew żylna ze spływu żyły krezkowej górnej, żyły śledzionowej oraz żył żołądkowych niesie duży ładunek toksyn wchłoniętych z przewodu pokarmowego. Z powodu zmniejszonej liczby czynnych hepatocytów duża ilość amoniaku docierająca do wątroby nie może być w całości przekształcona w mocznik. Amoniak zwykle w 80–90% ulega przekształceniu w wątrobie, w cyklu mocznikowym, do nietoksycznego metabolitu — mocznika, który jest wydalany z organizmu przez nerki [1]. Hiperamonemii sprzyja nie tylko MW, ale również inne choroby wątroby, jak stłuszczenie czy cholestaza, którym towarzyszy upośledzenie wewnątrzkomórkowych procesów energetycznych. Przy wysokim stężeniu toksyn we krwi obwodowej zwiększa się ich dyfuzja przez barierę krew–mózg i gromadzenie się w OUN [9]. Powszechnie uważa się, że głównym czynnikiem sprawczym zaburzeń funkcjonowania mózgu w EW jest wysokie

stężenie amoniaku we krwi. Przyczyny prowadzące do hiperamonemii ujęto w tabeli 4. Dodatkowo zwiększone ilości cytokin prozapalnych (TNF- α , IL-1, IL-6) nasilają uszkodzenie bariery krew–mózg, ułatwiając przenikanie neurotoksyn do OUN.

Często w skrajnej niewydolności wątroby rozwija się czynnościowa niewydolność nerek, określana jako zespół wątrobowo-nerkowy, która prowadzi do zmniejszenia klirensu mocznika, amoniaku i innych związków azotowych [10]. Hipowolemia w łożysku naczyniowym, spowodowana hipoalbuminemią, lekami moczopędnymi, paracentezą, może dodatkowo niekorzystnie wpływać na upośledzenie funkcji nerek i wzrost stężenia między innymi amoniaku. Czynnikiem zwiększającym ryzyko hiperamonemii jest krwawienie do światła przewodu pokarmowego (pęknięcie żyłki przełyku, krwawiący wrzód żołądka, przewlekłe krwawienie śluzówkowe). Powoduje to pojawienie się w krótkim czasie dużej ilości białka w jelicie, które jest substratem dla bakterii do generacji amoniaku. Również w wyniku przetoczenia masy erythrocytarnej pojawiająca się łagodna hemoliza erytrocytów może wpływać na zwiększenie stężenia amoniaku w surowicy.

U chorych z MW typowe są zaburzenia metaboliczne prowadzące do wzmożone-

Tabela 4

Przyczyny hiperamonemii

Zwiększone wytwarzanie amoniaku w jelitach	Patogenna flora jelitowa — bakterie gnilne, beztlenowe Krwawienie do światła przewodu pokarmowego — pęknięcie żyłaków przełyku — krwawiący wrzód żołądka — krwawienie śluzówkowe w przebiegu zaburzeń krzepnięcia Zaparcia — wydłużony pasaż treści jelitowej, dłuższy kontakt z toksynami jelitowymi, zwiększona fermentacja jelitowa
Zwiększone wytwarzanie amoniaku pozajelitowe (mięśnie, żołądek, nerki)	Zakażenie Wzmożony katabolizm tkanek Leki moczopędne

Tabela 5

Wpływ amoniaku na układ nerwowy

Zaburzenie transportu aminokwasów, wody oraz elektrolitów do neurocytów i astrocytów
Hamowanie metabolizmu aminokwasów
Hamowanie wytwarzania energii w neurocytach
Hamowanie potencjałów postsynaptycznych w neurocytach
Zaburzenie metabolizmu neurotransmiterów oraz łączenia ich z receptorami w OUN
Uszkodzenie bariery krew–mózg z obrzękiem komórek nerwowych i astrogleju

go katabolizmu białek, czego efektem jest zwiększone wytwarzanie amoniaku. Długotrwałe stosowanie leków moczopędnych, głównie tiazydowych, prowadzi do zaburzeń wodno-elektrolitowych z hipopotasemią oraz zasadowicą metaboliczną, co zmniejsza przekształcanie amoniaku do mocznika. Amoniak powstaje również w niewielkich ilościach w żółtku. Infekcje bakteryjne zwiększają ryzyko hiperamonemii, ponieważ predysponują do uszkodzenia funkcji nerek oraz zwiększają katabolizm tkanek. Mięśnie szkieletowe mogą stanowić ważne miejsce metabolizmu amoniaku, gdyż zawierają syntetazę glutaminową, której aktywność wzrasta w MW. Jednakże w zaawansowanej chorobie wątroby obserwuje się wzmożony katabolizm białek z zanikiem tkanki mięśniowej. Również w nerkach zachodzi metabolizm amoniaku z udziałem syntetazy glutaminowej. Podobne możliwości metaboliczne w przekształcaniu amoniaku posiadają astrocyty. Jednak one same ulegają uszkodzeniu w przebiegu hiperamonemii. W patogenezie EW rozważa się dysfunkcję astrocytów (w tym obrzęk komórek), które między innymi odpowiadają za regulację bariery krew–mózg, zwiększoną przenikalność toksyn oraz neutralizację amoniaku. Astrocyty stanowią około 30% masy kory mózgu. W niewydolności wątroby część zaburzeń neurologicznych wynika z obrzęku mózgu i wzrostu ciśnienia śródczaszkowego oraz zaburzeń neurotransmisji. Do obrzęku astrocytów oraz podścieliska OUN prowadzą również inne czynniki, takie jak tlenek azotu (NO, *nitric oxide*), reaktywne formy tlenu

(ROS, *reactive oxygen species*), LPS oraz czynniki zapalne [11]. Wpływ amoniaku na układ nerwowy przedstawiono w tabeli 5. Hiponatremia towarzysząca MW powoduje zmniejszone ciśnienie osmotyczne w łożysku naczyniowym OUN i przyczynia się do nasilenia encefalopatii.

U około 10% osób z objawami EW stężenie amoniaku we krwi jest prawidłowe, co może świadczyć o innych możliwych czynnikach wpływających na zaburzenie funkcjonowania OUN [12].

Postulowano, że jednym z możliwych mechanizmów rozwoju EW jest nadmierna produkcja kwasu gamma-aminomasłowego (GABA) w przewodzie pokarmowym, który działa hamująco na funkcję OUN. Powinowactwo do receptorów GABA mają również benzodiazepiny oraz barbiturany. Wysokie stężenia amoniaku oraz manganu poprzez receptory benzodiazepiny stymulują syntezę neurosteroidów, które zwiększają aktywność układu GABA [13]. Wykazano, że hamowanie tych receptorów przez flumazenil — antagonistę benzodiazepiny — zmniejsza nasilenie EW tylko u niewielkiego odsetka osób.

Marskości wątroby towarzyszy również wzrost stężenia fałszywych neuroprzekazników w obrębie OUN, takich jak β -fenyloetanolamina czy oktopamina.

Ze względu na przyczyny wyróżnia się 3 typy EW: A, B oraz C (tab. 6).

OBJAWY KLINICZNE

Nieodłącznym objawem niewydolności wątroby jest encefalopatia wątrobowa. Rozpoznanie EW może być postawione na podstawie stanu klinicznego chorego, parametrów laboratoryjnych, badań psychologicznych. Niekiedy u chorych z MW stwierdza się znacznie (nawet kilkukrotnie) podwyższone stężenie amoniaku przy braku klinicznych objawów encefalopatii wątrobowej. Zwiastunami nadchodzącej niewydolności wątroby i jednocześnie EW są zaburzenia zachowania (niepokój, zmieniony rytm dobowy), zaburzenia

świadomości (senność), zaburzenia pamięci oraz spowolnienie psychofizyczne (zaburzenia koncentracji, osłabiona reakcja na bodźce, zmniejszony refleks). Znane są stany kliniczne mogące inicjować EW (tab. 3). Należy pamiętać, że istnieje możliwość samoistnego nasilenia niewydolności wątroby bez uchwytnej przyczyny.

Minimalna encefalopatia wątrobowa

U chorych w początkowym okresie marskości wątroby (stadium A wg Child-Pugh) występują niewielkie objawy EW, określane jako minimalna encefalopatia wątrobowa (MEW). Cechuje się ona brakiem objawów neuropsychiatrycznych wykrywalnych w typowym badaniu podmiotowym i przedmiotowym. Występującą dysfunkcję OUN można stwierdzić jedynie przy użyciu czułych testów neuropsychologicznych (testy psychometryczne) oraz badania neurofizjologicznego [elektroencefalografia (EEG)]. Oszacowanie częstości występowania MEW jest trudne. Zakłada się, że u chorych z przewlekłymi chorobami wątroby subkliniczne objawy MEW występują u 30–84%, a różnice są spowodowane różnymi kryteriami rozpoznawania [14]. Jakość życia chorych z MEW jest gorsza, ich funkcjonowanie w domu, w pracy jest upośledzone, ograniczona jest także zdolność do kierowania pojazdami mechanicznymi. Ze względów medycznych chorym w tym stadium wydolności wątroby nie ogranicza się aktywności zawodowej. Zakładając, że wysoki odsetek chorych z marskością wątroby ma MEW, powinno się wykonać badania oceniające jej wpływ na funkcjonowanie tych osób. Należy zaznaczyć, że testy neuropsychologiczne charakteryzują się małą swoistością, na wynik mogą wpływać również czynniki niezależne od choroby wątroby. Wyniki testów psychometrycznych zależą między innymi od wykształcenia, wieku, narodowości oraz współistnienia innych chorób (nadciśnienie tętnicze, stany poudarowe OUN, zaburzenia hormonalne, zaburzenia psychiczne etc.). Wyniki badań

Tabela 6

Rodzaje encefalopatii wątrobowej

Typ	Etiologia	Przebieg, rokowanie	Postępowanie	Przeszczepienie wątroby (OLT)
A	Ostra niewydolność wątroby	Szybko prowadzi do śpiączki i zgonu Zależy od stopnia uszkodzenia wątroby Zaburzenia zachowania, drgawki, śpiączka, odmóżdżenie	Leczenie MARS	W trybie pilnym
B	Ominięcie wątroby przez krew wrotną Zakrzepica żyły wrotnej Choroba Budda-Chariego Operacja typu „shunt” odbarczająca nadciśnienie wrotne	Przebieg przewlekły, niepomyślny Często nawracająca encefalopatia wątrobowa	Leczenie zachowawcze	Przy braku przeciwwskazań planowa kwalifikacja do OLT
C	Przewlekłe uszkodzenie wątroby (marskość)	Odwracalne Nieodwracalne Charakter zmienny Zwykle postępujące	Leczenie zachowawcze Przy nasileniu leczenie MARS	Kwalifikacja do OLT chorych w stadium B lub C wg Childa-Pugh

MARS (*Molecular Adsorbent Recirculating System*) — system plazmaferezy albuminowej; OLT — *orthotopic liver transplantation*

psychometrycznych muszą być porównane z wynikami uzyskanymi w odpowiedniej grupie odniesienia (kontrolnej). Jednakże w polskiej populacji nie ma wartości referencyjnych dla żadnego z testów używanych do diagnostyki MEW. Powtarzanie testów w celu oceny postępu choroby lub wyników leczenia stwarza ryzyko błędu wynikającego z nauczania się (treningu) określonego testu.

U pacjentów z objawową EW rozwijają się różne stadia choroby. Ze względu na nasilenie EW wyróżnia się 5 stadiów zaburzeń świadomości według Conna (tab. 7). Stopień EW jest wypadkową wielu czynników: siły bodźca indukującego, stopnia wydolności wątroby, wieku chorego czy uprzednio stosowanego leczenia. U niektórych osób z EW stwierdza się *fetor hepaticus* — słodkawy zapach spowodowany wydalaniem merkaptanów w wydychanym powietrzu. Czasami można zaob-

Tabela 7

Stopnie encefalopatii wątrobowej (wg Conna) oraz proponowane postępowanie terapeutyczne

Objawy	Zaburzenia neurologiczne	Postępowanie
0 Prawidłowy stan chorego — minimalna encefalopatia?	Bez zmian	Hepa-Merz: granulat doustnie? Xifaxan? Laktuloza?
1 Splątanie Zaburzenia koncentracji, lęk, apatia, pobudzenie, euforia Zaburzenie rytmu dobowego	Ataksja Zaburzenia pisania Drżenia mięśniowe	Hepa-Merz: — granulat doustnie i/lub — koncentrat dożylnie Xifaxan Laktuloza
2 Zaburzenia orientacji i funkcji poznawczych Zaburzenia osobowości i zachowania Zaburzenia mowy	Oslabienie odruchów ścięgnistych Dyzartria	Hepa-Merz: koncentrat dożylnie Xifaxan Laktuloza Kwalifikacja do OLT
3 Reakcja tylko na silne bodźce bólowe Znaczące zaburzenia świadomości, urojenia, pobudzenie	Wygórowane odruchy ścięgniste Odruchy patologiczne Objawy pozapiramidowe Oczopląs	Hepa-Merz: koncentrat dożylnie Laktuloza — enema? Kontakt z ośrodkiem transplantacyjnym (gdy chory zakwalifikowany do OLT — pilne przeszczepienie wątroby)
4 Brak reakcji na bodźce zewnętrzne Stan śpiączki	Sztynność odmóżdżeniowa Źrenice szerokie, brak reakcji na światło	Hepa-Merz: koncentrat dożylnie Laktuloza — enema?

OLT — orthotopic liver transplantation

serwować hiperwentylację oraz hipotermię z bradykardią, wygórowane odruchy neurologiczne, spastyczną paraparezę, osłabienie siły kończyn, trudności w chodzeniu. W zależności od stopnia wydolności metabolicznej wątroby pod wpływem leczenia objawy EW mogą być odwracalne.

ZABURZENIA NEUROLOGICZNE

Chorzy z EW mają zaburzenia pamięci, poznawcze, koncentracji, wydłużony czas reakcji na bodźce. Stopień zaburzeń neuropoznawczych jest uzależniony od zaawansowania MW [2]. Zaburzenia neurologiczne (np. objaw Babińskiego) są zwykle symetryczne. Asterix (*liver flap*), określane również

jako tremor, są to drżenia grubo- lub drobno-faliste rąk obserwowane u chorych z EW już w stopniu 1. według Conna. Obrzęk mózgu występuje w każdym stopniu EW, jednak staje się dominujący w ostrej EW oraz w śpiączce wątrobowej.

DIAGNOSTYKA

W codziennej diagnostyce laboratoryjnej EW najczęściej stosuje się oznaczenia stężenia amoniaku we krwi obwodowej. Stężenie neurotoksycznego amoniaku koreluje dodatkowo ze stopniem nasilenia objawów encefalopatii. Jest ono również dobrym markerem do monitorowania skuteczności terapii. Nie ma „złotego standardu” diagnostyki MEW, zwykle używane są testy neurofizjologiczne i neuropsychometryczne. Do rozpoznania jawnej EW u pacjentów w stadium 1.–2. według Conna mogą być stosowane testy typu: łączenia punktów, labiryntu, gwiazdy.

Pomocne mogą być również badania obrazowe (MRI, *magnetic resonance imaging*) spektroskopowe mózgu, oceniające metabolizm komórek nerwowych [15]. W badaniach obrazowych (CT, MRI) dopiero w zaawansowanej EW (stadium wg Conna ≥ 2) stwierdza się obrzęk mózgu. W płynie mózgowo-rdzeniowym nie wykrywa się istotnych zmian. W diagnostyce encefalopatii przydatne jest badanie EEG, które we wstępnych etapach EW wykazuje zwolnienie czynności podstawowej mózgu, a w zaawansowanej EW ogniskowe lub uogólnione fale wolne i fale trójfazowe oraz wyładowania napadowe iglic lub fal wolnych. Ponadto w zapisach EEG stwierdza się wysoki woltaż fal oraz zredukowany rytm alfa ze wzrostem aktywności delta. Badanie za pomocą urządzenia Hepatonorm, oceniającego czas reakcji na bodźce wzrokowe, może być przydatne w diagnozowaniu stopnia nasilenia EW.

LECZENIE

Leczenie EW powinno uwzględniać równocześnie wiele elementów klinicznych i biochemicznych [16]. Na pierwszym planie po-

stępowania jest usunięcie (o ile to możliwe) przyczyny zaostrzenia niewydolności wątroby (tab. 3). Niestety, czasami nie jesteśmy w stanie zidentyfikować czynnika sprawczego. W leczeniu EW należy uwzględnić:

- stabilizację stanu chorego,
- identyfikację i eliminację czynników, które wywołały/nasiliły epizod EW,
- obniżenie stężenia amoniaku.

Encefalopatia wątrobowa, która towarzyszy ostrej niewydolności wątroby, wymaga intensywnej terapii na oddziałach specjalistycznych. Rokowanie u takich chorych jest z reguły niepomyślne i uzależnione od wielu czynników, w tym od stopnia odwracalności uszkodzenia wątroby [17].

Leczenie EW ma na celu między innymi uzyskanie prawidłowego stężenia amoniaku we krwi. W tym celu należy zastosować leczenie zmniejszające jego wytwarzanie i równoległe zwiększające metabolizm amoniaku w organizmie (tabl. 8). U chorych z EW powyżej 2. stopnia według Conna należy wdrożyć leczenie zmniejszające obrzęk mózgu oraz zabiegać o utrzymanie prawidłowej funkcji nerek, by uniknąć zespołu wątrobowo-nerkowego. W postępowaniu klinicznym należy zadbać między innymi o poprawę funkcji wątroby. Skuteczność powszechnie stosowanych leków hepatoprotekcyjnych pozostaje jednak dyskusyjna. Przy eliminacji patogenów jelitowych należy rozważyć kierunki postępowania ujęte w tabeli 9.

■ Zmniejszenie produkcji amoniaku

Laktuloza

Niewchłanialny dwucukier, drażniąc śluzówkę jelita, przyspiesza pasaż treści i zmniejsza ilość wchłoniętych toksyn z jelita. Metabolizowany do kwasu octowego i mlekowego zakwasza środowisko jelita, hamując proces dysocjacji amoniaku, pobudza wzrost flory fizjologicznej (działa jak prebiotyk) oraz hamuje namnażanie flory patologicznej (gnilnej). Zakwaszanie treści jelitowej ułatwia przekształcanie NH_3 do NH_4^+ , hamuje kolonizację bakterii

Tabela 8

Strategia postępowania w leczeniu encefalopatii wątrobowej

Cel	Leki
Zmniejszenie wytwarzania amoniaku w jelitach	1. Niewchłaniaalne antybiotyki (Xifaxan) 2. Niewchłaniaalne dwucukry (laktuloza, laktitol) 3. Probiotyki?
Zmniejszenie pozajelitowego wytwarzania amoniaku	1. Antybiotyki (chinolony) 2. Aminokwasy alifatyczne (Aminosteril Hepa, Glutarsin) 3. Ketoanalogi 4. Asparaginian ornityny (Hepa-Merz)
Pobudzenie metabolizmu amoniaku	1. Asparaginian ornityny (Hepa-Merz) 2. Arginina
Eliminacja amoniaku	1. Hemoperfuzja 2. MARS

MARS (*Molecular Adsorbent Recirculating System*) — system plazmaferezy albuminowej

Tabela 9

Metody eliminacji patogenów jelitowych w marskości wątroby

Mechaniczne metody eliminacji (enema)
Zmiana pH w świetle jelita (laktuloza, prebiotyki)
Antybiotykoterapia
Przywrócenie równowagi flory jelitowej
Zwalczanie enteropatii

patogennych, ułatwiając wzrost flory fizjologicznej (m. in. zwiększa populację *Lactobacillus*) [18]. Należy zaznaczyć, że przedawkowanie laktulozy może prowadzić do zapalenia jelita grubego, nasilonej biegunki, zaburzeń elektrolitowych oraz hipowolemii, a to może nasilać objawy encefalopatii [19]. W śpiączce wątrobowej (4. stadium EW wg Conna) można podawać laktulozę w postaci wlewów dożylnych, rozcieńczając 300 ml laktulozy w 700 ml wody. Zabieg można powtarzać co 4 godziny.

Antybiotyki

Wytwarzanie amoniaku w jelicie można zahamować, stosując antybiotyki niszczące florę patogenną [20]. Najczęściej są to beztlenowe bakterie G (-). Skutecznym antybiotykiem jest rifaksymina, która dzięki swoim właściwościom jest równocześnie lekiem o dobrym profilu bezpieczeństwa. Jest to syntetyczna

pochodna rifampicyny. Dzięki niskiej wchłaniania (< 1%) z przewodu pokarmowego jest bezpiecznym preparatem bakteriobójczym do stosowania w MW [21]. Rifaksymina cechuje się dużą skutecznością wobec jelitowych bakterii *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Clostridium difficile*, *Peptostreptococcus*, *Bacteroides*. Nie wpływa na selekcję opornych szczepów oraz nie rozwija oporności przy przewlekłym stosowaniu [22]. Wszystkie te cechy sprawiają, że może być z powodzeniem stosowana długotrwale w leczeniu oraz profilaktyce EW. Enteropatia towarzysząca niewydolności wątroby stwarza ryzyko zwiększonej absorpcji leku z jelit. Nie zanotowano takiego zjawiska w odniesieniu do rifaksyminy. Niezależnie od stopnia uszkodzenia błony śluzowej jelit, wchłanianie rifaksyminy do krążenia ogólnego się nie zwiększa. Rifaksymina jest kluczowym czynnikiem zmniejszającym zapalenie w ścianie jelita, przez co znacząco redukuje translokację bakterii z jelita do krwi i jamy brzusznej. Lek ten poprawia wyniki testów psychometrycznych i jednocześnie ocenę jakości życia (HRQOL) u chorych z MEW [23]. W porównaniu z laktulozą czy neomycyną rifaksymina cechuje się lepszą skutecznością, bezpieczeństwem oraz tolerancją. Działaniem niepożądanym stosowania rifaksyminy są niewielkie dolegliwości jelitowe. Natomiast podczas stosowania laktulozy mogą wystąpić wzdęcia, dyskomfort w jamie brzusznej, biegunki. Złe samopoczucie chorych w trakcie terapii laktulozą może wpływać ponadto na zaburzenie wyników testów neuropsychologicznych [24]. U pacjentów z niewydolnością wątroby nie ma wskazań do redukcji dawki leku. Nieznana jest farmakokinetyka leku u osób powyżej 65. roku życia, jednakże w praktyce klinicznej nie obserwuje się istotnych działań niepożądanych w tej grupie pacjentów [25]. Ograniczeniem stosowania rifaksyminy są ciężkie wrzodziejące uszkodzenia jelit oraz niedrożność jelit. Wyniki najnowszych badań dowodzą, że długotrwałe codzienne podawanie rifaksyminy przez

okres nawet do 24 miesięcy powoduje remisję EW [26]. W krajach Unii Europejskiej, w tym w Polsce, dostępna jest zarejestrowana doustna postać rifaksyminy w dawce 550 mg do przewlekłej terapii EW. U chorych z długotrwałą EW zaleca się stosowanie rifaksyminy 1100 mg/dobę w 2 dawkach przez 6 miesięcy lub dłużej. Przewlekłe leczenie rifaksymina skracza czas trwania objawowej EW, zmniejsza liczbę hospitalizacji, wyraźnie poprawia refleks u kierowców z EW.

W leczeniu EW od dawna jest stosowana neomycyna, jednak działa ona ototoksycznie i neurotoksycznie, zwłaszcza przy dłuższym stosowaniu lub konieczności powtarzania terapii. Stosowana długotrwale może doprowadzić do atrofii kosmków jelitowych, co powoduje zmniejszenie produkcji enzymów trawiennych przez enterocyty oraz upośledzenie wydzielania hormonów tkankowych produkowanych w przewodzie pokarmowym [27]. Na skutek tych uszkodzeń dochodzi do zaburzenia motoryki jelit, nieprawidłowego trawienia oraz wchłaniania substancji zawartych w pokarmie i do powstania niedoborów, które dodatkowo pogarszają stan chorego z encefalopatią. Wchłanianie neomycyny z jelit sięga 3%, a w enteropatii jelitowej może się zwiększyć. W leczeniu EW maksymalna dawka dobową neomycyny wynosi 4,0 g.

W terapii EW wykorzystuje się również inne antybiotyki: wankomycynę, chinolony czy metronidazol, jednak ich zastosowanie jest ograniczone ze względu na działania niepożądane oraz antybiotykooporność. Metronidazol, powszechnie stosowany w zakażeniach beztlenowych, wykazuje dużo działań niepożądanych, jest źle tolerowany, nie może być stosowany przewlekłe, a przede wszystkim ma niewielki wpływ na jelitowe bakterie tlenowe [28].

Probiotyki

Rekonstrukcja fizjologicznej flory jelitowej jest skutecznym sposobem na co najmniej częściową eliminację patogenów jelitowych. Bakterie probiotyczne (takie jak m.in. *Lactoba-*

cillus, *Bifidobacterium*) wykazują pozytywny wpływ na środowisko mikrobiologiczne oraz błonę śluzową jelita [29]. Stosowanie probiotyków działa immunostymulująco na limfocyty T, zwiększa istotnie aktywność fagocytarną makrofagów jelitowych, co skutkuje między innymi zwiększeniem odporności organizmu. Należy zaznaczyć, że regularna suplementacja probiotyków u chorych z marskością wątroby zmniejsza ryzyko EW, jednak brak standaryzacji stosowania w tym wskazaniu utrudnia ich powszechne użycie [30].

■ **Zwiększenie metabolizmu amoniaku**

W celu poprawy jakości życia oraz ułatwienia codziennego funkcjonowania, jak też zapobiegania kolejnym epizodom EW należałoby zastosować terapie, które uwzględniają między innymi redukcję stężenia amoniaku we krwi chorych z MW. Jedynym lekiem powodującym pobudzenie metabolizmu amoniaku jest L-ornityny L-asparaginian (LOLA), preparat popularny wśród hepatologów — Hepa-Merz.

L-ornityny L-asparaginian (LOLA), Hepa-Merz

Główny mechanizm działania tego leku polega na pobudzaniu syntezy mocznika (w hepatocytach okołowrotnych) oraz pobudzaniu syntezy glutaminy (w hepatocytach okołozyl-nych, a także w mięśniach i mózgu). Dodatkowo LOLA zwiększa regenerację wątroby, ponieważ L-ornityna jest prekursorem syntezy poliamin, a nadmiar LOLA przekształca się w putrescynę/prolinę, które uczestniczą w regeneracji wątroby. W stadium 0–2. EW według Conna zaleca się stosowanie doustnej postaci (granulat) Hepa-Merz w ilościach 3–18 g/dobę (1–6 saszetek), w zależności od nasilenia objawów choroby. Większe dawki leku wpływają na szybką poprawę stanu klinicznego, skracając czas dysfunkcji chorego, i skutecznie obniżają stężenie amoniaku we krwi [31]. Lek ten może być stosowany długotrwale, nie obserwuje się działań niepożądanych [32]. W sposób wyraźny poprawia jakość życia pacjentów z EW [33]. Chorym zaleca się

stosowanie takiej ilości leku, która poprawi w odczuwalny sposób ich kondycję psychofizyczną. W zaawansowanych stadiach EW (≥ 2 . stopnia wg Conna) należy rozważyć doustne podawanie koncentratu Hepa-Merz w warunkach szpitalnych, w dawkach 20–40 g/dobę. Zaleca się stosowanie leku w 2 dawkach z prędkością do 5 g/godzinę.

Tolerancja leku jest dobra, obserwuje się szybki spadek stężenia amoniaku w ciągu pierwszych 3 dni terapii. U chorych w zaawansowaną MW, przy małej rezerwie czynnościowej hepatocytów, należy rozważyć wydłużenie terapii do czasu cofnięcia się lub zmniejszenia nasilenia EW [34]. U niektórych chorych w czasie infuzji Hepa-Merz obserwuje się nudności, wymioty, co nie jest wskazaniem do przerwania leczenia. Zwykle redukcja dawki leku, zmniejszenie prędkości przepływu lub rozcieńczenie leku w większej ilości płynu poprawiają tolerancję i umożliwiają kontynuowanie leczenia [35]. Długotrwałe doustne przyjmowanie Hepa-Merz również znacząco zmniejsza liczbę hospitalizacji oraz skraca czas ich trwania [36]. Lek stosowany u kierowców poprawia ich zachowanie się w sytuacjach wymagających szybkich decyzji — zwiększa bezpieczeństwo na drodze. Przeciwwskazaniami do stosowania Hepa-Merz są niewydolność nerek ze stężeniem kreatyniny powyżej 3 mg/dl oraz ciąża.

W leczeniu należy stosować wszystkie możliwe skuteczne metody zwalczania przyczyn oraz objawów EW [37]. Uzasadnione jest kojarzenie kilku leków o różnych punktach uchwytu, by uzyskać szybki efekt terapeutyczny, przejawiający się między innymi obniżeniem stężenia amoniaku (tab. 8) [38].

System MARS (Molecular Adsorbent Recirculating System)

U chorych z ostrą lub ciężką przewlekłą EW oczekujących na przeszczepienie wątroby skutecznym postępowaniem zmniejszającym stężenie amoniaku jest dializa albuminowa wykorzystywana przez system MARS. Zabie-

gi takie są dostępne na oddziałach intensywnego nadzoru hepatologicznego w ośrodkach transplantacji wątroby. System MARS umożliwia ponadto usuwanie z organizmu toksyn związanych z białkami i rozpuszczalnych w wodzie oraz zapobiega wystąpieniu zespołu wątrobowo-nerkowego. Ważnym atutem zabiegów MARS jest możliwość utrzymania pacjenta przy życiu do czasu przeszczepienia wątroby.

ZALECENIA DIETETYCZNE

Chorym z objawową EW należy zalecać ograniczenie spożycia białka do 40 g/dobę (do 0,5 g/kg m.c./d.). Redukcja powinna dotyczyć ilości spożywania białka zwierzęcego, ze względu na obecność w nim dużej ilości aminokwasów aromatycznych [39]. Wskazane są białka roślinne.

ROKOWANIE

Podsumowując, należy zaznaczyć, że leczenie przewlekłej EW jest trudne ze względu na zwykle zaawansowaną u tych osób marskość wątroby. Jedną z możliwych opcji terapeutycznych jest regularne i długotrwałe stosowanie leków, które zmniejszają ryzyko wystąpienia hiperamoniemii, a tym samym neuropsychiatrycznych zaburzeń. Wczesne stadia EW przy odpowiednio prowadzonej terapii są odwracalne. Brak skutecznego postępowania może prowadzić do narastania EW i przejścia

w stadia 3.–4. według Conna, które są trudno odwracalne z powodu poważnych zaburzeń metabolicznych oraz obrzęku OUN.

Ponadto problem chorych z EW należy traktować jako problem społeczny, ze względu na aktywność zawodową tych osób. Wykonując różne zawody, na przykład związane z prowadzeniem pojazdów, obsługiwaniem maszyn, kierowaniem ruchem, osoby z EW mogą stwarzać bardzo poważne zagrożenie ze względu na zmniejszoną szybkość reagowania [40]. Systemowe rozwiązania tego problemu są wskazane i mogą procentować większym bezpieczeństwem (np. na drogach), a także zmniejszać koszty społeczne leczenia tych chorych.

POSTĘPOWANIE Z CHORYM Z ENCEFALOPATIA WĄTROBOWĄ — PODSUMOWANIE

1. Wejściowe oznaczanie oraz monitorowanie stężenia amoniaku u chorych z uszkodzeniem wątroby i zaburzeniami świadomości.
2. Hamowanie produkcji amoniaku oraz pobudzanie jego metabolizmu.
3. Wyeliminowanie czynników nasilających niewydolność wątroby: zaburzeń metabolicznych, krwawień z przewodu pokarmowego, infekcji, zaparć etc.
4. Odstawienie leków wpływających depresyjnie na funkcję OUN (np. benzodiazepiny).
5. Substytucja białek, czynników krzepnięcia, elektrolitów.
6. Współpraca z hepatologiem.

PIŚMIENNICTWO

1. Rahimi R.S., Rockey D.C. End-stage liver disease complications. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2013; 29: 257–263.
2. Mas A. Hepatic encephalopathy: from pathophysiology to treatment. *Digestion* 2006; 73 (supl. 1): 86–93.
3. Felipe V. Hepatic encephalopathy: effects of liver failure on brain function. *Nat. Rev. Neurosci.* 2013; 14: 851–858.
4. Felipe V., Urios A., Montesinos E. i wsp. Contribution of hyperammonemia and inflammatory factors to cognitive impairment in minimal hepatic encephalopathy. *Metab. Brain Dis.* 2012; 27: 51–58.
5. Srivastava A., Yadav S.K., Yachha S.K. i wsp. Pro-inflammatory cytokines are raised in extrahepatic portal venous obstruction, with minimal hepatic encephalopathy. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2011; 26: 979–986.
6. Seo Y.S., Shah V.H. The role of gut-liver axis in the pathogenesis of liver cirrhosis and portal hypertension. *Clin. Mol. Hepatol.* 2012; 18: 337–346.
7. Bajaj J. The role of microbiota in hepatic encephalopathy. *Gut Microbes* 2014; 1: 5.
8. Pinzone M.R., Celesia B.M., Di Rosa M. i wsp. Microbial translocation in chronic liver diseases. *Int. J. Microbiol.* 2012; 2012: 694629.
9. Skowrońska M., Albrecht J. Alterations of blood brain barrier function in hyperammonemia: an overview. *Neurotoxicity Res.* 2012; 21: 236–244.

10. Hasper D., Jörres A. New insights into the management of hepato-renal syndrome. *Liver Int.* 2011; 31 (supl. 3): 27–30.
11. Coltart I., Tranah T.H., Shawcross D.L. Inflammation and hepatic encephalopathy. *Arch. Biochem. Biophys.* 2013; 536: 189–196.
12. Palomero-Gallagher N., Zilles K. Neurotransmitter receptor alterations in hepatic encephalopathy: a review. *Arch. Biochem. Biophys.* 2013; 536: 109–121.
13. Sergeeva O.A. GABAergic transmission in hepatic encephalopathy. *Arch. Biochem. Biophys.* 2013; 536: 122–130.
14. Torlot F.J., McPhail M.J., Taylor-Robinson S.D. Meta-analysis: the diagnostic accuracy of critical flicker frequency in minimal hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2013; 37: 527–536.
15. Tarasów E., Panasiuk A., Siergiejczyk L. i wsp. MR and 1H MR spectroscopy of the brain in patients with liver cirrhosis and early stages of hepatic encephalopathy. *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 2149–2153.
16. Bajaj J.S. Review article: the modern management of hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2010; 31: 537–547.
17. Leise M.D., Poterucha J.J., Kamath P.S., Kim W.R. Management of hepatic encephalopathy in the hospital. *Mayo Clin. Proc.* 2014; 89: 241–253.
18. Frederick T., McFadden R.S., Galati J. i wsp. The effect of concomitant lactulose on gastrointestinal adverse events in cirrhotic patients treated with rifaximin. *Gastroenterol.* 2011; 140 (supl. 1): S460–S461.
19. Klinken E., MacQuillan G. Lactulose a day keeps encephalopathy at bay. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2011; 26: 939–940.
20. Patidar K.R., Bajaj J.S. Antibiotics for the treatment of hepatic encephalopathy. *Metab. Brain Dis.* 2013; 28: 307–312.
21. Alajbegovic S., Sanders J.W., Atherly D.E. i wsp. Effectiveness of rifaximin and fluoroquinolones in preventing travelers' diarrhea (TD): a systematic review and meta-analysis. *Syst. Rev.* 2012; 1: 39.
22. Bass N.M., Mullen K.D., Sanyal A. i wsp. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 1071–1081.
23. Sidhu S.S., Goyal O., Mishra B. i wsp. 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.
24. Jiang Q., Jiang X.H., Zheng M.H. i wsp. Rifaximin versus nonabsorbable disaccharides in the management of hepatic encephalopathy: a meta-analysis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2008; 20: 1064–1070.
25. Neff G.W., Jones M., Jonas M. i wsp. Lack of clostridium difficile infection in patients treated with rifaximin for hepatic encephalopathy: A retrospective analysis. *J. Clin. Gastroenterol.* 2013; 47: 188–192.
26. Mullen K.D., Sanyal A.J., Bass N.M. i wsp. Rifaximin is safe and well tolerated for long-term maintenance of remission from overt hepatic encephalopathy. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2013, doi: 10.1016/j.cgh.2013.12.021.
27. Khoury K.A., Floch M.H., Herskovic T. Effects of neomycin and penicillin administration on mucosal proliferation of the mouse small intestine. With morphological and functional correlations. *J. Exp. Med.* 1969; 129: 1063–1078.
28. Patidar K.R., Bajaj J.S. Antibiotics for the treatment of hepatic encephalopathy. *Metab. Brain Dis.* 2013; 28: 307–312.
29. Guerrero Hernández I., Torre Delgadillo A., Vargas Vorackova F. i wsp. Intestinal flora, probiotics, and cirrhosis. *Ann. Hepatol.* 2008; 7: 120–124.
30. McGee R.G., Bakens A., Wiley K. i wsp. Probiotics for patients with hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011; 11: CD008716.
31. Mittal V.V., Sharma B.C., Sharma P. i wsp. 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.
32. Delcker A.M., Jalan R., Comes G. L-ornithine-l-aspartate vs. placebo in the treatment of hepatic encephalopathy: a meta-analysis of randomised placebo-controlled trials using individual data. *Hepatology* 2000; 32: 310A.
33. Ong J.P., Oehler G., Kruger-Jansen C. i wsp. 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 Investig.* 2011; 31: 213–220.
34. Bajaj J.S., Wade J.B., Gibson D.P. i wsp. The multi-dimensional burden of cirrhosis and hepatic encephalopathy on patients and caregivers. *Am. J. Gastroenterol.* 2011; 106: 1646–1653.
35. Kircheis G., Nilius R., Held C. i wsp. Therapeutic efficacy of L-ornithine-L-aspartate infusions in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy: results of a placebo-controlled, double-blind study. *Hepatology* 1997; 25: 1351–1360.
36. Abdo-Francis J.M., Pérez-Hernández J.L., Hinojosa-Ruiz A. i wsp. Reduction of hospital stay with the use of L-ornithine L-aspartate (LOLA) in patients with hepatic encephalopathy. *Rev. Gastroenterol. Mex.* 2010; 75: 135–141.
37. McPhail M.J., Leech R., Grover V.P. i wsp. Modulation of neural activation following treatment of hepatic encephalopathy. *Neurology* 2013; 80: 1041–1047.
38. Mohammad R.A., Regal R.E., Alaniz C. Combination therapy for the treatment and prevention of hepatic encephalopathy. *Ann. Pharmacother.* 2012; 46: 1559–1563.
39. Amodio P., Bemeur C., Butterworth R. i wsp. The nutritional management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism Consensus. *Hepatology* 2013; 58: 325–336.
40. Kircheis G., Knoche A., Hilger N. i wsp. Hepatic encephalopathy and fitness to drive. *Gastroenterology* 2009; 137: 1706–1715.