

# Encefalopatia wątrobowa w przebiegu alkoholowej choroby wątroby — możliwości leczenia na oddziale intensywnej terapii

## Hepatic encephalopathy in the course of alcoholic liver disease — treatment options in the intensive care unit

Mariusz Piechota

Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii,  
 Wojewódzki Specjalistyczny Szpital im. dr. Wł. Biegańskiego w Łodzi

### Abstract

Hepatic encephalopathy occurs as a complication of alcoholic liver disease may require methods of dialysis available in intensive care units. There is described the case of a 27-year-old patient with jaundice and hepatic encephalopathy with long history of alcohol dependence and substance abuse. The patient was successfully treated using liver dialysis method (Prometheus® system). Basing on this case it is possible to conclude that use of dialysis liver with Prometheus® may be beneficial in patients with severe course of alcoholic liver disease.

**Key words:** intensive care; alcoholic liver disease, liver insufficiency; liver insufficiency, encephalopathy; liver dialysis

**Słowa kluczowe:** intensywna terapia; alkoholowa choroba wątroby, niewydolność wątroby; niewydolność wątroby, encefalopatia; dializa wątrobowa

Anestezjologia Intensywna Terapia 2014, tom XLVI, nr 1, 35–38

Encefalopatia wątrobowa (HE, *hepatic encephalopathy*) jest ciężkim powikłaniem alkoholowej choroby wątroby (ALD, *alcoholic liver disease*), w którym dochodzi między innymi do pojawienia się zaburzeń poznawczych. W przypadku chorych z HE uszkodzona wątroba nie jest w stanie usunąć substancji neurotoksycznych, które, dostając się do mózgu, zakłócają prawidłową aktywność neuroprzebieżników.

Leczenie chorych z HE w przebiegu ALD opiera się najczęściej na strategii zmniejszającej stężenie amoniaku we krwi, rzadziej wykorzystuje się techniki dializacyjne czy przeprowadza przeszczepienie wątroby. Postępowanie zmniejszające stężenie amoniaku w surowicy polega na podaży leków osmotycznie czynnych (np. laktulozy) lub antybio-

tyków (np. neomycyny) w celu zmniejszenia wytwarzania amoniaku w przewodzie pokarmowym. Innym sposobem jest konwersja amoniaku w nieszkodliwe dla mózgu związku poprzez podaż choremu L-asparaginianu L-ornityny.

Dializy wątrobowe można wykonywać przy użyciu specjalnych systemów dostępnych na nielicznych oddziałach anestezjologii i intensywnej terapii (OAIIT). Wykorzystuje się w tym celu następujące techniki: *fractionated plasma separation and adsorption* (FPSA) przy użyciu systemu Prometheus® [1–3] lub *Molecular Adsorbent Recirculating System* (MARS) [4, 5] albo mniej skomplikowaną dializę albuminową w systemie jednego przejścia dializatu albuminowego (SPAD, *single pass albumin dialysis*) [6–9]. Ta ostatnia technika jest możliwa do przeprowadzenia na każdym OAIIT w Polsce.

Należy cytować angielską wersję artykułu:

Piechota M: Hepatic encephalopathy in the course of alcoholic liver disease — treatment options in the intensive care unit. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2014; 46: 34–36.

Z transplantacji wątroby korzysta nie więcej niż 10% chorych z alkoholową marskością wątroby, mimo że ALD jest w Europie jednym z najczęstszych wskazań do transplantacji wątroby z powodu jej schyłkowej marskości [10].

Na OAiIT w Polsce trafia stosunkowo niewielu chorych z encefalopatią wątrobową w przebiegu ALD. Chorzy ci są zwykle leczeni na oddziałach zachowawczych (chorób wewnętrznych, zakaźnych, chorób wątroby itp.), które nie tylko nie mają możliwości wykonania FPSA czy MARS, ale również mniej wymagającej pod względem sprzętu SPAD.

Dostępne możliwości leczenia tej grupy chorych wydają się nie w pełni wykorzystane, zwłaszcza w przypadkach o ciężkim przebiegu klinicznym, przejawiającym się wystąpieniem encefalopatii wątrobowej w stopniu co najmniej 2. i/lub stężeniem bilirubiny całkowitej powyżej 15 mg dl<sup>-1</sup>. Przekazanie takich chorych na OAiIT w celu wykonania dializ wątrobowych może stanowić ratującą życie alternatywę terapeutyczną.

## OPIS PRZYPADKU

Chory, 27-letni, z wieloletnim wywiadem uzależnienia alkoholowego oraz nadużywania substancji psychoaktywnych został przyjęty na oddział wewnętrzny z powodu silnych dolegliwości bólowych brzucha oraz zażółcenia powłok skórnych. Chory w chwili przyjęcia był pod wpływem alkoholu; oznaczone we krwi stężenie etanolu wynosiło 330 mg dl<sup>-1</sup>. Ponadto, w badaniach dodatkowych stwierdzono inne następujące odchylenia: stężenie bilirubiny całkowitej 12,6 mg dl<sup>-1</sup>; wartość INR 1,62; aktywności AST 323,6 U l<sup>-1</sup>; ALT 59,7 U l<sup>-1</sup>; GGTP 1406,5 U l<sup>-1</sup>, stężenie amoniaku w surowicy 196,8 µg dl<sup>-1</sup>. W obrazie tomografii komputerowej jamy brzusznej opisano między innymi: „wątroba znacznie poszerzona z cechami stłuszczenia, bez zmian ogniskowych, drogi żółciowe wewnątrz- i zewnątrzwątrobowe nieposzerzone, pęcherzyk żółciowy cienkościenny bez uwapnionych złogów”. U chorego rozpoznano toksyczne uszkodzenie wątroby, śpiączkę wątrobową 2. stopnia, zespół zależności alkoholowej, przewlekłe zanikowe zapalenie trzustki, zaniki korowo podkorowe w ośrodkowym układzie nerwowym, padaczkę, wtórną niedokrwistość. W trakcie 15-dniowego pobytu na oddziale internistycznym chory początkowo był pobudzony, następnie stał się podśypiający. W wyniku zastosowanego leczenia (deksametazon, laktuloza, neomycyna, spironolakton, propranolol, diazepam) nie uzyskano poprawy stanu klinicznego chorego pomimo zmniejszenia się aktywności AST, ALT, GGTP oraz stężenia amoniaku. Ze względu na pogarszanie się funkcji wątroby (bilirubina całkowita 32,4 mg dl<sup>-1</sup>; INR 4,62) oraz stanu ogólnego, chorego przekazano na OAiIT Wojewódzkiego Specjalistycznego Szpitala im. dr. Wł. Biegańskiego w Łodzi w celu dalszego leczenia, a w szczególności wykonania dializ wątrobowych.

W dniu przyjęcia na OAiIT chory był przytomny, podśypiający, z kontaktem logicznym możliwym do nawiązania, ale już z okresowo pojawiającymi się zaburzeniami świadomości. Chory był wydolny oddechowo i krążeniowo. Ocenił go według skal: GCS, SOFA, APACHE II i SAPS II na odpowiednio 14, 6, 13 oraz 17 punktów. W trakcie pobytu na OAiIT wykonano 6 zabiegów FPSA (Prometheus® 4008H, Fresenius Medical Care, Germany) w 2., 3., 4., 5., 8. oraz 11. dobie pobytu, po których stwierdzano przejściową poprawę stanu klinicznego i wartości określonych parametrów biochemicznych. Przez pierwsze 4 doby chory okresowo przejawiał halucynacje, pobudzenie, niezborność. Po każdej dializie wątrobowej obserwowano przejściowe nasilenie się drżenia rąk oraz zaburzenia snu, co wiązano z miernie nasilonym zespołem abstynencyjnym.

Po uzyskaniu całkowitej poprawy stanu klinicznego chorego (0 stopień encefalopatii wątrobowej, zmniejszenie stężenia bilirubiny całkowitej poniżej 15 mg dl<sup>-1</sup>, zwiększenie wskaźnika protrombinowego powyżej 50%) chorego przeniesiono do Kliniki Chorób Zakaźnych i Chorób Wątroby (tutejszego szpitala).

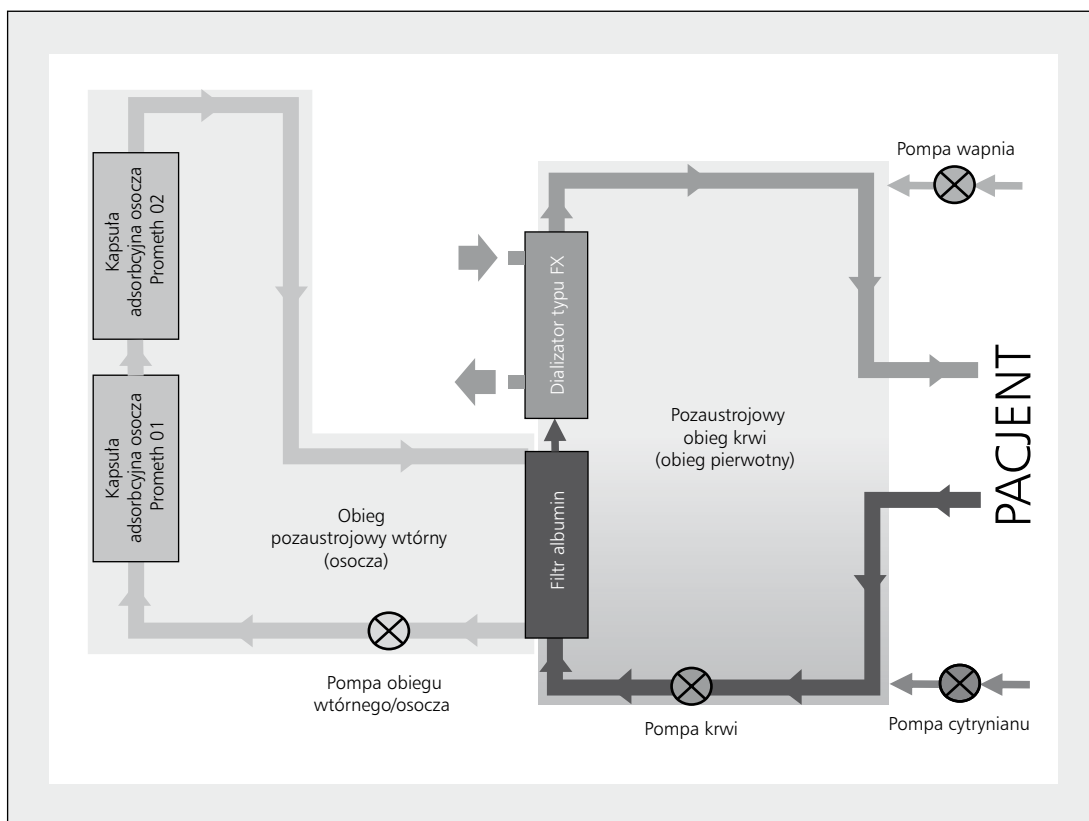
## DYSKUSJA

Stopień zaawansowania ALD jest zwykle pochodną czasu spożywania oraz ilości spożytego alkoholu. Następującymi po sobie stadiami ALD są stłuszczenie, zapalenie oraz marskość wątroby. Dostępne dane wskazują na istnienie liniowej korelacji między ilością spożywanego alkoholu *per capita* a śmiertelnością związaną z ALD.

Stłuszczenie wątroby jest chorobą całkowicie odwracalną w przypadku ograniczenia lub zaprzestania spożywania alkoholu. Może pojawić się już po krótkim, nawet kilkunastodniowym okresie przyjmowania dużej ilości alkoholu.

Alkoholowe zapalenie wątroby może przebiegać jako postać ostra, podostra lub przewlekła. Jest ono spowodowane nie tylko bezpośrednimi efektami toksycznymi alkoholu, ale stanowi również wynik niekorzystnego wpływu toksyn bakterii jelitowych, przenikających w nadmiernych ilościach do układu wrotnego, na wątrobę. Ostre alkoholowe zapalenie wątroby pojawia się najczęściej w okresie intensyfikacji spożycia alkoholu i może okresowo przybierać postać niewydolności wątroby z pełną dekompenzacją metaboliczną. Ciężkie postaci alkoholowego zapalenia wątroby charakteryzują się złym stanem ogólnym z żółtaczką, gorączką, wysoką leukocytozą, tachykardią, bólem brzucha oraz splątaniem [11].

Marskość wątroby występuje u mniej niż 10% osób pijących alkohol w sposób szkodliwy dla zdrowia. Na rozwój tej postaci ALD narażone są osoby spożywające alkohol regularnie, przez co najmniej 3–5 lat. Większość chorych z marskością alkoholową wątroby nie przeżywa 10 lat od momentu jej rozpoznania. U chorych z niewyrównaną mar-



Rycina 1. Schemat FPSA (fractionated plasma separation and adsorption)

skością, którzy zaprzestali picia alkoholu, 5-letnie przeżycie wynosi 60%, natomiast u chorych kontynuujących picie — spada poniżej 30% [12].

Encefalopatia wątrobowa w ALD występuje przede wszystkim w najbardziej zaawansowanym stadium choroby — marskości. Może jednak również pojawić się w stadiach wcześniejszych. W takich przypadkach jest ona zwykle następstwem spożywania znacznych ilości alkoholu w okresie poprzedzającym wystąpienie encefalopatii.

Zastosowanie metod dializacyjnych w przypadku encefalopatii wątrobowej w przebiegu ALD wydaje się interesującą alternatywą. Pozwala na istotne zmniejszenie stężenia wielu substancji toksycznych, w tym neurotoksycznych, we krwi chorego.

Najdroższą, ale najbardziej efektywną metodą dializacyjną jest wykonywana z użyciem systemu Prometheus® Fractionated Plasma Separation and Adsorption [13], który zapewnia większe klirensy dla większości toksyn wątrobowych, zwłaszcza jeśli są one ściśle związane z albuminami osocza. System Prometheus® stanowi uzupełnienie aparatu do hemodializy 4008H. Oprócz hemodializy pozwala on również na pozaustrojowe usuwanie z krwi toksyn w stanach ostrej lub przewlekłej niewydolności wątroby. Po frakcjonowaniu osocza toksyny pierwotnie związane z albuminą

są usuwane dzięki zastosowaniu filtra kapilarnego z błoną przepuszczalną dla albuminy i specjalnych kapsuł adsorbujących. Odpowiedni schemat przedstawiono na rycinie 1.

W przypadku ciężkiego przebiegu klinicznego ALD, jak w opisywanym przypadku, wykonanie u chorego serii dializ wątrobowych daje mu szansę, rozumianą jako czas pozwalający na regenerację miększu wątroby. Taka możliwość w Polsce istnieje między innymi na niektórych OAiIT, posiadających na wyposażeniu system do dializ wątrobowych Prometheus®. Zgodnie z obowiązującymi w Polsce przepisami, każdy OAiIT powinien jednak posiadać co najmniej jedno urządzenie do terapii nerkozastępczej, a to pozwala na wykonanie w tej grupie chorych dializy wątrobowej metodą SPAD.

Przeszczepienie wątroby przeprowadza się u chorych z alkoholową marskością wątroby w końcowej fazie przewlekłej niewydolności wątroby. W odniesieniu do średniego czasu przeżycia chorego i graftu, a także jakości życia, wyniki leczenia transplantacyjnego marskości alkoholowej są równie dobre lub nawet lepsze niż w przypadku przeszczepienia wątroby wykonanego z innych wskazań [14].

W Polsce do przeszczepienia wątroby nie kwalifikuje się chorych z alkoholowym zapaleniem wątroby. Z jednej strony przyczyną tego zjawiska jest niewystarczająca liczba

dawców i, co za tym idzie, dostępnych narządów, z drugiej zaś współistnienie wielonarządowych powikłań choroby alkoholowej, dyskwalifikujących chorych z leczenia transplantacyjnego, jak na przykład kardiomiopatia, rak przełyku, niewydolność trzustki czy charakteropatia alkoholowa. W większości ośrodków wymaga się ponadto co najmniej 6-miesięcznej abstynencji alkoholowej przed transplantacją.

## WNIOSEK

Wykorzystanie systemu do dializ wątrobowych Prometheus® może korzystnie wpływać na przebieg zaostrzeń alkoholowej choroby wątroby.

## Piśmiennictwo:

1. *Evenepoel P, Laleman W, Wilmer A, et al.*: Detoxifying capacity and kinetics of prometheus — a new extracorporeal system for the treatment of liver failure. *Blood Purif* 2005; 23: 349–358.
2. *Grodzicki M, Kotulski M, Leonowicz D, Zieniewicz K, Krawczyk M*: Results of treatment of acute liver failure patients with use of the prometheus FPSA system. *Transplant Proc* 2009; 41: 3079–3081.
3. *Laleman W, Wilmer A, Evenepoel P, Verslype C, Fevery J, Nevens F*: Review article: non-biological liver support in liver failure. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 351–363.
4. *Wittebole X, Hantson P*: Use of the molecular adsorbent recirculating system (MARS) for the management of acute poisoning with or without liver failure. *Clin Toxicol (Phila)* 2011; 49: 782–793.
5. *Banares R, Nevens F, Larsen FS, et al.*; RELIEF study group: Extracorporeal albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system in acute on-chronic liver failure: the RELIEF trial. *Hepatology* 2013; 57: 1153–1162.
6. *Kortgen A, Rauchfuss F, Götz M, Settmacher U, Bauer M, Sponholz C*: Albumin dialysis in liver failure: comparison of molecular adsorbent

recirculating system and single pass albumin dialysis — a retrospective analysis. *Ther Apher Dial* 2009; 13: 419–425.

7. *Benyoub K, Muller M, Bonnet A, et al.*: Amounts of bile acids and bilirubin removed during single-pass albumin dialysis in patients with liver failure. *Ther Apher Dial* 2011; 15: 504–506.
8. *Wiśniewski M, Barwina M, Zajac M, Sein Anand J*: SPAD nowe możliwości? *Przegl Lek* 2011; 68: 483–485.
9. *Boonsrirat U, Tiranathanagul K, Srisawat N, et al.*: Effective bilirubin reduction by single-pass albumin dialysis in liver failure. *Artif Organs* 2009; 33: 648–653.
10. *Hartley M, Czech E*: Alkoholowa choroba wątroby. *Przegląd Gastroenterologiczny* 2007; 2: 92–100.
11. *Marsano LS, Mendez C, Hill D, Barve S, McClain CJ*: Diagnosis and treatment of alcoholic liver disease and its complications. *Alcohol Res Health* 2003; 27: 247–256.
12. *Bell H, Jahnsen J, Kittang E, Raknerud N, Sandvik L*: Long-term prognosis of patients with alcoholic liver cirrhosis: a 15-year follow-up study of 100 Norwegian patients admitted to one unit. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39: 858–863.
13. *Krisper P, Stadlbauer V, Stauber RE*: Clearing of toxic substances: are there differences between the available liver support devices? *Liver Int* 2011; 31 (Suppl 3): 5–8.
14. *Shakil AO, Pinna A, Demetris J, Lee RG, Fung JJ, Rakela J*: Survival and quality of life after liver transplantation for acute alcoholic hepatitis. *Liver Transpl Surg* 1997; 3: 240–244.

## Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Mariusz Piechota  
Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii  
Wojewódzki Specjalistyczny Szpital im. dr. Wł. Biegańskiego  
ul. Kniaziewicza 1/5; 91–347 Łódź  
e-mail: mariuszpiechota@poczta.onet.pl

Otrzymano: 30.08.2013 r.

Zaakceptowano: 8.10.2013 r.