

Proton Pump Inhibitors Are Associated With Minimal and Overt Hepatic Encephalopathy and Increased Mortality in Patients With Cirrhosis

Silvia Nardelli, Stefania Gioia, Lorenzo Ridola, Alessio Farcomeni, Manuela Merli, Oliviero Riggio

Περίληψη άρθρου

Η αρχόμενη/υποκλινική ηπατική εγκεφαλοπάθεια (Minimal hepatic encephalopathy -MHE) είναι μια υποκλινική γνωσιακή διαταραχή που παρατηρείται συχνά σε κίρρωτικούς ασθενείς. Οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (Proton pump inhibitors -PPIs) μπορούν να συμβάλλουν στη βακτηριακή υπερανάπτυξη του λεπτού εντέρου, ωστόσο καμία μελέτη έως σήμερα δεν έχει διερευνήσει τη σύνδεση μεταξύ PPIs και MHE. Διερευνήσαμε τη συσχέτιση μεταξύ της MHE και της χρήσης PPI καθώς και τον ρόλο της χρήσης PPI στην ανάπτυξη κλινικά έκδηλης ηπατικής εγκεφαλοπάθειας και στην επιβίωση. Στη μελέτη περιελήφθησαν διαδοχικοί ασθενείς με κίρρωση ($n = 310$) οι οποίοι παρακολούθηθηκαν για μέση περίοδο 14.1 ± 12.3 μηνών. Κατά την είσοδο στη μελέτη, MHE διαγνώσθηκε αν το Psychometric Hepatic Encephalopathy Score ήταν ≤ -4 . Τα δεδομένα αναλύθηκαν με logistic regression μεθοδολογία για παράγοντες που σχετίζονται με MHE και με χρονικά μοντέλα για την ανάπτυξη εμφανούς HE και την επιβίωση. Κατά την ένταξη στη μελέτη, 131 από τους 310 κίρρωτικούς ασθενείς (42%) είχαν MHE. Εκατόν είκοσι πέντε ασθενείς (40%) χρησιμοποιούσαν PPIs. Οι παράγοντες που ανεξάρτητα συσχετιζόνταν με την ύπαρξη MHE ήταν η χρήση PPI, το ιστορικό κλινικά εμφανούς HE, η χαμηλή αλβουμίνη, το χαμηλό νάτριο και η ηλικία. Κατά την παρακολούθηση, η ανάπτυξη εμφανούς HE ήταν υψηλότερη (64% έναντι 25%, $P < 0.001$) και η συνολική επιβίωση υποδεέστερη (41% έναντι 81%, $P < 0.001$) στους χρήστες PPI έναντι των μη χρηστών. Μεταβλητές που ανεξάρτητα σχετίζονταν με την ανάπτυξη έκδηλης HE ήταν οι PPIs, το ιστορικό κλινικά έκδηλης HE, η χαμηλή αλβουμίνη, η MHE, και η ηλικία, ενώ μεταβλητές που ανεξάρτητα σχετίζονταν με τη θνησιμότητα ήταν οι PPIs, η ανάπτυξη κλινικά εμφανούς HE, το Model for End-Stage Liver Disease score, το χαμηλό νάτριο και η ηλικία. *Συμπέρασμα:* Η μελέτη αναγνωρίζει ένα

δυναμικά αφαιρούμενο παράγοντα που σχετίζεται με την παρουσία ΜΗΕ και συνδέεται με την ανάπτυξη εμφανούς ΗΕ και την επιβίωση των κίρρωτικών ασθενών.

Σχόλιο άρθρου

Το παρόν άρθρο των Nardelli et al. που δημοσιεύεται στο τεύχος Αυγούστου 2019 του *Hepatology*, αναδεικνύει τους κινδύνους της αλόγιστης χορήγησης των «ασφαλών» αναστολέων αντλίας πρωτονίων (PPIs) στους κίρρωτικούς ασθενείς. Πρόκειται για φάρμακα τα οποία χορηγούνται στην κλινική πράξη σε σημαντικό ποσοστό κίρρωτικών ασθενών, πολλές φορές χωρίς σαφή ιατρική ένδειξη.

Ακολουθώντας μια σειρά πρόσφατων μελετών που ανέδειξαν συσχέτιση της λήψης PPIs με αυξημένο κίνδυνο αυτόματης βακτηριακής περιτονίτιδας¹⁻² και κλινικά έκδηλης ηπατικής εγκεφαλοπάθειας³⁻⁵, η παρούσα μελέτη διερευνά τη συσχέτιση της χρήσης PPIs με την υποκλινική μορφή της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας (Minimal Hepatic Encephalopathy-MHE) η οποία ανιχνεύεται μόνο με ειδικές ψυχομετρικές δοκιμασίες. Η μελέτη ανέδειξε ανεξάρτητη συσχέτιση της λήψης PPIs με την ύπαρξη ΜΗΕ, ενώ τόσο η λήψη PPIs όσο και η ίδια ύπαρξη ΜΗΕ αναδείχθηκαν ως ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου εμφάνισης συμπτωματικής ηπατικής εγκεφαλοπάθειας και θανάτου.

Η παθοφυσιολογική ερμηνεία της επίδρασης των PPIs στις επιπλοκές των κίρρωτικών ασθενών εστιάζεται κυρίως στη μεταβολή της βακτηριακής χλωρίδας των κίρρωτικών ασθενών από τους PPIs, και πιο συγκεκριμένα στη βακτηριακή υπερανάπτυξη του λεπτού εντέρου, συνεπεία της μείωσης της γαστρικής οξύτητας από τους PPIs, αλλά και ενδεχομένως λόγω άμεσης δράσης των φαρμάκων στις αντλίες πρωτονίων των βακτηρίων. Η βακτηριακή υπερανάπτυξη του λεπτού εντέρου με τη σειρά διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στις επιπλοκές των κίρρωτικών ασθενών είτε δια της βακτηριακής μετάθεσης στην αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα, είτε δια της παραγωγής αμμωνίας και απελευθέρωσης ενδοτοξινών στην κυκλοφορία στην ηπατική εγκεφαλοπάθεια.

Η αλόγιστη χορήγηση επομένως των «ασφαλών» PPIs δεν αποτελεί καθόλου ασφαλή επιλογή για τους ευάλωτους κίρρωτικούς ασθενείς. Ως εκ τούτου, η χορήγησή τους θα πρέπει να γίνεται μόνο επί σαφούς ιατρικής ένδειξης και για ορισμένο διάστημα, χωρίς να καθίσταται, δια της αδράνειας, χρόνια αγωγή των κίρρωτικών ασθενών.

Σχετική βιβλιογραφία

1. Min YW, Lim KS, Min BH, et al. Proton pump inhibitor use significantly increases the risk of spontaneous bacterial peritonitis in 1965 patients with cirrhosis and ascites: a propensity score matched cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:695–704.
2. Miozzo SA, Tovo CV, John JA et al. Proton pump inhibitor use and spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: An undesirable association? *J Hepatol*. 2015 Aug;63(2):529-30.
3. Lin ZN, Zuo YQ, Hu P. Association of proton pump inhibitor therapy with hepatic encephalopathy in hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure. *Hepat Mon* 2014;14:e16258.
4. Dam G, Vilstrup H, Watson H et al. Proton pump inhibitors as a risk factor for hepatic encephalopathy and spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis with ascites. *Hepatology*. 2016 Oct;64(4):1265-72.
5. Tsai CF, Chen MH, Wang YP, et al. Proton pump inhibitors increase risk for hepatic encephalopathy in patients with Cirrhosis in population study. *Gastroenterology* 2017 Jan;152(1):134-141.

Link άρθρου: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.30304>

Αστέριος Ι. Σαΐτης
Παθολόγος
Υποψήφιος Διδάκτωρ
Παθολογική Κλινική & Ομώνυμο Ερευνητικό Εργαστήριο

Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας