

**Marek Hartleb<sup>1</sup>, Krzysztof Simon<sup>2</sup>, Michał Lipiński<sup>3</sup>, Jarosław Drobnik<sup>4</sup>, Jarosław Woron<sup>5,6</sup>, Grażyna Rydzewska<sup>7,8</sup>, Agnieszka Mastalerz-Migas<sup>9</sup>**

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

<sup>2</sup>Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii Wydziału Lekarsko-Stomatologicznego, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

<sup>3</sup>Klinika Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii z Pododdziałem Leczenia Nieswoistych Chorób Zapalnych Jelit, Centralny Szpital Kliniczny MSWiA w Warszawie

<sup>4</sup>Zakład Gerontologii, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

<sup>5</sup>Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii Wydziału Lekarskiego, UJ CM Kraków

<sup>6</sup>Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych i Geriatrii oraz Kliniczny Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii nr 1, Szpital Uniwersytecki w Krakowie

<sup>7</sup>Klinika Gastroenterologii, Centralny Szpital Kliniczny MSWiA w Warszawie

<sup>8</sup>Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach

<sup>9</sup>Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

**Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego oraz Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej**

# Rekomendacje postępowania u chorych z zaburzeniami czynności wątroby i kamicą dróg żółciowych dla lekarzy POZ

## Wstęp

Choroby wątroby i dróg żółciowych stanowią istotny i częsty problem u pacjentów podstawowej opieki zdrowotnej. Wyzwaniem dla lekarza rodzinnego jest uchwycenie czynników ryzyka uszkodzenia wątroby u pacjentów, którzy nie mają jeszcze objawów związanych z jej niewydolnością lub nadciśnieniem wrotnym. Do najważniejszych czynników ryzyka poważnego uszkodzenia wątroby należą: nadmierne spożywanie alkoholu, leki i substancje hepatotoksyczne, wirusy hepatotropowe, a także nieprawidłowa dieta, nadwaga i otyłość.

Najczęstsze choroby wątroby i dróg żółciowych, z którymi może mieć do czynienia lekarz rodzinny, to stłuszczenie wątroby na podłożu zespołu metabolicznego, alkoholowa choroba wątroby, wirusowe zapalenia wątroby, uszkodzenia polekowe oraz kamica pęcherzyka i dróg żółciowych.

Specyficzną grupą chorych są pacjenci z marskością wątroby i licznymi powikłaniami tej choroby, takimi jak wodobrzusze, żyłaki przełyku, encefalopatia wątrobowa czy zespół wątrobowo-nerkowy.

## Objawy i skargi sugerujące choroby wątroby i dróg żółciowych

Wątroba jest bardzo ważnym narządem, wpływającym na homeostazę całego organizmu. Spektrum objawów jej schorzeń jest bardzo szerokie – od stanów bezobjawowych po różnorodne objawy ogólne. Najbardziej charakterystyczne objawy dla poszczególnych jednostek chorobowych przedstawiono w tabeli 1.

## Interpretacja badań diagnostycznych

Spośród wielu badań biochemicznych wskazujących na patologię wątrobową w praktyce klinicznej najczęściej wykorzystywane są surowicze aktywności transaminazy alaninowej (ALT) i asparaginianowej (AST), fosfatazy zasadowej oraz stężenia bilirubiny, albumin i wskaźnik INR (*international normalized ratio*). Badania te określa się jako czynnościowe testy wątrobowe (*liver function tests* – LFT), chociaż w większości nie oceniają one rezerwy czynnościowej wątroby. Z punktu widzenia przydatności klinicznej

ważniejsze są konstelacje nieprawidłowych wyników niż wyniki pojedynczych badań. Szczególnie istotne jest odróżnienie ostrej od przewlekłej choroby wątroby (kryterium 6 miesięcy) oraz uszkodzenia mięszzowego od cholestatycznego.

#### Transaminazy

Poziomy ALT i AST są czułymi wskaźnikami uszkodzenia hepatocytów. W warunkach fizjologicznych aktywności transaminaz nie przekraczają 35–40 IU/l. Ostatnio zaproponowano obniżenie górnej granicy wartości prawidłowych ALT do 30 IU/l u mężczyzn i 19 IU/l u kobiet. W przypadku przewagi „śmierci programowanej” (apoptoza) nad martwicą hepatocytów, co ma miejsce w niektórych chorobach wątroby, aktywność transaminaz może się mieścić w granicach wartości referencyjnych. Aktywność transaminaz słabo koreluje z aktywnością zapalną stwierdzaną w badaniu histologicznym wątroby [2].

ALT jest enzymem bardziej swoistym dla wątroby niż AST, której aktywność może się zwiększyć po dużym wysiłku fizycznym, z powodu choroby zapalnej mięśni, rabdomiolizy, niewydolności nerek (zaburzona eliminacja) lub zawału mięśnia sercowego. Najczęstszą przyczyną bezobjawowego, umiarkowanego wzrostu aktywności ALT jest niealkoholowa choroba stłuszczeniowa wątroby (*non-alcoholic fatty liver disease* – NAFLD). Częstymi przyczynami są również przewlekłe wirusowe zapalenia wątroby typu B i C oraz alkoholowa choroba wątroby.

W przypadku bardzo wysokich aktywności transaminaz należy mieć na uwadze polekowe uszkodzenie wątroby (np. przedawkowanie paracetamolu), jej niedokrwienie (tętnicze lub żylnie), autoimmunologiczne zapalenie oraz kolkę żółciową spowodowaną kamicą przewodową. Transaminazy nie mają znaczenia rokowniczego w ostrych uszkodzeniach hepatocytów, lecz ich szybko spadająca aktywność może być zapowiedzią ostrej niewydolności wątroby.

W przewlekłych chorobach wątroby aktywność ALT jest zazwyczaj większa niż AST. Odwrotny stosunek obu enzymów obserwuje się w alkoholowej chorobie wątroby (AST pochodzenia mitochondrialnego) i w chorobach wieloukładowych obejmujących poza wątrobą także inne narządy zawierające AST. W alkoholowej chorobie wątroby z powodu niedoboru pirydoksyny (witamina B<sub>6</sub>) aktywność transaminaz nie przekracza zwykle 300 IU/l, a wyższe wartości sugerują współdziałanie innych czynników. W okresie marskości wątroby transaminazy są nie-

znacznie podwyższone lub prawidłowe z przewagą aktywności AST nad ALT [3].

#### Fosfataza zasadowa

Fosfataza zasadowa (*alkaline phosphatase* – ALP) w diagnostyce chorób wątroby jest wykorzystywana do rozpoznawania cholestazy, czyli stanu wynikającego z upośledzenia transportu lub wytwarzania żółci. W diagnostyce różnicowej zewnątrzwątrobowej obturacyjnej cholestazy bierze się pod uwagę nowotworowe i nienowotworowe zwężenia przewodów żółciowych oraz kamicę dróg żółciowych. W pierwszych godzinach po wystąpieniu ataku bólowego spowodowanego kamicą przewodową rośnie aktywność transaminaz, a dopiero na ich ramieniu zstępującym obserwuje się wzrost ALP.

Najwyższe wartości ALP (> 1000 IU/l) występują w chorobach wątroby, w których jej miąższ jest zajmowany przez komórki nowotworowe, amyloid, ziarniniki lub grzybnie. W drugiej połowie ciąży istotny wzrost ALP i pojawienie się świądu skóry są objawami cholestazy ciężarnych. Charakter cholestatyczny wykazuje wiele polekowych, wirusowych i autoimmunologicznych chorób wątroby. Przyczyną może być upośledzenie hepatocytarnego transportu lub sekrecji kwasów żółciowych, glutationu i bilirubiny bądź uszkodzenie małych przewodów żółciowych. Najczęstszą przyczyną przewlekłej cholestazy u kobiet jest pierwotne zapalenie dróg żółciowych (dawna nazwa – pierwotna marskość żółciowa).

Wzrost aktywności ALP nie musi mieć związku ze stanem czynnościowym wątroby. U dzieci aktywność ALP jest wyższa w porównaniu z dorosłymi, co wynika ze zwiększonego metabolizmu kostnego w okresie wzrostu kości. Aktywność ALP wzrasta też około dwukrotnie w drugiej połowie prawidłowej ciąży, co jest konsekwencją produkcji tego enzymu przez łożysko. Ponadto aktywność ALP jest podwyższona w stanach pobudzenia czynności osteoblastów, np. w chorobie Pageta, zaawansowanej osteoporozie, rozległych złamaniach kości, przerzutach nowotworowych do kości czy nadczynności tarczycy. Identyfikacja źródła podwyższonej aktywności ALP jest szczególnie ważna w przypadku, gdy jest to jedyna nieprawidłowość laboratoryjna u pacjenta bez innych oznak uszkodzenia wątroby. Niskie aktywności ALP mimo obecności żółtaczk obserwuje się u chorych z ciężkim uszkodzeniem wątroby w przebiegu choroby Wilsona. Niskie wartości ALP mogą także wystąpić u pacjentów z niedoborem witaminy B<sub>12</sub>, niedoczynnością tarczycy, niedoborem cynku lub wrodzoną hipofosfatemią [4].

**Tabela 1.** Charakterystyczne objawy chorób wątroby i dróg żółciowych [1, 2]

Schorzenie	Objawy
kamica pęcherzyka	kolka żółciowa (trwająca kilka godzin), ból w nadbrzuszu i prawym podżebrzu promieniujący do prawej łopatki, nudności, wymioty
ostre zapalenie pęcherzyka	dolegliwości utrzymują się powyżej 6 godzin, towarzyszy im gorączka, dreszcze, wymioty, pogorszenie stanu ogólnego, tkliwość prawego podżebrza, czasem objawy otrzewnowe
kamica przewodowa	napady kolki żółciowej, żółtaczką, nudności i wymioty, blade stolce, ściemnienie moczu
ostre zapalenie dróg żółciowych	zespół objawów (triada Charcota): kolka żółciowa, gorączka z dreszczami, żółtaczką; mogą też dołączyć się wstrząs i splątanie (pentada Reynolda)
choroby nowotworowe dróg żółciowych	mogą być przez długi czas bezobjawowe; żółtaczką i świąd skóry, zwykle bez bólu
ostre wirusowe zapalenie wątroby (OWZW)	łatwa męczliwość, uporczywy ból mięśni i stawów ustępujący po wystąpieniu żółtaczką
przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby (PWZW) typu B i C	przebiega skąpoobjawowo, często z męczliwością, obniżeniem nastroju, gnienieniami i pobołowaniem w prawym podżebrzu, rzadko niewielką żółtaczką; w zaawansowanych stadiach dominują objawy związane z marskością wątroby
polekowe uszkodzenie wątroby (DILI)	przebiega bezobjawowo, ewentualnie może wystąpić żółtaczką, gorączka i świąd skóry
alkoholowe stłuszczenie wątroby	przebiega bezobjawowo lub pobołowaniem w prawym podżebrzu, palpacyjnie wyczuwalne powiększenie wątroby
alkoholowe zapalenie wątroby	łatwa męczliwość, nudności, wymioty, utrata łaknienia, niekiedy ból w prawym podżebrzu; powiększenie i bolesność wątroby, wodobrzusze, żółtaczką, gorączka, objawy encefalopatii
niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (NAFLD)	przebiega bezobjawowo, niekiedy dyskomfort w prawym podżebrzu; USG wykazuje stłuszczenie wątroby
niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (NASH)	przebiega bezobjawowo lub ze zmęczeniem, osłabieniem, dyskomfortem w prawym podżebrzu; badanie palpacyjne jamy brzusznej wykazuje powiększenie wątroby, rzadziej śledziony
marskość wątroby	początkowo przebieg bezobjawowy, później pojawiają się objawy ogólne: osłabienie i łatwa męczliwość, stany podgorączkowe, utrata łaknienia, spadek masy ciała z zanikami mięśni skrzydłowych czaszki i mięśni kończyn, delikatne zażółcenie białek; powiększenie obwodu brzucha (wodobrzusze); bolesne kurcze mięśni; objawy ze strony skóry: świąd, żółtaczką, pajęczki naczyniowe (naczyniaki gwiazdiste), rumień dłoniowy i podeszwowy, teleangiektazje, nadmierna pigmentacja skóry, białawe przebarwienia paznokci, żółtaki, przykurcz Dupuytrena, poszerzenie naczyń żylnych na brzuchu; punktowe i plamiste wybroczyny skóry; krwawienia z nosa i dziąseł; nadmierne owłosienie ciała u kobiet, utrata owłosienia łonowego u mężczyzn; objawy ze strony układu pokarmowego: wzdęcia, nudności, wymioty, wygładzenie języka, obrzęk ślinianek, dyskomfort w prawym podżebrzu, powiększenie śledziony, powiększenie lub zmniejszenie wątroby, krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego
rak wątrobowokomórkowy (HCC)	postępujące wyniszczenie, ból brzucha, uczucie pełności w nadbrzuszu, brak apetytu, wodobrzusze, obrzęki kończyn dolnych, żółtaczką, gorączka, krwotoki z górnego odcinka przewodu pokarmowego

**Gamma-glutamylotranspeptydaza**

Aktywność gamma-glutamylotranspeptydazy (GGTP) u noworodków i niemowląt może być nawet 5–7-krotnie wyższa niż u dorosłych. Aktywność GGTP rośnie w kilku okolicznościach, tj. upośledzonego transportu żółci, wątrobowego stresu

oksydacyjnego oraz bezpośredniej stymulacji przez czynniki egzogenne (alkohol, leki, toksyny) lub endogenne (kwasy tłuszczowe, związki ketonowe). Szczególnie duży wpływ na aktywność GGTP mają leki przeciwpadaczkowe i antydepresyjne. Z kolei statyny i doustne preparaty antykoncepcyjne mogą

obniżyć aktywność GGTP w surowicy krwi. U osób nadużywających alkoholu utrzymywanie się wysokich aktywności GGTP może być świadectwem braku abstynencji. Wzrost aktywności GGTP towarzyszy wielu chorobom wątroby, dróg żółciowych i trzustki. Jest parametrem, który najwolniej ulega normalizacji w przypadku regresji choroby. Izolowany wzrost aktywności tego enzymu może być pierwszym objawem pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych, jednak najczęściej jest cechą insulinooporności w przebiegu zespołu metabolicznego.

### Bilirubina

Bilirubina jest produktem katabolizmu hemoglobiny i jako związek organizmowi nieprzydatny jest wydalana wraz z żółcią do przewodu pokarmowego. „Wąskim gardłem” w procesie eliminacji bilirubiny jest jej wątrobowe sprzężenie z kwasem glukuronowym przy udziale enzymu UGT1. Reakcja ta przekształca bilirubinę w związek rozpuszczalny w żółci, szybko wydalany do jelita. W warunkach nadmiernej produkcji bilirubiny (zespoły hemolityczne) rośnie we krwi stężenie bilirubiny „wolnej” (niesprzężonej z kwasem glukuronowym). Wzrost stężenia bilirubiny może wystąpić w przypadkach selektywnego upośledzenia metabolizmu bilirubiny (zespół Gilberta, zespół Dubina-Johnsona) oraz w każdej ostrej i przewlekłej chorobie wątroby [5]. W marskości wątroby rosnące stężenie bilirubiny ma niekorzystne znaczenie prognostyczne i najczęściej oznacza współistnienie ostrego uszkodzenia wątroby (*acute-on-chronic liver failure*). Warto zapamiętać, że:

- w chorobach cholestazy wzrost stężenia bilirubiny jest objawem świadczącym o utracie ponad połowy zdolności wydzielniczych wątroby; w chorobach obturacyjnych niedrożność tylko jednego wewnątrzwątrobowego przewodu żółciowego lub zwężenie głównej drogi żółciowej nie powoduje wzrostu stężenia bilirubiny; w pierwotnym zapaleniu dróg żółciowych stabilne zwiększenie stężenia bilirubiny jest wskaźnikiem prognostycznie niekorzystnym nakazującym kwalifikację do transplantacji wątroby;
- przywrócenie drożności dróg żółciowych za pomocą zabiegu endoskopowego lub chirurgicznego skutkuje szybkim spadkiem stężenia bilirubiny, lecz powrót stężenia bilirubiny do normy trwa kilka tygodni; przyczyną jest tzw. bilirubina-delta trwale połączona z albuminą;
- hiperbilirubinemia zmienia odczyty spektrofotometryczne wielu parametrów laboratoryjnych, z tego powodu zmniejszanie się stężenia bilirubiny jest lepszym wskaźnikiem regresji choroby obturacyjnej dróg żółciowych niż spadek aktywności fosfatazy zasadowej;
- stężenie bilirubiny nieprzekraczające 5 mg/dl, ze zdecydowaną przewagą bilirubiny wolnej („bilirubina pośrednia”) lub ze stężeniem bilirubiny sprzężonej („bilirubina bezpośrednia”) < 0,7 mg/dl – po wykluczeniu hemolizy – jest objawem zespołu Gilberta; rozpoznanie to rzadko wymaga wykonania potwierdzającego badania genetycznego;
- podział bilirubiny na wolną i związaną nie ma uzasadnienia u chorych z nasiloną żółtaczką; u takich chorych rozdział zwykle wykazuje podobny udział obu form bilirubiny z powodu wtórnego do choroby podstawowej upośledzenia wychwytu, transportu i glukuronizacji bilirubiny;
- hemoliza może towarzyszyć niektórym chorobom wątroby, np. chorobie Wilsona, autoimmunizacyjnemu zapaleniu wątroby, alkoholowej chorobie wątroby lub polekowemu uszkodzeniu wątroby.

### Wskaźnik INR

Wskaźnik INR ilustruje stężenie osoczone protrombiny, która jest wytwarzana w wątrobie. Z tego powodu INR wraz z albuminą i bilirubiną jest uniwersalnym wskaźnikiem wydolności wątroby. INR wykazuje wartości nieprawidłowe dopiero po utracie ok. 80% miąższu wątrobowego. INR i bilirubina wchodzi w skład skal Childa-Pugha oraz MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*) oceniających zaawansowanie marskości wątroby. Ze względu na znacznie krótszy okres półtrwania w osoczu protrombiny od albuminy INR nadaje się do monitorowania stanu czynnościowego wątroby u chorych z ostrą jej niewydolnością, u których jest jednym z ważniejszych wskaźników kwalifikacji do transplantacji wątroby. Reakcja INR na parenteralną podaż witaminy K w dawce 5–10 mg przez 3 dni pozwala odróżnić niedobór witaminy K z powodu cholestazy (normalizacja INR) od niewydolności wątroby.

### Albumina

Albumina jest białkiem w całości wytwarzanym w wątrobie. Hipoalbuminemia jest cechą zaawansowanej marskości wątroby, jednak istnieje wiele stanów chorobowych, w których niskie stężenie albuminy jest niezależne od produkcji wątrobowej

(np. zespół mocznicowy, niedożywienie, choroby zapalne jelit, zespoły złego wchłaniania jelitowego, ciąża, oparzenia). Stężenie osoczowe albuminy podlega powolnym zmianom z powodu długiego okresu półtrwania (ok. 3 tygodni) i jest zależne od zmian w objętości dystrybucji, gdyż 2/3 ilości albuminy znajduje się w przestrzeni pozanaczyniowej i pozakomórkowej.

#### Markery wirusowe HBV i HCV

U każdego chorego z przewlekle zwiększoną aktywnością transaminaz należy wykluczyć infekcję HBV i HCV. W tym celu oznacza się we krwi antygen HBs (HBsAg) i przeciwciała anty-HCV (anty-HCV). W przypadku obecności anty-HCV należy zlecić jakościowe badanie HCV RNA (metoda PCR) w celu potwierdzenia zakażenia. Niewykrywalna wiremia oznacza brak zakażenia HCV. Ze względu na możliwość reaktywacji infekcji HBV przed włączeniem terapii immunosupresyjnej, chemioterapii przeciwnowotworowej lub przeciwciał anty-TNF-alfa oprócz HBsAg oznacza się również przeciwciała anty-HBc. Chorych z obecnymi markerami infekcji wirusowych HBV lub HCV należy kierować do poradni realizujących programy leczenia przeciw-wirusowego.

#### Ultrasonografia

Ultrasonografia (USG) jest przydatnym narzędziem w diagnostyce chorób wątroby. Badanie to pozwala zwykle na odróżnienie cholestazy wewnątrz- od zewnątrzwątrobowej na podstawie oceny szerokości dużych i średniej wielkości przewodów żółciowych. Guz głowy trzustki oraz guz brodawki Vatera powoduje poszerzenie całego drzewa żółciowego.

Ultrasonografia jest podstawową metodą w rozpoznawaniu stłuszczenia wątroby, którego cechami są zwiększona echogeniczność w porównaniu z korą prawej nerki, silne tłumienie echa wątrobowego oraz słaba widoczność struktur naczyniowych. Badanie to wykrywa stłuszczenie wątroby, jeśli tym procesem jest objętych 20–30% hepatocytów.

Wątroba marska w obrazie USG charakteryzuje się zwiększoną ziarnistością, nieregularnym konturem, amputacją dystalnych gałęzi żyły wrotnej oraz powiększeniem płata ogoniastego wątroby. Poza tym w chorobie tej powiększona jest śledziona, a przed pojawieniem się płynu w jamie otrzewnej jego obecność można stwierdzić pod torebką wątroby. USG dopplerowskie wykrywa zakrzepicę żyły wrotnej oraz zakrzepicę żył wątrobowych (zespół Budda-Chiariego).

## Najczęstsze schorzenia wątroby i dróg żółciowych

### Kamica pęcherzyka i dróg żółciowych

Złogi w pęcherzyku lub przewodach żółciowych są najczęściej cholesterolowe (jednowodzian cholesterolu stanowi ok. 50% masy złogu), a rzadziej barwnikowe, złożone przynajmniej w 70% z kompleksów bilirubinianów wapnia.

Do czynników ryzyka rozwoju cholesterolowej kamicy pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych, oprócz zaburzeń gospodarki cholesterolowej i obrotu kwasów żółciowych, należy zastój żółci wynikający z zaburzeń motoryki pęcherzyka żółciowego. Dochodzi do nich w różnych okolicznościach: w ciąży, w czasie leczenia analogami somatostatyny, podczas głodzenia lub żywienia pozajelitowego. Pozostałe czynniki ryzyka można podzielić na dwie grupy [6]:

- czynniki niemodyfikowalne – genetyczne, płeć żeńska, podeszły wiek,
- czynniki poddające się częściowej modyfikacji – stosowanie leków zawierających hormony żeńskie lub fibratów, cukrzyca, otyłość, hipertriglicydemia, duże wahania masy ciała, mukowiscydoza.

Wśród czynników ryzyka rozwoju kamicy barwnikowej, w której złogi przybierają barwę czarną lub brązową, wymienia się: niedokrwistość hemolityczną, chorobę Leśniowskiego-Crohna, marskość wątroby i długotrwałe całkowite żywienie pozajelitowe [1].

W ok. 15% przypadków kamicy pęcherzyka żółciowego złogi są obecne także w drogach żółciowych i zazwyczaj pochodzą z pęcherzyka żółciowego. Kamica przewodowa rozwija się częściej u osób w starszym wieku. Rzadko przyczynami kamicy są zespoły hemolityczne, infekcje bakteryjne i pasożytnicze dróg żółciowych lub obecność ciał obcych w żółci.

Kamica przewodowa objawia się kolką żółciową, często z towarzyszącą żółtaczką, nudnościami i wymiotami, odbarwieniem stolca i ściemnieniem moczu. Groźnymi dla życia powikłaniami kamicy przewodowej są ostre zaporowe zapalenie dróg żółciowych oraz ostre żółciopochodne zapalenie trzustki.

**Postępowanie doraźne w kolce żółciowej** polega na: zaprzestaniu odżywiania doustnego, utrzymywaniu prawidłowego nawodnienia i dowozu elektrolitów oraz podawaniu – w razie potrzeby powtarzanym – leków przeciwbólowych (paracetamol, niesteroidowe leki przeciwzapalne, petydyna lub pentazocyna, ale nie morfina) oraz leków rozkurczowych (drotaweryna, hioscyna

lub papaweryna), ewentualnie nitrogliceryny podjęzykowo [1, 6].

**Leczenie objawowej lub powikłanej kamicy** pęcherzyka żółciowego ma charakter chirurgiczny – metodą laparoskopową lub w razie przeciwwskazań metodą otwartą. Przeciwwskazaniami do operacji są: brak zgody chorego, przeciwwskazania internistyczne do znieczulenia ogólnego, niemożliwe do skorygowania do czasu zabiegu zaburzenia układu krzepnięcia krwi oraz nowotwór pęcherzyka żółciowego naciekający miąższ wątroby. Względne przeciwwskazania obejmują: zapalenie otrzewnej, wstrząs przy współistniejących objawach zapalenia dróg żółciowych, ostre zapalenie trzustki, zaawansowaną marskość wątroby, przebyte w przeszłości liczne zabiegi operacyjne jamy brzusznej, przetokę pęcherzykowo-jelitową, zaawansowaną ciążę oraz wysokie prawdopodobieństwo kamicy przewodowej, gdy brakuje możliwości laparoskopowej kontroli dróg żółciowych [6].

Jeśli istnieją przeciwwskazania do jakiegokolwiek leczenia chirurgicznego, stosuje się zewnątrzustrojową litotrypsję mechaniczną falą uderzeniową (ESWL) lub przewlekłe leczenie farmakologiczne mające na celu rozpuszczenie złogów. Metodę ESWL stosuje się w przypadkach pojedynczych złogów o średnicy do 2 cm, jednak duża częstość powikłań i nawrotów kamicy ograniczyła jej zastosowanie [6].

Leczenie farmakologiczne polega na podawaniu kwasu ursodeoksycholowego (UDCA) w dawce 10 mg/kg m.c./dobę w jednej dawce wieczorem przez 6–24 miesięcy, przy czym skuteczność leczenia należy skontrolować po upływie 6 miesięcy i kontynuować je przez kolejne 3 miesiące od potwierdzenia rozpuszczenia złogów. W przypadku braku efektu po 9 miesiącach stosowania UDCA leczenie należy przerwać. Można się spodziewać zmniejszenia średnicy złogów o 1 mm w każdym miesiącu leczenia, a najkorzystniejsze efekty uzyskuje się w przypadku licznych złogów o średnicy do 1 cm. Wśród przeciwwskazań do rozpuszczania złogów należy wymienić: złogi barwnikowe, uwapniane lub o średnicy większej niż 1,5 cm, liczne i duże złogi, ciążę, towarzyszącą kamicy chorobę wątroby, nasilone objawy spowodowane kamicy, przewlekłe zapalenie pęcherzyka żółciowego lub zespół złego wchłaniania [1, 6].

Nie zaleca się chirurgicznego wycinania pęcherzyka zawierającego złożeń/złogi, jeśli nie powodują one żadnych dolegliwości, w obawie przed ewentualnym zespołem pocholecystektomijnym

lub powikłaniami chirurgicznymi. Wskazania do cholecystektomii, mimo braku objawów, występują w przypadku: pęcherzyka porcelanowego, występowania anomalii połączenia trzustkowo-żółciowego, złogów o średnicy powyżej 3 cm lub polipów pęcherzyka żółciowego o średnicy powyżej 1 cm, a także u chorych dializowanych, przy współistniejących zaburzeniach odporności lub planowanego dużego zabiegu kardiochirurgicznego oraz u osób, które z różnych względów mogą mieć w przyszłości utrudniony dostęp do pomocy medycznej. Cholecystektomia jest wskazana również w przypadku potwierdzonego szybkiego wzrostu polipów oraz przy występowaniu polipów objawowych, niezależnie od ich wielkości lub pojedynczego polipa poniżej 1 cm przy współistnieniu czynników ryzyka raka pęcherzyka żółciowego (polip o szerokiej podstawie, u osób po 50. roku życia i ze współistniejącą kamicy pęcherzyka żółciowego) [6].

Ryzyko nawrotu kamicy przewodowej po zakończonym sukcesem leczeniu endoskopowym sięga 66%. Możliwości zapobiegania zarówno rozwojowi, jak i nawrotom kamicy żółciowej są ograniczone. W sytuacjach szczególnie sprzyjających jej rozwojowi, takich jak szybki spadek masy ciała (powyżej 1,5 kg/tydzień) lub całkowite żywienie pozajelitowe, znajduje uzasadnienie profilaktyczne podawanie UDCA w dawce powyżej 500 mg/dobę [6].

#### **Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby**

NAFLD jest związana z gromadzeniem się tłuszczu w wątrobie, głównie spowodowanym insulinoopornością wisceralnej tkanki tłuszczowej. Zwiększa ona uwalnianie wolnych kwasów tłuszczowych w wyniku lipolizy oraz ich wychwytywanie wątrobowe, a także aktywuje syntezę trójglicerydów. Zjawiska te prowadzą nie tylko do gromadzenia trójglicerydów w wątrobie, lecz także do rozwoju stresu oksydacyjnego powodującego peroksydację lipidów i aktywację cytokin zapalnych odpowiedzialnych za rozwój niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby (*non-alcoholic steatohepatitis* – NASH) [7].

Metodą pierwszego wyboru obrazowania stłuszczenia wątroby jest USG. NAFLD można również rozpoznać na podstawie badania histologicznego wątroby (> 5% hepatocytów objętych stłuszczeniem) lub rezonansu magnetycznego, a w nowszych badaniach metodą ilościowego oznaczenia zawartości tłuszczu w wątrobie w protonowej spektroskopii rezonansu magnetycznego (> 5,6%) lub z kontrastowaniem fazowym. Różnicowanie

stłuszczenia prostego od NASH odbywa się tylko na podstawie biopsji wątroby. Odmienności histologiczne tych dwóch postaci NAFLD o różnym rokowaniu przedstawiono w tabeli 2. Rozpoznanie pierwotnej NAFLD wymaga wykluczenia wtórnych przyczyn stłuszczenia wątroby, które przedstawiono w tabeli 3.

NAFLD dotyczy aż 17–46% dorosłych mieszkańców Europy, szczególnie należy przywrzeć się osobom z grup ryzyka (zespół metaboliczny, nadwaga, wiek > 50 lat, cukrzyca typu 2). U tych osób zaleca się aktywne wykrywanie przypadków NAFLD lub NASH. NAFLD odpowiada za większość przypadków podwyższonych wartości enzymów wątrobowych. U takich osób należy wykonać badanie USG. Oznaczenie aktywności transaminaz i/lub wykonanie USG powinno się rozważyć u wszystkich osób otyłych i/lub z zespołem metabolicznym. NAFLD w dużej mierze zależy od czynników genetycznych, to one decydują, czy lipidy gromadzone w wątrobie są „obojętne” dla hepatocytów, czy też indukują ich uszkodzenie. Pacjenci obciążeni genetycznie nie muszą wykazywać cech zespołu metabolicznego czy insulinooporności. Nadwaga również nie jest warunkiem koniecznym do wystąpienia NAFLD. U osób z prawidłową wagą, ale metabolicznie niekorzystnym rozmieszczeniem tkanki tłuszczowej może rozwinąć się NAFLD.

NAFLD postępuje zazwyczaj powoli, ale w ok. 20% przypadków włóknienie rozwija się szybko. Włóknienie postępuje średnio o 1 stopień co 14 lat w stłuszczeniu prostym i co 7 lat w NASH. Należy pamiętać, że nadciśnienie tętnicze podwaja tempo progresji

włóknienia wątroby. NAFLD jest czynnikiem ryzyka raka wątrobowokomórkowego, który może rozwinąć się jeszcze przed marskością. Cukrzyca typu 2 i otyłość zwiększają to ryzyko nawet 10-krotnie. U osób bez cukrzycy insulinooporność można ocenić pośrednio za pomocą wskaźnika HOMA-IR, który oblicza się jako iloczyn stężenia we krwi na czczo glukozy (w mmol/l) i insuliny (w mU/ml) podzielony przez 22,5.

#### **Kompleksowa ocena pacjentów z podejrzeniem NAFLD obejmuje:**

- USG,
- oznaczenie aktywności enzymów wątrobowych (AST, ALT, GGTP),
- ocenę spożycia alkoholu (> 30 g/dobę mężczyźni i > 20 g/dobę kobiety),
- ocenę glikemii na czczo, HbA<sub>1c</sub>, OGTT (ewentualnie insuliny na czczo i HOMA-IR),
- badania w kierunku nadciśnienia tętniczego i chorób sercowo-naczyniowych (włącznie z wywiadem rodzinnym),
- pomiar BMI, obwodu talii, zmian masy ciała,
- oznaczenie markerów serologicznych infekcji HBV i HCV,
- wywiad w kierunku stosowania leków związanych ze stłuszczeniem (np. estrogeny, metotreksat, glikokortykosteroidy),
- badanie morfologii krwi,
- oznaczenie stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL i HDL, trójglicerydów i kwasu moczowego.

W badaniu USG należy zwrócić uwagę na wymiary wątroby i śledziony, a także porównać echogenicz-

**Tabela 2.** Podział niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby [8]

Bez cech NASH	NASH
<ul style="list-style-type: none"> <li>• stłuszczenie proste</li> <li>• stłuszczenie z łagodnym zapaleniem zrazikowym</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wczesne NASH (bez włóknienia lub z niewielkim włóknieniem F0-F1)</li> <li>• włókniejące NASH [włóknienie znamienne (F2) lub zaawansowane (F3), przeszłowe]</li> <li>• NASH z marskością (F4)</li> <li>• rak wątrobowokomórkowy (HCC)</li> </ul>

NASH – niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby

**Tabela 3.** Przyczyny wtórnego stłuszczenia wątroby [9]

- alkohol (spożycie > 30 g/dobę dla mężczyzn i > 20 g/dobę dla kobiet)
- leki (antybiotyki tetracyklinowe, cytostatyki, witamina A w dużych dawkach, amiodaron, estrogeny, glikokortykosteroidy, hydrazyna, salicylany, walproinian sodu, warfaryna, gryzeofulwina, metotreksat, nifedypina, tamoksyfen)
- utrata wagi (głodzenie, żywienie pozajelitowe, zespolenie lub przetoka krętniczo-czcza)
- choroby (hemochromatoza, celiakia, choroba Wilsona, abeta- i hipobetalipoproteinemia, niedoczynność przysadki, niedoczynność tarczycy, choroba Wolmana)
- zakażenie HCV

**Tabela 4.** Czynniki ryzyka progresji niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby [8]

- wiek > 50 lat
- cukrzyca typu 2
- zespół metaboliczny
- nadciśnienie tętnicze
- ALT > 2 razy górna granica normy
- zmiany martwiczo-zapalne w badaniu histologicznym wątroby

ność wątroby z korą prawej nerki. Pomocne w ocenie stłuszczenia mogą być też elektroniczne (dostępne na smartfon, tablet, komputer) kalkulatory oceniające wątrobę pod kątem stłuszczenia (*Fatty Liver Index*) i zaawansowania włóknienia (NAFLD Fibrosis Score, APRI, FIB-4).

**Leczenie** stłuszczenia obejmuje przede wszystkim modyfikację stylu życia, a w przypadku NASH także farmakoterapię. Dane epidemiologiczne wykazują ścisłą zależność między niezdrowym trybem życia a rozwojem NAFLD. Zaleca się dietę niskotłuszczową i niskokaloryczną oraz aktywność fizyczną dopasowaną do preferencji chorego. W przypadku osób otyłych lub z nadwagą zaleca się redukcję masy ciała o 7–10%. Należy unikać spożywania napojów i pokarmów zawierających wysokie stężenia fruktozy oraz utrzymywać spożycie alkoholu poniżej progu ryzyka toksyczności wątrobowej. U chorych skrajnie otyłych niereagujących na postępowanie zachowawcze rozwiązaniem może być chirurgia bariatryczna. Cukrzyca, hiperlipidemia i nadciśnienie tętnicze wymagają stosownego leczenia. Farmakoterapię ukierunkowaną na wątrobę należy włączyć u chorych z rozpoznaniem NASH, szczególnie z włóknieniem drugiego stopnia lub wyższym. Chorzy z mniej zaawansowaną NAFLD, ale dużym ryzykiem progresji choroby (tab. 4) są również kandydatami do leczenia farmakologicznego. Lekami, które nie tylko zmniejszają aktywność transaminaz i GGTP, lecz także mogą korzystnie wpływać na wskaźniki histologiczne uszkodzenia i stłuszczenia hepatocytów oraz aktywności zapalnej, są witamina E, glitazony oraz UDCA [8, 10].

#### **Polekowe uszkodzenia wątroby**

Polekowe uszkodzenia wątroby (*drug-induced liver injury* – DILI) wykazują rosnącą częstość występowania i obecnie należą do najczęstszych przyczyn ostrych chorób wątroby. Tylko niewielką część DILI stanowią przewlekłe uszkodzenia wątroby, z małą liczbą zgonów lub transplantacji wątroby. Uszkodzenia tego typu występują szczególnie często

u osób w wieku powyżej 50 lat oraz częściej u kobiet niż mężczyzn. Stanowią przyczynę ok. 5% hospitalizacji oraz 15–20% przypadków ostrej niewydolności wątroby. Są powodowane nie tylko przez leki, lecz również preparaty pochodzenia roślinnego oraz suplementy diety. Zidentyfikowano ponad 1000 różnych ksenobiotyków, w tym leków, które mogą być przyczyną hepatotoksyczności. Lekami, które najczęściej powodują DILI, są antybiotyki, w tym preparaty przeciwgruźlicze, leki przeciwdepresyjne, przeciwdrgawkowe, niesteroidowe leki przeciwzapalne i azatiopryna [11]. W ostatnich latach rośnie wyraźnie udział produktów pochodzenia roślinnego i suplementów diety, dlatego należy zbierać dokładny wywiad odnośnie do zażywania tych pozornie bezpiecznych preparatów. Zdecydowana większość DILI powstaje w słabo rozpoznanym mechanizmie nadwrażliwości metabolicznej lub immunologicznej przy udziale czynników genetycznych i środowiskowych (reakcje idiosynkrazji). Ten mechanizm uszkodzenia wątroby nie jest zależny od dawki i czasu zażywania leku. U części chorych DILI są związane ze stosowaniem leków o przewidywalnej w dużych dawkach hepatotoksyczności (np. paracetamol, doksycyklina, aspiryna, kwas walproinowy). W krajach rozwiniętych najczęstszą przyczyną ostrej niewydolności wątroby jest zatrucie paracetamolem w wyniku nieświadomego przedawkowania tego leku lub próby samobójczej.

W tabeli 5 zestawiono leki często stosowane w praktyce lekarza POZ, które są potencjalnie hepatotoksyczne. Bardzo ważna w praktyce lekarskiej jest znajomość czynników, które mogą predysponować do DILI. Czynniki te zebrano w tabeli 6.

Spektrum kliniczne DILI jest bardzo rozległe, od bezobjawowego wzrostu aktywności enzymów wątrobowych do piorunującej niewydolności wątroby. Rozpoznanie DILI może być trudne ze względu na brak swoistych objawów i testów diagnostycznych. Błędy polegają zarówno na niedocenianiu hepatotoksyczności leków, jak i przypisywaniu lekom roli sprawczej w chorobach o innej etiologii (np. w autoimmunizacyjnym zapaleniu wątroby lub chorobie Wilsona). Przedział czasowy od zastosowania leku do wystąpienia objawów uszkodzenia wątroby (czas latencji), charakter uszkodzenia wątroby (cholestatyczny, miąższowy, cholestatyczno-miąższowy), leki jednocześnie zażywane, alkoholizm, wiek chorego, reakcja na odstawienie lub ewentualne ponowne podanie leku są istotnymi informacjami dla rozpoznania DILI, jednak w du-



**Tabela 5.** Potencjalnie hepatotoksyczne leki stosowane w POZ [12, 13]

Leki indukujące zapalenie wątroby oraz martwicę hepatocytów	Leki indukujące cholestazę
<ul style="list-style-type: none"> <li>• allopurinol</li> <li>• inhibitory konwertazy angiotensyny</li> <li>• karbamazepina</li> <li>• kotrimoksazol</li> <li>• leflunomid</li> <li>• metyldopa</li> <li>• nitrofurantoina</li> <li>• NLPZ – diklofenak, fenylobutazon</li> <li>• paracetamol</li> <li>• walproiniany</li> <li>• sulfasalazyna</li> <li>• trójcykliczne leki przeciwdepresyjne</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• inhibitory konwertazy angiotensyny</li> <li>• NLPZ – diklofenak</li> <li>• kwas klawulanowy</li> <li>• kotrimoksazol</li> <li>• karbamazepina</li> <li>• flutamid</li> <li>• nitrofurantoina</li> <li>• neuroleptyki pochodne fenotiazyny</li> <li>• ranitydyna</li> <li>• tiklopidyna</li> <li>• cyklosporyna</li> <li>• tamoksyfen</li> <li>• warfaryna</li> <li>• doustne środki antykoncepcyjne</li> </ul>

NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne

**Tabela 6.** Czynniki predysponujące do polekowego uszkodzenia wątroby [13]

Zależne od leków	Zależne od pacjenta	Środowiskowe
<ul style="list-style-type: none"> <li>• dawka pojedyncza i dobową, w przypadku niektórych leków dawka kumulacyjna</li> <li>• profil farmakokinetyczny</li> <li>• ryzyko interakcji z innymi równocześnie stosowanymi lekami – wpływ na izoenzymy cytochromu P450</li> <li>• zdolność do wywoływania krzyżowej sensytyzacji</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek</li> <li>• płeć</li> <li>• ciąża</li> <li>• otyłość</li> <li>• stopień odżywienia</li> <li>• profil genetyczny</li> <li>• choroby współistniejące</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• stosowanie politerapii</li> <li>• stosowanie suplementów diety</li> <li>• palenie tytoniu</li> <li>• spożywanie alkoholu</li> </ul>

żej mierze opiera się ono na wykluczeniu innych chorób wątroby. Pomocna w ustaleniu prawdopodobieństwa DILI jest skala RUCAM (*Roussel Uclaf Causality Assessment Method*) [12].

Rokowanie u chorych z DILI jest na ogół korzystne, ponieważ u większości dochodzi do regresji zmian klinicznych i laboratoryjnych po odstawieniu hepatotoksycznego leku. Jednak u chorych z miąższowym uszkodzeniem wątroby przekroczenie ponad 3-krotnie powyżej normy ze stężeniem bilirubiny ponad 3 mg/dl jest związane z 10-procentowym ryzykiem zgonu. W takich przypadkach należy natychmiast odstawić podejrzewany lek. W przypadkach DILI bez żółtaczki i ze wzrostem ALT mniejszym niż 3-krotność normy można tylko zmniejszyć dawkę leku, kontynuując monitorowanie aktywności transaminaz. U niektórych chorych w wyniku zjawiska adaptacji dochodzi do wycofania się nieprawidłowości laboratoryjnych bez odstawienia leku.

U pacjentów z ostrą niewydolnością wątroby spowodowaną paracetamolem i leczonych *N*-acetylocysteina szansa na przeżycie jest większa niż u chorych z tą samą chorobą wywołaną przez inne leki (60–80% vs 20–40%). Paracetamol

jest jedynym lekiem wywołującym DILI, w przypadku którego dostępne jest swoiste leczenie. U chorych z DILI nie ma wskazań do podawania kortykosteroidów, lecz mogą być one przydatne w uszkodzeniu wątroby z cechami immunizacji. W przypadku cholestatycznego lub miąższowo-cholestatycznego uszkodzenia wątroby powrót laboratoryjnych wskaźników do normy może przyspieszyć podaż UDCA w dawkach 500–750 mg/dobę. UDCA stosuje się również w przewlekłych cholestatycznych chorobach wątroby spowodowanych lekami. U części leczonych UDCA wywiera efekt przeciwświądowy [13].

#### Alkoholowa choroba wątroby

Alkoholowa choroba wątroby (ACHW) to zespół objawów klinicznych i zmian histopatologicznych w wątrobie związany z nadużywaniem alkoholu etylowego, zwykle współistniejący z czynnościowym i organicznym uszkodzeniem innych narządów (ośrodkowy i obwodowy układ nerwowy, trzustka, nerki, serce i naczynia), stąd szersze określenie – choroba alkoholowa. O jej klinicznym zaawansowaniu decyduje wiele czynników, w tym podatność osobnicza, czas i sposób konsumpcji, a także rodzaj

alkoholu. Za dawkę szkodliwą uważa się codzienne spożywanie przez wiele lat u mężczyzn > 60–80 g, a u kobiet > 20–40 g czystego etanolu. Alkohol jest absorbowany do krwi z przewodu pokarmowego i w 90% ulega procesom metabolicznym w wątrobie. Głównym produktem metabolizmu alkoholu jest aldehyd octowy, następnie utleniany do octanu lub acetylo-CoA (pośredniczy NADH). I właśnie aldehyd octowy jest głównym związkami toksycznym dla wątroby oraz innych narządów. U ludzi nadużywających alkoholu wykształcają się enzymatyczne mechanizmy adaptacyjne [14]. W Europie ok. 58 mln ludzi nadużywa alkoholu i jest on przyczyną 6,5% wszystkich zgonów (11% u mężczyzn i 1,8% u kobiet). W Polsce szacuje się, że w różnych postaciach alkoholu etylowego nadużywa ok. 4,4 mln osób, 75% to mężczyźni. Alkohol jest przyczyną ok. 25% wszystkich przyjęć do szpitali i najczęstszą przyczyną wypadków drogowych, przemocy domowej i zabójstw.

**Postacie kliniczne AChW** (często nakładające się na siebie) to alkoholowe stłuszczenie wątroby, alkoholowe zapalenie wątroby, alkoholowe włóknienie wątroby oraz marskość poalkoholowa wątroby.

**Rozpoznanie AChW** opiera się na:

- wywiadzie chorobowym,
- obrazie klinicznym,
- wynikach badań laboratoryjnych,
- badaniu histopatologicznym biopsji wątroby,
- nieinwazyjnych metodach oceny stłuszczenia i włóknienia wątroby – USG, elastografia (np. FibroScan).

Wywiad chorobowy może być mało przydatny, jeśli pacjent ukrywa regularne spożywanie alkoholu, a objawy kliniczne są zróżnicowane i zależą od zaawansowania choroby wątroby. U większości pacjentów z mało zaawansowaną AChW (szczególnie ze stłuszczeniem) dolegliwości subiektywne w ogóle nie występują. Nasilające się uczucie zmęczenia, nudności, wymioty, brak apetytu, bóle pod prawym **łukiem żebrowym**, gorączka, objawy encefalopatii mogą przemawiać za alkoholowym zapaleniem wątroby lub niewyrównaną marskością wątroby i wskazują na zagrożenie **życia**.

W badaniu fizykalnym chorego z marskością poalkoholową powinny zwrócić uwagę pajęczki naczyniowe, tzw. dłonie wątrobowe (rumień skóry dłoni od strony wewnętrznej, szczególnie kłębu i kłębika), przykurcz Dupuytren'a, hepatomegalia (czasem ze splenomegalią), niedożywienie, zaniki mięśni skroniowych, uogólniona sarkopenia, powiększenie **ślinianek**, ginekomastia, a w alkoholo-

lowym zapaleniu wątroby czy marskości wątroby – dodatkowo **żółtaczką**, wodobrzusze i obrzęki obwodowe.

W badaniach laboratoryjnych za rozpoznaniem AChW przemawia: wzrost MCV (czułość 52%, swoistość 85%), wzrosty aktywności transaminaz z przewagą AST (AST – czułość 50%, swoistość 82%, ALT – czułość 35%, swoistość 86%), GGTP (czułość 73%, swoistość 75%, ale mało przydatne w zaawansowanej AChW) i CDT (transferyna uboga w węglowodany) (czułość 69%, swoistość 92%, ale rzadko oznaczana w Polsce). Na alkoholowe zapalenie wątroby wskazuje leukocytoza z przewagą neutrofilów, hiperbilirubinemia, umiarkowanie podwyższone aktywności AST i ALT, niskie stężenie albuminy, protrombiny i małopłytkowość [15, 16].

Niezależnie od stopnia zaawansowania podstawą **leczenia AChW** jest całkowita abstynencja alkoholowa. Pacjenci z alkoholowym zapaleniem i niewyrównaną marskością wątroby z uwagi na zagrożenie życia wymagają hospitalizacji i uważnego monitorowania parametrów życiowych. W ciężkich postaciach alkoholowego zapalenia wątroby (żółtaczką i zwiększony INR) należy podać glikokortykosteroidy dożylnie (skuteczne tylko u części pacjentów, przy braku poprawy przerywa się podawanie po 7 dniach). Ponadto w trakcie leczenia obowiązuje zasada bieżącego wyrównywania zaburzeń metabolicznych i leczenia powikłań narządowych zgodnie z obowiązującymi zasadami. Ważnym elementem leczenia każdej postaci AChW jest leczenie żywieniowe (uzupełnianie niedoborów pokarmowych i witaminowych, szczególnie witamin z grupy B) oraz mikroelementów (cynk, selen).

W badaniach z randomizacją nie potwierdzono wpływu na stan czynnościowy wątroby pentoksyfiliny, kolchicyny, propylotiouracylu, S-adenozylometioniny, sterydów anabolicznych, sylimaryny w leczeniu AChW. U pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby zabiegiem ratującym życie jest przeszczepienie wątroby. Warunkiem wykonania przeszczepu jest 6-miesięczny okres abstynencji potwierdzony oceną psychologiczną [17, 18].

Dopóki nie dojdzie do marskości wątroby, nie ma potrzeby dokonywania żadnych zmian w diecie, poza eliminacją posiłków ciężkostrawnych. U pacjentów bez cech encefalopatii wątrobowej dieta powinna być bogatoenergetyczna, białko do 1,5 kg cc/dobę, oraz bogatotłuszczowa. U pacjentów z encefalopatią wątrobową konieczne jest krótkotrwałe wstrzymanie podaży białek, ale nie wolno pacjentów głodzić [19].

### Ostre wirusowe zapalenie wątroby

Ostre wirusowe zapalenie wątroby (OWZW) jest najczęściej związane z zakażeniem wirusami pierwotnie hepatotropowymi (HAV, HBV, HDV, HCV, HEV). Charakteryzują je szybko rozwijające się zmiany zapalno-martwicze tkanki wątrobowej, o przebiegu samoograniczającym się, rzadko (ok. > 1%) o charakterze nadoстрыm lub piorunującym. Ryzyko rozwoju tych postaci zapalenia wątroby u osób z uprzednio istniejącą chorobą wątroby i u ciężarnych zakażonych HEV wynosi > 20% [18].

Do zakażenia **HAV** dochodzi drogą fekalno-oralną (zakażona żywność, woda pitna) oraz drogą kontaktów homoseksualnych, szczególnie u mężczyzn. Z uwagi na krótkotrwałą obecność HAV RNA we krwi możliwa jest droga krwiopochodna, poprzez zakażenie zanieczyszczonym sprzętem medycznym lub produktami krwiopochodnymi. Nie zarejestrowano transmisji wertykalnej zakażenia (z matki na dziecko). Okres inkubacji wynosi średnio 30 (15–49) dni. Najwyższe stężenie cząstek HAV w stolcu chorych osób, a więc zaraźliwość, występuje 3–10 dni przed wystąpieniem i do 14 po wystąpieniu żółtaczk.

Drogi szerzenia się HEV są identyczne jak HAV, przy czym genotypy 1 i 2 HEV szerzą się między ludźmi, a zakażenie genotypami 3 i 4 HEV ma charakter choroby odzwierzęcej (nosicielami są świnie).

Zakażenia **HBV**, **HCV**, **HDV** przenoszone są drogą parenteralną, głównie w wyniku naruszenia ciągłości tkanek przez zakażony (np. narażenie zawodowe) lub źle wysterylizowany sprzęt medyczny i niemedyyczny (igły do tatuażu, piercingu, skaryfikacji skóry), poprzez transfuzję preparatów krwiopochodnych i przeszczepy narządów od zakażonych dawców, drogą wertykalną z matki na dziecko (u zakażonych HBV przy wysokiej wirēmii i obecności HBeAg ryzyko sięga 100%, u zakażonych HCV 5–15%) oraz drogą kontaktów seksualnych (ryzyko zakażenia tą drogą w przypadku narażenia na HBV jest dwukrotnie wyższe u kobiet, prawie nie występuje przy zakażeniu HCV i HDV) [19, 20].

Ostre zapalenia wątroby u osób zakażonych wirusami niehepatotropowymi obserwuje się bardzo rzadko (najczęściej w zakażeniu wirusami Epsteina-Barr i cytomegalii) i przebiegają one zwykle bezobjawowo lub łagodnie.

**Objawy kliniczne.** Ostre wirusowe zapalenie wątroby, niezależnie od czynnika sprawczego, ma najczęściej przebieg bezobjawowy lub subkliniczny. Dorośli, w porównaniu z dziećmi, częściej chorują objawowo, jednak do 70% bez żółtaczk. Dominu-

ją niecharakterystyczne objawy (męczliwość, złe samopoczucie, brak apetytu, dyskomfort w jamie brzusznej, pobolewania okolicy prawego podżebrza, rzadziej nudności, wymioty, ściemnienie moczu, czasem odbarwienie stolca). Pojawienie się żółtaczk ułatwia ustalenie rozpoznania. Ciężki, nadostry lub piorunujący przebieg choroby z niewydolnością wątroby (ok. 60-procentowe ryzyko zgonu) jest obserwowany u osób z uprzednio toczącą się przewlekłą chorobą wątroby, nadużywających alkoholu lub z istotnymi czynnikami ryzyka, np. współistniejącym niedoborem odporności.

W przebiegu zakażeń wszystkimi wirusami hepatotropowymi obserwuje się liczne manifestacje pozawątrobowe (czasem jest to jedyny objaw zakażenia) i/lub indukcję procesów autoimmunizacyjnych. W badaniu fizykalnym stwierdza się żółtaczkę, powiększenie wątroby, rzadziej śledziony, czasem wysypkę, limfadenopatię obwodową. Wystąpienie encefalopatii i cech skazy krwotocznej wskazuje na ostrą niewydolność wątroby.

Okres inkubacji trwa w zależności od wirusa od jednego (HAV) do sześciu miesięcy (HBV). Wystąpienie OWZW poprzedza faza prodromalna (objawy rzekomogrypowe, rzekomojelitowe). Brak eliminacji HCV czy HBV do 6 miesięcy od momentu wystąpienia objawów klinicznych wskazuje na chronizację zakażenia i wątrobowego procesu zapalnego. Przewlekłe WZW u zakażonych HBV rozwija się u ok. 5% dorosłych i 90% noworodków i niemowląt. W przypadku HCV odpowiednie odsetki wynoszą 50% i 80%. Przechorowanie OWZW typu B kończy się wyeliminowaniem wirusa z organizmu, ale materiał genetyczny HBV pozostaje wbudowany do genomu gospodarza (*covalently closed circular cccDNA* w mitochondriach i w jądrze komórki), co sprzyja nowotworzeniu, a przy upośledzeniu odporności może prowadzić do reaktywacji zakażenia HBV.

HDV nie jest samodzielnym wirusem i replikuje tylko w obecności HBV, nasilając progresję choroby wątroby i zwiększając ryzyko rozwoju marskości. Zakażenie HAV i HEV, poza kazuistycznymi przypadkami opisywanymi w literaturze, nie prowadzi do rozwoju PWZW, choć okres zdrowienia, szczególnie w przypadkach przebiegających z cholestazą, może trwać wiele miesięcy.

**Badania laboratoryjne.** Typowo ponad 10-krotny wzrost aktywności transaminaz z przewagą ALT, wzrost aktywności fosfatazy zasadowej i GGTP (w postaci cholestatycznej) oraz stężenia bilirubiny całkowitej > 10 mg/dl (w postaci żółtaczkowej). Zwykle wzrost aktywności ALT i AST poprzedza

wzrost stężenia bilirubiny. Istotne wydłużenie czasu protrombinowego (PT) może sugerować rozwijającą się ostrą niewydolność wątroby.

**Badania serologiczne** – wykrycie przeciwciał:

- anty-HAV w klasie IgM u 99% chorych zakaźnych HAV,
- anty-HEV w klasie IgM u zakażonych HEV,
- anty-HBc w klasie IgM lub pojawienie się wcześniej nieobecnego HBsAg u zakażonych HBV,
- anty-HCV i anty-HDV (uprzednio ujemnych) u zakażonych HCV lub HDV

– potwierdza w kontekście objawów klinicznych rozpoznanie OWZW. W diagnostyce OWZW nie ma znaczenia oznaczenie przeciwciał w klasie IgG. W rutynowej diagnostyce nie wykonuje się oznaczania materiału genetycznego poszczególnych wirusów w surowicy krwi i innym materiale biologicznym [18].

**Postępowanie terapeutyczne.** Preferowane jest leczenie objawowe. Podstawą jest odpoczynek (leżenie), odpowiednie żywienie (2000 kcal/dobę, dieta lekkostrawna) oraz nawodnienie (doustne lub parenteralne w przypadku wymiotów). Bezwzględnie przeciwwskazane jest spożywanie alkoholu oraz leków hepatotoksycznych w trakcie choroby. W uzasadnionych, nielicznych przypadkach ostrej niewydolności wątroby jedyną metodą ratującą życie jest przeszczepienie wątroby [21–24].

#### **Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby**

Zakażenie wirusami pierwotnie hepatotropowymi HBV, HBV/HDV i HCV, którym towarzyszą kliniczne i biochemiczne cechy choroby wątroby trwające dłużej niż 6 miesięcy, określa się mianem przewlekłego zapalenia wątroby (PWZW). Charakteryzuje je przewlekły proces zapalno-martwiczy, który może prowadzić do postępującego włóknienia, przebudowy marskiej wątroby i HCC. Zakażenie wirusami szerzącymi się drogą enteralną (HAV i HEV) nie powoduje rozwoju przewlekłego zapalenia wątroby i marskości wątroby.

Szacuje się, że ok. 2 mld osób na świecie miało kontakt z HBV (obecne jedynie przeciwciała anty-HBc total), a 257 mln osób jest przewlekłe zakażonych (obecny HBsAg i/lub HBV DNA); spośród nich 15–25% (rocznie ok. 0,6–1 mln) umrze z powodu marskości i/lub HCC, o ile nie będą skutecznie leczeni. W Polsce obecność HBsAg w surowicy stwierdza się obecnie u 1,1% populacji, co stanowi 320 tys. zakażonych osób, przy jednocześnie niskiej zapadalności (w 2014 r. 6,9/100 tys. mieszkańców). Kontakt z HBV miało w Polsce 7,5–40% badanych w różnych

grupach ryzyka, co może skutkować reaktywacją zakażenia, np. w trakcie terapii immunosupresyjnej. Wykazano, że koinfekcja HDV (rzadko obserwowana w Polsce), HCV, HIV i nadużywanie alkoholu nasilają progresję choroby wątroby i utrudniają postępowanie terapeutyczne.

Zakażenie HBV charakteryzuje fazowość [pięć faz: wysokiej replikacji z dodatnim HBeAg (dawniej immunotolerancji), immunoreaktywności z dodatnim HBeAg, nieaktywne nosicielstwo HBV, HBeAg-ujemne przewlekłe zapalenie wątroby, zakażenie utajone (HBsAg-ujemne)], co wynika z dynamicznych relacji między HBV a układem odpornościowym człowieka.

Liczbę zakażonych HCV na świecie ocenia się na 180 mln, z tego 71 mln aktywnie replikuje wirusa (WHO); niestety jedynie ok. 20% wie, że jest zakażonych. Zakażenie HCV jest przyczyną 1,4 mln zgonów rocznie. W Polsce obecność przeciwciał anty-HCV stwierdza się u ok. 0,9–1,9% populacji, z tego 0,6% (ok. 200 tys.) aktywnie replikuje wirusa (obecny HCV RNA). Ocenia się, że ok. 1/5 z nich umrze z powodu choroby wątroby, o ile nie będzie odpowiednio wcześniej i skutecznie leczona [25, 26].

**Obraz kliniczny** PWZW, niezależnie od czynnika sprawczego, jest zróżnicowany. Większość zakażeń przebiega bezobjawowo. Czasem występują objawy niespecyficzne: męczliwość (często cykliczna), rzadziej gnienienia i kłucia w prawym podżebrzu, brak apetytu, nietolerancja posiłków tłustych, delikatny świąd skóry lub pozawątrobowe manifestacje zakażenia. Do nasilenia objawów dochodzi zwykle w fazie marskości lub dekomensacji funkcji wątroby. W zaawansowanych postaciach choroby obserwuje się: hepatosplenomegalię, skórne pajączki naczyniowe, rumień dłoniowy i podeszwowy, atrofię jąder, ginekomastię, sarkopenię. Pojawienie się żółtaczk, wodobrzusza, obrzęków obwodowych, cech skazy krwotocznej oraz encefalopatii wskazuje na marskość wątroby.

Rozpoznanie PWZW związanego z HBV lub HCV opiera się na:

- wywiadzie,
- badaniu przedmiotowym,
- badaniach laboratoryjnych – podwyższona (do 5-krotności górnej granicy normy) aktywność AST i ALT (znacznie podwyższona w czasie zaostrzenia choroby),
- badaniach serologicznych [u zakażonych HBV w zależności od fazy choroby można wykryć w surowicy krwi antygeny (HBsAg, HBeAg), przeciwciała (anty-HBc IgM lub IgG, anty-HBs,

anty-HBe) w różnych konstelacjach; u zakażonych HCV – anty-HCV],

- badaniach molekularnych (obecność HBV DNA lub HCV RNA we krwi ponad 6 miesięcy),
- nieinwazyjnych metodach oceny zaawansowania włóknienia (np. elastografia techniką FibroScan),
- rzadziej na wynikach badań histopatologicznych (obecnie biopsje wątroby wykonuje się jedynie w przypadkach wątpliwości diagnostycznych, np. nakładania się kilku chorób wątroby) [25–27].

**Leczenie** PWZW i skuteczność terapii zależą w dużej mierze od stadium zaawansowania choroby, schorzeń współistniejących oraz ogólnego stanu zdrowia pacjenta.

W postępowaniu terapeutycznym należy uwzględnić następujące elementy:

- odpoczynek (nie ma przeciwwskazań do kontynuowania pracy zawodowej, zajęć rekreacyjnych oraz uprawiania sportu, chyba że występuje znaczne zaawansowanie choroby wątroby czy istotne powikłania),
- odpowiednia dieta (poza alkoholem nie ma specjalnych restrykcji, dieta lekkostrawna),
- leczenie wspomagające,
- leczenie przyczynowe,
- leczenie powikłań,
- przeszczepienie wątroby.

Leczenia przyczynowego nie rekomenduje się u chorych zakażonych HBV, HBV/HDV i HCV z krótką prognozą przeżycia. Leczenie to jest prowadzone w wyspecjalizowanych jednostkach [26, 27].

#### **Pozapalna marskość wątroby związana z zakażeniem HBV i HCV**

Marskość wątroby i HCC należą do późnych następstw przewlekłego zakażenia HBV i HCV. Szacuje się, że po 10–30 latach u ok. 30% zakażonych HBV lub HCV dojdzie do rozwoju marskości wątroby i/lub HCC, o ile nie będą prawidłowo leczeni. Niemniej u ok. 70% przewlekle zakażonych HBV i HCV przebieg choroby jest łagodny i nigdy nie dojdzie do przebudowy marskiej wątroby. Na obraz kliniczny zakażenia HBV i HCV mają wpływ liczne czynniki zależne zarówno od gospodarza, jak i od wirusa. Szybki postęp zakażenia obserwuje się u pacjentów obciążonych chorobami metabolicznymi (np. cukrzycą), z ciężkimi chorobami ogólnoustrojowymi, z zaburzeniami odporności, leczonych immunosupresyjnie, nadużywających alkoholu, a także z koinfekcją HBV/HCV, HBV/HDV, HCV/HBV/HIV [28].

Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) marskość wątroby to rozlany proces chorobowy, który charakteryzuje zaburzenie prawidłowej cytoangioarchitektoniki wątroby z wyodrębnieniem guzków rzekomych. Marskość wątroby jest uważana za stan przednowotworowy. Samo włóknienie wątroby, nawet zaawansowane, nie może być jednak traktowane jako marskość.

Kryteria podziału marskości są zróżnicowane. W praktyce najistotniejszy jest podział etiologiczny (z uwagi na możliwość leczenia przyczynowego) oraz podział czynnościowy (funkcja wątroby wyrównana/nie-wyrównana, proces biochemicznie aktywny/nieaktywny).

Do najczęstszych przyczyn marskości wątroby, oprócz wirusów, zalicza się: alkohol, niektóre leki, toksyny, zaburzenia metaboliczne (zaburzenia gospodarki tłuszczowej, spichrzanie żelaza, miedzi i inne), choroby dróg żółciowych, choroby żył wątrobowych i naczyń zlewiska żyły wrotnej. Warto podkreślić, że u większości pacjentów przyczyna zarówno marskości, jak i HCC jest złożona (np. zakażenie HCV, otyłość i alkoholizm).

**Obraz kliniczny** marskości wątroby jest zróżnicowany, u większości pacjentów choroba ma charakter postępujący, a o rokowaniu decydują różnorodne powikłania dotyczące wielu układów i narządów. U części pacjentów brakuje istotnych objawów klinicznych, a marskość wątroby stwierdza się przypadkowo, np. w trakcie zabiegów chirurgicznych na jamie brzusznej. Do typowych powikłań marskości wątroby zalicza się:

- nadciśnienie wrotne i jego powikłania:
  - » rozwój krążenia obocznego – żyłaki przełyku i innych narządów rurowych przewodu pokarmowego oraz ich konsekwencje wtórne (krwotoki, zaburzenia odżywiania, zaburzenia wchłaniania i metabolizmu leków),
  - » gastro-, entero-, kolopatię wrotną i ich konsekwencje (krwawienia ze śluzówek),
  - » poszerzenia naczyń w żołądku (*gastric antral vascular ectasia* – GAVE) i ich konsekwencje – przewlekłe krwawienia,
  - » wodobrzusze i jego konsekwencje (np. samoistne bakteryjne zapalenie otrzewnej, przepukliny, niewydolność krążeniowo-oddechowa),
  - » zastoinową splenomegalię, zwykle z hipersplenizmem,
- encefalopatię wątrobową,
- cholestazę,
- zespół wątrobowo-nerkowy,
- zespół wątrobowo-płucny,

- zespół wątrobowo-sercowy,
- wyniszczenie,
- zwiększoną podatność na zakażenia,
- HCC.

Z uwagi na złożoność obrazu klinicznego marskości wątroby w praktyce klinicznej wykorzystuje się systemy klasyfikacyjne ułatwiające ocenę stopnia zaawansowania i rokowania w tych przypadkach. Do najczęściej stosowanych zalicza się klasyfikację Childa-Pugha czy MELD. Ocenia się, że u pacjentów z wyrównaną marskością wątroby szansa przeżycia 10 lat wynosi ok. 47%, a w przypadku marskości niewyrównanej 5-letnia szansa przeżycia wynosi ok. 16%, a 10-letnia jest bliska zeru. Roczne ryzyko zgonu u pacjenta z marskością wątroby, ale nieobecny żylakami przewodu pokarmowego i bez wodobrzusza wynosi 1%, natomiast u pacjenta z wodobrzuszem i przebytym krwawieniem z przewodu pokarmowego – 57%.

Diagnostyka marskości wątroby powinna być oparta na ustalonym algorytmie, co umożliwi prawidłowe postępowanie terapeutyczne.

Należy kolejno:

- potwierdzić rozpoznanie,
- ustalić etiologię,
- ocenić stopień zaawansowania choroby,
- zidentyfikować powikłania,
- wyeliminować kofaktory progresji choroby,
- leczyć przyczyny,
- ocenić powikłania,
- skonsultować rodzinę pacjenta, jeśli czynnikiem sprawczym może być zakażenie HBV czy HCV,
- w przypadku braku sukcesu terapeutycznego rozpocząć procedurę przeszczepowe.

**Leczenie marskości wątroby** ma charakter kompleksowy, a jego podstawowym celem jest zahamowanie postępu choroby, zapobieganie i leczenie powikłań oraz leczenie przyczynowe (jeśli jest możliwe). Zaleca się prowadzenie oszczędzającego trybu życia z zakazem wykonywania ciężkiej pracy fizycznej (tryb spoczynkowo-leżący u chorych z objawami marskości niewyrównanej czy przy zaostrzeniu choroby) [26, 29–31].

Leczenie objawowe obejmuje głównie restrykcje dietetyczne, wyrównywanie niedoborów białkowych, w tym czynników krzepnięcia, obniżanie nadciśnienia wrotnego farmakologicznie (karwedilol, propranolol), a jego powikłań farmakologicznie i endoskopowo, uzupełnianie niedoboru witamin i wapnia. W przypadkach z cholestazą skuteczne może być podawanie UDCA w dawce ok. 15 mg/kg m.c.

Obowiązuje odpowiednia dieta (częściej przyjmować lekkostrawne posiłki). Optymalny dowóz kalorii powinien wynosić średnio ok. 35–40 kcal/kg m.c./dobę (w niedożywieniu 42–45 kcal/kg m.c./dobę), w tym podaż białka: w wyrównanej marskości ok. 1,0 g/kg m.c./dobę (większa ilość białka nie jest wykorzystywana i może nasilać encefalopatię) [40]. Białko zwierzęce powinno stanowić 50–75% ogólnej ilości białka, natomiast ilość tłuszczu powinna wynosić ok. 1,0 g/kg m.c./dobę (mniej przy cholestazie i żółtaczkę 0,6–0,8 g/kg m.c./dobę), a węglowodanów – w marskości niewyrównanej – poniżej 50 g/kg m.c./dobę. Konieczne jest ograniczenie spożywania soli.

### Inne choroby wątroby

Wykluczenie często występujących czynników etiologicznych przewlekłych i ostrych chorób wątroby zmusza do poszukiwania innych przyczyn patologii wątroby, poza wymienionymi wyżej. Diagnostyka i leczenie większości tych schorzeń powinny być prowadzone w ośrodkach specjalistycznych. Niemniej w praktyce lekarza POZ pojawiają się przypadki autoimmunizacyjnego zapalenia wątroby (AIH), dawniej zwanego autoimmunologicznym, pierwotnego zapalenia dróg żółciowych (dawniej: pierwotna marskość żółciowa, PBC) czy pierwotnego stwardniającego zapalenia przewodów żółciowych.

Wszystkie one wymagają zwykle pilnej diagnostyki i leczenia (szczególnie AIH), które może prowadzić lekarz POZ, ale we współpracy z ośrodkiem specjalistycznym (okresowe kontrole i konsultacje). Lekami z wyboru w terapii AIH są glikokortykosteroidy lub azatiopryna, a w leczeniu pierwotnego zapalenia dróg żółciowych – UDCA, hamujący progresję choroby i zmniejszający towarzyszący świąd skóry.

Lekarz POZ może mieć do czynienia również z przypadkami wrodzonych hiperbilirubinemii, najczęściej z zespołem Gilberta. Jest to genetycznie uwarunkowane zaburzenie przemiany i transportu bilirubiny w obrębie hepatocytu, które nie daje istotnych dolegliwości klinicznych, poza pojawiającą się (zwykle okresowo – po wysiłku, przekarmieniu) hiperbilirubinemią z przewagą bilirubiny niezwiązanej, a klinicznie niewielką żółtaczką bez świądu i niewielką męczliwością. Zespół Gilberta nie wymaga leczenia, niemniej wymaga różnicowania z innymi chorobami manifestującymi się początkowo jedynie żółtaczką. Inne, rzadsze choroby wątroby zostały przedstawione w tabeli 7 [16].

**Encefalopatia wątrobowa**

Encefalopatia wątrobowa (EW) to zespół zaburzeń psychicznych i neurologicznych występujących w przebiegu ostrych oraz przewlekłych chorób wątroby, spowodowanych upośledzeniem funkcji detoksykacyjnej wątroby w wyniku zmniejszenia liczby czynnych hepatocytów lub utrudnionego przepływu krwi przez wątrobę. Stadia choroby oraz objawy kliniczne EW przedstawiono w tabeli 8 [33].

Kluczową rolę w patogenezie EW odgrywa **amoniak** ze względu na bezpośrednie działanie toksyczne, jakie wywiera na neurony i komórki gleju, oraz zwiększona przepuszczalność bariery krew–mózg, co umożliwia przenikanie do OUN także wielu innych substancji mających toksyczne oddziaływanie na tkankę mózgową. Wśród przyczyn biochemicznych rozwoju EW wymienia się także neurotoksycznie działające krótkołańcuchowe

**Tabela 7.** Charakterystyka kliniczna rzadszych chorób wątroby [16]

Choroba	Płeć/wiek rozpoznania	Objawy kliniczne	Choroby współistniejące/powikłania	Badania diagnostyczne
autoimmunizacyjne zapalenie wątroby	kobiety 4–5 razy częściej/w każdym wieku	od postaci bezobjawowych do ONW	autoimmunizacyjne zapalenie tarczycy, cukrzyca typu 1, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, reumatoidalne zapalenie stawów	ANA, ASMA, LKM-1; IgG, gamma-globuliny; biopsja wątroby
pierwotne zapalenie dróg żółciowych	kobiety 9–10 razy częściej/po 40. roku życia	świąd skóry, przewlekłe zmęczenie, zespół złego wchłaniania	niedoczynność tarczycy, zespół suchości, bóle stawów, twardzina układowa (zespół CREST)	AMA, fosfataza zasadowa, biopsja wątroby?
pierwotne stwardniające zapalenie przewodów żółciowych	częściej mężczyźni/ częściej młodociani	świąd skóry, utrata masy ciała, żółtaczka, epizody zapalenia bakteryjnego dróg żółciowych, zespół złego wchłaniania	wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego-Crohna, rak jelita grubego, rak pęcherzyka żółciowego, rak przewodów żółciowych, rak pierwotny wątroby, rak trzustki	cholangiografia – MRCP, ECPW
wrodzona hemochromatoza	częściej mężczyźni/ po 35. roku życia	ogólne osłabienie, bóle stawów, ból brzucha, nietolerancja glukozy (IGT), przebarwienie skóry, impotencja, bezpłodność	niewydolność serca, cukrzyca, osteoporoza, zapalenie stawów (dłonie, nadgarstki), niedoczynność tarczycy, skłonność do infekcji pokarmowych	wskaźnik wysycenia transferyny, ferrytyna, rezonans magnetyczny, biopsja wątroby, badania genetyczne
choroba Wilsona	bez różnic/ do 35. roku życia	od postaci bezobjawowych do ONW	objawy neurologiczne <sup>a</sup> , drżenie rąk, sztywność mięśniowa, zaburzenia mowy, zmiany osobowości, niewydolność serca	ceruloplazmina, wydalanie miedzi w moczu, stężenie miedzi w wątrobie, badanie okulistyczne <sup>a</sup> , rezonans magnetyczny mózgu <sup>a</sup> , badania genetyczne
wrodzony niedobór A <sub>1</sub> AT	bez różnic/ noworodki i osoby powyżej 30. roku życia	duszność, kaszel <sup>b</sup>	nawracające zapalenia płuc, rozstrzenie oskrzeli, POChP, odma opłucnowa, astma oskrzelowa, przewlekłe zapalenie trzustki, zapalenie tkanki podskórnej, rak pierwotny wątroby	stężenie i fenotyp A <sub>1</sub> AT, biopsja wątroby

ONW – ostra niewydolność wątroby, ANA – przeciwciała przeciwjądrowe, ASMA – przeciwciała przeciw mięśniówce gładkiej, AMA – przeciwciała przeciwmitochondrialne, LKM-1 – przeciwciała przeciwmitochondrialne typu 1, IgG – immunoglobulina G, MRCP – cholangiopankreatografia rezonansu magnetycznego, ECPW – endoskopowa cholangiopankreatografia wsteczna, A<sub>1</sub>AT – alfa-1-antytrypsyna, zespół CREST – zwapnienia tkanek miękkich, objaw Raynauda, zaburzenia motoryczne przetyku, stwardnienie skóry palców, teleangiektazje skóry

<sup>a</sup> z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego, <sup>b</sup> z zajęciem płuc

kwasy tłuszczowe, fenole, merkaptany, tzw. fałszywe neuroprzekazniki (beta-feniloetanoloamina, oktopamina), kwas gamma-aminomasłowy i wiele innych.

Do rozpoznania EW niezbędne jest stwierdzenie przynajmniej niektórych spośród objawów przedstawionych w tabeli 8 u pacjenta z ostrą bądź przewlekłą patologią wątroby, przy jednoczesnym wykluczeniu innych przyczyn tychże objawów. **Podstawą rozpoznania EW jest wnikliwy wywiad oraz dokładne badanie przedmiotowe.** W niektórych przypadkach, szczególnie w celu wykluczenia innych przyczyn zaburzeń neuropsychiatrycznych, pomocne może być wykonanie oznaczenia stężenia amoniaku we krwi, elektroencefalografii, tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego mózgu, a niekiedy badania PET.

U pacjentów ze zdiagnozowaną marskością wątroby, w przypadku podejrzenia minimalnej EW, wskazane jest przeprowadzenie testów psychometrycznych (np. test łączenia liczb, test rysowania gwiazdy, test prowadzenia linii w labiryncie, test odliczania od 10 do 1). Za ich pomocą można wykryć niezauważalne podczas rutynowego badania deficyty uwagi, pogorszenie zdolności koncentracji, spowolnienie myślenia, zaburzenia koordynacji wzrokowo-ruchowej – czyli zaburzenia będące podstawą MEW.

Wystąpienie lub nasilenie objawów EW może być spowodowane czynnikami, które prowadzą do wystąpienia hiperamonemii. Można podzielić je na trzy główne grupy (tab. 9). Należy pamiętać, że istnieje też możliwość samoistnego, bez uchwytnej przyczyny, nasilenia niewydolności wątroby i EW. Długoterminowym celem **leczenia** jest zmniejszenie liczby epizodów EW lub zmniejszenie nasilenia EW, co koreluje z poprawą jakości życia chorych, oraz wydłużenie czasu do ewentualnego przeszczepu wątroby. Postępowanie terapeutyczne powinno być dostosowane do przyczyn, które doprowadziły do wystąpienia bądź nasilenia EW, a jego podstawą powinno być wyeliminowanie (o ile to możliwe) lub zapobieganie pojawieniu się czynników wyzwalających. Podstawowym kierunkiem leczenia epizodycznej bądź przewlekłej EW jest zmniejszenie stężenia amoniaku we krwi. Cel ten można osiągnąć poprzez stosowanie leków i procedur zwiększających metabolizm i/lub zmniejszających wytwarzanie amoniaku (tab. 10).

**Antybiotyki.** Spośród antybiotyków niewchłaniających się z przewodu pokarmowego najlepszy profil bezpieczeństwa i tolerancji ma ryfaksymina. Badania kliniczne wykazały, że remisję EW można osiągnąć poprzez długotrwałe (od 6 do nawet 24 miesięcy) codzienne stosowanie ryfaksyminy

**Tabela 8.** Klasyfikacja encefalopatii wątrobowych według skali West-Haven [33]

Stopień nasilenia	Stan świadomości	Funkcje intelektualne	Zachowanie/osobowość	Zaburzenia nerwowo-mięśniowe
0 (MEW)	prawidłowy	nieprawidłowe wyniki testów psychometrycznych	prawidłowe	brak
1	odwrócenie dobowego rytmu snu i czuwania, senność/bezsenność	lekkie spowolnienie psychoruchowe, zaburzenia koncentracji, wydłużony czas reakcji na bodźce, zapominanie, niewielkie trudności w wykonywaniu działań arytmetycznych	dyskretnie zaznaczona euforia lub lęk, drażliwość, słowotok	zaburzenia koordynacji wzrokowo-ruchowej (ataksja), zaburzenia pisma, pojedyncze drżenia mięśniowe
2	apatia, przymglenie, minimalna dezorientacja w czasie i przestrzeni	znaczne spowolnienie psychoruchowe, wyraźne zaburzenia pamięci, działania arytmetyczne znacznie utrudnione	zaburzenia zachowania, niewielka zmiana osobowości, niepokój, lęk	wyraźne drżenia mięśniowe, <i>asterixis</i> , ataksja, dyzartria, wyraźne zaburzenia pisma
3	senność, splątanie, zachowana reakcja na bodźce głosowe/stupor	bardzo nasilone spowolnienie psychoruchowe, działania arytmetyczne niewykonalne	reakcje lękowe, niepohamowany gniew, urojenia	wygórowane odruchy ścięgniste, odruchy patologiczne, skurcze kloniczne, oczopląs, objawy pozapiramidowe
4	śpiączka wątrobowa, brak reakcji na bodźce	niemożliwe do oceny	niemożliwe do oceny	szerokie areaktywne źrenice, sztywność odmóżdzeniowa

MEW – minimalna encefalopatia wątrobowa



**Tabela 9.** Przyczyny hiperamonemii [33]

<p><b>A. Zwiększone wytwarzanie amoniaku w jelitach</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zaparcie</li> <li>• SIBO (rozrost bakterii w jelicie cienkim)</li> <li>• nadmierna podaż białka w diecie</li> <li>• krwawienia do przewodu pokarmowego (pęknięcie żyłaka przełyku, krwawiący wrzód żołądka/dwunastnicy, krwawienia śluzówkowe spowodowane zaburzeniami krzepnięcia)</li> </ul>
<p><b>B. Zwiększone pozajelitowe wytwarzanie amoniaku</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• infekcje</li> <li>• odwodnienie/hipowolemia</li> <li>• niewydolność nerek</li> <li>• leki moczopędne (diuretyki tiazydowe, acetazolamid)</li> <li>• zaburzenia gospodarki elektrolitowej (np. zasadowica hipokalemiczna w odwodnieniu)</li> <li>• zwiększony katabolizm</li> </ul>
<p><b>C. Upośledzona detoksykacja amoniaku</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• martwica hepatocytów (np. w ostrej niewydolności wątroby, w zespole <i>acute-on-chronic</i>)</li> <li>• zmniejszona ilość prawidłowych hepatocytów (np. w marskości)</li> <li>• krążenie oboczne (kolaterale wrotno-systemowe, zakrzepica żyły wrotnej, operacje odbarczające typu <i>shunt</i>, choroba Budda-Chariego)</li> </ul>

**Tabela 10.** Strategie terapeutyczne w encefalopatii wątrobowej [33]

<p><b>A. Zwiększanie metabolizmu i eliminacji amoniaku</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Intensyfikacja procesów chemicznych <ul style="list-style-type: none"> <li>• intensyfikacja cyklu mocznikowego oraz syntezy glutaminy (L-asparaginian L-ornityny)</li> </ul> </li> <li>2. Mechaniczna eliminacja amoniaku <ul style="list-style-type: none"> <li>• hemoperfuzja</li> <li>• MARS (<i>Molecular Adsorbent Recirculating System</i>) – system plazmaferazy albuminowej</li> </ul> </li> </ol>
<p><b>B. Zmniejszenie pozajelitowego wytwarzania amoniaku</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Leczenie infekcji bakteryjnej</li> <li>2. Prawidłowe nawodnienie i regulacja zaburzeń elektrolitowych</li> <li>3. Zmiana stosowanych leków moczopędnych</li> </ol>
<p><b>C. Zmniejszenie wytwarzania amoniaku w jelitach</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Zapobieganie i leczenie zaparcia, poprawa perystaltyki jelit <ul style="list-style-type: none"> <li>• laktuloza</li> </ul> </li> <li>2. Eliminacja patogennej flory bakteryjnej <ul style="list-style-type: none"> <li>• antybiotyki niewchłaniające się z przewodu pokarmowego (ryfaksymina)</li> <li>• obniżenie pH w świetle jelita (laktuloza, prebiotyki)</li> <li>• przywrócenie równowagi flory jelitowej (prebiotyki, probiotyki)</li> <li>• mechaniczne metody eliminacji (wlewki czyszczące)</li> </ul> </li> </ol>

w dawce 2 × 550 mg [42]. Wykazano, że ryfaksymina nawet przy długotrwałym stosowaniu nie wpływa na selekcję opornych szczepów oraz nie powoduje rozwoju oporności [43]. Inne słabo wchłanialne z przewodu pokarmowego antybiotyki (np. neomycyna, metronidazol, wankomycyna, chinolony) raczej nie są stosowane ze względu na większe ryzyko działań niepożądanych (oto- i nefrotoksyczność oraz rozwój antybiotykooporności). Należy zauważyć, że ze względu na mechanizm działania stosowanie laktulozy i antybiotyków jest najbardziej skuteczne u pacjentów ze zwiększonym wytwarzaniem amoniaku w jelitach spowodowanym rozrostem flory bakteryjnej (przewaga flory proteolitycznej) lub przewlekłym zaparciem [34, 35].

**L-asparaginian L-ornityny (LOLA)** jest lekiem stosowanym w celu intensyfikacji metabolizmu i eliminacji amoniaku. Zaleca się następujące dawkowanie: w MEW: 3 g/dobę *p.o.*, w klinicznie jawnej EW w stopniu 1.: 6–9 g/dobę *p.o.*, w stopniu 2.: 9–18 g/dobę *p.o.* u pacjentów ambulatoryjnych lub 5–15 g/dobę *i.v.* u pacjentów hospitalizowanych. W zaawansowanej EW (stopień 3. i 4.) proponuje się 20–40 g/dobę *i.v.* Większe dawki leku szybciej obniżają stężenie amoniaku we krwi i pozwalają na szybsze uzyskanie poprawy stanu klinicznego pacjenta [36]. Stosowanie leku ma wpływ na poprawę jakości życia pacjentów z EW [37], a przez pozytywny wpływ na czynności psychomotoryczne poprawia zdolność do prowadzenia pojazdów. W standardach EASL/

AASLD nie uwzględniono doustnej postaci LOLA, jednak liczne badania kliniczne wykazały dobry efekt terapeutyczny po doustnym stosowaniu leku u pacjentów z EW w stopniu 0–2. [36–39]. Lek nie wywołuje poważnych działań niepożądanych, nawet przy długotrwałym stosowaniu [38]. Przeciwwskazaniem do stosowania LOLA jest niewydolność nerek ze stężeniem kreatyniny > 3 mg/dl, a przeciwwskazaniem względnym jest ciąża [37–39].

**Laktuloza.** W badaniach klinicznych wykazano zmniejszenie nasilenia objawów EW u osób długotrwanie stosujących laktulozę [40]. Jest podawana początkowo w dawce 3–4 razy po 30–45 ml, a następnie dawka powinna być indywidualnie dostosowana tak, aby uzyskać 2–3 luźne stolce na dobę. Należy jednak zaznaczyć, że laktuloza nie jest chętnie stosowana przez pacjentów ze względu na działania niepożądane: wzdęcia, bóle brzucha, nudności, wymioty oraz biegunki, które przy długotrwałym stosowaniu mogą prowadzić do zaburzenia równowagi elektrolitowej i w konsekwencji nasilać objawy EW [41]. Laktuloza jest przeciwwskazana u pacjentów z chorobami zapalnymi jelit, a przedawkowanie leku może prowadzić do zapalenia jelita grubego.

**Dieta.** Nie ma wskazań do drastycznego ograniczenia białka w diecie u pacjentów z marskością wątroby i EW. Dieta powinna zapewniać energetyczność posiłków: 35–40 kcal/kg należnej m.c. (tj. ok. 2500–2800 kcal/dobę) oraz podaż białka ok. 1,2–1,5 g/kg m.c./dobę (85 g/dobę, większość powinno stanowić białko pochodzenia roślinnego i nabiałowego). Dopuszczalna jest tylko krótkotrwała redukcja ilości białka w diecie (w epizodycznej ciężkiej EW), a przy wyniszczeniu i nietolerancji diety białkowej należy podawać doustnie aminokwasy o rozgałęzionym łańcuchu (BCAA).

### **Leki i suplementy diety w chorobach wątroby**

W praktyce lekarskiej istnieje wiele mitów dotyczących stosowania leków w chorobach wątroby. Nierzadko działanie hepatoprotekcyjne przypisuje się produktom leczniczym i co gorsze – suplementom diety, mimo że w żadnych badaniach tego nie udowodniono. Istotne jest zatem, aby orientować się zarówno w specyfice, jak i wskazaniach leków dostępnych na rynku farmaceutycznym [42–50].

#### **Kwas ursodeoksycholowy (UDCA)**

Kwas ursodeoksycholowy jest silnie hydrofilnym i prawie nietoksycznym kwasem żółciowym. Ma wiele właściwości, które wyróżniają go od innych

kwasy żółciowych. Między innymi wykazuje silne działanie żółciopędne, działa cytoprotekcyjnie, szczególnie na hepatocyty oraz cholangiocyty, ma właściwości antyapoptotyczne i immunomodulacyjne. Od wielu lat UDCA stosuje się w różnych chorobach wątroby i dróg żółciowych, szczególnie tych, które przebiegają z cholestazą.

Z długiej listy wszystkich potencjalnych efektów farmakologicznych UDCA najlepiej udokumentowano trzy mechanizmy i na nich opierają się prawie wszystkie aktualne wskazania do stosowania UDCA w terapii:

- ochrona cholangiocyty przed cytotoksycznym działaniem hydrofobowych kwasów żółciowych,
- pobudzanie wydzielania żółci w wątrobie,
- ochrona hepatocytów przed apoptozą stymulowaną przez inne kwasy żółciowe.

#### **Kwas tiazolidynokarboksylowy**

Kwas tiazolidynokarboksylowy (TCA) jest metabolizowany w wątrobie do cysteiny, która dzięki obecności grupy tiolowej bierze udział w procesach detoksykacji etanolu, a także leków. Kwas ten łatwo wchłania się z przewodu pokarmowego, przenika w postaci niezmienionej do wątroby. W wątrobie ulega przemianie do *N*-formylcysteiny, która w swej cząsteczce zawiera wolną grupę –SH, niezbędną do powstawania wielu połączeń tiolowych, biorących udział w przemianach wątrobowych, m.in. w procesie detoksykacji. Lek stosuje się pomocniczo w ostrych i przewlekłych chorobach wątroby o różnej etiologii oraz w toksycznym uszkodzeniu wątroby spowodowanym alkoholem, lekami lub substancjami chemicznymi. Powoduje szybką normalizację poziomu enzymów indykatorowych wątroby. Lek dawkuje się początkowo 200 mg 2–3 razy na dobę, a następnie, po ustąpieniu ostrych objawów 100 mg 2 razy na dobę.

#### **L-asparaginian L-ornityny (LOLA)**

L-asparaginian L-ornityny bierze udział w dwóch najważniejszych procesach detoksykacji amoniaku powstającego w wyniku przemian białek – syntezie mocznika oraz syntezie glutaminy. Jest aktywatorem enzymów biorących udział w tych przemianach oraz substratem do syntezy mocznika. Wskazaniami do stosowania LOLA są encefalopatia wątrobo- wa oraz pomocnicze leczenie zaburzeń czynności wątroby różnego pochodzenia. Lek ma mniejsze znaczenie z uwagi na mechanizm działania w przypadku hepatopatii polekowych o przebiegu nieostrym. W przypadku niewydolności wątroby jako

konsekwencji niepożądanego działania leków LOLA staje się lekiem z wyboru.

Nie zaleca się stosowania suplementów diety zawierających LOLA m.in. z powodu zawartości w nich zbyt niskich dawek asparagianu ornityny, co może skutkować ich nieskutecznością.

#### **Fosfolipidy**

Fosfolipidy wprowadzone do organizmu wbudowują się w błony komórkowe oraz uszkodzone hepatocyty. Fosfatydylocholina poprawia czynność układów enzymatycznych oraz receptorów błonowych. Lek zwiększa zdolności regeneracyjne hepatocytów, a także stabilizuje i ochrania przed działaniem czynników toksycznych ich błony komórkowe. Preparaty zawierające fosfolipidy zalecane są w:

- ostrych i przewlekłych chorobach wątroby,
  - uszkodzeniach wątroby (toksycznych, polekowych, poalkoholowych), najlepiej w skojarzeniu z produktami leczniczymi, które wspomagają procesy detoksykacyjne w wątrobie,
  - wspomagająco w leczeniu zaburzeń lipidowych wątroby,
  - leczeniu chorób dróg żółciowych i kamicy żółciowej,
  - pomocniczo w chorobach wirusowych wątroby.
- Brakuje jednoznacznych danych, na podstawie których można rekomendować fosfolipidy w polekowych uszkodzeniach wątroby. Jeśli podejmuje się takie próby, to terapia powinna być skojarzona z lekami o innych mechanizmach działania hepatoprotekcyjnego.

#### **Produkty lecznicze zawierające standaryzowane wyciągi z ostropestu plamistego**

Sylimaryna jest pochodną flawonową otrzymywaną z owoców ostropestu plamistego. Poprzez stabilizację błon komórkowych wykazuje działanie ochronne wobec hepatocytów. Działa również silnie odtruwająco i słabo rozkurczająco na mięśnie gładkie, żółciotwórczo, żółciopędnie, przeciwzapalnie. Brakuje badań uzasadniających stosowanie sylimaryny w polekowych uszkodzeniach wątroby. Zawarte w ostropeście plamistym flawonoglikany działają hamująco na aktywność izoenzymów CYP2D6, CYP3A4, CYP2C9, co powoduje znaczne ryzyko interakcji farmakokinetycznych z innymi równocześnie stosowanymi lekami. Może wręcz dochodzić do zwiększenia hepatotoksyczności statyn (simwastatyna, atorwastatyna) oraz azolowych leków przeciwgrzybiczych.

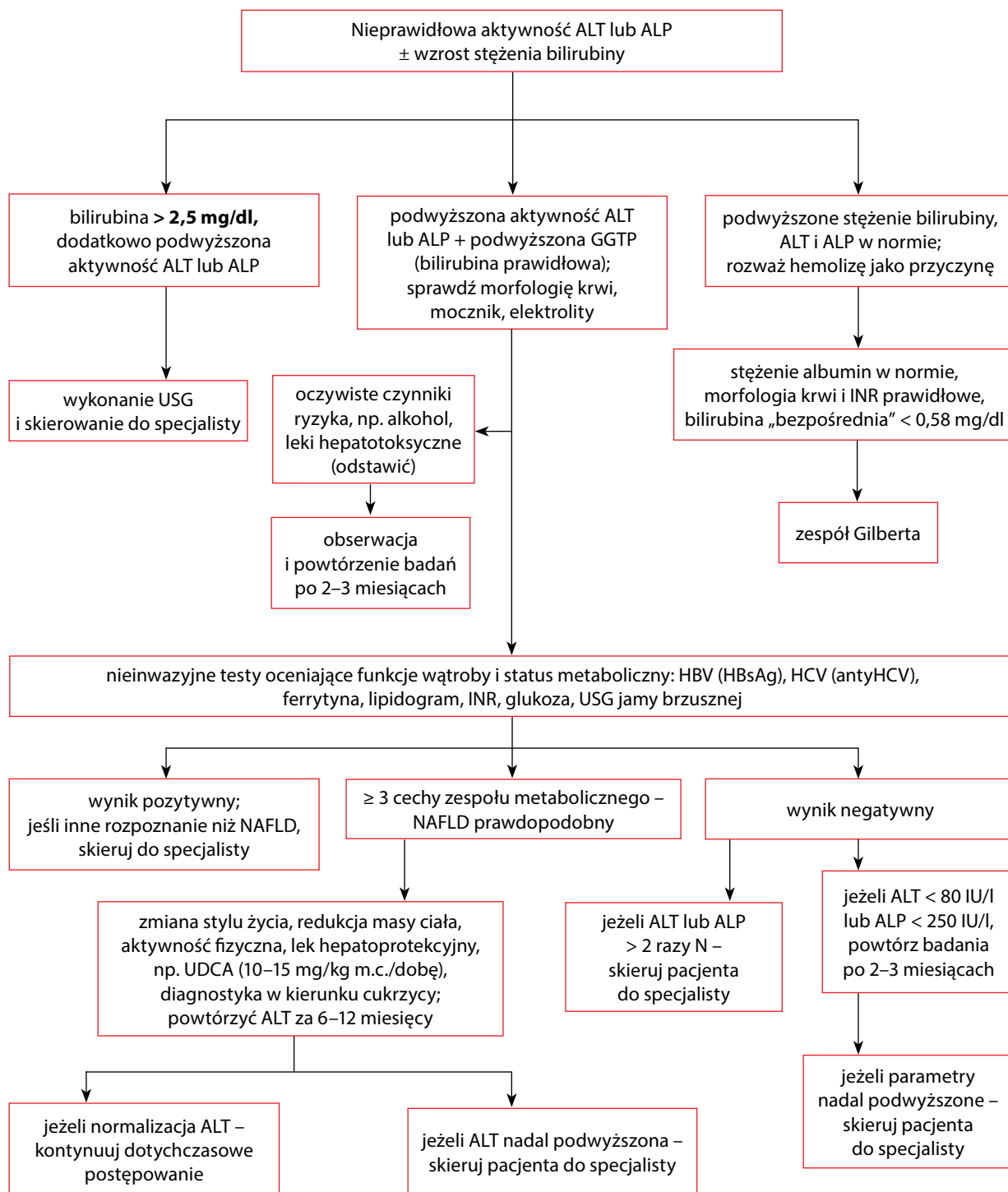
Warto pamiętać, że w polekowych chorobach wątroby nie zaleca się stosowania suplementów diety.

## **Podsumowanie**

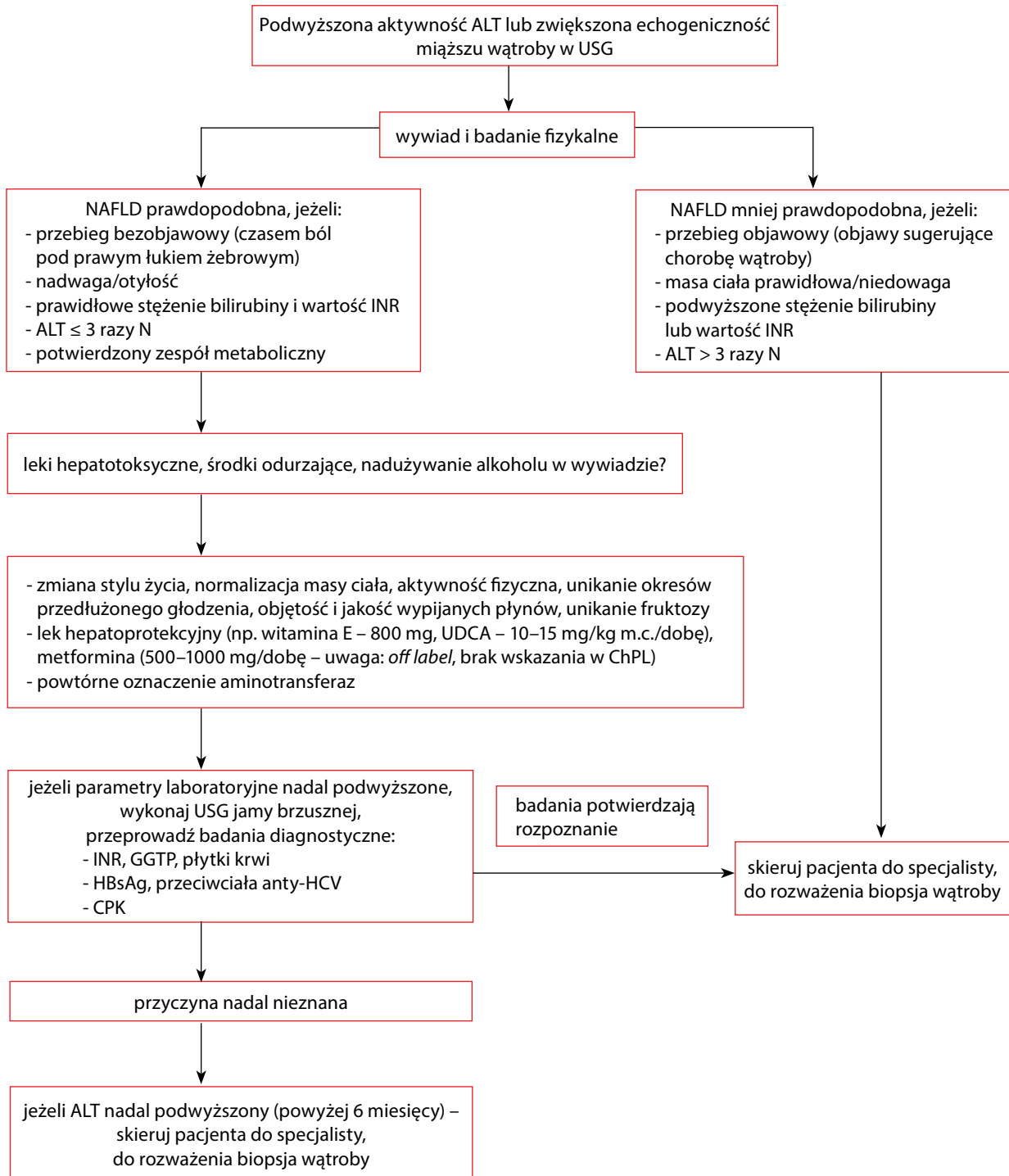
Schorzenia wątroby i dróg żółciowych dotyczą wielu pacjentów. Z punktu widzenia lekarza POZ istotne jest:

- zwrócenie uwagi na czynniki ryzyka chorób wątroby i dróg żółciowych – alkohol, leki, dieta, stosowanie dożylnych leków odurzających, ryzykowne zachowania seksualne,
- edukacja pacjentów na temat hepatotoksyczności leków i suplementów diety,
- wczesne wychwycenie pacjentów z utrzymującym się podwyższeniem enzymów wątrobowych,
- właściwe ukierunkowanie diagnostyki,
- skierowanie w odpowiednim momencie do specjalisty.

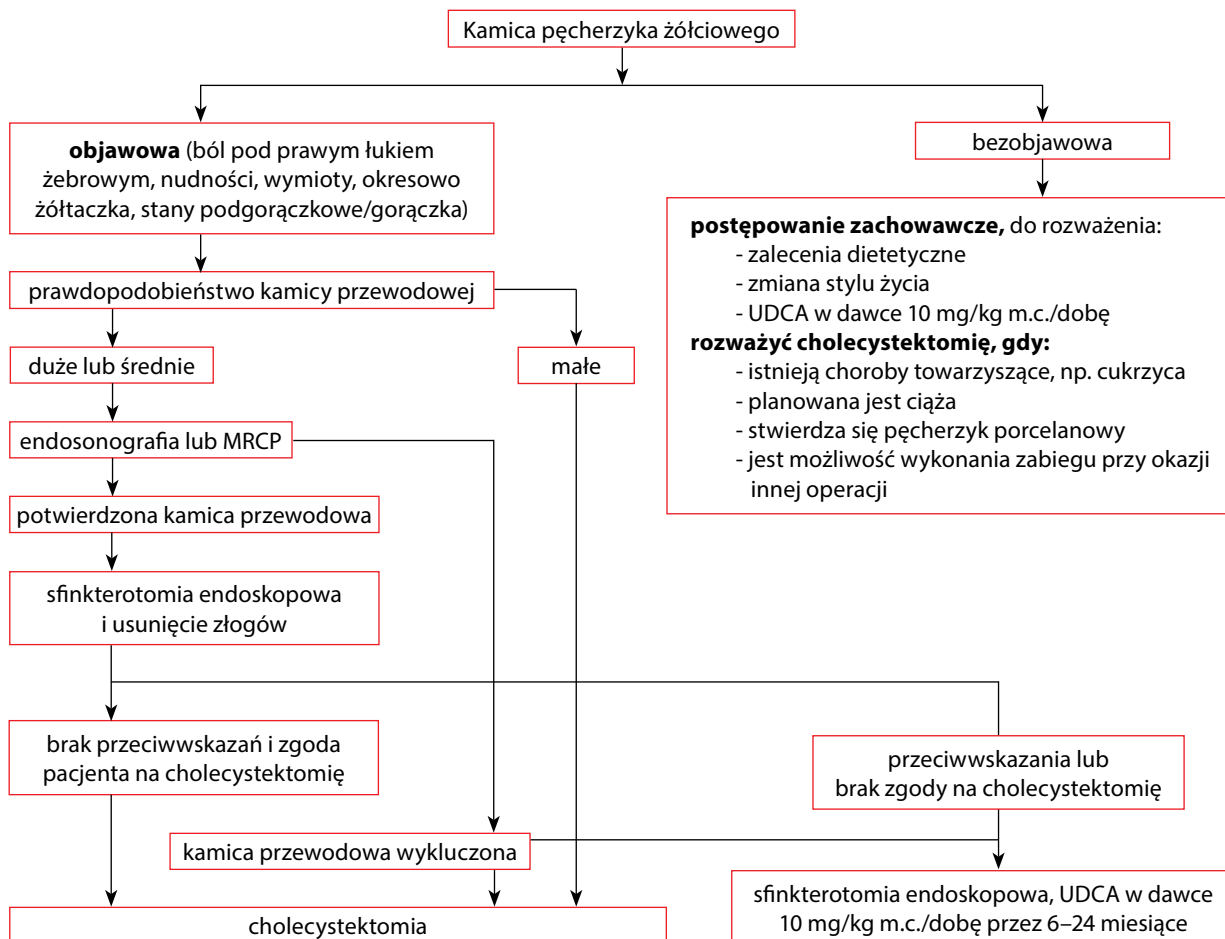
Na rycinach 1–4 przedstawiono proponowane schematy postępowania w przypadku: podwyższonej aktywności ALT lub ALP z hiperbilirubinemią lub bez niej (ryc. 1); podwyższonej aktywności ALT z podwyższoną echogenicznością miększu wątroby (ryc. 2); objawowej i bezobjawowej kamicy pęcherzyka żółciowego (ryc. 3) oraz podejrzenia nadużywania alkoholu z nieprawidłowymi wynikami laboratoryjnych badań wątrobowych (ryc. 4).



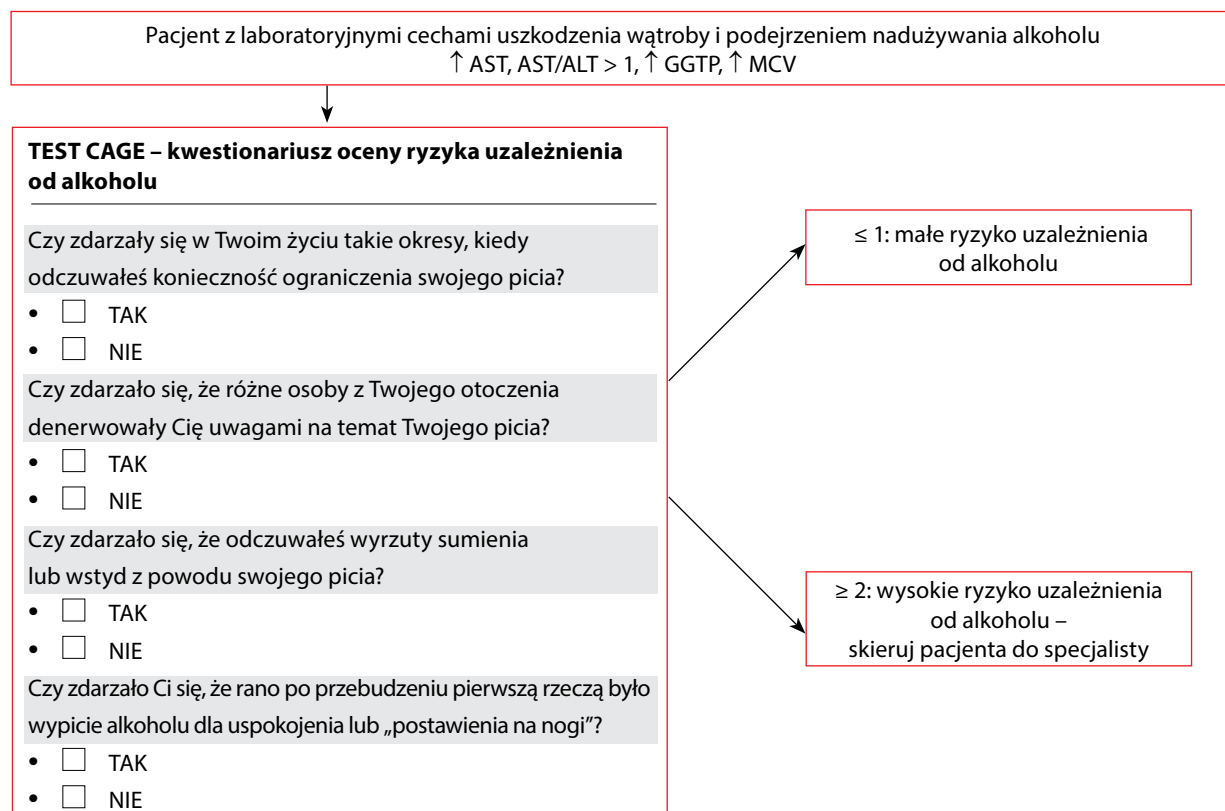
Rycina 1. Proponowany algorytm postępowania u pacjentów z podwyższoną aktywnością ALT lub ALP z hiperbilirubinemią lub bez niej



Rycina 2. Algorytm postępowania u pacjentów z podwyższoną aktywnością ALT lub wzmożoną echogenicznością miąższu wątroby w USG



Rycina 3. Proponowany algorytm postępowania u pacjentów z kamicią pęcherzyka żółciowego



Rycina 4. Proponowany algorytm postępowania u pacjentów z laboratoryjnymi cechami uszkodzenia wątroby i podejrzeniem nadużywania alkoholu

## Piśmiennictwo

1. Dąbrowski A. Objawy chorób układu pokarmowego. W: Dąbrowski A. (red.) Wielka Interna – Gastroenterologia. Część I. Medical Tribune Polska 2010; 3-48.
2. Theal RM, Scott K. Evaluating asymptomatic patients with abnormal liver function test results. *Am Fam Physician* 1996; 53: 2111-2119.
3. Gutkowski K, Hartleb M. Diagnostyka zwiększonej aktywności aminotransferaz. *Medycyna po Dyplomie* 2013; 12-19.
4. Burke MD. Liver function: test selection and interpretation of results. *Clin Lab Med* 2002; 22: 377-390.
5. Fevery J. Bilirubin in clinical practice: a review. *Liver Int* 2008; 28: 592-605
6. Nowakowska-Duława E, Nowak A. Kamica żółciowa i zapalenie dróg żółciowych. W: Wielka Interna – Gastroenterologia. Część I. Dąbrowski A (red.). Medical Tribune Polska 2010; 394-415.
7. Mach T. Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby. *Prz Gastroenterol* 2007; 2: 101-105.
8. Strzeszyński Ł. Postępowanie w niealkoholowej stłuszczeniowej chorobie wątroby. Podsumowanie wytycznych European Association for the Study of the Liver, European Association for the Study of Diabetes i European Association for the Study of Obesity 2016. *Med Prakt* 2017; 1: 40-50.
9. Milkiewicz P, Raszeja-Wyszomirska J. Niealkoholowa choroba stłuszczeniowa wątroby. W: Wielka Interna – Gastroenterologia. Część I. Dąbrowski A (red.). Medical Tribune Polska 2010; 521-527.
10. Hartleb M. Komentarz. Strzeszyński Ł. Postępowanie w niealkoholowej stłuszczeniowej chorobie wątroby. Podsumowanie wytycznych European Association for the Study of the Liver, European Association for the Study of Diabetes i European Association for the Study of Obesity 2016. *Med Prakt* 2017; 1: 50-51.
11. Hartleb M, Gutkowski K. Polekowe uszkodzenia wątroby. *Wielka Interna – Gastroenterologia. Część I. Medical Tribune Polska* 2010.
12. Ghabril M, Chalasani N, Bjornsson E. Drug-induced liver injury: a clinical update. *Curr Opin Gastroenterol* 2010; 26: 222-226.
13. Padda MS, Sanchez M, Akhtar AJ, Boyer JL. Drug-induced cholestasis. *Hepatology* 2011; 53: 1377-1387.
14. Rusyn I, Bataller R. Alcohol and toxicity. *J Hepatol* 2013; 59: 387-388.
15. EASL clinical practical guidelines: management of alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2012; 57: 399-420.
16. *Hepatology. A clinical textbook*. 7 wyd. Mauss S, Berg T, Rockstroh J i wsp. (red.). Wyd. Medizin Fokus Verlag, 2016.
17. Pazgan-Simon M, Zuwała-Jagiełło J, Simon K. Ryzyko rozwoju pierwotnego raka wątroby u pacjentów niezakażonych wirusami hepatotropowymi. *Hepatology* 2017; 17: 108-113.
18. Serafińska S, Simon K, Pazgan-Simon M. Zakażenia wirusami pierwotnie hepatotropowymi. W: Zakażne choroby wątroby i dróg żółciowych. Simon K (red.). Wyd. 2. Termedia, Poznań 2015; 1-70.
19. Wedemeyer H, Dore GJ, Ward JW. Estimates on HCV disease burden worldwide – filling the gaps. *J Viral Hepatitis* 2015; 22 (Suppl 1): 1-5.
20. Fattovich G. Natural history and prognosis of hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2003; 23: 47-58.
21. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol* 2017; 66: 153-194.
22. Polish Group of Experts for HBV: Flisiak R, Halota W, Jarszewicz J i wsp. Recommendations for the treatment of hepatitis B in 2017. *Clin Exp Hepatol* 2017; 3: 1-12.
23. Pawłowska M, Pniewska A, Pilarczyk M i wsp. Prophylaxis of vertical HBV infection. *Expert Opin Drug Saf* 2016; 15: 1361-1368.
24. Tillmann HL, Zachou K, Dalekos GN. Management of severe acute to fulminant hepatitis B: to treat or not to treat or when to treat? *Liver Int* 2012; 32: 544-553.
25. AASLD/IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C updated, Sep 2016.
26. Halota W, Flisiak R, Juszczak J i wsp. Rekomendacje leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C Polskiej Grupy Ekspertów HCV – 2017. *Zakażenia* 2017; 17: 37-46, 49.
27. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017; 67: 370-398.
28. Zakażne choroby wątroby i dróg żółciowych. Simon K (red.). Wyd. 2. Termedia, Poznań 2015; 233.
29. Kobayashi M, Suzuki F, Fujiyama S i wsp. Sustained virologic response by direct antiviral agents reduces the incidence of hepatocellular carcinoma in patients with HCV infection. *J Med Virol* 2017; 89: 476-483.
30. Nault JC, Colombo M. Hepatocellular carcinoma and direct acting antiviral treatments: Controversy after revolution. *J Hepatol* 2016; 65: 741-747.
31. Pazgan-Simon M, Simon K. Rak wątrobowokomórkowy – możliwości indywidualizacji terapii u pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby. *Post N Med* 2017; 30: 269-272.
32. Simon K. Ostra encefalopatia wątrobowa. Patogeneza, przyczyny, objawy, zagrożenia. W: Encefalopatia wątrobowa. Panasiuk A (red. nauk.). Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2016; 19-27.
33. Rahimi RS, Rockey DC. End-stage liver disease complications. *Curr Opin Gastroenterol* 2013; 29: 257-263.
34. Mullen KD, Sanyal AJ, Bass NM i wsp. Rifaximin is safe and well tolerated for long-term maintenance of remission from overt hepatic encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 1390-1397.
35. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A i wsp. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 2010; 362: 1071-1081.
36. Mittal VV, Sharma BC, Sharma Pi 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.
37. Ong JP, 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, multicenter observational study. *Clin Drug Investig* 2011; 31: 213-220.
38. Delcker AM, Jalan R, Comes G. L-ornithine L-aspartate vs. placebo in the treatment of hepatic encephalopathy: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials using individual data. *Hepatology* 2000; 32: 310A.
39. Abdo-Francis JM, Perez-Hernandez JL, 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.
40. Sidhu SS, Goyal O, Parker RA i wsp. Rifaximin vs. lactulose in treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Liver Int* 2016; 36: 378-385.
41. Klinken E, MacQuillan G. Lactulose a day keeps encephalopathy at bay. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 939-940.

42. Lee A. Adverse Drug Reactions. Pharmaceutical Press, Londyn 2006.
43. Benichou C. Adverse Drug Reactions – A practical Guide to Diagnosis and Management. Wiley, Chichester 1992.
44. Hutchison LC, Sleeper RB. Fundamentals of Geriatric Pharmacotherapy. ASHP Publications, Bethesda 2015.
45. Tisdale JE, Miller DA. Drug-Induced Diseases, American Society of Health System Pharmacists, Bethesda 2010.
46. Gundermann KJ, Kuenker A, Kuntz E i wsp. Activity of essential phospholipids (EPL) from soybean in liver diseases. *Pharmacol Rep* 2011; 63: 643-659.
47. Kostka-Trąbka E, Woron J. Interakcje leków w praktyce klinicznej. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2011.
48. Hansten PD, Horn JR. Top 100 Drug Interactions 2016. H&H Publications, Freeland 2016.
49. Woron J. Interakcje leków ziołowych. *Medycyna po Dyplomie* 2016; 1: 12-17.
50. Rustgi VK. Drug hepatotoxicity. Elsevier, Philadelphia 2017.