

Jetrena encefalopatija

Šilić, Marijan

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:506015>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-05**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Marijan Šilić

Jetrena encefalopatija

Diplomski rad



Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za gastroenterologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničke bolnice Merkur pod vodstvom doc. dr. sc. Nikole Sobočana i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.

POPIS KRATICA KORIŠTENIH U RADU

| | |
|-------|--|
| AASLD | Američko društvo za proučavanje bolesti jetre (eng. American Association for the Study of Liver Disease) |
| ACLF | akutizacija kroničnog zatajenja jetre (eng. Acute-on-Chronic Liver Failure) |
| ALF | akutno zatajenje jetre (eng. Acute Liver Failure) |
| BCAA | aminokiseline razgranatog lanca (eng. Branched-Chain Amino Acid) |
| CT | kompjuterizirana tomografija (eng. Computed Tomography) |
| EASL | Europsko udruženje za proučavanje jetre (eng. European Association for the Study of the Liver) |
| EEG | elektroencefalografija (eng. Electroencephalography) |
| GCS | Glasgowska skala kome (eng. Glasgow Coma Scale) |
| HBV | hepatitis B virus (eng. Hepatitis B Virus) |
| HCV | hepatitis C virus (eng. Hepatitis C Virus) |
| HE | jetrena encefalopatija (eng. Hepatic Encephalopathy) |
| HM | hepatička mijelopatija (eng. Hepatic Myelopathy) |
| LOLA | L-ornitin L-aspartat (eng. L-Ornithine L-Aspartate) |
| MELD | model za krajnji stadij bolesti jetre (eng. Model for End-Stage Liver Disease) |
| MR | magnetska rezonanca (eng. Magnetic Resonance) |
| PHES | psihometrijski skor jetrene encefalopatije (eng. Psychometric Hepatic Encephalopathy Score) |
| RCT | randomizirana kontrolirana istraživanja (eng. Randomized Controlled Trial) |

| | |
|------|--|
| RNK | ribonukleinska kiselina |
| TIPS | transjugularni intrahepatični portosistemski šant (eng. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt) |
| 3NT | 3-nitro-tirozin (eng. 3-Nitro-Tyrosine) |

Sadržaj

Sažetak

Summary

| | |
|--------------------------|----|
| 1. Uvod | 1 |
| 1.1 Epidemiologija | 2 |
| 1.2 Podjela..... | 3 |
| 2. Patogeneza | 5 |
| 3. Dijagnostika | 7 |
| 3.1 Očigledna HE | 7 |
| 3.1 Skrivena HE..... | 11 |
| 4. Liječenje | 14 |
| 5. Zaključak | 22 |
| 6. Zahvale | 23 |
| 7. Literatura | 24 |
| 8. Životopis | 30 |

Sažetak

Naslov: Jetrena encefalopatija

Autor: Marijan Šilić

Jetrena encefalopatija je komplikacija akutnog ili kroničnog zatajenja jetre, karakterizirana promjenama osobnosti, svijesti, kognitivnih i motoričkih funkcija. Kod 30 do 45% pacijenata s cirozom jetre se razvije očigledna jetrena encefalopatija. Povezana je s povećanim mortalitetom. U podlozi je povećana razina amonijaka u krvi, no točni patofiziološki mehanizmi nisu u potpunosti razjašnjeni. Dijagnoza se postavlja isključivanjem drugih mogućih uzroka poremećaja moždane funkcije. Jetrena encefalopatija se dijeli na skrivenu i očiglednu. Skrivena jetrena encefalopatija se prezentira promjenama moždane funkcije na neuropsihološkim ili neurofiziološkim testovima ili blažim simptomima kojih pacijent često nije svjestan. Očigledna jetrena encefalopatija se obično u početku prezentira pojavom asteriksisa ili dezorijentacije u vremenu i prostoru. Kod pacijenata se mogu javiti promijene osobnosti, stanja svijesti, poremećaji motorike, ritma spavanja, neprikladno ponašanje te akutno konfuzno stanje. Liječenje je usmjereno na otklanjanje precipitirajućih čimbenika i snižavanje razine amonijaka u krvi, a u slučaju neuspjeha te terapije, transplantacija jetre u gotovo svim slučajevima dovodi do izlječenja. Precipitirajući faktori mogu biti infekcije, gastrointestinalna krvarenja, konstipacija, dehidracija, uzimanje sedativa, intoksikacija alkoholom i poremećaji elektrolita. Za snižavanje razine amonijaka u krvi se najčešće koristi laktuloza. Simptomi su gotovo uvijek u potpunosti reverzibilni.

Ključne riječi: amonijak, ciroza jetre, laktuloza, skrivena jetrena encefalopatija, očigledna jetrena encefalopatija

Summary

Title: Hepatic Encephalopathy

Author: Marijan Šilić

Hepatic encephalopathy is a complication of acute or chronic liver failure, characterized by changes in personality, consciousness, cognitive, and motor functions. It develops in 30 to 45% of patients with liver cirrhosis and is associated with increased mortality. The underlying cause is elevated levels of ammonia in the blood, although the exact pathophysiological mechanisms are not fully understood. The diagnosis is made by excluding other possible causes of brain function disorders. Hepatic encephalopathy is divided into covert and overt. Covert hepatic encephalopathy presents with changes in brain function on neuropsychological or neurophysiological tests or with milder symptoms that the patient is often unaware of. Overt hepatic encephalopathy usually initially presents with the appearance of asterixis or disorientation in time and space. Patients may experience personality changes, altered states of consciousness, motor disturbances, sleep rhythm disorders, inappropriate behavior, and acute confusional states. Treatment is aimed at eliminating precipitating factors and lowering ammonia levels in the blood. If this therapy fails, liver transplantation almost always leads to complete recovery. Precipitating factors can include infections, gastrointestinal bleeding, constipation, dehydration, use of sedatives, alcohol intoxication, and electrolyte disturbances. To lower ammonia levels in the blood, lactulose is most commonly used. Symptoms are almost always completely reversible.

Keywords: ammonia, covert hepatic encephalopathy, lactulose, liver cirrhosis, overt hepatic encephalopathy

1. Uvod

Jetrena encefalopatija (HE – Hepatic Encephalopathy) je naziv za komplikaciju teškog akutnog ili kroničnog zatajenja jetre, karakteriziranu promjenama osobnosti, svijesti, kognitivnih i motoričkih funkcija (1).

Još je Hipokrat prepoznao povezanost između neuropsiholoških i fizioloških promjena u bolesti jetre, no tek u 18. stoljeću je opisana mentalna disfunkcija koja se može pojaviti kod pacijenata s cirozom jetre. Značaj napredak u razumijevanju bolesti je postignut 1932. godine, kada su van Coullert i suradnici dokazali da amonijak inducira komu ili stupor u pacijenata s cirozom. Od 1957. godine se koristi naziv jetrena encefalopatija. U posljednjih desetak godina je postignut dogovor oko definicije HE, te su izdane smjernice (2). Posljednje smjernice koje je izdalo Europsko udruženje za proučavanje jetre (EASL – European Association for the Study of the Liver) izašle su 2023. godine (3).

Neki primarni etiološki čimbenici koji dovode do bolesti jetre mogu dovesti i do poremećaja moždanih funkcija neovisnim mehanizmom. Takav poremećaj ne ulazi u definiciju HE. Za HE se smatra da je uglavnom reverzibilna. Simptomi najčešće nestanu nakon uklanjanja precipitirajućih čimbenika, a u slučaju neuspjeha pri liječenju, transplantacija jetre je konačna opcija. Nakon transplantacije simptomi se povuku gotovo uvijek, no opisano je nekoliko slučajeva trajnih neuroloških komplikacija (4).

HE se daleko najčešće javlja kao komplikacija ciroze jetre (5), u čak više od 30% pacijenata (6). Od svih komplikacija ciroze jetre, HE je vjerojatno ona koja najčešće dovodi do hospitalizacije (7). Povezana je i s visokim stopama mortaliteta neovisno o bolesti jetre (4). Kako je incidencija ciroze jetre posljednjih godina u porastu, ispravno je zaključiti da će HE biti sve veći problem (8).

Skrivena HE je češća nego očigledna (6) i veliki je rizični čimbenik za njen razvoj. Povezana je i sa smanjenjem kvalitete života. Pacijenta može ometati u svakodnevnim aktivnostima, a najčešće se ističu problem pri vožnji automobila (3). Stoga skrivena HE može predstavljati problem i za pacijenta i za ljude koji ga okružuju.

1.1 Epidemiologija

HE je složeno stanje koje može biti uzrokovano raznim čimbenicima. Manifestacije HE su različite, te se kreću od minimalnih, subkliničkih znakova, do kome. U raznim radovima, u kojima je proučavana učestalost HE, korištene su različite dijagnostičke metode, što utječe na mogućnost uspoređivanja. Zbog toga je teško precizno kvantificirati incidenciju (8).

Daleko najčešći oblik jetrene encefalopatije je onaj koji nastaje kod pacijenata s cirozom jetre (8). 30 do 45% pacijenata sa cirozom jetre razvije očiglednu HE (6). Istraživanje koje je pratilo 166192 pacijenta sa cirozom u periodu od 5.25 godina je pokazalo stopu incidencije od 11.56 slučajeva na 100 osoba po godini dana (9). Što se minimalne HE tiče, procjene su da prevalencija iznosi i do 85% (6). Više analiza pokazalo je da incidencija HE ovisi o težini i etiologiji osnovne bolesti jetre. Tako je petogodišnja incidencija očigledne HE u pacijenata sa cirozom varirala između 5% i 25%, ovisno o uzroku ciroze (8). Kohortna studija 1317 švedskih pacijenata s cirozom je pokazala da se desetogodišnja kumulativna incidencija HE razlikuje ovisno o uzroku, s minimumom 7% (ciroza uzrokovana primarnim sklerozirajućim kolangitisom), a maksimumom 42% (alkoholna ciroza) (10). Povezanost virusnog hepatitisa i incidencije HE u pacijenata s cirozom je proučavana u 2 istraživanja u Italiji. U kohortnom istraživanju provedenom na 312 pacijenata s kompenziranom cirozom jetre uzrokovanom HBV i HCV ukupna incidencija je bila 1.9%, petogodišnja kumulativna incidencija 0%, a desetogodišnja kumulativna incidencija 5%. Drugo istraživanje je pokazalo veće kumulativne incidencije: petogodišnja 9.1%, desetogodišnja 25.6% i petnaestogodišnja 54.5% (8).

1.2 Podjela

HE se klasificira na više različitih načina. EASL preporučava podjelu na osnovu uzroka, težine simptoma, tijeka i precipitirajućih čimbenika (3).

Klasifikacija ovisno o uzroku je korisna zbog razlika u kliničkoj slici, prognozi i liječenju (11). Na osnovu uzroka se dijeli u tri velike skupine: A, B i C. Tip A HE je naziv

koji označava HE povezanu s akutnim zatajenjem jetre (ALF – eng. Acute Liver Failure). Tip B je naziv koji se koristi za HE povezanu s portosistemskim premoštenjem, a u odsustvu strukturalnog oštećenja jetre. Tip C je daleko najčešći i označava HE prisutnu u pacijenata s cirozom jetre (5). Od nedavno se razgovara o uvođenju tipa D u ovu klasifikaciju. Tip D bi označavao pacijente s HE povezanom sa akutizacijom kroničnog zatajenja jetre (ACLF – eng. Acute-on-Chronic Liver Failure). Međutim, nema konsenzusa da bi takva podjela bila korisna, s obzirom da nema dokaza da bi HE u pacijenata sa ACLF zahtijevala razliku u dijagnostici ili liječenju u odnosu na tip C HE (11).

Podjela na osnovi težine simptoma je bitna zbog razlike u terapiji i prognozi za različite stupnjeve. U prošlosti su se koristile razne klasifikacije (11), a danas EASL preporuča podjelu na skrivenu (abnormalnosti na neuropsihološkim ili neurofiziološkim testovima bez simptoma ili s minimalnim simptomima) i očiglednu HE (3). U slučaju očigledne HE preporuke su odrediti stupanj po West Haven kriterijima (prikazanim u tablici 1) (3). Skrivena HE je pojam koji obuhvaća minimalnu HE i stupanj I HE po West Haven kriterijima (1). Očigledna HE odgovara West Haven stupnjevima II-IV (3).

Tijek bolesti je bitan zbog procjene rizika budućih epizoda HE, kao i zbog različitih preporuka vezanih za sekundarnu profilaksu (11). Na osnovi tijeka bolesti, HE se klasificira na epizodičnu, rekurentnu (više od 1 epizode u periodu od 6 mjeseci) i perzistentnu (pacijent nema perioda bez simptoma) (3). Rizik budućih epizoda je približno 25% za epizodičnu HE a približno 40% za rekurentnu (11).

Potrebno je poznavati precipitirajuće čimbenike jer to povećava šansu ispravne dijagnoze i omogućava spriječavanje ponovnog izlaganja, što bi potencijalno dovelo do nove epizode (11). Prepoznati precipitirajući faktori su konstipacija, gastrointestinalna krvarenja, infekcije, hiponatriemije, dehidracija i predoziranje diureticima (3).

Tablica 1 Podjela koju preporučuje EASL (3)

| | West Haven i minimalna | Klinička slika |
|-----------|---------------------------|---|
| Skrivena | Minimalna | Promjene moždane funkcije na neruopsihološkim i/ili neurofiziološkim testovima |
| | I | Smanjen raspon pažnje, anksioznost, euforija, promijene ritma spavanja, poremećaj sposobnosti zbrajanja ili oduzimanja |
| Očigledna | II | Letargija, apatija, dezorijentiranost u vremenu, jasne promjene osobnosti, neprikladno ponašanje, dispraksija, asteriksis |
| | III | Somnolencija, zbunjenost, potpuna dezorijentiranost, bizarno ponašanje |
| | IV | Koma |

2. Patogeneza

HE je posljedica povećane propusnosti krvno – moždane barijere na razne tvari koje negativno utječu na mozak i stvaraju simptome. Tradicionalno se amonijak smatra glavnim patofiziološkim čimbenikom, a pokazalo se da razvoju HE pridonose i brojne druge tvari. U podlozi su bolesti jetre, glavnog organa za detoksifikaciju, kako amonijaka, tako i mnoštva ostalih tvari (4,12).

Amonijak se najviše proizvodi u crijevima kao produkt probave proteina, deaminacije aminokiselina i aktivnosti bakterijske ureaze. Proizvedeni amonijak krvlju odlazi u jetru, gdje se eliminira u hepatocitima prolazeći kroz ciklus uree. Disfunkcija jetre dovodi do povećane razine amonijaka u krvi. Također, amonijak se stvara i koristi i u drugim biokemijskim reakcijama, poput amidacije ili deamidacije glutamina. Ostali organi koji značajnije sudjeluju u metabolizmu amonijaka su mišići i bubrezi (4). U miocitima skeletnih mišića se odvija sinteza glutamina preko enzima glutamin sintetaze, a pritom se koristi amonijak. U slučaju disfunkcije jetre, mišići tim procesom na sebe mogu djelomično preuzeti metabolizam NH_3 , zbog čega su ponekad opisani kao druga linija obrane. Malnutricija i gubitak mišićne mase će smanjiti mogućnost metabolizma u miocitima, a sam katabolizam proteina dovodi do viška glutamina u krvi. Takav višak glutamina će dovesti do njegove deamidacije u crijevima i bubrezima, što će dodatno povećati razinu amonijaka u krvi (12). Amonijak se proizvodi i u bubrežnim stanicama, nakon čega se dio izluči urinom, a dio otpušta u tjelesnu cirkulaciju. Bubrezi time mogu biti jedan od značajnih uzroka povećane razine amonijaka u krvi kod pacijenata s disfunkcijom jetre (13).

Povećana razina amonijaka djeluje štetno na mozak uzrokujući edem stanica, upalu, oksidativni stres, disfunkciju mitohondrija, promijenu membranskog potencijala i pH. Težina HE ne korelira s koncentracijom amonijaka u krvi. To se možda može objasniti različitom osjetljivošću pacijenata na jednake razine amonijaka. Amonijak je inhibitor Krebsova ciklusa, što u mozgu dovodi do nakupljanja laktata i manjka energije. Zbog činjenice da mozak višak amonijaka može odstraniti samo sintezom glutamina, nakuplja se i glutamin. To dovodi do nakupljanja vode unutarstanično i edema, pretežito astrocita. Na edem utječe i dilucijska hiponatriemija koja je često prisutna kod

pacijenata sa cirozom. Edem astrocita ometa funkciju mozga prekidajući komunikacijsku vezu između astrocita i neurona, mijenjajući metabolizam i neurotransmisiju. Uz edem astrocita, potrebno je i smrt neurona razmotriti kao mogući patofiziološki mehanizam nastanka HE. Postoji određeni broj slučajeva neizlječive HE, kao i slučajeva perzistentnih neurokognitivnih abnormalnosti nakon transplantacije jetre. Osim na mozak, amonijak štetno djeluje i na mišiće, imunološki sustav i jetru (4,14).

Upala i oksidativni stres igraju ulogu u HE potičući disfunkciju krvno-moždane barijere. Translokacija bakterija i infekcije provociraju sistemsku upalu koja, osim što uzrokuje disfunkciju barijere, dovodi i do neuroinflamacije. Sistemni oksidativni stres je često prisutan u pacijenata sa cirozom. Jedan od uzroka može biti povećana razina amonijaka u krvi. Amonijak inducira disfunkciju neutrofila koji zatim otpuštaju reaktivni kisik. I žučne kiseline, čije razine u krvi su često povećane u pacijenata s teškim jetrenim bolestima, mogu utjecati na mozak uzrokujući neuroinflamaciju (4).

I metali sudjeluju u nastanku HE. Mangan, kofaktor pri procesu sinteze glutamina, se u zdravog pojedinca izlučuje preko žuči. Kada to nije moguće, raste koncentracija mangana te se on nakuplja u bazalnim ganglijima (4). Hiperintenzitet vidljiv na MR-u u području globusa pallidusa se povezuje s povećanom razinom mangana u krvi (15). Zašto se nakuplja baš na tim specifičnim mjestima te na koji način djeluje neurotoksično, nije poznato. Smatra se da su te nakupine mangana povezane s psihomotornim poteškoćama u pacijenata s HE. Kod pacijenata sa HE su nađene i smanjene razine cinka (4). Moguće je da cink ima ulogu u patofiziologiji HE, ali korist nadoknade cinka nije dokazana (3).

3. Dijagnostika

3.1 Očigledna HE

HE se očituje širokim spektrom neuroloških, psihijatrijskih i muskuloskeletnih simptoma (16). Kod pacijenta se može javiti promjena osobnosti u vidu apatije, dezinhibicije i iritabilnosti. Mogu se javiti promijene stanja svijesti, od somnolencije sve do kome. Javljaju se i poremećaji motorike, ritma spavanja s pretjeranom dnevnom pospanošću, progresivna dezorijentacija u vremenu i prostoru, neprikladno ponašanje i akutno konfuzno stanje. Najnovije smjernice izdane od strane Američkog društva za proučavanje bolesti jetre (AASLD – eng. American Association for the Study of Liver Disease) u suradnji s europskim društvom (EASL) označavaju pojavu asteriksisa ili dezorijentacije u vremenu i prostoru kao početni znak očigledne HE (17). Klinička prezentacija očite HE varira tijekom vremena što može otežati dijagnozu (6).

Poremećaji motorike koji se javljaju su hipertonus, hiperrefleksija i pozitivan Babinskijev znak. U slučaju kome, duboki tetivni refleksi slabe ili nestaju (17). Pacijenti s blažom kliničkom slikom mogu se prezentirati samo s promijenjenim rukopisom ili problemima s koordinacijom (16). Često je prisutna ekstrapiramidalna disfunkcija u obliku hipomimije, rigidnosti mišića, bradikinezije, hipokinezije, usporenosti govora, diskinezije, smanjenja voljnih pokreta te tremora poput tremora u Parkinsonovoj bolesti. Prisutstvo koreje ili tikova je rijetkost (17).

Asteriksis je, uz psihomotornu usporenost, najčešće prisutan simptom (6). Često je prisutan u ranim i srednjim fazama HE koje prethode stuporu i komi (17). Opisuje se kao lepršajući (eng. flapping) tremor, međutim asteriksis nije pravi tremor već zapravo negativni mioklonus koji se sastoji od gubitka posturalnog tonusa. Rezultat je abnormalne funkcije diencefaličkih motornih centara koji reguliraju tonus agonist-antagonist parova mišića (16). Može se isprovocirati hiperekstenzijom ručnih zglobova sa raširenim prstima ili ritmičnim stiskanjem pacijentovih prstiju. Moguće ga je primjetiti i na ostalim dijelovima tijela poput stopala, nogu i jezika (17). Nije patognomoničan znak HE. Može ga se primjetiti i u drugim kliničkim stanjima, poput uremije (16).

AASLD-smjernice navode poseban oblik prezentacije HE – hepatičku mijelopatiju (HM – eng. Hepatic Myelopathy). HM je potencijalno povezan s dugotrajnim postojanjem portokavalnog premoštenja. Prezentira se s izrazitim motoričkim abnormalnostima, paraplegijom i progresivnim spasticitetom, koje težinom nadilaze mentalnu disfunkciju. Ne reagira na standardnu terapiju, ali može doći do oporavka nakon transplantacije jetre. Perzistentna HE se može prezentirati poglavito piramidalnim/ekstrapiramidalnim simptomima koji se mogu djelomično preklapati sa HM (17).

Dijagnoza HE se može postaviti tek nakon isključivanja drugih mogućih uzroka disfunkcije mozga. Klinička slika nije specifična, kao ni nalazi neurofizioloških ili neuropsiholoških testova (1). Ne postoji laboratorijski test koji je zlatni standard. Dijagnosticiranje HE uključuje temeljitu anamnezu i fizikalni pregled, kako bi detektirali kognitivne i neuropsihijatrijske poteškoće, te traganje za precipitirajućim čimbenicima koji su mogli biti okidač (15). Pozitivan odgovor na terapiju je najbolji način potvrde dijagnoze (1). Nakon postavljanja dijagnoze potrebno je odrediti težinu HE koristeći West Haven kriterije. Kod pacijenata sa stupnjem III-IV potrebno je odrediti i broj bodova na Glasgowskoj skali kome (GCS – eng. Glasgow Coma Scale) (3).

Postoji nekoliko laboratorijskih i radioloških pretraga koje kombinirane mogu pomoći pri postavljanju dijagnoze. To su mjerenje razine amonijaka u krvi, EEG, CT i MR (15). Povećana razina amonijaka u krvi ne doprinosi postavljanju dijagnoze HE i nema prognostičku vrijednost kod pacijenata s cirozom (17). Jedan od razloga tome je što postoji mnogo drugih uzroka povećane razine amonijaka u krvi. Neki od tih uzroka su infekcije mokraćnog trakta, krvarenja unutar gastrointestinalnog sustava, šok, bubrežne bolesti, parenteralna prehrana, alkohol i neki lijekovi (15). U slučaju jako visoke razine potrebno je isključiti poremećaje urea ciklusa (6). Način uzimanja i obrade uzorka krvi može utjecati na razinu amonijaka u uzorku. Korištenje podveza, stiskanje šake pri uzimanju uzorka te ostavljanje uzorka predugo na sobnoj temperaturi mogu povisiti razinu amonijaka u uzorku. Razina amonijaka u krvi ne korelira sa težinom HE (15). Veliko retrospektivno istraživanje iz 2019. je pokazalo da je razina amonijaka neovisan prognostički faktor kod pacijenata sa cirozom, s ili bez HE (18). Drugo je

istraživanje pokazalo da izvan akutnog stanja, razina amonijaka povezana s rizikom i frekvencijom epizoda HE (6). Najnovije AASLD smjernice preporučuju preispitivanje dijagnoze HE kod pacijenta sa simptomima HE u kojeg nađemo normalne vrijednosti amonijaka (17), zbog negativne prediktivne vrijednosti od oko 80% (6). Pri korištenju terapije koja smanjuje razinu amonijaka, ponavljana mjerenja amonijaka u krvi mogu pomoći pri određivanju učinkovitosti terapije (17).

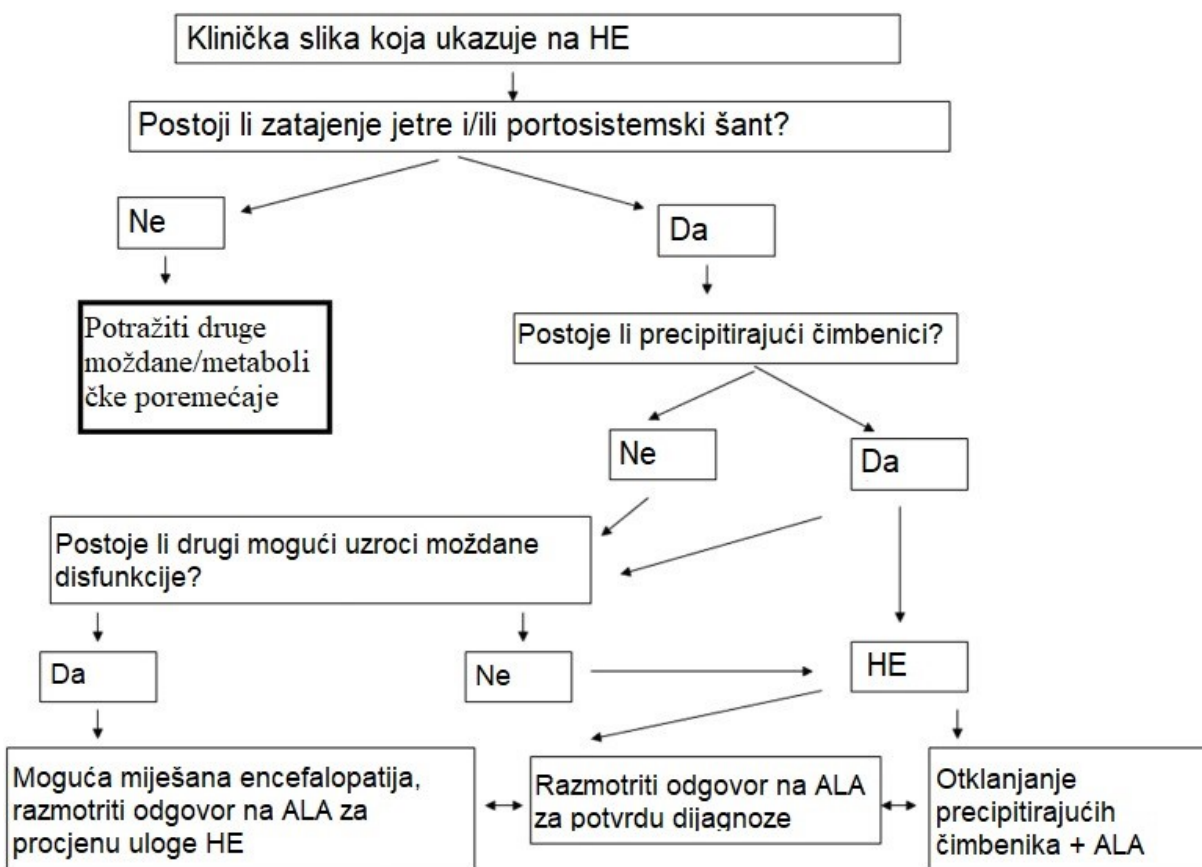
Promjene na EEG-u koje se mogu javiti u HE su opisane u poglavlju 3.2. Iako AASLD/EASL-smjernice EEG navode kao komplementarni neurofiziološki test za dijagnostiku prikrivene HE, liječnici sa sveučilišta Sorbonne preporučuju uraditi EEG pri obradi tijekom prve epizode, u slučaju atipičnih simptoma ili kome (6). EEG-om se mogu isključiti nekonvulzivni epileptični napadaji (3).

CT i MR se koriste kako bi se isključile druge dijagnoze. Kako je rizik od intracerebralnog krvarenja pet puta veći u pacijenata s cirozom jetre, a simptomima se ne mora razlikovati od HE, AASLD-smjernice savjetuju svakako uraditi jednu od ovih pretraga pri sumnji na prvu epizodu HE te u slučaju sumnje na drugu patologiju pri ostalim epizodama (17). MR mozga je najbolji izbor (6). Čest nalaz u pacijenata sa HE u T1 modalitetu je bilateralni simetrični hiperintenzitet u području globusa pallidusa. Mnoga istraživanja pokazuju snažnu korelaciju između tog hiperintenziteta i HE, ali neka istraživanja upućuju da korelacija ne postoji. Postoje dokazi za povezanost tog hiperintenziteta i povećane razine mangana u krvi (15).

Pri diferencijalnoj dijagnozi potrebno je razmatrati česte poremećaje koji mogu promijeniti stanje svijesti. AASLD-smjernice navode ove diferencijalne dijagnoze: dijabetes (hipoglikemija, ketoacidoza, hiperosmolarno stanje, laktatna acidoza), intoksikacija alkoholom i alkoholni apstinencijski sindrom, neuroinfekcije, poremećaji elektrolita (hiponatremija i hiperkalcemija), nekonvulzivna epilepsija, intrakranijalno krvarenje i moždani udar, psihijatrijski poremećaji, izraziti medicinski stres, demencija, lezije mozga (traumatske, onkološke, hidrocefalus) i opstruktivna apneja. Učinak nekih lijekova, poput bezodiazepina, neuroleptika i opioida, također može nalikovati očiglednoj HE (17). Rad Karin Weissenbron iz 2019 kao najvažnije diferencijalne dijagnoze navodi hiponatremiju, Wernickeovu encefalopatiju, sepsu i intrakranijalno krvarenje. Također, u

slučaju kronične progresivne HE s parkinsonizmom, mora se isključiti idiopatska Parkinsonova bolest te multisustavna atrofija (1).

Algoritam koji u svom radu iz 2018 preporučuje Piero Amodio, liječnik sa sveučilišta u Padovi je prikazan na slici 1. Kao kliničke prezentacije koje mogu upućivati na HE navodi komu, konfuzno stanje koje se brzo razvija, kontinuiranu blagu mentalnu disfunkciju sa povremenim epizodama jače konfuzije, predominantno motorni poremećaj sa blažom mentalnom disfunkcijom i blagu mentalnu disfunkciju. Također navodi da niska razina amonijaka u krvi treba dovesti u pitanje dijagnozu HE (11).



Slika 1 Algoritam, Prevedno iz rada 11; ALA- Lijekovi koji smanjuju razinu amonijaka u krvi

3.2 Skrivena HE

Pacijenti sa skrivenom HE mogu naizgled biti asimptomatski te pokazivati samo promjene moždane funkcije na neuropsihološkim ili neurofiziološkim testovima. Područja kognicije koja mogu biti zahvaćene su pažnja, vizualno-spacijalne sposobnosti, psihomotorička brzina i preciznost (1). Simptomi koje pacijenti mogu imati su blagi poremećaj svijesti, anksioznost ili euforija, smanjen raspon pažnje, poremećaj u sposobnosti zbrajanja ili oduzimanja te poremećaj ritma spavanja. Ovih simptoma pacijent povremeno nije svjestan te ih dobijemo heteroanamnestički (6). Skrivena HE je povezana sa smanjenjem kvalitete života. Pacijenta može ometati u svakodnevnim aktivnostima, poput vožnje automobila (19).

Da bi postavili dijagnozu skrivene HE potrebno je napraviti neuropsihološku procjenu (6). Konsenzus je da bi primjenjeni testovi morali moći procijeniti barem dvije kognitivne domene. Pri dijagnosticiranju skrivene HE se često koristi psihometrijski skor HE (PHES – eng. Psychometric Hepatic Encephalopathy Score) (1). Osmišljen je posebno za dijagnosticiranje minimalne HE (20) te ga mnogi smatraju zlatnim standardom (6). Sastoji se od pet testova koji zahtijevaju samo papir i olovku. To su test povezivanja brojeva A i B, test simbola znamenke, test serijskog točkanja i test praćenja crte. Procjenjuje brzinu i preciznost motorike, koncentraciju, pažnju, vizualnu percepciju, vizualnu konstrukciju i pamćenje (20). Istraživanja su utvrdila da je osjetljivost ovog testa 96%, a specifičnost 100% (21). Na rezultate ovog testa mogu utjecati dob i stupanj edukacije, te se zbog efekta učenja ne bi trebao primjenjivati dva puta unuta šest mjeseci (22).

Neki od ostalih psihometrijskih testova koji se mogu koristiti su i Stroopov test, scan test, test kontrole inhibicije i test nabiranja životinja (6). Stroopov test danas postoji u obliku besplatne aplikacije za android i iOS EncephalAPP - Stroop Test. Osobi se prikazuju nazivi boja napisani različitim bojama. Osoba mora odabrati boju kojom su nazivi napisani, a ne boju u nazivu. Ovaj test procjenjuje psihomotoriku, kognitivnu fleksibilnost i preciznost (19). Scan test se sastoji od prikazivanja niza parova znamenki, a osoba mora pritisnuti odgovarajuću tipku kada primjeti da se neka od znamenki ponovila. Može procijeniti oštećenja pažnje, kratkoročnog pamćenja i smanjenu brzinu

motorike. Istraživanje je pokazalo da dob i stupanj edukacije možda imaju utjecaj na rezultate ovog testa (20).

Test kontrole inhibicije je test koji se u prošlosti koristio za procjenu stanja pacijenata sa shizofrenijom i traumatskom ozljedom mozga, a danas je odobren i za skrining na prikrivenu HE u SAD-u (20). Osobi se prikaže niz slova, jedno za drugim. Od osobe se traži da pritisne gumb kada primjeti da je slovo Y slijedilo iza slova X. U niz slova su umješani i takozvani mamci, parovi XX i YY. Osoba se mora suzdržati da ne reagira u tim slučajevima (23). Ovim testom se procjenjuju budnost i radna memorija (20), pažnja te inhibicija odgovora (23). Istraživanje provedeno u Indiji je pokazalo osjetljivost od 92.6% te specifičnost od 78.5% pri detekciji minimalne HE (24). Dob i razina edukacije mogu imati utjecaj na rezultate ovog testa (20). Test nabiranja životinja je jednostavan test kojeg francuske smjernice predlažu pri skriningu za prikrivenu HE. Za provedbu je potrebna samo štoperica. Osobi se kaže da nabroji što više životinja. Za to ima vremena jednu minutu. Po jednom istraživanju ako osoba nabroji više od dvadeset životinja može se isključiti dijagnoza prikrivene HE sa negativnom prediktivnom vrijednosti od 76%, a specifičnosti od 78% (6). U drugom istraživanju autori su postavili drugačije granične vrijednosti i ustvrdili da se test može koristiti u procjeni kognitivne funkcije. Po tom istraživanju ako osoba nabroji više od 14 životinja, vjerojatnost da nema kognitivnu disfunkciju je oko 80%, ako osoba nabroji manje od 10 životinja, vjerojatnost da ima kognitivnu disfunkciju je oko 80% (1).

Test kritične frekvencije treperenja se u prošlosti koristio za psihofiziološku procjenu efekta droga na središnji živčani sustav. Osoba je izložena pulsevima svjetlosti čija se frekvencija smanjuje, obično počevši sa 60Hz. Osoba treba pritisnuti gumb kada primjeti da svjetlost počne treperiti. Osjetljivost i specifičnost ovog testa su samo osrednji (23). Za provođenje ovog testa je potrebna skupa oprema te osoba mora imati binokularni vid i ispravno vidjeti boje (22). EEG se također može koristiti pri dijagnosticiranju skrivene HE. EEG u HE tipično pokazuje usporenje osnovnog ritma s trofazičnim valovima i predominantno anteriornim abnormalnostima. Abnormalnosti i težina HE su u korelaciji. Očitavanje EEG-a mora uraditi iskusan liječnik. Promjene na

EEG-u nisu uvijek prisutne te nisu specifične za HE, mogu se javiti u bilo kojoj metaboličkoj encefalopatiji (6).

Mjerenje razine amonijaka u krvi se ne preporuča u asimptomatskih pacijenata, a i u simptomatskih ostaje kontroverzno. U posljednjih 20 godina 3-nitro-tirozin (eng. 3NT – 3-Nitro-Tyrosine) se izdvojio kao potencijalni biomarker minimalne HE (15). Istraživanje iz 2011. je demonstriralo da je 3NT povišen u pacijenata sa minimalnom HE, te korištenje 3NT u dijagnostičke svrhe ima osjetljivost 93% a specifičnost 89% (15). Neka novija istraživanja potvrđuju (25), a druga osporuju (26) korist 3NT u dijagnosticiranju minimalne HE. Potrebna su daljnja istraživanja.

4. Liječenje

Glavni ciljevi liječenja epizode HE su skraćanje trajanja epizode, umanjivanje posljedica, prevencija ponavljanja epizode i ograničavanje utjecaja HE na život pacijenta i ljudi koji se brinu o njemu (4). Skrivena HE također može imati značajan utjecaj na pacijentov život, stoga i kod nje mogu postojati indikacije za liječenje (17). Liječenje epizode očigledne HE u pacijenata sa kroničnom bolesti jetre uključuje zbrinjavanje pacijenata s promijenjenom svijesti (4) – pacijenti sa HE stupnjem III ili IV te oni sa GSC manjim od 7 bi trebali biti zbrinuti u jedinici intenzivnog liječenja (3), procjenu drugih mogućih uzroka promjene mentalnog stanja, identifikaciju i otklanjanje precipitirajućih faktora te empirijsko liječenje HE (4). Nakon oporavka, zbog visokog rizika za novu epizodu, preporučuje se sekundarna profilaksa. Primarna profilaksa se preporučuje samo u pacijenata s cirozom i visokim rizikom za razvoj HE (17).

Primarna intervencija kod pacijenata s očiglednom HE je pronalazak i otklanjanje precipitirajućih faktora, nakon čega se u do 90% slučajeva može očekivati oporavak pacijenta. Bez otklanjanja precipitirajućih faktora, empirijska terapija HE ima male šanse za uspjeh (3). Precipitirajući faktori mogu biti infekcije, gastrointestinalna krvarenja, konstipacija, dehidracija, uzimanje sedativa, intoksikacija alkoholom i poremećaji elektrolita (4).

Većina lijekova koji se koriste u HE snižavaju razinu amonijaka u krvi. Čine to smanjivanjem proizvodnje amonijaka, smanjivanjem njegove apsorpcije u crijevima ili povećanjem ekskrecije urinom (4). Lijekovi koji se koriste su osmotski laksativi poput laktuloze, rifaximin i drugi antibiotici, aminokiseline razgranatog lanca (eng. BCAA – Branched-Chain Amino Acid), L-ornitin L-aspartat (LOLA) i probiotici (17). Laktuloza se preporučuje kao prva linija liječenja. To je laksativ koji ima neznatan učinak na sastav crijevnog mikrobioma. Vjerojatno djeluje pojačavanjem peristaltike i povećanjem kiselosti stolice, što smanjuje proizvodnju i apsorpciju amonijaka. Laktuloza je najproučavaniji lijek što se tiče pacijenata sa epizodičnom HE. Proveden je veliki broj randomiziranih kliničkih istraživanja, koja pokazuju pozitivan učinak laktuloze u usporedbi s placebom, iako zbog poteškoća nisu provedena dvostruko slijepa istraživanja (4). U preglednom članku iz 2016. opisano je da korištenje neapsorbirajućih

disaharida smanjuje težinu, pomaže pri prevenciji i smanjuje smrtnost HE (27). U istraživanju iz 2009. godine 78% pacijenata je imalo pozitivan odgovor na primjenu laktuloze. Autori su naveli visok MELD-skor, leukocitozu, hiponatrijemiju, nizak srednji arterijski tlak, te prisutstvo hepatocelularnog karcinoma kao prediktore slabog odgovora na laktulozu (39).

Nuspojave laktuloze su proljev, mučnina i nadutost, a proljev i povraćanje mogu kao posljedicu imati elektrolitni disbalans što može dovesti do pogoršanja HE (4). U slučaju da terapija laktulozom dovede do izlječenja potrebno je pokušati pronaći neki dotad neprepoznati precipitirajući faktor ili drugi uzrok oštećenju mozga (17). U istraživanju iz 2010. godine 75% pacijenata je imalo novu epizodu HE unutar 9 mjeseci unatoč profilaktičkoj primjeni laktuloze. Više od polovice tih slučajeva uzrokovano je nepridržavanjem ili dehidracijom povezanom s laktulozom (40). Polietilen glikol je siguran, financijski pristupačan i jako učinkovit osmotski laksativ. Nameće se kao opcija koja potencijalno može zamijeniti laktulozu. Metaanaliza iz 2021. je pokazala da korištenje polietilen glikola skraćuje trajanje hospitalizacije za u prosjeku 2.1 dan u odnosu na laktulozu. Također se pokazalo da je HESA (eng. Hepatic Encephalopathy Scoring Algorithm) skor 24 sata nakon početka liječenja za 1 manji pri korištenju polietilen glikola u odnosu na laktulozu. To istraživanje je pokazalo i da nema razlike u komplikacijama te da se polietilen glikol može smatrati sigurnim. Nuspojave koje su se javile su proljev, mučnina i nadutost. No, istraživanje također navodi manjak velikih randomiziranih kliničkih istraživanja te potrebu za daljnjim istraživanjima (28).

Rifaksimim je polusintetski neaminoglikozid koji djeluje protiv gram negativnih, gram pozitivnih, aerobnih i anaerobnih crijevnih bakterija. Veže se na beta podjedinicu bakterijske RNK polimeraze te tako inhibira RNK sintezu. Daje se oralno i samo oko 4% se apsorbira u krv, što smanjuje šansu za razvoj bakterijske rezistencije. Rifaksimim ima neznatan utjecaj na kompoziciju crijevnog mikrobioma (4). Kombinacija rifaksimina i laktuloze se pokazala učinkovitijom od terapije samo laktulozom. Primjećeno je smanjenje mortaliteta i kraće vrijeme hospitalizacije. Potrebna su daljnja istraživanja prije nego ova terapija postane standard (4,29). Ne postoje kvalitetni dokazi koji bi

govorili u korist rifaksimina kao monoterapije, iako se u nekim istraživanjima pokazao kao jednako učinkovita alternativa boljeg sigurnosnog profila (4).

BCAA – valin, leucin i izoleucin, su aminokiseline čija je količina smanjena u pacijenata sa cirozom što ometa pretvorbu amonijaka u glutamin u skeletnim mišićima (6). Primjena BCAA pojačavaju sintezu proteina u mišićima i smanjuju gubitak mišićne mase (2). Cochrane sistemni pregledni članak koji je obuhvatio 16 randomiziranih kontroliranih istraživanja koji su uspoređivali učinak BCAA i placebo, neomicina ili laktuloze, je pokazao da BCAA ima pozitivne učinke na simptome HE ali da nema učinka na mortalitet ni kvalitetu života. Kao nuspojave navode mučninu i proljev (30). Dokazi o preventivnom učinku primjene BCAA postoje (6).

LOLA djeluje na način da povećava odstranjivanje amonijaka u preostalim hepatocitima i skeletnim mišićima pacijenata sa cirozom (6). Sistemski pregledni članak je pokazao da LOLA možda smanjuje smrtnost i poboljšava stanje pacijenta u usporedbi s placebo, ali nije bolji od ostalih lijekova koji se mogu koristiti (31).

Probiotici su žive bakterije za koje vjeruje da umanjuju crijevnu disbiozu i negativno utječu na proizvodnju amonijaka (4). Prema sustavnom pregledu Cochrane, korištenje probiotika može dovesti do smanjenja simptoma očigledne HE, povećanja kvalitete života i smanjenja razine amonijaka u krvi, ali bez velikog učinka na mortalitet. Međutim, većina kliničkih istraživanja je bila loše kvalitete tako da dokazi nisu uvjerljivi (32).

Albumin je protein kojeg sintetizira jetra. Razina albumina u krvi je značajno smanjena u pacijenata sa cirozom. Jedna od funkcija albumina je i da veže na sebe toksine, što bi u teoriji moglo pomoći pacijentima sa cirozom kod kojih se ti toksini nakupljaju. Korist albumina kao monoterapije nije se pokazala, ali se terapija albuminom i laktulozom pokazala efikasnijom od terapije samo laktulozom (4). Svojstvo albumina da veže na sebe toksine se može iskoristiti u albuminskoj dijalizi. EASL smjernice iz 2022. navode da se može razmotriti korištenje albuminske dijalize kod pacijenata sa zatajenjem jetre i očitom HE. Navode da korištenje albuminske dijalize dovodi do bržeg

ozdravljenja, ali ima samo blagi utjecaj na mortalitet, te da su potrebna daljnja istraživanja (3).

Kod jedne trećine pacijenata s cirozom se na slikovnim pretragama mogu prikazati veća ili manja portosistemna premoštenja. HE se pojavljuje u 48% pacijenata s većim i 24% pacijenata s manjim šantovima. Kod pacijenata s cirozom i rekurentnom ili perzistentnom HE može se razmotriti obliteracija premoštenja. Pacijenti moraju biti stabilni s MELD-skorom manjim od 11 (3). Provedena su samo dva mala retrospektivna kohortna istraživanja obliteracije premoštenja. Jedno istraživanje je provedeno kod pacijenata s rekurentnom ili perzistentnom HE kojima je pronađeno jedno veliko portosistemno premoštenje, i pokazalo se da 60% pacijenata ostaje bez simptoma HE i 100 dana nakon obliteracije, a 50% i dvije godine (33). Vrijeme hospitalizacije i težina bolesti su bili smanjeni (33,34).

Kod pacijenata s cirozom tkivna koncentracija cinka je smanjena što je moguće da ima ulogu u patogenezi HE. Dostupni podatci o koristi nadomjesne terapije cinka u HE nisu ujednačeni, tako da EASL-smjernice ne preporučuju korištenje. Pacijenti s cirozom su skloni deficijencijama vitamina, a posebno tiamina. Nema puno podataka o prevalenciji manjka vitamina ili mikronutrijenata kod ovih pacijenata, ali takve deficijencije mogu uzrokovati metaboličku encefalopatiju koja može biti udružena s HE i ne smije se za nju zamijeniti. Stoga EASL-smjernice preporučuju nadomjesnu terapiju u slučaju sumnje na ili dokazane deficijencije vitamina ili mikronutrijenata. Proteini iz povrća ili mlijeka imaju bolji kalorijsko-dušični omjer u odnosu na proteine životinjskog podrijetla. Dostupni podatci govore o blagom poboljšanju rezultata psihometrijskih testova i smanjenju razine amonijaka u krvi, ali dokazi su oskudni. Promjene u prehrani su teške za provesti, a i tolerancija vegeterijanskih proteina može biti smanjena, a to može loše utjecati na ukupni nutritivni status. EASL-smjernice preporučuju zamjenu životinjskih proteina biljnim kod pacijenata sa rekurentnom ili perzistentnom HE u slučaju da standardna terapija nije polučila uspjeh. Navode da se takva zamjena treba provoditi samo u centrima koji su u mogućnosti jako dobro nadzirati prehranu pacijenta kako bi se izbjegli gubitak težine i sarkopenija (3).

Transplantacija jetre je krajnja terapija za HE. EASL smjernice navode da treba razmotriti transplantaciju jetre kod pacijenata s HE koji imaju MELD-skor veći od 15 i kod pacijenata koji su više puta bili hospitalizirani zbog očite HE. U slučaju perzistentne HE kod pacijenata sa blagim stupnjem zatajenja jetre, može se razmotriti transplantacija ako se nijedan drugi oblik liječenja nije pokazao uspješnim. Prilikom transplantacije potrebno je zatvoriti sva premoštenja. Kod HM potrebno je razmotriti transplantaciju jetre čim prije, s obzirom da ne postoji drugi oblik liječenja (3).

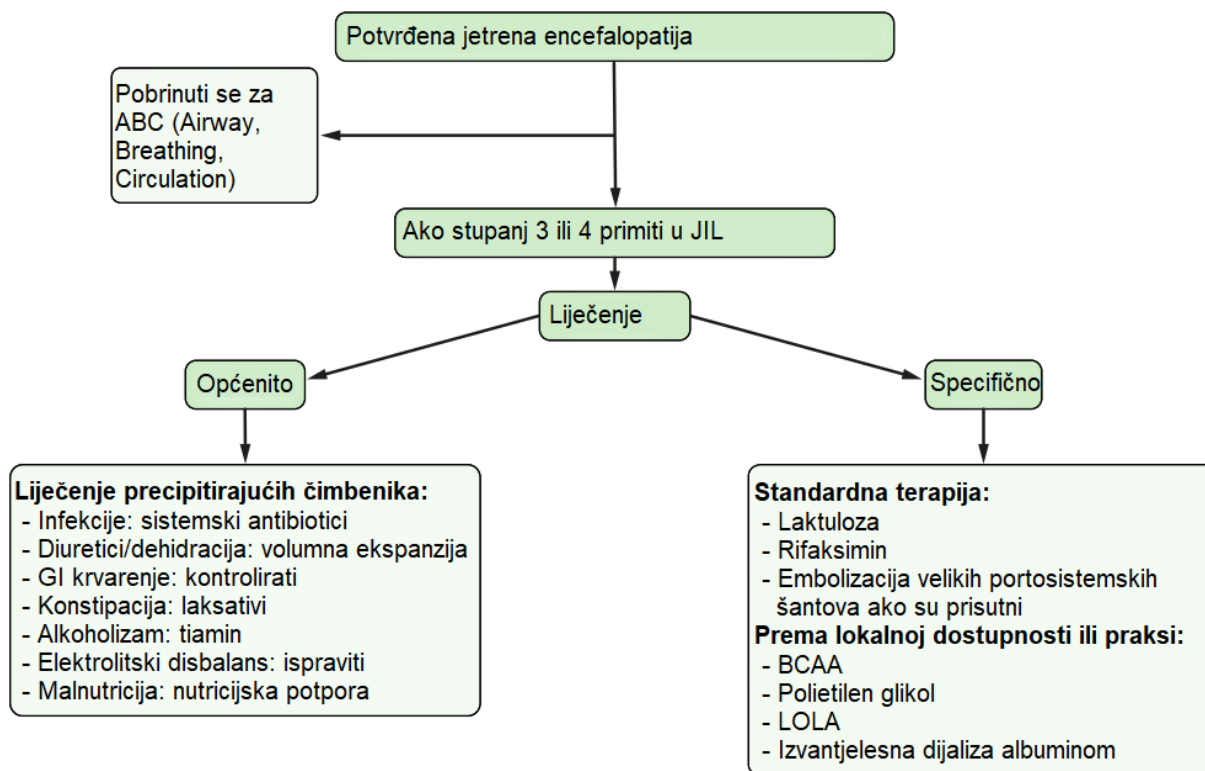
Postoji nekoliko terapija za HE koje su u kliničkoj fazi istraživanja. To su ornitin fenilacetat, glicerol fenilbutirat i transplantacija fekalne mikrobiote. Ornitin fenilacetat kombinacija povećava detoksikaciju amonijaka u mišićima stimulacijom enzima glutamin sintetaze. Na životinjskim modelima je pokazano da značajno smanjuje razinu amonijaka u krvi. U fazi 2b istraživanja, ornitin fenilacetat je smanjio razinu amonijaka u krvi pacijentima sa očitom HE, ali nije doveo do poboljšanja HE. Faza 3 je u planu. Glicerol fenilbutirat je lijek koji se koristi kod premećaja ciklusa ureje. U randomiziranom, dvostruko slijepom, kontroliranom istraživanju je doveo do smanjenja razine amonijaka u krvi i značajno smanjio broj pacijenata koji su razvili HE, te smanjio i broj hospitalizacija zbog HE (4).

Transplantacija fekalne mikrobiote se može koristiti kako bi se modificirala crijevna mikrobiota. Sigurna je i efektivna terapija koja se koristi kod raznih crijevnih disbioza. Pacijenti s cirozom imaju disbalans zdravih i patogenih bakterija u crijevima u korist patogene populacije koja je proupalna i stvara više amonijaka (3). U jednom istraživanju provedenom nad deset pacijenata, transplantacija fekalne mikrobiote se pokazala kao sigurna i potencijalno efektivna opcija za liječenje HE. No, pacijenti su prije transplantacije liječeni antibioticima širokog spektra što je moglo utjecati na pozitivan rezultat (35). Transplantacija fekalne mikrobiote je povezana sa poboljšanom kognitivnom izvedbom pacijenata. Preliminarni rezultati su ohrabrujući, ali potrebno je provesti daljnja, veća istraživanja (3).

Na slici 2 je prikazan algoritam kojeg preporučuju Rose i suradnici u svom članku iz 2020 godine. Navode da se epizoda očite HE mora aktivno liječiti i precipitirajući faktori naći i razriješiti. Ako pacijent ima povećanu razinu amonijaka u krvi potrebno je

koristiti lijekove koji snižavaju amonijak. Kod pacijenata s epizodičnom HE i ACLF treba razmotriti albuminsku dijalizu ukoliko je dostupna. Polietilen glikol, LOLA i BCAA su sigurni i potencijalno korisni ali ih ne preporučuju za rutinsku uporabu (4).

Skrivena HE je veliki rizični čimbenik za razvoj očigledne HE. Pretpostavlja se, ali nije još dokazano randomiziranim kontroliranim istraživanjem, da će liječenje skrivene HE dovesti do smanjenja epizoda očigledne HE. Postoje dokazi o pozitivnom učinku anti-HE strategija na neurofiziološka i neuropsihološka svojstva. EASL smjernice preporučuju liječenje neapsorbirajućim disahraidima. Navode da se u situacijama kada se sumnja na skrivenu HE a još nije dokazano, može primeniti terapija laktulozom, sa ili bez rifaksimina. Ako se stanje pacijenta poboljša, to se može smatrati potvrdom dijagnoze (3).



Slika 2 Algoritam liječenja, prevedeno iz rada 4; BCAA - aminokiseline razgranatog lanca, LOLA - L-Ornitin L-Aspartat

Pacijenti s cirozom koji su se oporavili od epizode HE su pod povećanim rizikom za razvoj nove epizode. EASL smjernice preporučuju korištenje laktuloze u sekundarnoj profilaksi nakon prve epizode očite HE. Potrebno je terapiju titrirati kako bi se postigla 2 do 3 pražnjenja crijeva dnevno. Preporučuju i rifaksimn kao dodatak laktulozi u slučaju ponovljene epizode HE unutar 6 mjeseci (3). Sistemski pregledni rad je demonstrirao da je laktuloza učinkovita u prevenciji epizoda očite HE sa samo blagim negativnim gastrointestinalnim učincima (36). Smjernice preporučuju da se odluka o prestanku sekundarne profilakse donosi individualno, od slučaja do slučaja, kod pacijenata kod kojih se popravila funkcija jetre i nutritivni status ili kod pacijenata kod kojih je epizoda HE bila provocirana čimbenikom kojem neće opet biti izložen. Ne postoje istraživanja koja su uspjela dokazati korist od prestanka profilaktičke terapije (3). Dva klinička istraživanja su pokazala učinkovitost korištenja laktuloze ili VSL#3 probiotika u primarnoj profilaksi očite HE kod pacijenata sa cirozom. Potrebna su dodatna, veća istraživanja (4).

Gastrointestinalno krvarenje je čest precipitirajući faktor HE. Kod pacijenata koji se jave sa GI krvarenjem, brzo odstranjivanje krvi se može koristiti za prevenciju HE. Za odstranjivanje se može koristiti laktuloza ili manitol preko nazogastrične sonde ili klizmom (3). Jedna metaanaliza je pokazala da primjena laktuloze kod pacijenata sa GI krvarenjem smanjuje incidenciju HE, 7% naspram 28%, ali da nema učinka na preživljavanje (37).

Transjugularni intrahepatični portosistemski šant (TIPS – eng. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt) je jako učinkovit način liječenja komplikacija portalne hipertenzije (38). Jedna od glavnih mana ove terapije je povećan rizik od HE, koja se pojavi nakon 35-50% zahvata (3). Epizoda HE u osobnoj anamnezi je jedna od relativnih kontraindikacija (38). Značajno manje epizoda HE se pojavilo nakon zahvata koji su koristili stent manjeg promjera. 24% nakon postavljanja stentova promjera 6-7 mm u usporedbi sa 54% nakon postavljanja stentova promjera većeg od 8 mm. Jedno

istraživanje iz 2021. je istraživalo učinkovitost rifaksimina u prevenciji HE nakon TIPS-a. Pacijenti su uzimali 600 mg rifaksimina dva puta dnevno. Počeli su 2 tjedna prije postavljanja stenta, a nastavili uzimati još 6 mjeseci. Došlo je do značajnog smanjenja incidencije HE, 34% u odnosu na 54% kod kontrole. Stoga EASL-smjernice preporučuju razmotriti profilaksu rifaksimonom prije postavljanja TIPS-a koji nije urgentan (3).

5. Zaključak

Jetrena encefalopatija je komplikacija akutnog ili kroničnog zatajenja jetre, karakterizirana promjenama osobnosti, svijesti, kognitivnih i motoričkih funkcija. Povezana je s većim mortalitetom pacijenata s cirozom jetre. Smatra se da je u podlozi jetrene encefalopatije povećana razina amonijaka u krvi, no patofiziološki mehanizmi nisu u potpunosti razjašnjeni. Za postavljanje dijagnoze je potrebno isključiti druge moguće uzroke poremećaja moždane funkcije. Simptomi su gotovo uvijek reverzibilni. Na osnovi težine simptoma HE se dijeli na skrivenu i očiglednu. Liječenje je usmjereno na otklanjanje precipitirajućih čimbenika i snižavanje razine amonijaka u krvi, a u slučaju neuspjeha te terapije, transplantacija jetre u gotovo svim slučajevima dovodi do izlječenja. Precipitirajući faktori su infekcije, gastrointestinalna krvarenja, konstipacija, dehidracija, uzimanje sedativa, intoksikacija alkoholom i poremećaji elektrolita.

6. Zahvale

Zahvaljujem mentoru, doc. dr. sc. Nikoli Sobočanu na uloženom vremenu i trudu te svoj pomoći u izradi ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem svojim roditeljima, koji su me uvijek podupirali u mojim ambicijama, sestri Martini, koja mi je bila najbolji savjetnik tijekom mog studija, bratu Marinu i njegovoj obitelji na moralnoj podršci.

Zahvaljujem svojoj tetki Stani, koja mi je mnogo financijski pomogla, rođaci Ani koja je molila za mene, rođaku Dragi, i baki čiji se životni san da ima unuka doktora ostvario. Zahvaljujem svojoj široj obitelji, koja je navijala za mene. Zahvaljujem svojim Karlovićima što su me primili i pazili u Zagrebu.

Zahvaljujem svim svojim prijateljima koji su mi pomogli da se tijekom studija nekad i opustim.

Zahvaljujem samom sebi što sam sve ovo izdržao.

7. Literatura

1. Weissenborn K. Hepatic Encephalopathy: Definition, Clinical Grading and Diagnostic Principles. *Drugs*. 2019 Feb;79(Suppl 1):5-9. doi: 10.1007/s40265-018-1018-z
2. Amodio P. Hepatic encephalopathy: historical remarks. *J Clin Exp Hepatol*. 2015 Mar;5(Suppl 1):S4-6. doi: 10.1016/j.jceh.2014.12.005
3. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatic encephalopathy. *J Hepatol*. 2022 Sep;77(3):807-824. doi: 10.1016/j.jhep.2022.06.001
4. Rose CF, Amodio P, Bajaj JS, Dhiman RK, Montagnese S, Taylor-Robinson SD, Vilstrup H, Jalan R. Hepatic encephalopathy: Novel insights into classification, pathophysiology and therapy. *J Hepatol*. 2020 Dec;73(6):1526-1547. doi: 10.1016/j.jhep.2020.07.013
5. Allampati S, Mullen KD. Nomenclature and definition of hepatic encephalopathy - An update. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2015 Apr 21;5(3):68-70. doi: 10.1002/cld.449
6. Rudler M, Weiss N, Bouzbib C, Thabut D. Diagnosis and Management of Hepatic Encephalopathy. *Clin Liver Dis*. 2021 May;25(2):393-417. doi: 10.1016/j.cld
7. Hirode G, Vittinghoff E, Wong RJ. Increasing Burden of Hepatic Encephalopathy Among Hospitalized Adults: An Analysis of the 2010-2014 National Inpatient Sample. *Dig Dis Sci*. 2019 Jun;64(6):1448-1457. doi: 10.1007/s10620-019-05576-9
8. Elsaid MI, Rustgi VK. Epidemiology of Hepatic Encephalopathy. *Clin Liver Dis*. 2020 May;24(2):157-174. doi: 10.1016/j.cld.2020.01.001 PMID: PMC7095934.

9. Tapper EB, Henderson JB, Parikh ND, Ioannou GN, Lok AS. Incidence of and Risk Factors for Hepatic Encephalopathy in a Population-Based Cohort of Americans With Cirrhosis. *Hepatol Commun.* 2019 Sep 6;3(11):1510-1519. doi: 10.1002/hep4.1425
10. Nilsson E, Anderson H, Sargenti K, Lindgren S, Prytz H. Clinical course and mortality by etiology of liver cirrhosis in Sweden: a population based, long-term follow-up study of 1317 patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019 Jun;49(11):1421-1430. doi: 10.1111/apt.15255
11. Amodio P. Current Diagnosis and Classification of Hepatic Encephalopathy. *J Clin Exp Hepatol.* 2018 Dec;8(4):432-437. doi: 10.1016/j.jceh.2018.07.001
12. González-Regueiro JA, Higuera-de la Tijera MF, Moreno-Alcántar R, Torre A. Pathophysiology of hepatic encephalopathy and future treatment options. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed).* 2019 Apr-Jun;84(2):195-203. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rgmx.2019.02.004
13. Adeva MM, Souto G, Blanco N, Donapetry C. Ammonium metabolism in humans. *Metabolism.* 2012 Nov;61(11):1495-511. doi: 10.1016/j.metabol.2012.07.007
14. Butterworth RF. Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis: Pathology and Pathophysiology. *Drugs.* 2019 Feb;79(Suppl 1):17-21. doi: 10.1007/s40265-018-1017-0
15. Karanfilian BV, Cheung M, Dellatore P, Park T, Rustgi VK. Laboratory Abnormalities of Hepatic Encephalopathy. *Clin Liver Dis.* 2020 May;24(2):197-208. doi: 10.1016/j.cld.2020.01.011
16. Dellatore P, Cheung M, Mahpour NY, Tawadros A, Rustgi VK. Clinical Manifestations of Hepatic Encephalopathy. *Clin Liver Dis.* 2020 May;24(2):189-196. doi: 10.1016/j.cld.2020.01.010
17. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, Weissenborn K, Wong P. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European

- Association for the Study of the Liver. *Hepatology*. 2014 Aug;60(2):715-35. doi: 10.1002/hep.27210
18. Shalimar, Sheikh MF, Mookerjee RP, Agarwal B, Acharya SK, Jalan R. Prognostic Role of Ammonia in Patients With Cirrhosis. *Hepatology*. 2019 Sep;70(3):982-994. doi: 10.1002/hep.30534
 19. Kurniawan J, Ranty SS, Sulaiman AS, Gani RA. Performance of EncephalApp Stroop Test in Cirrhotic Patients for Evaluating Covert Hepatic Encephalopathy. *Acta Med Indones*. 2023 Jul;55(3):296-306. PMID: 37915156.
 20. Luo M, Ma P, Li L, Cao WK. Advances in psychometric tests for screening minimal hepatic encephalopathy: From paper-and-pencil to computer-aided assessment. *Turk J Gastroenterol*. 2019 May;30(5):398-407. doi: 10.5152/tjg.2019.18226
 21. Goldbecker A, Weissenborn K, Hamidi Shahrezaei G, Afshar K, Rümke S, Barg-Hock H, Strassburg CP, Hecker H, Tryc AB. Comparison of the most favoured methods for the diagnosis of hepatic encephalopathy in liver transplantation candidates. *Gut*. 2013 Oct;62(10):1497-504. doi: 10.1136/gutjnl-2012-303262
 22. Pisarek W. Minimal hepatic encephalopathy - diagnosis and treatment. *Prz Gastroenterol*. 2021;16(4):311-317. doi: 10.5114/pg.2021.111389
 23. Weissenborn K. Diagnosis of minimal hepatic encephalopathy. *J Clin Exp Hepatol*. 2015 Mar;5(Suppl 1):S54-9. doi:10.1016/j.jceh.2014.06.005
 24. Gupta D, Ingle M, Shah K, Phadke A, Sawant P. Prospective comparative study of inhibitory control test and psychometric hepatic encephalopathy score for diagnosis and prognosis of minimal hepatic encephalopathy in cirrhotic patients in the Indian subcontinent. *J Dig Dis*. 2015 Jul;16(7):400-7. doi: 10.1111/1751-2980.12248
 25. Salman T, Elsabaawy M, Omar M, Afify M, Elezawy H, Ghanem S, Abdelraouf O, Rewisha E, Shebl N. Evaluation of different diagnostic modalities of minimal hepatic encephalopathy in cirrhotic patients: case-

- control study. *Clin Exp Hepatol*. 2021 Sep;7(3):312-319. doi: 10.5114/ceh.2021.109292
26. Demirciler E, Danis N, Ergun P, Kose T, Turan I, Gunsar F, Akarca US, Ersoz G, Karasu Z. Psychometric tests, critical flicker frequency, and inflammatory indicators in covert hepatic encephalopathy diagnosis. *Hepatol Forum*. 2023 Jan 17;4(1):19-24. doi: 10.14744/hf.2022.2022.0010
27. Gluud LL, Vilstrup H, Morgan MY. Non-absorbable disaccharides versus placebo/no intervention and lactulose versus lactitol for the prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Apr 18;4:CD003044. doi: 10.1002/14651858.CD003044.pub3. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(5):CD003044. PMID: 27089005.
28. Hoilat GJ, Ayas MF, Hoilat JN, Abu-Zaid A, Durer C, Durer S, Adhami T, John S. Polyethylene glycol versus lactulose in the treatment of hepatic encephalopathy: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Gastroenterol*. 2021 May;8(1):e000648. doi: 10.1136/bmjgast-2021-000648
29. Fu J, Gao Y, Shi L. Combination therapy with rifaximin and lactulose in hepatic encephalopathy: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2022 Apr 26;17(4):e0267647. doi: 10.1371/journal.pone.0267647
30. Gluud LL, Dam G, Les I, Marchesini G, Borre M, Aagaard NK, Vilstrup H. Branched-chain amino acids for people with hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 May 18;5(5):CD001939. doi: 10.1002/14651858.CD001939.pub4
31. Goh ET, Stokes CS, Sidhu SS, Vilstrup H, Gluud LL, Morgan MY. L-ornithine L-aspartate for prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 May 15;5(5):CD012410. doi: 10.1002/14651858.CD012410.pub2
32. Dalal R, McGee RG, Riordan SM, Webster AC. Probiotics for people with hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Feb 23;2(2):CD008716. doi: 10.1002/14651858.CD008716.pub3

33. Laleman W, Simon-Talero M, Maleux G, Perez M, Ameloot K, Soriano G, Villalba J, Garcia-Pagan JC, Barrufet M, Jalan R, Brookes J, Thalassinou E, Burroughs AK, Cordoba J, Nevens F; EASL-CLIF-Consortium. Embolization of large spontaneous portosystemic shunts for refractory hepatic encephalopathy: a multicenter survey on safety and efficacy. *Hepatology*. 2013 Jun;57(6):2448-57. doi: 10.1002/hep.26314. Epub 2013 May 1. PMID: 23401201.
34. Philips CA, Kumar L, Augustine P. Shunt occlusion for portosystemic shunt syndrome related refractory hepatic encephalopathy-A single-center experience in 21 patients from Kerala. *Indian J Gastroenterol*. 2017 Sep;36(5):411-419. doi: 10.1007/s12664-017-0787-8. Epub 2017 Nov 10. PMID: 29124669
35. Bajaj JS, Kassam Z, Fagan A, Gavis EA, Liu E, Cox IJ, Kheradman R, Heuman D, Wang J, Gurry T, Williams R, Sikaroodi M, Fuchs M, Alm E, John B, Thacker LR, Riva A, Smith M, Taylor-Robinson SD, Gillevet PM. Fecal microbiota transplant from a rational stool donor improves hepatic encephalopathy: A randomized clinical trial. *Hepatology*. 2017 Dec;66(6):1727-1738. doi: 10.1002/hep.29306. Epub 2017 Oct 30. PMID: 28586116; PMCID: PMC6102730
36. Dhiman RK, Thumbaru KK, Verma N, Chopra M, Rathi S, Dutta U, Singal AK, Taneja S, Duseja A, Singh M. Comparative Efficacy of Treatment Options for Minimal Hepatic Encephalopathy: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020 Apr;18(4):800-812.e25. doi: 10.1016/j.cgh.2019.08.047. Epub 2019 Aug 30. PMID: 31476436
37. Wen J, Liu Q, Song J, Tong M, Peng L, Liang H. Lactulose is highly potential in prophylaxis of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis and upper gastrointestinal bleeding: results of a controlled randomized trial. *Digestion*. 2013;87(2):132-8. doi: 10.1159/000346083
38. Vizzutti F, Schepis F, Arena U, Fanelli F, Gitto S, Aspate S, Turco L,

- Dragoni G, Laffi G, Marra F. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS): current indications and strategies to improve the outcomes. *Intern Emerg Med.* 2020 Jan;15(1):37-48. doi: 10.1007/s11739-019-02252-8
39. Sharma P, Sharma BC, Sarin SK. Predictors of nonresponse to lactulose in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010 May;22(5):526-31. doi: 10.1097/MEG.0b013e3283341b7d.
40. Bajaj JS, Sanyal AJ, Bell D, Gilles H, Heuman DM. Predictors of the recurrence of hepatic encephalopathy in lactulose-treated patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010 May;31(9):1012-7. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04257.x. Epub 2010 Feb 5.

8. Životopis

Rođen sam u Mostaru 19.7.1999. godine. Pohađao sam Osnovnu školu Marina Držića Buna i Gimnaziju fra Grge Martića Mostar. Upisao sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Mostaru akademske godine 2018./2019. te sam se na temelju ostvarenog uspjeha upisao u akademskoj godini 2021./2022. na Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom studija bio sam demonstrator na Katedri za Kliničku propedeutiku te aktivni član Studentske sekcije za hipertenziju i Studentske sekcije dobrovoljnih darivatelja krvi i tansfuzijske medicine.