



HEPATOLOGIA

TOM 25
2025

POD REDAKCJĄ DR MONIKI PAZGAN-SIMON

TERAPIE W CHOROBYCH WĄTROBY

- 003 Zalecenia dotyczące leczenia hipolipemizującego i przeciwzakrzepowego u zakażonych HCV leczonych za pomocą leków działających bezpośrednio przeciwwirusowo. Stanowisko ekspertów**
Jerzy Jaroszewicz, Marlena Broncel, Anna Piekarska, Filip M. Szymanski, Krzysztof Tomasiewicz, Paweł Rajewski, Maciej Banach, Bartosz Hudzik, Mariusz Gąsior, Robert Flisiak, Robert Gil
- 022 Stosowanie bezpośrednich doustnych antykoagulantów (DOAC) u pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby**
Dorota Koziół
- 035 Problem nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych podczas leczenia zakażeń HCV**
Robert Flisiak, Piotr Rzymiski, Marta Flisiak-Jackiewicz, Michał Brzdęk, Dorota Zarębska-Michaluk
- 043 Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u pacjentów z dysfagią i sztucznym dostępem do przewodu pokarmowego**
Kamil Stępień, Monika Pazgan-Simon

CHOROBA STŁUSZCZENIOWA WĄTROBY

- 051 Alkohol i MASLD – efekt synergistyczny**
Iwona Popiołek, Michał Kukla
- 063 Stłuszczeniowa choroba wątroby związana z dysfunkcją metaboliczną (MASLD) u dzieci**
Małgorzata Pawłowska
- 066 Stłuszczeniowa choroba wątroby u chorych z przewlekłym zakażeniem HBV i HCV**
Jakub Janczura, Krystyna Dobrowolska, Michał Brzdęk, Kinga Brzdęk, Małgorzata Wajdowicz, Dorota Zarębska-Michaluk

CHOROBY TROPIKALNE WĄTROBY

- 075 Znaczenie inwazji przywrami wątrobowymi w patogenezie raka dróg żółciowych**
Katarzyna Sikorska
- 080 Wirusowe zapalenie wątroby typu E**
Anna Parfieniuk-Kowerda, Renata Korch, Robert Flisiak
- 088 Wirus denga i jego wpływ na uszkodzenie wątroby**
Agnieszka Łuczak, Iwona Mozer-Lisewska

DIAGNOSTYKA W CHOROBYCH WĄTROBY

- 096 Nadciśnienie wrotne u pacjentów z przewlekłą zaawansowaną chorobą wątroby – żylaki żołądka**
Krzysztof Simon, Marlena Stryczek, Kamil Stępień
- 102 Zastosowania Rezonansu Magnetycznego w Stłuszczeniowej Chorobie Wątroby Związanej z Zaburzeniami Metabolicznymi**
Dominika Kurowska, Radosław Zawadzki, Bożena Kubas, Anna Parfieniuk-Kowerda, Robert Flisiak
- 109 Zastosowanie elastografii śledziona w ocenie nadciśnienia wrotnego**
Szymon Piaszczyński, Anna Piekarska

VARIA

- 113 Zaburzenia lipidowe w przebiegu pierwotnego zapalenia dróg żółciowych**
Magdalena Rogalska, Aleksandra Andrzejuk, Robert Flisiak
- 124 Choroba wątroby u dzieci związana z korekcją wady serca w postaci krążenia Fontana**
Agata Zientarska, Kamila Ludwikowska, Leszek Szenborn

PROURSAN[®]

acidum ursodeoxycholicum (UDCA)



Rekomendacje EASL 2024¹:

UDCA o szerokim działaniu
hepatoprotekcyjnym,
obejmującym właściwości:

- 🟡 **przeciwutleniające,**
- 🟡 **immunomodulacyjne,**
- 🟡 **przeciwapłytocytowe.**

Wykazuje:

- 🟡 **skuteczność biochemiczną,**
- 🟡 **dobry profil bezpieczeństwa.**

**M
A
S
L
D**



Rekomendacje Polskie HEPATOLOGIA 2023²:

Korzystny wpływ **UDCA** na:

- 🟡 **niektóre cechy histologiczne,**
(zwłaszcza zapalenie),
- 🟡 **profil lipidowy,**
- 🟡 **mikrobiom jelitowy,**
- 🟡 **stłuszczenie wątroby**
(niezależnie od utraty
masy ciała).

KWAS URSODEOKSYCHOLOWY:

Rekomendowany
w **MASLD**^{1,2}

Potwierdzony
tysiącami badań³

Działający
w wątrobie i jelitach²

MASLD? ZASTOSUJ

PROURSAN[®]

acidum ursodeoxycholicum (UDCA)



KALKULATOR
STŁUSZCZENIA

dostępne na
owatrobie.pl

PRO.MED.PL
Sp. z o.o.

Rocznik Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego

HEPATOLOGIA



2025, Vol. 25

pod redakcją
dr n. med. Moniki Pazgan-Simon

Autorzy prac

Aleksandra Andrzejuk
Maciej Banach
Marlena Broncel
Michał Brzdęk
Kinga Brzdęk
Krystyna Dobrowolska
Marta Flisiak-Jackiewicz
Robert Flisiak
Mariusz Gąsior
Robert Gil
Bartosz Hudzik
Jakub Janczura
Jerzy Jaroszewicz
Renata Korch
Dorota Koziół
Bożena Kubas
Michał Kukla
Dominika Kurowska
Kamila Ludwikowska
Agnieszka Łuczak
Iwona Mozer-Lisewska

Anna Parfieniuk-Kowerda
Małgorzata Pawłowska
Monika Pazgan-Simon
Szymon Piaszczyński
Anna Piekarska
Iwona Popiołek
Magdalena Rogalska
Paweł Rajewski
Katarzyna Sikorska
Krzysztof Simon
Kamil Stępień
Marlena Stryczek
Leszek Szenbron
Piotr Rzymiski
Filip M. Szymanski
Krzysztof Tomasiewicz
Małgorzata Wajdowicz
Dorota Zarębska-Michaluk
Radosław Zawadzki
Agata Zientarska
Dorota Zarębska-Michaluk

ISSN 1730-5039

Opracowanie, korekta, skład na zlecenie:

Mariola Patla – Wrocławskie Wydawnictwo Naukowe
Atla 2
54-058 Wrocław, ul. Samotna 8a
tel.: 503 142 211, 501 408 800

Druk: Atla 2

*Szanowni Państwo,
Drodzy Czytelnicy,*

Jubileuszowy 25. tom rocznika „Hepatology 2025” trafia do Państwa rąk podczas prawdziwego święta – 10 Zjazdu Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego i 30-lecia Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego!!!

Zapraszam serdecznie do przeczytania „Hepatologii 2025”, gdzie znajdą Państwo piętnaście artykułów poświęconych aktualnej wiedzy teoretycznej oraz praktyce hepatologicznej, napisanych przez szacowne grono profesorów, doktorów nauk medycznych i lekarzy, na co dzień zajmujących się z pacjentami z chorobami wątroby.

Dziękuję wszystkim Autorom za napisanie publikacji, a także miłą współpracę w tym czasie.

Dziękuję Sponsorom i Wydawcy, dzięki którym udało się wydać „Hepatologię 2025”.

Życzę dobrej lektury i mam nadzieję, że na stronach rocznika znajdą Państwo zarówno inspirację, jak i odpowiedź na nurtujące pytania i pomoc w pracy...

*Dr n.med Monika Pazgan-Simon
Redaktor Wydania*

Zalecenia dotyczące leczenia hipolipemizującego i przeciwzakrzepowego u zakażonych HCV leczonych za pomocą leków działających bezpośrednio przeciwwirusowo. Stanowisko ekspertów

Recommendations for lipid-lowering and antithrombotic therapy in appropriate HCV treated with specific direct antiviral agents. Experts' opinion

Jerzy Jaroszewicz¹, Marlena Broncel², Anna Piekarska³, Filip M. Szymanski⁴, Krzysztof Tomasiewicz⁵, Paweł Rajewski⁶, Maciej Banach^{7,8}, Bartosz Hudzik⁹, Mariusz Gąsior⁹, Robert Flisiak¹⁰, Robert Gil¹¹

¹ Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Śląskie Centrum Chorób Zakaźnych

² Klinika Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Ośrodek Leczenia Zaburzeń Lipidowych

³ Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

⁴ Katedra Chorób Cywilizacyjnych, Uniwersytet Kardynała Stefana Wyszyńskiego w Warszawie, Polska

⁵ Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii USK-1 w Lublinie, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁶ Oddział Internistyczno-Zakaźny, Wojewódzki Szpital Obserwacyjno-Zakaźny w Bydgoszczy

⁷ Zakład Kardiologii Prewencyjnej i Lipidologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

⁸ Collegium Medicum Katolickiego Uniwersytetu Lubelskiego Jana Pawła II w Lublinie

⁹ III Katedra Kardiologii, Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrzu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

¹⁰ Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

¹¹ Klinika Kardiologii Inwazyjnej, CMKP, Warszawa

ADRES DO KORESPONDENCJI: Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Śląskie Centrum Chorób Zakaźnych w Katowicach, ul. Ziołowa 45-47, 40-635 Katowice-Ochojec, e-mail: jjaroszewicz@sum.edu.pl

STRESZCZENIE

Obserwowana zwiększona zapadalność na choroby serca i naczyń u pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C przyczyniła się do tego, że w ostatnich latach HCV uważany jest za nowy, nieklasyczny czynnik ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Zakażenie HCV prowadzi również do rozwoju zaburzeń metabolicznych, które odgrywają istotną rolę jako czynnik ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych. Zauważalny wpływ HCV na rozwój otyłości, insulinooporności, cukrzycy, zaburzeń lipidowych czy stłuszczenia wątroby sprawił, że zaburzenia metaboliczne w przebiegu zakażenia HCV nazywane są przez niektórych autorów „zespołem metaboliczno-wirusowym”. Z drugiej strony nowoczesne leczenie zakażenia HCV przy użyciu leków działających bezpośrednio przeciwwirusowo (DAA) jest niezwykle skuteczne i bezpieczne, a zasadniczym potencjalnym ograniczeniem jego bezpieczeństwa są interakcje lekowe. W artykule przedstawiono zalecenia dotyczące diagnostyki i leczenia chorób serca oraz zaburzeń

lipidowych u zakażonych HCV, ze szczególnym uwzględnieniem leczenia hipolipemizującego i przeciwwązkowego u osób otrzymujących DAA.

SŁOWA KLUCZOWE: zakażenie HCV, leczenie bezpośrednio przeciwwirusowe, choroby serca i naczyń, zaburzenia lipidowe, zespół metaboliczny, leki hipolipemizujące, leki przeciwwązkowe

ABSTRACT

The observed increased incidence of heart and vascular diseases in patients with chronic hepatitis C has contributed to the fact that in recent years HCV has been considered a new, non-classical risk factor for cardiovascular diseases. HCV infection also leads to the development of metabolic disorders, which play an important role as a risk factor for the development of cardiovascular diseases. The noticeable impact of HCV on the development of obesity, insulin resistance, diabetes, lipid disorders or fatty liver has caused that metabolic disorders in the course of HCV infection are called „metabolic-viral syndrome” by some authors. On the other hand, modern treatment of HCV infection with the use of direct antiviral drugs (DAA) is extremely effective and safe, and drug interactions are the main potential limitation of its safety. The article presents recommendations for the diagnosis and treatment of heart disease and lipid disorders in HCV-infected patients, with particular emphasis on lipid-lowering and anticoagulant treatment in patients receiving DAA.

KEY WORDS: HCV infection, directly acting antivirals, heart and vascular diseases, lipid disorders, metabolic syndrome, lipid-lowering drugs, anticoagulants

WSTĘP

Zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C (*hepatitis C virus* – HCV) jest jedną z głównych przyczyn przewlekłych chorób wątroby na świecie, marskości wątroby i raka wątrobowo komórkowego (ang. *hepatocellular carcinoma*, HCC), przyczyniając się do pogorszenia jakości i długości życia. Badania ostatnich lat wykazują, że zakażenie HCV prowadzi również do rozwoju zaburzeń metabolicznych, które odgrywają istotną rolę jako czynnik ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych. Zauważalny wpływ HCV na rozwój otyłości, insulinooporności, cukrzycy, zaburzeń lipidowych czy stłuszczenia wątroby sprawił, że zaburzenia metaboliczne w przebiegu zakażenia HCV nazywane są przez niektórych autorów „zespołem metaboliczno-wirusowym”, a stłuszczenie wątroby opisywane jest jako postać narządowa zespołu metabolicznego. Obserwowana zwiększona zapadalność na choroby serca i naczyń u pacjentów z PZW C przyczyniła się do tego, że w ostatnich latach HCV uważany jest również jako nowy, nieklasyczny czynnik ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, a występujące powikłania w tym zakresie jako manifestacja pozawątrobową zakażenia HCV.

Choroby układu sercowo-naczyniowego, do których zaliczamy chorobę niedokrwienną serca

(choroba wieńcowa, zawał serca), choroby naczyń mózgowych (udar niedokrwienny mózgu, przejmujący udar niedokrwienny – TIA – *transient ischemic attack*) i choroby naczyń obwodowych (tętniaki aorty, miażdżycę tętnic obwodowych) są przyczyną ok 4,3 miliona zgonów w Europie rocznie, co stanowi blisko połowę wszystkich zgonów – 48% (54% kobiet i 43% mężczyzn), w Polsce stanowią przyczynę 46% zgonów rocznie (51,1% kobiet i 40,9% mężczyzn). Stanowią one także główną przyczynę inwalidztwa, hospitalizacji i rosnących kosztów w ochronie zdrowia w większości krajów europejskich, w tym również w Polsce.

Do głównych czynników ryzyka rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego na podłożu miażdżycy w Polsce należą nadciśnienie tętnicze, zaburzenia lipidowe, otyłość, cukrzyca i palenie tytoniu (Tabela 1).

Do nowych czynników ryzyka należą także czynniki infekcyjne, takie jak np. zakażenie wirusem grypy, zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) i zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV).

Potencjalna rola HCV jako czynnika ryzyka rozwoju chorób serca i naczyń jest złożona. Z jednej strony zakażenie bezpośrednio prowadzi do przewlekłego stanu zapalnego, przyczyniając się do rozwoju miażdżycy i zaburzeń śródbłonna naczyniowego, z drugiej strony pośrednio zakaże-

nie HCV prowadzi do rozwoju innych kluczowych czynników ryzyka insulinooporności, cukrzycy, otyłości, hipertrójglicydemii, nadciśnienia tętniczego czy przewlekłej choroby nerek. Wymienione zaburzenia metaboliczne opisywane w zakażeniu HCV są podobne do tych, jakie obserwuje się w tzw. zespole metabolicznym (otyłość, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub nieprawidłowa glikemia na czczo bądź nietolerancja glukozy, podwyższone stężenie trójglicerydów lub obniżone stężenie cholesterolu frakcji HDL w surowicy krwi), który uznawany jest w dzisiejszych czasach za główną przyczynę zwiększania się ryzyka pojawienia się chorób sercowo-naczyniowych.

Biorąc pod uwagę wpływ zakażenia HCV na rozwój zaburzeń metabolicznych i ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych wydaje się konieczne u wszystkich pacjentów zakażonych HCV systematyczne wykonywanie badań okresowych oceniających stężenie glukozy (glikemia na czczo, doustny test obciążenia glukoza – OGTT), lipidogramu, a także pomiar ciśnienia tętniczego, kontrolę masy ciała i obwodu talii. Wykryte nie-

prawidłowości powinny być leczone zgodnie z aktualnymi rekomendacjami.

U pacjentów zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu C kierowanych do leczenia za pomocą leków działających bezpośrednio przeciwwirusowo (DAA) powinno się uwzględnić występowanie potencjalnych interakcji lekowych, mogących mieć wpływ na skuteczność, dawkowanie lub bezpieczeństwo terapii. Stąd niezwykle ważna jest każdorazowa ocena ryzyka ich wystąpienia na stronie www.hep-druginteractions.org. W przypadku stwierdzenia ryzyka poważnych interakcji należy dostosować planowany schemat terapii zakażenia HCV, a jeżeli nie jest to możliwe, należy zmienić wcześniej stosowane leki na bezpieczne lub zmodyfikować ich dawkowanie.

Szczególnie wydaje się być to ważne w grupie pacjentów zakażonych HCV z ekstremalnym, dużym i bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym (Tabela 2) leczonych przewlekłe hipolipemizująco lub pacjentów leczonych lekami przeciwkrzepliwymi [1-4].

TABELA. 1. Klasyczne czynniki ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego:

Czynniki modyfikowalne	Czynniki niemodyfikowalne
1. <u>nieprawidłowa dieta,</u> 1. palenie tytoniu, 2. zmniejszona aktywność fizyczna, 3. nadciśnienie tętnicze, 4. zwiększone stężenia cholesterolu całkowitego, frakcji LDL, trójglicerydów, Lp(a) w surowicy krwi, 5. zmniejszone stężenie cholesterolu frakcji HDL w surowicy krwi, 6. cukrzyca, 7. otyłość, 8. zespół metaboliczny, 9. przewlekła choroba nerek, 10. zwiększone stężenie w surowicy krwi białka C-reaktywnego, fibrynogenu, homocysteiny.	1. wiek ≥ 45 u mężczyzn, ≥ 55 u kobiet 1. płeć męska, 2. obciążony wywiad rodzinny – u mężczyzn < 55. roku życia, u kobiet < 65. roku życia, 3. choroba sercowo-naczyniowa na podłożu miażdżycy w wywiadzie, 4. czynniki genetyczne – najczęściej hipercholesterolemia rodzinna

TABELA 2. Grupy ryzyka sercowo-naczyniowego i docelowe stężenia LDL-C, nie-HDL-C [1-4].

Ryzyko	LDL-C	nie-HDL-C
Ekstremalne		
1. Cukrzyca typu 2* po OZW i co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka (podwyższone Lp(a) >50 mg/dL, 125 nmol/l lub hsCRP >3 mg/L lub CKD [eGFR < 60ml/min/1,73m ²]). 2. Pacjent po OZW i innym incydencie sercowo-naczyniowym w ciągu ostatnich 2 lat w wywiadzie 3. Pacjent po OZW i występowanie choroby naczyń obwodowych lub choroby wielołożyskowej 4. Pacjent po OZW i współistniejąca wielonaczyniowa choroba wieńcowa; 5. Pacjent po OZW i rodzinna hipercholesterolemia	< 40 mg/dl < 1,0 mmol/l	< 70 mg/dl < 1,8 mmol/l
Bardzo duże		
1. ASCVD 2. Cukrzyca typu 2, typu 1 z ASCVD lub/i z powikłaniem: a. eGFR <45 mL/min/1,73 m ² niezależnie od albuminurii b. eGFR 45-59 mL/min/1,73 m ² i mikroalbuminuria (ACR 30–300 mg) c. Białkomocz (ACR >300 mg/g) d. Obecność mikronaczyniowej choroby w co najmniej 3 miejscach (mikroalbuminuria+ retinopatia+ neuropatia) 3. Hipercholesterolemia rodzinna z co najmniej 1 czynnikiem ryzyka (np. otyłość, nadciśnienie tętnicze, palenie papierosów) 4. Przewlekła choroba nerek eGFR <30 mL/min/1,73 m ² lub eGFR 30–44 mL/min/1,73 m ² i ACR >30	< 55 mg/dl < 1,4 mmol/l i ≥ 50% redukcja wartości wyjściowych	< 85 mg/dl < 2,2 mmol/l
Duże		
1. Cukrzyca typu 2 bez ASCVD, bez powikłań, niespełniająca kryterium ryzyka umiarkowanego 2. Hipercholesterolemia rodzinna 3. Znacznie nasilony pojedynczy czynnik ryzyka: nadciśnienie tętnicze ≥180/110 mmHg 4. Przewlekła choroba nerek eGFR 30–44 mL/min/1,73 m ² i ACR < 30 lub eGFR 45–59 mL/min/1,73 m ² i ACR 30–300 lub eGFR > 60 mL/min/1,73 m ² i ACR > 300	< 70 mg/dl < 1,8mmol/l i ≥ 50% redukcja wartości wyjściowych	< 100 mg/dl < 2,6 mmol/l
Umiarkowane		
Cukrzyca typu 2 dobrze kontrolowana (czas trwania < 10 lat), bez powikłań, bez dodatkowych czynników ryzyka S-N	< 100mg/dl < 2,6 mmol/l	<130 mg/dl < 1,3 mmol/l

* Pacjenci z cukrzycą typu 1. powyżej 40. roku życia mogą być klasyfikowani do poszczególnych grup ryzyka, podobnie jak chorzy na cukrzycą typu 2.

ACR – wskaźnik albuminy/kreatyny w pojedynczej, porannej próbce moczu; ASCVD – choroby sercowo-naczyniowe na podłożu miażdżycy; nieHDL-C = TC – HDL-C.

ZAKAŻENIE HCV JAKO CZYNNIK RYZYKA SERCOWO-NACZYNIOWEGO

Globalne rozprzestrzenienie zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu C, odpowiadających za miliony przypadków przewlekłych zapaleń wątroby na całym świecie, sprawiło, że powstały liczne badania nad występowaniem konsekwencji wątrobowych i pozawątrobowych w licznych kohortach pacjentów. Chorobowość i śmiertelność związana z postępującym procesem destrukcji miększu wątroby, rozwojem nadciśnienia wrotnego i niewydolności narządu są oczywiste. Jednakże, długotrwałe obserwacje pacjentów zakażonych wirusem HCV dostarczyły licznych dowodów, że zakażenie jest przyczyną licznych manifestacji pozawątrobowych, związanych z rozwojem reakcji autoimmunologicznych, stymulacją układu odpornościowego, rozwojem krio globulinemii mieszanej, a także limfotropizmem HCV. W ostatnich latach pojawiły się liczne dowody związku infekcji z zaburzeniami metabolicznymi i co ważne nie tylko w związku z narastającą dysfunkcją wątroby.

Występowanie stłuszczeniowej choroby wątroby związanej z infekcją HCV, zwłaszcza genotypem 3 jest najbardziej znanym przykładem, ale stłuszczenie wątroby może być także indukowane insulinoopornością lub cukrzycą typu 2, która jest znaną manifestacją pozawątrobową zakażenia HCV. Zaburzenia metaboliczne pojawiają się w związku ze zdolnością wirusa do wpływania na metabolizm lipidów oraz szlaki sygnałowe aktywności insuliny. Taka aktywność HCV została udowodniona w badaniach eksperymentalnych, a pośrednim dowodem jest ustępowanie zaburzeń metabolicznych po eradykacji wirusa. W ostatnich latach coraz częściej mówi się o zależnościach pomiędzy zakażeniem HCV i chorobami układu sercowo-naczyniowego (CVD). Oczywiście, dość powszechne występowanie czynników ryzyka CVD w populacji ogólnej utrudnia obiektywną ocenę rzeczywistych związków patogenetycznych pomiędzy wirusem i chorobami sercowo-naczyniowymi, zarówno o charakterze pośrednim (w nawiązaniu do wyżej wspomnianych zaburzeń metabolicznych), jak też bezpośrednich. Obecność takich zależności jest szczególnie istotna wobec dostępności wysoce skutecznych terapii lekami DAA. Eradykacja wirusa w takim przypadku powinna być traktowana

jako forma wpływająca na zmniejszenie ryzyka CVD.

HCV może promować aterogenezę na kilka sposobów, zarówno bezpośrednio, jak i pośrednio. Blaszkę miażdżycową rozwijają się i ulegają destabilizacji na skutek utrzymujących się zmian zapalnych. Przewlekłe zakażenie HCV powoduje zapalenie wątroby, ale też ogólnoustrojowy stan zapalny. Istnieją liczne dowody, że dochodzi do uwalniania cytokin i zwiększonego stresu oksydacyjnego. Z drugiej strony fakt, że sekwencje RNA HCV wyizolowano w obrębie blaszek miażdżycowych tętnicy szyjnej potwierdza hipotezę, że HCV posiada bezpośrednie działanie proaterogenne poprzez indukowanie zapalenia tętnic, prawdopodobnie poprzez prozapalną interleukinę 1 β . Białka HCV, zarówno strukturalne, jak i niestrukturalne odgrywają rolę w inicjowaniu i utrzymywaniu przewlekłego zapalenia. Ponadto HCV zaburza równowagę Th1/Th2, między odpornością komórkową, promowaną i utrzymywaną przez interleukinę (IL)-2, TNF- α i interferon- γ i odpornością humoralną, podtrzymywaną przez IL-4, IL-5, IL-6 i IL-10. Istotne znaczenie posiada także mieszana krio globulinemia, uważana za najczęstszą manifestację pozawątrobową infekcji HCV i przyczynę wielu patologii narządowych i ogólnoustrojowych, związanych między innymi z zapaleniem naczyń.

ZAKAŻENIE HCV A RYZYKO MIAŻDŻYCY NACZYŃ SZYJNYCH ORAZ UDARU MÓZGU

Już w 2003 r. pojawiły się doniesienia wskazujące na związek pomiędzy infekcją HCV a miażdżycą naczyń szyjnych. Pacjenci zakażeni HCV wykazywali w badaniu ultrasonograficznym tętnic szyjnych zwiększoną grubość kompleksu *intima-media* (IMT) oraz zwiększoną częstość występowania blaszek miażdżycowych w porównaniu z grupą kontrolną (64% vs. 25%), również po uwzględnieniu występowania metabolicznych czynników ryzyka w obu grupach. Zwiększona częstość występowania miażdżycy naczyń szyjnych w przebiegu zakażenia HCV została później potwierdzona w wielu badaniach na całym świecie. Pomimo stwierdzenia w licznych badaniach istotnej zależności pomiędzy miażdżycą naczyń szyjnych oraz zakażeniem HCV w literaturze spotykane są po-

jedyncze raporty negujące taki związek. Metaanalizy rozwiewają te wątpliwości – HCV zwiększa ponad dwukrotnie ryzyko rozwoju miażdżycy naczyń szyjnych zarówno mierzone obecnością i liczbą blaszek miażdżycowych, jak też grubością IMT. To pokazuje jak ważna jest kontynuacja leczenia hipolipemizującego w tej grupie chorych.

Większość, choć nie wszystkie prace potwierdzają istnienie związku pomiędzy HCV i udarem mózgu, zwłaszcza niedokrwiennym. W dużym retrospektywnym badaniu populacyjnym wykazano związek pomiędzy zakażeniem HCV i udarem [5]. Podobnie kolejny retrospektywny raport opublikowany przez Gutierrez i wsp. pokazuje ścisłe powiązanie pomiędzy zakażeniem HCV a udarem mózgu (OR = 9,61; 95% CI: 2,51 – 35,78) u pacjentów kohorty NHANES w latach 2005–2010 [6]. Podsumowując, pacjenci z HCV mają istotnie większe ryzyko wystąpienia udaru mózgu w stosunku do chorych bez HCV. (Rycina 1), [7].

ZAKAŻENIE HCV A RYZYKO MIAŻDŻYCY NACZYŃ WIEŃCOWYCH

Również na początku XXI w. pojawiły się doniesienia dotyczące ryzyka rozwoju choroby naczyń

wieńcowych (CAD) u osób zakażonych HCV [7]. Wyniki dotychczasowych badań wskazują, że pacjenci ze stłuszczeniem wątroby oraz dyslipidemią związaną z HCV, niezależnie od genotypu wirusa, wieku, płci i co ważne stopnia histologicznego uszkodzenia wątroby, wykazywali największą częstość występowania miażdżycy. Bardzo liczne badania wskazują, że zakażenie HCV należy uznać za czynnik ryzyka subklinicznej miażdżycy. Podsumowując, pacjenci z HCV mają większe ryzyko o 13% zawału serca w stosunku do osób bez HCV (Rycina 2).

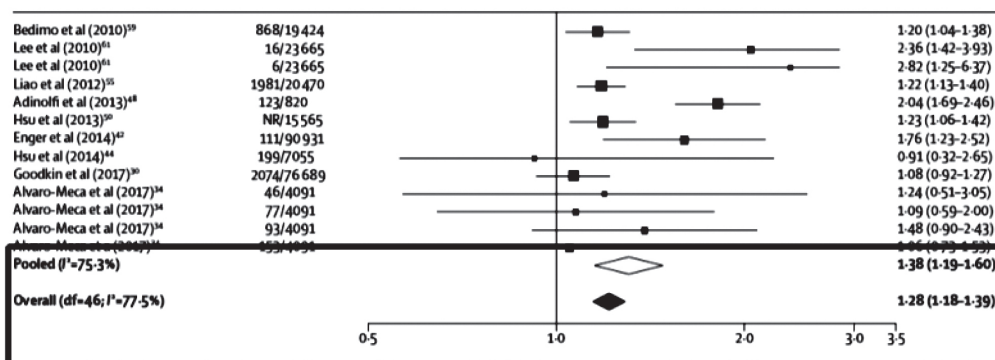
ZAKAŻENIE HCV A RYZYKO ARYTMI

Już w 2004 r. badacze wykazali, że zakażenie HCV może być związane z powiększeniem komór, dysfunkcją serca i zwłóknieniem mięśnia sercowego prowadzącymi do kardiomiopatii rozstrzeniowej, niewydolności serca i arytmii [8].

Oprócz kardiomiopatii, zaburzenia rytmu u pacjentów z HCV mogą być związane z dysfunkcją tarczycy, która jest jedną z manifestacji pozawątrobowych tego zakażenia. Ponadto zakażenie HCV mogą posiadać wyższą współchorobowość w porównaniu z populacją ogólną. Z drugiej strony w opublikowanym niedawno dużym badaniu

Występowanie ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z HCV

Ryzyko udaru mózgu



RYCINA 1. Występowanie ryzyka udaru mózgu u zakażonych HCV na podstawie Lee KK, et al. [7].

przeprowadzonym na Tajwanie wykazano, że po terapii przeciwwirusowej częstość występowania nowych epizodów migotania przedsionków (NOAF) spadła z 6% do 1,2% [9]. Ta interesująca obserwacja sugeruje, że leczenie HCV może wiązać się z zmniejszeniem ryzyka NOAF. W 2019 r. Wu i wsp. w analizie obejmującej 5 480 pacjentów z zakażeniem HCV w okresie 13 lat, wykazali, że takie ryzyko kardiomiopatii oraz zaburzeń rytmu występuje częściej u zakażonych HCV niż HBV [10]. Jeśli chodzi o arytmie przedsionkowe i komorowe, badanie wykazało znacznie wyższe ryzyko zespołu chorej zatoki u pacjentów z przewlekłym zakażeniem HCV w porównaniu z pacjentami z przewlekłym zakażeniem HBV. Ponadto zaobserwowano większą częstość implantacji układów stymulujących serca u pacjentów z przewlekłym zakażeniem HCV, choć nie osiągnęło to poziomu istotności statystycznej.

LEKI DZIAŁAJĄCE BEZPOŚREDNIO PRZECIWWIRUSOWO ANTY-HCV

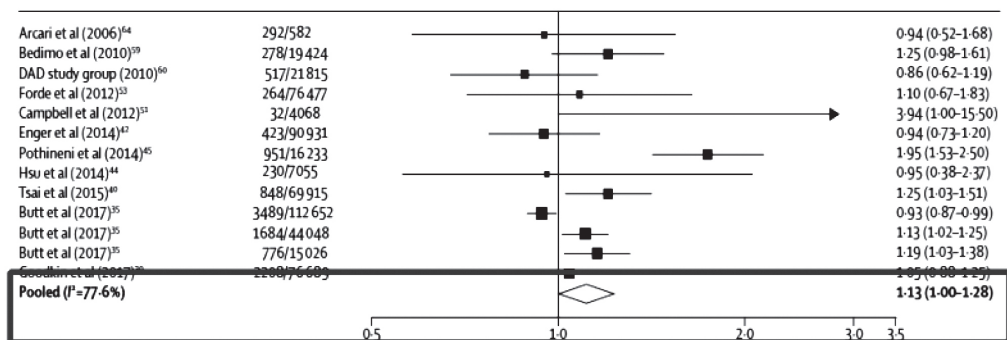
W nieodległej przeszłości leczenie przewlekłego zapalenia typu C było oparte o stosowanie wstrzyknięć interferonu alfa (naturalnego, rekombinowanego, pegylowanego) w połączeniu

z rybawiryną. Leczenie to trwające 24–48 tygodni wiązało się ze skutecznością zwykle nieprzekraczającą 50%, znaczną liczbą przeciwwskazań oraz działań niepożądanych i często wymagało kilkakrotnych reterapii. Dodatkowo stosowane leki często utrudniały pełne funkcjonowanie chorym. Mając na uwadze powyższe, wprowadzenie terapii działających bezpośrednio przeciwwirusowo anty-HCV (ang. *directly acting antivirals*, DAA) było prawdziwym przełomem zarówno dla leczonych, jak i leczących.

Co prawda pierwsze leki DAA, należące do inhibitorów proteazy NS3/4A HCV (telaprewir i boceprewir) stosowane od 2011 r. w dalszym ciągu wymagały podawania interferonu oraz rybawiryny, ale zwiększały skuteczność terapii wyrażanej jako trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR, ang. *sustained viral response*) do 65–75% [11]. Prawdziwa rewolucja nastąpiła 4 lata później wraz z wprowadzeniem doustnych DAA (tzw. *all oral therapies*), bez potrzeby podawania interferonu [12]. Terapie te praktycznie od samego początku stosowane w Polsce doprowadziły do praktycznie całkowitego zniesienia działań niepożądanych przy skuteczności leczenia zwykle przekraczającej 95%, szczególnie w przypadku genotypów innych niż GT3 HCV [13]. Leki DAA opierają się o 3 klasy wpływające na różne elementy cyklu replikacyjnego wirusa, tj. inhibitory proteazy (NS3/4A), polimerazy

Występowanie ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z HCV

Ryzyko zawału serca



RYCINA 2. Występowanie ryzyka zawału serca na podstawie Lee KK, et al. [7].

(NS5B) oraz kompleksu replikacyjnego (NS5B), Tabela 3. Umiejętne łączenie tych leków powoduje bardzo szybkie zahamowanie replikacji wirusa. W pierwszym polskim badaniu *real-word Amber* niewykrywalność HCV-RNA po pierwszym tygodniu leczenia notowano u aż ok. 25% leczonych [14]. Szybkie ograniczenie replikacji znacząco zmniejsza ryzyko niepowodzeń wynikających z powstawania wariantów HCV opornych na DAA, a zasadniczym wykładnikiem skuteczności leczenia jest adherencja pacjenta.

Kolejnym i ostatecznym już krokiem milowym w leczeniu zakażeń HCV było wprowadzenie aktualnie stosowanych schematów pangenotypowych. Leki pangenotypowe wykazują porównywalną skuteczność w leczeniu genotypów 1-6 HCV (> 97% SVR12), co spowodowało, że leczenie tradycyjnie tzw. trudnych do leczenia grup chorych (m.in. z zakażonym genotypem 3. z marskością wątroby oraz niepowodzeniem poprzednich terapii) przestało być wyzwaniem. Aktualnie terapie pangenotypowe stanowią ponad 98% wszystkich stosowanych i opierają się przede wszystkim na zestawach 2-lekowych DAA tj. skojarzeniu sofosbuwiru z welpataswirem (SOF+VEL) podawanych doustnie przez 12 tygodni lub glekaprewiru z pibrentaswirem (GLE+PIB) przez 8 tygodni [12]. W przypadku osób z niepowodzeniem DAA istnieje możliwość zastosowania terapii potrójnej z woksylaprewirem (SOF+VEL+VOX). Wybór schematu leczenia jest przede wszystkim uwarunkowany obecnością przeciwwskazań oraz potencjalnych interakcji lekowych. W dużym uproszczeniu u zakażonych HCV z niewydolnością wątroby

ocenianą w skali Childa-Pugha (klasa B oraz C) nie zaleca się stosowania GLE+PIB, zaś u chorych z $eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ lub dializowanych nie zaleca się podawania terapii opartych na SOF. Z drugiej strony ocena potencjalnych interakcji lekowych jest bardzo istotna, ponieważ zarówno SOF+VEL, jaki i GLE+PIB są substratami/inhibitorami transporterów leków – glikoproteiny P (P-gp), białka oporności raka piersi (ang. *breast cancer resistance protein*, BCRP) i polipeptydu transportującego aniony organiczne (ang. *organic anion transporting polypeptide*, OATP) oraz są w różnym stopniu metabolizowane z udziałem poszczególnych form cytochromu P450 (CYP). Warto jest tu podkreślić, że w przeciwieństwie do pozostałych DAA SOF jest w dużej mierze (>80%) wydzielany z przez nerki. Szczegółowy opis związku poszczególnych DAA z transporterami leków oraz ich metabolizm jest opisany w Charakterystykach Produktów Leczniczych leków DAA i wykracza poza możliwości tego opracowania. Warto jest jednak podkreślić, że analiza potencjalnych interakcji lekowych przed włączeniem DAA jest kluczowa, ponieważ równoczesne stosowanie DAA z silnymi induktorami P-gp lub CYP może zmniejszać stężenie DAA, prowadząc do nieskuteczności terapii, z drugiej strony stosowanie DAA z produktami hamującymi P-gp, BCRP, OATP lub CYP może zwiększać ogólnoustrojowe stężenia DAA prowadząc do potencjalnej toksyczności. Istnieją także, liczne leki m.in. amiodaron lub digoskyna, których stężenie może niebezpiecznie wzrastać w połączeniu z niektórymi DAA prowadząc do ciężkich działań niepożą-

TABELA 3. Aktualnie rekomendowane leki w terapii zakażenia HCV z podziałem na klasy na podstawie rekomendacji Polskiej Grupy Ekspertów HCV [15].

Klasy	Leki	dawka dobową
Inhibitory NS3 (proteazy)	Glekaprewir (GLE)	300 mg/dz. w 1 dawce
	Woksylaprewir (VOX)	100 mg/dz. w 1 dawce
	Grazoprewir (GZR)	100 mg/dz. w 1 dawce
Inhibitor NS5B (polimerazy)	Sofosbuwir (SOF)	400 mg/dz. w 1 dawce
Inhibitory NS5B	Pibrentaswir (VEL)	120 mg/dz. w 1 dawce
	Welpataswir (VEL)	100 mg/dz. w 1 dawce
	Elbaswir (EBR)	50 mg/dz. w 1 dawce
	Ledipaswir (LDV)	90 mg/dz. w 1 dawce

danych. Do takich leków zalicza się również wiele z omawianych poniżej substancji o działaniu hipolipemizującym lub przeciwkrzepliwym.

LECZENIE HIPOLIPEMIZUJĄCE U CHORYCH OTRZYMUJĄCYCH DAA

Głównym celem leczenia zaburzeń lipidowych jest zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL (*low-density lipoprotein cholesterol* – LDL-C). Wykazano, że zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL-C o 1 mmol/l wiąże się z redukcją ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych i zgonów ogółem o nawet 20–24. W wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego i Europejskiego Towarzystwa Miażdżycowego (*European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society* – ESC/EAS) z 2019 r., uaktualnionych następnie przez wytyczne Polskiego Towarzystwa Lipidologicznego oraz 5 innych towarzystw naukowych z września 2021 r. ściśle określono docelowe stężenia LDL-C [Tab. 2], które w grupach wysokiego, bardzo wysokiego i ekstremalnego ryzyka można osiągnąć jedynie poprzez intensywne leczenie hipolipemizujące i/lub (natychmiastowe) leczenie skojarzone statyn i ezetymibu (i lub leków hamujących białko PCSK9), stosując atorwastatynę lub rosuvastatynę w najwyższych dopuszczalnych dawkach – odpowiednio 40–80 mg/dobę i 20–40 mg/dobę [16–18]. W niektórych sytuacjach siła hipolipemizująca inhibitorów reduktazy hydroksy-metyloglutarylo-koenzymu A (5-hydroxy- – 3-metyloglutaryl-coenzym A – HMG-CoA) nawet w tak dużych

dawkach okazuje się jednak niewystarczająca. Wówczas należy zalecić dołączenie ezetymibu, a w dalszej kolejności inhibitorów PCSK9 (alirokumabu, ewelokumabu) lub siRNA-inklisiranu [3, 4]. Jak wspomniano powyżej, szczególnie w grupie pacjentów bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, złożoną terapię hipolipemizującą, przede wszystkim opartą na statynie i ezetymibie (najlepiej jako preparat złożony) można rozważyć natychmiast, nie czekając na efekt działania statyn, by uzyskać stężenie cholesterolu LDL u pacjenta jak najszybciej [2, 20].

Obecnie nie powinno się inicjować leczenia simwastatyną u pacjentów z grupy ekstremalnego i bardzo wysokiego, wysokiego ryzyka ze względu na słabsze działanie hipolipemizujące tych leków w porównaniu z atorwastatyną lub rosuvastatyną oraz ze względu na większe ryzyko działań niepożądanych simwastatyny (Tab. 4 oraz 5) [20]. Potencjał hipolipemizujący pitawastatyny dla dawki 4 mg to 43–47%, co oznacza, że dla około 30% pacjentów jest możliwe osiągnięcie redukcji o co najmniej 50%. Z tego powodu najnowsze wytyczne *International Atherosclerosis Society* uznają pitawastatynę za lek o najwyższej intensywności, a rekomendacje grupy polskiej ekspertów za statynę o umiarkowanej do wysokiej intensywności [21, 22]. Nietolerancja całkowita statyn dotyczy mniej niż 10 pacjentów, a jeśli lekarze stosują uznane definicje nietolerancji dotyczy to nawet 5–7% [23]. Najczęściej chorzy nie tolerują tych leków z powodu dolegliwości ze strony mięśni, rzadziej wskutek podwyższonych aktywności prób wątrobowych, co ma w 95% charakter przejściowy. Alternatywną

TABELA 4. Porównanie ekwiwalentnych dawek statyn pod względem działania hipolipemizującego [20].

Rosuvastatyna	Atorwastatyna	Pitawastatyna	Simwastatyna
–	–	–	5 mg
–	–	–	10 mg
5 mg	10 mg	2 mg	20 mg
5–10 mg	20 mg	4 mg	40 mg
10–20 mg	40 mg	–	–
20 mg	80 mg	–	–
40 mg	–	–	–

terapią dla tych pacjentów jest kwas bempediowy (nieдоступny w Polsce – tylko import docelowy), iPCSK9, inkisiran w monoterapii lub w skojarzeniu z ezetymibem [3, 4, 17, 18].

Spośród fibratów najbezpieczniejszym lekiem (i właściwie jedynym dostępnym w Polsce) do połączenia ze statyną jest fenofibrat. Takie skojarzenie stosuje się głównie u pacjentów, u których uzyskano docelowe stężenie LDL-C, a poziom triglicerydów (TG) jest nadal wysoki (> 200 mg/dl) ($> 2,3$ mmol/l). Rekomendacje wskazują, że należy go rozważyć w pierwszej kolejności u pacjentów bez współistniejącej choroby sercowo-naczyniowej, ze względu na duży potencjał w prewencji powikłań mikro- i makronaczyniowych. Ikozapent etylowy (nieдоступny w Polsce) lub dostępne preparaty kwasów omega-3 w dawce 2×2 g można rozważyć u pacjentów z grupy co najmniej wysokiego ryzyka z utrzymującą się triglicydemią $>150 - 499$ mg/dl ($1,5 - 5,2$ mmol/l) pomimo leczenia statyną i modyfikacji stylu życia.

Obserwowana zwiększona zapadalność na choroby serca i naczyń u pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C (PZW C) przyczyniła się do tego, że w ostatnich latach HCV traktowany jest jako nieklasyczny czynnik ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, a występujące powikłania w tym zakresie jako manifestacja pozawątrobowa zakażenia HCV [24, 26]. Potencjalna rola HCV jako czynnika ryzyka rozwoju chorób serca i naczyń jest złożona. Z jednej strony zakażenie bezpośrednio prowadzi do przewlekłego stanu zapalnego, przyczyniając się do rozwoju miażdżycy i zaburzeń śródbłonna naczyniowego, z drugiej prowadzi do rozwoju zaburzeń metabolicznych (otyłości, insulinooporności, stłuszczenia wątroby), które są od lat uznanymi klasycznymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego.

Stosowanie statyn u chorych na PZW C jest bardzo ważne. Udowodniono, że statyny nie tylko obniżają stężenie LDL-C ale także działają silnie przeciwzapalnie. W badaniach przedklinicznych i obserwacyjnych stwierdzono ich wpływ na hamowanie procesów włóknienia w tkance wątrobowej, obniżanie ciśnienia wrotnego, zmniejszenie ryzyka progresji choroby wątroby i raka wątrobowokomórkowego, przyczyniając do zwiększania przeżywalności u chorych z PZW C [27]. Do tego ich stosowanie nie zwiększa ryzyka działań niepożądanych, w tym istotnego klinicznie wzrostu

aktywności enzymów wątrobowych, stąd ich silna rekomendacja u wszystkich pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby, z wyjątkiem stanów ostrych (np. zaostrzenia marskości) [28, 29, 17].

U pacjentów zakażonych HCV kierowanych do leczenia za pomocą DAA leczenie powinno uwzględniać występowanie potencjalnych interakcji lekowych, mogących mieć wpływ na skuteczność, dawkowanie lub bezpieczeństwo danej terapii. Stąd niezwykle ważna jest każdorazowa ocena ryzyka ich wystąpienia na stronie <https://www.hep-druginteractions.org/>. Należy podkreślić, że ryzyko wystąpienia interakcji lekowych, nie musi oznaczać, że działania niepożądane wynikające ze stosowania danych leków wystąpią. W przypadku stwierdzenia możliwości wystąpienia poważnych interakcji należy dostosować planowany schemat terapii zakażenia HCV, a jeżeli nie jest to możliwe, należy zmienić wcześniej stosowane leki na bezpieczne lub zmodyfikować ich dawkowanie (Tabela 5 oraz 6). Należy zawsze kierować się zasadą stosunku korzyści leczenia do ryzyka odstawienia lub modyfikacji dawki dla pacjenta. Szczególnie wydaje się być to ważne w grupie pacjentów zakażonych HCV z ekstremalnym, bardzo dużym i dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym u których odstawienie leczenia hipolipemizującego na okres leczenia DAA jest niemożliwe.

TERAPIA GLEKAPREWIR / PIBRETNASWIR

Pacjenci z PZW C kwalifikowali do leczenia GLE/PIB nie powinni otrzymywać lipofilnych statyn – atorwastatyny i simwastatyny z uwagi na ryzyko wystąpienia interakcji lekowych poprzez hamowanie OATP1B1, P-gp, BCRP i CYP3A przez GLE z PIB, co zwiększa stężenie tych statyn w surowicy krwi. W przypadku atorwastatyny AUC wzrasta 8,28-krotnie, a Cmax wzrasta 22-krotnie, w przypadku simwastatyny odpowiednio AUC wzrasta 4,48-krotnie i Cmax – 10,2-krotnie. Zwiększa to ryzyko wystąpienia miopatii, z rhabdomyolizą włącznie [30].

W przypadku terapii rosuwastatyną AUC wzrasta 2,15-krotnie, a Cmax – 5,62-krotnie, poprzez hamowanie OATP1B1/3 i BCRP. Dozwołona maksymalna dawka rosuwastatyny w terapii GLE/PIB w Europie wynosi 5 mg/d, zaś w USA 10 mg/d. W tym przypadku u chorych wysokiego

ryzyka sercowo-naczyniowego zaleca się leczenie skojarzone z lekami niestatinowymi lub zmianę leczenia przeciwwirusowego na SOF/VEL.

W przypadku pitawastatyny nie badano interakcji lekowych, jednakże poprzez wpływ GLE/PIB na hamowanie OATP1B1 spodziewany jest wzrost jej stężenia w surowicy krwi, dlatego daw-

ka powinna być zredukowana. Według ChPL-u zaleca się inicjację terapii od 1 mg/d z możliwością zwiększenia. U pacjentów leczonych ezetymibem mogą wystąpić potencjalne niekorzystne interakcje lekowe poprzez hamowanie OATP1B1 i P-gp przez GLE/PIB. Należy monitorować działania niepożądane [30].

TABELA 5. Potencjalne interakcje statyn dostępnych w Polsce z DAA na podstawie <https://www.hep-druginteractions.org/>

	Simwastatyna	Atorwastatyna	Rozuwastatyna	Pitawastatyna
P-gP-substrat	TAK	TAK	NIE	NIE
CYP3A4-substrat	TAK	TAK	NIE	NIE
OATP1B1-substrat	TAK	TAK	TAK	TAK
BCRP-substrat	TAK	TAK	TAK	TAK
GLE/PIB	Niezalecana	Niezalecana	Potencjalne ryzyko interakcji Dozwolona dobową dawką maksymalną 5 mg ^a W zależności od ryzyka rozważyć leczenie skojarzone z ezetymibem i/lub inne leki niestatinowe.	Niewielkie ryzyko interakcji Najniższa dawka 1 mg + monitorowanie W zależności od ryzyka rozważyć leczenie skojarzone z ezetymibem i/lub inne leki niestatinowe
SOF/VEL	Potencjalne ryzyko interakcji Zamiana statyny na ato- lub roz- w dozwolonych dawkach W zależności od ryzyka rozważyć leczenie skojarzone z ezetymibem i/lub inne leki niestatinowe.	Potencjalne ryzyko interakcji Dozwolona dobową dawką maksymalną 40 mg W zależności od ryzyka rozważyć leczenie skojarzone z ezetymibem i/lub inne leki niestatinowe.	Potencjalne ryzyko interakcji Dozwolona dobową dawką maksymalną 10 mg W zależności od ryzyka rozważyć leczenie skojarzone z ezetymibem i/lub inne leki niestatinowe	Niewielkie ryzyko interakcji Monitorowanie pacjenta ewentualna redukcja dawki statyny lub zamiana na ato- lub roz- w dozwolonych maksymalnych dawkach W zależności od ryzyka rozważyć leczenie skojarzone z ezetymibem i/lub inne leki niestatinowe
SOF/VEL/VOX	Niezalecana W zależności od ryzyka sercowo-naczyniowego rozważyć leki niestatinowe	Potencjalne ryzyko interakcji Dozwolona dobową dawką maksymalną 20 mg W zależności od ryzyka rozważyć leczenie skojarzone z ezetymibem i/lub inne leki niestatinowe	Niezalecana W zależności od ryzyka sercowo-naczyniowego rozważyć leki niestatinowe.	Niezalecana

^a – dozwolona maksymalna dawka w Europie rozuwastatyny z skojarzeniem z GLE/PIB wynosi 5mg; w USA – 10 mg

W przypadku terapii rosuwastatyną AUC wzrasta 2,15-krotnie, a C_{max} – 5,62-krotnie, poprzez hamowanie OATP1B1/3 i BCRP. Dozwolona maksymalna dawka rosuwastatyny w terapii GLE/PIB w Europie wynosi 5 mg/d, zaś w USA 10 mg/d. W tym przypadku u chorych wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego zaleca się leczenie skojarzone z lekami niestatinowymi lub zmianę leczenia przeciwwirusowego na SOF/VEL.

W przypadku pitawastatyny nie badano interakcji lekowych, jednakże poprzez wpływ GLE/PIB na hamowanie OATP1B1 spodziewany jest wzrost jej stężenia w surowicy krwi, dlatego dawka powinna być zredukowana. Według ChPL-u zaleca się inicjację terapii od 1 mg/d. z możliwością zwiększenia. U pacjentów leczonych ezetymibem mogą wystąpić potencjalne niekorzystne interakcje lekowe poprzez hamowanie OATP1B1 i P-gp przez GLE/PIB. Należy monitorować działania niepożądane [30].

W przypadku terapii rosuwastatyną AUC wzrasta 2,15-krotnie, a C_{max} – 5,62-krotnie, poprzez hamowanie OATP1B1/3 i BCRP. Dozwolona maksymalna dawka rosuwastatyny w terapii GLE/PIB w Europie wynosi 5 mg/d., zaś w USA 10 mg/d. W tym przypadku u chorych wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego zaleca się leczenie skojarzone z lekami niestatinowymi lub zmianę leczenia przeciwwirusowego na SOF/VEL.

W przypadku pitawastatyny nie badano interakcji lekowych, jednakże poprzez wpływ GLE/PIB na hamowanie OATP1B1 spodziewany jest wzrost jej stężenia w surowicy krwi, dlatego dawka powinna być zredukowana. Według ChPL-u zaleca się inicjację terapii od 1 mg/d. z możliwością zwiększenia. U pacjentów leczonych ezetymibem mogą wystąpić potencjalne niekorzystne interakcje lekowe poprzez hamowanie OATP1B1 i P-gp przez GLE/PIB. Należy monitorować działania niepożądane [30].

TABELA6. Potencjalne interakcje pozostałych leków hipolipemizujących z DAA na podstawie <https://www.hep-druginteractions.org/>

	Ezetymib	Kwas bempediowy	Fenofibrat	Alirokumab/ Ewolokumab	Inklisiran
P-gP	substrat	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
CYP3A4	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
OATP1B1	substrat	słaby inhibitor OATP1B1/OATP1B3	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
BCRP	nie dotyczy	nie dotyczy		nie dotyczy	nie dotyczy
GLE/PIB	Potencjalne ryzyko interakcji*	Potencjalne ryzyko interakcji **	Brak interakcji Terapia bezpieczna	Brak interakcji Terapia bezpieczna	Brak interakcji Terapia bezpieczna
SOF/VEL	Brak interakcji Terapia bezpieczna	Brak interakcji Terapia bezpieczna	Brak interakcji Terapia bezpieczna	Brak interakcji Terapia bezpieczna	Brak interakcji Terapia bezpieczna
SOF/VEL/ VOX	Potencjalne ryzyko interakcji*	Potencjalne ryzyko interakcji**	Brak interakcji Terapia bezpieczna	Brak interakcji Terapia bezpieczna	Brak interakcji Terapia bezpieczna

* Ezetymib jest metabolizowany głównie w jelicie cienkim i wątrobie w procesie glukuronidacji, a glukuronid ezetymibu jest transportowany przez białko OATP1B1. Zwiększenie ekspozycji na ten glukuronid może nastąpić, gdy inhibitory OATP1B1 i P-gp, takie jak GLE/PIB lub VOX i VEL, są stosowane jednocześnie. W takich przypadkach zaleca się monitorowanie działań niepożądanych. Zgodnie z zapisem chpl, pomimo przekonujących danych klinicznych, należy zachować ostrożność przy stosowaniu ezetymibu u pacjentów z umiarkowanym uszkodzeniem wątroby

** Kwas bempediowy i jego glukuronid są słabymi inhibitorami OATP1B1 i OATP1B3. Jednoczesne podawanie kwasu bempediowego i produktów leczniczych będących substratami OATP1B1 lub OATP1B3 (np. GLE, VOX) może prowadzić do zwiększonego stężenia tych substancji leczniczych w osoczu. Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie kwasu bempediowego i SOF/VEL/VOX zaleca się ścisłe monitorowanie pacjenta pod kątem działań niepożądanych, szczególnie związanych z podwyższeniem poziomu ALAT. Jeżeli konieczne jest stosowanie kwasu bempediowego wówczas zalecaną terapią PZW C powinna być terapia SOF/VEL.

TERAPIA SOFOSBUWIR / WELPATASWIR

VEL hamuje P-gp i BCRP, co w przypadku stosowania atorwastatyny powoduje wzrost jej C_{max} o 68% i AUC o 54%. Maksymalna dopuszczalna dawka dobową atorwastatyny w połączeniu z SOF/VEL wynosi 40 mg. W przypadku rosuwastatyny, poprzez wpływ na hamowanie BCRP przez VEL, wzrasta AUC o 170%, a C_{max} o 160% rosuwastatyny, stąd dopuszczalna maksymalna dobową dawka tego leku w terapii pacjentów leczonych SOF/VEL nie powinna przekroczyć 10 mg [30]. W przypadku pitawastatyny nie badano interakcji lekowych, jednakże poprzez wpływ SOF/VEL na hamowanie BCRP spodziewany jest wzrost jej stężenia w surowicy krwi, dlatego dawka powinna być zredukowana. W tym przypadku u chorych wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego zaleca się leczenie skojarzone dozwolonych statyn z lekami niestatinowymi. Pacjenci leczenia ezetymibem nie wymagają zmiany terapii w przypadku kwalifikacji do leczenia SOF/VEL.

TERAPIA SOFOSBUWIR / WELPATASWIR / WOKSYLAPREWIR

Terapie rosuwastatyną, simwastatyną lub pitawastatyną z SOF/VEL/VOX są przeciwwskazane.

W przypadku rosuwastatyny hamowanie BCRP przez VOX powoduje wzrost stężenia rosuwastatyny w surowicy krwi – C_{max} 18,9-krotnie i AUC 7,4-krotnie. Interakcji z simwastatyną i pitawastatyną nie badano, jednakże poprzez hamujący wpływ VOX na BCRP w przypadku simwastatyny i OATP1B1 w przypadku pitawastatyny spodziewany jest wzrost stężeń statyn w surowicy krwi i z tym związane ryzyko wystąpienia miopatii z rhabdomyolizą włącznie [30].

Leczenie SOF/VEL/VOX poprzez hamowanie OATP1B1 zwiększa stężenie atorwastatyny – C_{max} o 68%; AUC o 54%. Stąd maksymalna dobową dawka dopuszczalna atorwastatyny wynosi 20 mg. W tym przypadku u chorych wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego zaleca się leczenie skojarzone atorwastatyny z lekami niestatinowymi. Interakcje ezetymibu z SOF/VEL/VOX nie były badane. Z uwagi na hamujący wpływ na OATP1B1 i P-gp przez VEL i VOX można spodziewać się wzrostu stężenia ezetymibu w surowicy krwi.

Leczenie nie jest przeciwwskazane, ale powinno być monitorowane.

PODSUMOWANIE W ZAKRESIE STOSOWANIA LECZENIA HIPOLIPEMIZUJĄCEGO U CHORYCH OTRZYMUJĄCYCH DAA

1. Najbezpieczniejszą opcją terapeutyczną DAA u pacjentów ekstremalnego, bardzo wysokiego i wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego jest terapia SOF/VEL ze względu na niskie ryzyko interakcji z lekami hipolipemizującymi.
2. U pacjentów ekstremalnego, bardzo wysokiego i wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego leczonych SOF/VEL zalecanymi statynami są: atorwastatyna w maksymalnej dawce dobowej 40 mg, rosuwastatyna 10 mg oraz pitawastatyna z/lub ezetymibem i innymi lekami niestatinowymi, tak by pacjent był w celu terapeutycznym dla cholesterolu LDL.
3. U pacjentów leczonych SOF/VEL/VOX jedyną zalecaną statyną jest atorwastatyna w dawce dobowej nieprzekraczającej 20mg
4. W przypadku decyzji leczenia GLE/PIB terapię simwastatyną lub atorwastatyną należy niezwłocznie przerwać i rozważyć włączenie rosuwastatyny w dawce 5 mg lub pitawastatyny w dobowej dawce początkowej 1mg.
5. Jeżeli konieczne jest stosowanie kwasu bempediowego wówczas zalecaną terapią PZW C powinna być terapia SOF/VEL.
6. Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie kwasu bempediowego i SOF/VEL/VOX zaleca się monitorowanie pacjenta pod kątem działań niepożądanych, szczególnie związanych z podwyższeniem poziomu ALAT.
7. Niezależnie od rodzaju DAA bezpiecznymi lekami hipolipemizującymi są: fenofibrat, iPCSK9, inkilisiran.

LECZENIE PRZECIWZAKRZEPOWE U CHORYCH OTRZYMUJĄCYCH DAA

Doustne leki przeciwzakrzepowe niebędące antagonistami witaminy K

Doustne leki przeciwzakrzepowe niebędące antagonistami witaminy K (ang. NOAC – *non-vitamin*

tamin K antagonist oral anticoagulant) zalecane są obecnie jako leki przeciwzakrzepowe pierwszego wyboru w [31, 32]:

- leczeniu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ)
- długoterminowej prewencji nawrotu ŻChZZ
- prewencji ŻChZZ po dużych operacjach ortopedycznych
- zapobieganiu udarom mózgu u chorych z niezastawkowym migotaniem przedsionków
- dotatkowo rywaroksaban w dawce 2x2,5 mg ma wskazania w profilaktyce zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycy u pacjentów po ostrym zespole wieńcowym (OZW), ze stabilną chorobą wieńcową, objawową chorobą tętnic obwodowych (Tabela 7).

W niezastawkowym migotaniu przedsionków, ŻChZZ nie zaleca się kontynuacji leczenia dabigatranem, w szczególności przy stosowaniu GLE/PRE lub SOF/VEL/VOX.

GLE/PIB są silnymi inhibitorami P-gp, w rezultacie zwiększają C_{max} (stężenie maksymalne) dabigatranu 2,05-krotnie, a AUC (pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu) 2,38-krotnie [33]. Ekspozycja na dabigatran może być zwiększona z powodu łagodnego hamowania P-gp przez VEL i VOX. Jednoczesne stosowanie dabigatranu (75 mg w pojedynczej dawce) i SOF/VEL/VOX (400/100/100 mg w pojedynczej dawce) oraz VOX (100 mg w pojedynczej dawce) zwiększało C_{max} i AUC dabigatranu 2,87-krotnie i 2,61-krotnie [34]. Dabigatran nie wpływa na skuteczność terapii przeciwwirusowych (Tabela 8) [35].

TABELA 7. Dawkowanie NOAC zależnie od celu leczenia [31].

Profilaktyka udaru mózgu w migotaniu przedsionków		
Lek	Dawka standardowa	Dawka zredukowana
apiksaban lat,	5 mg 2 x dz.	2,5 mg 2 x dz, gdy obecne 2 z 3 cech: masa ciała ≤60 kg, wiek ≥ 80 stężenie kreatyniny >1,5 mg/dl lub CrCL 15–29 mg/dl
dabigatran ryzyko	150 mg 2 x dz.	110 mg 2 x dz., gdy wiek ≥ 80 lat, stosowany werapamil, zwiększone krwawienia z przewodu pokarmowego, przeciwwskazany przy CrCL < 30 mg/dl
rywaroksaban	20mg /d	15 mg/d. przy CrCL 15–49 mg/dl
Leczenie ŻChZZ		
	Dawka początkowa	Kontynuacja leczenia
apiksaban	10 mg 2 x dz. przez 7 dni	5 mg 2 x dz.
dabigatran	Zamiast dabigatranu HDCz/HNF (co najmniej 5 dni)	150 mg 2 x dz., 2 x dziennie 1 110 mg 2 x dz. gdy wiek ≥ 80 lat, stosowany werapamil, zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego, przeciwwskazany przy CrCL < 30 mg/dl
rywaroksaban	15 mg 2 x dz. przez 21 dni	20 mg 1 x dz.
Długoterminowa prewencja nawrotu zakrzepicy żyłnej/zatorowości płucnej		
	Standardowa dawka	Redukcja dawki
apiksaban	2,5 mg 2 x dz.	
dabigatran	150 mg 2 x dz.	110 mg 2 x dz. gdy wiek ≥ 80 lat, stosowany werapamil, zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego, przeciwwskazany przy CrCL < 30 mg/dl
rywaroksaban	10 mg 1 x dz.	

CrCl – klirens kreatyniny, ŻChZZ – żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, HDCz – heparyna drobnocząsteczkowa, HNF – heparyna niefrakcjonowana

TABELA 8. Potencjalne interakcje NOAC z DAA [31, 32].

	Dabigatran	Rywaroksaban	Apiksaban
Substrat P-gP	TAK	TAK	TAK
CYP3A4-substrat	NIE	TAK (umiarkowanie-18%)	TAK (umiarkowanie 20%)
OATP1B1-substrat	NIE	TAK	TAK
BCRP-substrat	NIE	TAK	TAK
GLE/PIB	Niezalecany Zamień na apiksaban ^a	Potencjalne ryzyko interakcji Rozważ apiksaban	Potencjalne niskie ryzyko interakcji Kontynuuj i monitoruj leczenie
SOF/VEL	Potencjalne ryzyko interakcji Rozważ apiksaban	Potencjalne ryzyko interakcji Rozważ apiksaban	Potencjalne niskie ryzyko interakcji Kontynuuj i monitoruj leczenie
SOF/VEL/VOX	Niezalecany Zamień na apiksaban	Potencjalne ryzyko interakcji Rozważ apiksaban	Potencjalne niskie ryzyko interakcji Kontynuuj i monitoruj leczenie

^a – zamień na apiksaban u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u pacjentów z ŻChZZ najbezpieczniejszą opcją terapeutyczną będzie leczenie HDcz lub fondaparynuksem.

Rywaroksaban jest substratem CYP3A4, P-gp i BCRP [36]. Jednoczesne stosowanie GLE/PIB może zwiększać stężenie rywaroksabanu ze względu na addytywny GLE/PIB efekt hamowania CYP3A4, P-gp i BCRP. W dużym, retrospektywnym, wieloośrodkowym badaniu kohortowym u pacjentów przyjmujących jednocześnie HCV DAA i NOAC, w tym GLE/PIB i rywaroksaban, odnotowano niską częstość występowania krwawień. Ostrożność może być jednak wymagana w przypadku jednoczesnego stosowania u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Pacjentom należy przypomnieć o konieczności niezwłocznego zgłaszania wszelkich objawów krwawienia lub siniaków, tak jak w przypadku wszystkich osób, którym przepisano NOAC. Rywaroksaban jest przeciwwskazany u pacjentów z chorobą wątroby związaną z koagulopatią i klinicznie istotnym ryzykiem krwawienia, w tym u pacjentów z marskością wątroby z Child Pugh B i C [35].

Apiksaban jest metabolizowany głównie przez CYP3A4/5 (z niewielkim udziałem CYP 1A2, 2C8, 2C9, 2C19 i 2J2) i jest substratem P-gp i BCRP. Stężenie apiksabanu może wzrosnąć z powodu silnego hamowania P-gp przez GLE/PIB i hamowania BCRP [36]. Jednak w dużym, retrospektywnym, wieloośrodkowym badaniu kohortowym pacjentów przyjmujących jednocześnie HCV DAA i DOAC, w tym GLE/PIB i apiksaban, odnotowano niską częstość występowania krwawień [35, 37].

W przypadku niezastawkowego migotania przedsionków warto utrzymać lub przestawić chorego na terapię apiksabanem, przy zachowanej częstszej kontroli morfologii, eGFR. Warto zaznaczyć, że apiksaban jest przeciwwskazany u pacjentów z niewydolnością wątroby w klasie C wg Childa-Pugh (Tabela 9), [36].

U pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, z dużym ryzykiem krwawienia warto rozważyć przed wdrożeniem leczenia DAA zamknięcie uszka lewego przedsionka – konieczna konsultacja kardiologiczna.

TABELA 9. Stosowanie NOAC w pacjentów z niewydolnością wątroby wg skali Child-Pugh [31].

	A < 7 pkt	B 7–9	C > 9
Dabigatran	Dawka standardowa	Zachować ostrożność	Nie zaleca się
Apiksaban	Uwarunkowana liczbą płytek i stopniem wydolności nerek		
Rywaroksaban		Nie zaleca się	

WARFARYNA, ACENOKUMAROL – ANTAGONIŚCI WITAMINY K

Warfaryna, acenokumarol – antagoniści witaminy K są lekami bezwzględnie wskazanymi w leczeniu i zapobieganiu zakrzepicy żylną-tętniczej w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego, w zapobieganiu powikłaniom zakrzepowo-zatorowym u pacjentów z zastawkowym migotaniem przedsionków (umiarkowana lub ciężka stenoza mitralna), z mechaniczną zastawką serca.

Warfaryna, acenokumarol są metabolizowane przez CYP2C9 i CYP1A2. GLE/PIB jest słabym inhibitorem CYP1A2 i wydaje się, że ryzyko krwawienia w trakcie terapii antagonistami witaminy K jest niewielkie (Tabela 10). Należy pamiętać, że w trakcie leczenia DAA u chorych z marskością wątroby w okresie względnej wydolności, może nastąpić poprawa czynności wątroby i z tego względu zalecana jest częstsza kontrola INR (co

najmniej 1 x w tygodniu). Najwygodniejszą opcją dla pacjenta jest monitorowanie INR w warunkach domowych. Niestety przenośne urządzenia do pomiaru INR nie są w Polsce refundowane. W tabeli 11 przedstawiono Zasady zmiany schematu stosowania NOAC i heparyn

LEKI PRZECIWPŁYTKOWE

Niezależnie od rodzaju DAA bezpiecznymi lekami przeciwplatekowymi są: kwas acetylosalicylowy, prasugrel, kłopidogrel (Tabela 12), [37, 39].

Tikagrelor jest substratem dla CYP 3A4 i P-gp. Z tego też powodu może wystąpić potencjalne ryzyko interakcji między tikagrelor a GLE/PIB, VEL, VOX, co skutkuje wzrostem stężenia leku przeciwplatekowego i wyższym ryzykiem krwawienia. Bezpieczną opcją będzie zamiana tikagreloru na prasugrel lub kłopidogrel (Tabela 13).

TABELA 10. Potencjalne interakcje warfaryny, acenokumarolu z DAA [38].

	Warfaryna	Acenokumarol
CYP 2C9- substrat	TAK	TAK
CYP1A2- substrat	TAK	TAK
GLE-PIB słaby inhibitor CYP1A2	Potencjalne ryzyko interakcji Kontynuuj i monitoruj leczenie	Potencjalne ryzyko interakcji Kontynuuj i monitoruj leczenie
SOF/VEL	Potencjalne ryzyko interakcji Kontynuuj i monitoruj leczenie	Potencjalne ryzyko interakcji Kontynuuj i monitoruj leczenie
SOF/VEL/VOX	Potencjalne ryzyko interakcji Kontynuuj i monitoruj leczenie	Potencjalne ryzyko interakcji Kontynuuj i monitoruj leczenie

CYP2C9-cytochrom CYP2C9, CYP1A2 – cytochrom CYP 1A2, GLE/PIB – glekaprewir/ pibrentaswir, SOF/VEL – sofosbuwir/velpataswir, SOF/VEL/VOX – sofosbuwir/velpataswir/voxylaprewir

TABELA 11. Zasady zmiany schematu stosowania NOAC i heparyn (HNF, HDCz), [31, 38].

Leki	Schemat zamiany
HNF → NOAC	Rozpocząć NOAC 2–4 h po zaprzestaniu podawania HNF
NOAC → HNF	Rozpocząć podawanie HNF 12 h (jeśli podawany 2 x dziennie) lub 24 h (jeśli podawany 1 x dziennie) po ostatniej dawce NOAC
HDCz → NOAC	Po podaniu ostatniej dawki HDCz podać NOAC zamiast HDCz w czasie przypadającym na kolejną dawkę HDCz
NOAC 2x dziennie → HDCz	Ostatnia dawka NOAC podana wieczorem a pierwsza dawka HDCz następnego dnia rano
NOAC 1x dziennie → HDCz	Ostatnia dawka NOAC podana na rano, a pierwsza dawka HDCz następnego dnia rano
NOAC → inny NOAC	Podać NOAC w czasie przypadającym na dawkę poprzedniego NOAC

NOAC- doustne leki przeciwzakrzepowe, niebędące antagonistami witaminy K, HDCz – heparyna drobnocząsteczkowa, HNF – heparyna niefrakcjonowana

TABELA 12. Potencjalne Interakcje leków przeciwplatektykowych z DAA

CYP 3A4-substrat	NIE	NIE	NIE	TAK
P-gP-substrat	NIE	NIE	NIE	TAK
GLE/PIB	Brak interakcji Kontynuuj leczenie	Brak interakcji Kontynuuj leczenie	Brak interakcji Kontynuuj leczenie	Potencjalne ryzyko interakcji Zmień na inny lek: prasugrel lub kłopidogrel
SOF/VEL	Brak interakcji Kontynuuj leczenie	Brak interakcji Kontynuuj leczenie	Brak interakcji Kontynuuj leczenie	Potencjalne ryzyko interakcji Zmień na inny lek: prasugrel lub kłopidogrel
SOF/VEL/VOX	Brak interakcji Kontynuuj leczenie	Brak interakcji Kontynuuj leczenie	Brak interakcji Kontynuuj leczenie	Potencjalne ryzyko interakcji Zmień na inny lek: prasugrel lub kłopidogrel

P-gP- glikoproteina P, CYP3A4-cytochrom CYP3A4, GLE/PIB- glekaprewir/ pibrentaswir, SOF/VEL- sofosbuvir/velpataswir, SOF/VEL/VOX- sofosbuvir/velpataswir/voxylaprewir

TABELA 13. Zasady zamiany tikagreloru na inny lek przeciwplatekowy

	Jednorazowa dawka nasycająca	Dawka podtrzymująca
tikagrelor	prasugrel ^a – 60 mg	prasugrel ^a – 10 mg
tikagrelor	kłopidogrel – 600 mg	kłopidogrel – 75 mg

^a – prasugrel nie zaleca się u chorych w wieku ≥ 75 lat lub masa ciała < 60 kg

PODSUMOWANIE DOTYCZĄCE LECZENIA PRZECIWZAKRZEPOWEGO U CHORYCH OTRZYMUJĄCYCH DAA

1. U pacjentów z ŻChZZ leczonych GLE/PIB, SOF/VEL lub SOF/VEL/VOX najbezpieczniejszą opcją terapeutyczną jest terapia heparyną drobnocząsteczkową, heparyną niefrakcjonowaną lub fondaparynuksem (syntetyczny, wybiórczy inhibitor czynnika Xa-brak refundacji).
2. Terapia warfaryną/acenokumarelem może być kontynuowana, przy częstszej kontroli INR.
3. U pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków należy rozważyć terapię apiksabanem niezależnie od rodzaju DAA.
4. Leczenie dabigatranem należy niezwłocznie przerwać w przypadku decyzji leczenia GLE/PIB lub SOF/VEL/VOX i włączyć apiksaban.
5. U pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków i wysokiego ryzyka krwawienia należy rozważyć zamknięcie uszka lewego przedsionka przed rozpoczęciem terapii DAA.
6. Niezależnie od rodzaju DAA bezpiecznymi lekami przeciwplatekowymi są: kwas acetylosalicylowy, prasugrel, kłopidogrel.

POTENCJALNY KONFLIKT INTERESÓW:

Jerzy Jaroszewicz – honoraria, doradztwo Abbvie, Bausch Health, Gilead, Merck, Novo Nordisk, Novartis, Pfizer, Roche. Marlena Broncel – honoraria, doradztwo Amgen, Astra Zeneca, Boehringer – Ingelheim, MSD, Novartis, Novo Nordisk, Polpharma, Sandoz, Sanofi, Zentiva. Anna Piekarska – wykłady sponsorowane dla Abbvie Polska sp zoo, Gilead Sciences, Pfizer Polska. Filip M. Szymański – honoraria, granty oraz doradz-

two: Adamed Pharma, Astra Zeneca, Boehringer – Ingelheim, Gilead, GSK, Polpharma, Krka Polska, Sandoz, Zentiva. Paweł Rajewski - honoraria, doradztwo: Abbvie, Gilead, Novo-Nordisk, Bausch Health, Polpharma, Lilly, Pfizer, Pro.Med, Symphar, MSD, Sanofi, Zentiva, Roche, Servier. Krzysztof Tomasiewicz - honoraria, granty oraz doradztwo Abbvie, AstraZeneca, Bausch Health, Boehringer Ingelheim, Gilead, GSK, Novo Nordisk, Pfizer, Promed.CS, Takeda. Maciej Banach – honoraria, granty oraz doradztwo Amgen, Daiichi Sankyo, Mylan/Viatris, and Sanofi, Adamed, Amgen, Daiichi Sankyo, Esperion Therapeutics, Exceed Pharma, Kogen, KRKA, Menarini, Mylan, Novartis AG, Novo Nordisk, Pfizer, Polpharma, Sanofi-Aventis, Servier, Teva, Zentiva Group a.s. oraz patenty dotyczące wyoko oczyszczpoenj kurkuminy oraz kurkuminy dodanej do jogurtu. Bartosz Hudzik - honoraria Bayer, Berlin-Chemie, Boehringer-Ingelheim, Pfizer. Mariusz Gąsior – honoraria Amgen, Bayer, Berlin-Chemie, Boehringer-Ingelheim, Novartis, Pfizer, Sanofi. Robert Flisiak – honoraria, granty oraz doradztwo: Abbvie, Bausch, Gilead, Moderna, MSD, Novo Nordisk, Novartis, Pfizer, Roche. Robert Gil – honoraria: Astra Zeneca, GSK, Krka Polska, Amgen, Novartis, NovoNordisk, Pfizer

PIŚMIENICTWO

- Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2024; 45(36): 3415-3537.
- Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2023; 44(38): 3720-3826.
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021; 42(34): 3227-3337.
- Marx N, Federici M, Schütt K, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J*. 2023 Oct 14;44(39):4043-4140. doi: 10.1093/eurheartj/ehad192. Erratum in: *Eur Heart J*. 2023; 44(48): 5060.
- Enger C, Forssen UM, Bennett D, et al. Thromboembolic events among patients with hepatitis C virus infection and cirrhosis: a matched-cohort study. *Adv Ther*. 2014; 31(8): 891-903.
- Gutierrez J, Elkind M. Chronic Inflammatory Diseases and Stroke: Evidence for Heterogeneous Mechanisms. *Ann Neurol* 2012; 72: S6-S7.
- Lee KK, Stelzle D, Bing R, et al. Global burden of atherosclerotic cardiovascular disease in people with hepatitis C virus infection: a systematic review, meta-analysis, and modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019; 4(10): 794-804.
- Kcomt W, Nahavandi AA, Myaing M, et al. Hepatitis C and the heart: to beat or not to beat. *Int J Cardiol*. 2004; 96(2): 147-9.
- Yang YH, Chiang HJ, Yip HK, et al. Risk of New-Onset Atrial Fibrillation Among Asian Chronic Hepatitis C Virus Carriers: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *J Am Heart Assoc*. 2019; 8(22): e012914.
- Wu VC, Chen TH, Wu M, et al. Risk of cardiac arrhythmias in patients with chronic hepatitis B and C infections - A 13-year nationwide population-based study. *J Cardiol*. 2019; 74(4): 333-338.
- Jaroszewicz J, Flisiak R, Dusheiko G. A pill for HCV - myth or foreseeable future? *Liver Int*. 2014; 34(1): 6-11.
- Pawlotsky JM. New hepatitis C therapies: the toolbox, strategies, and challenges. *Gastroenterology*. 2014; 146(5): 1176-92.
- Flisiak R, Zarebska-Michaluk D, Janczewska E, et al. Treatment of HCV infection in Poland at the beginning of the interferon-free era-the EpiTer-2 study. *J Viral Hepat*. 2018; 25(6): 661-669.
- Flisiak R, Janczewska E, Wawrzynowicz-Syczewska M, et al. Real-world effectiveness and safety of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ± dasabuvir ± ribavirin in hepatitis C: AMBER study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016; 44(9): 946-956.
- Tomasiewicz K, Flisiak R, Jaroszewicz J, et al. Recommendations of the Polish Group of Experts for HCV for the treatment of hepatitis C in 2023. *Clin Exp Hepatol*. 2023; 9(1): 1-8.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020; 41(1): 111-188.
- Banach M, Burchardt P, Chlebus K, et al. PoLA/CFPiP/PCS/PSLD/PSD/PSH guidelines on diagnosis and therapy of lipid disorders in Poland 2021. *Arch Med Sci*. 2021; 17(6): 1447-1547.
- Banach M, Reiner Ž, Surma S, et al. International Lipid Expert Panel (ILEP). 2024 Recommendations on the Optimal Use of Lipid-Lowering Therapy in Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Following Acute Coronary Syndromes: A Position Paper of the International Lipid Expert Panel (ILEP). *Drugs*. 2024; 84(12): 1541-1577.
- Banach M, Penson PE, Vrablik M, et al. Optimal use of lipid-lowering therapy after acute coronary syndromes: A Position Paper endorsed by the International Lipid Expert Panel (ILEP). *Pharmacol Res*. 2021; 166: 105499.
- Weng TC, Yang YH, Lin SJ, Tai SH. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *J Clin Pharm Ther*. 2010; 35(2): 139-51.
- Banach M, Surma S, Kapłon-Cieślicka A, et al. Position paper of the Polish Expert Group on the use of pitavasta-

- tin in the treatment of lipid disorders in Poland endorsed by the Polish Lipid Association. *Arch Med Sci.* 2023; 20(1): 28-42.
22. Watts GF, Gidding SS, Hegele RA, et al. International Atherosclerosis Society guidance for implementing best practice in the care of familial hypercholesterolaemia. *Nat Rev Cardiol.* 2023; 20(12): 845-869.
23. Bytyçi I, Penson PE, Mikhailidis DP, et al. Prevalence of statin intolerance: a meta-analysis. *Eur Heart J.* 2022; 43(34): 3213-3223.
24. Rajewski P, Zarębska-Michaluk D, Janczewska E, et al. Hepatitis C Infection as a Risk Factor for Hypertension and Cardiovascular Diseases: An EpiTer Multicenter Study. *J Clin Med.* 2022; 11(17): 5193.
25. Petta S, Maida M, Macaluso FS, et al. Hepatitis C Virus Infection Is Associated With Increased Cardiovascular Mortality: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Gastroenterology.* 2016; 150(1): 145-155.e4.
26. Schierwagen R, Uschner FE, Magdaleno F, Klein S, Trebicka J. Rationale for the use of statins in liver disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2017; 312(5): G407-G412.
27. Pose E, Trebicka J, Mookerjee RP, Angeli P, Ginès P. Statins: Old drugs as new therapy for liver diseases? *J Hepatol.* 2019; 70(1): 194-202.
28. Kim RG, Loomba R, Prokop LJ, Singh S. Statin Use and Risk of Cirrhosis and Related Complications in Patients With Chronic Liver Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017; 15(10): 1521-1530.e8.
29. Vahedian-Azimi A, Shojaie S, Banach M, et al. Statin therapy in chronic viral hepatitis: a systematic review and meta-analysis of nine studies with 195,602 participants. *Ann Med.* 2021; 53(1): 1227-1242.
30. HEP Drug Interactions. University of Liverpool. Available at <https://hep-druginteractions.org/checker>
31. Steffel J, Collins R, Antz M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace.* 2021; 23(10): 1612-1676.
32. Gelosa P, Castiglioni L, Tenconi M, et al. Pharmacokinetic drug interactions of the non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs). *Pharmacol Res.* 2018; 135: 60-79.
33. Lund M, Petersen TS, Dalhoff KP. Clinical Implications of P-Glycoprotein Modulation in Drug-Drug Interactions. *Drugs.* 2017; 77(8): 859-883.
34. Garrison KL, Kirby B, Stamm LM, et al. Drug-drug interaction profile of sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir fixed-dose combination. *J Hepatol* 2017; 66. S492-S493.
35. Bellesini M, Bianchin M, Corradi C, et al. Drug-Drug Interactions between Direct Oral Anticoagulants and Hepatitis C Direct-Acting Antiviral Agents: Looking for Evidence Through a Systematic Review. *Clin Drug Investig.* 2020; 40(11): 1001-1008.
36. Hanigan S, Das J, Pogue K, Barnes GD, Dorsch MP. The real world use of combined P-glycoprotein and moderate CYP3A4 inhibitors with rivaroxaban or apixaban increases bleeding. *J Thromb Thrombolysis.* 2020; 49(4): 636-643.
37. Boyle A, Davidson K, Cassidy C, et al. Management strategies for drug drug interactions between direct oral anticoagulants and hepatitis C directly acting agents: A multicentre review." *J Hepatol* 2019; 70(SA1): E216-7.
38. Trusz-Gluza M. Stosowanie leków przeciwkrzepliwych niebędących antagonistami witaminy K (NOAC) u chorych z migotaniem przedsionków Przewodnik European Heart Rhythm Association 2021. *Med. Prakt.* 2021; 12: 34-49.
39. Collet JP, Roffi M, Byrne RA, Costa F, Valgimigli M; Task Force for the Management of Dual Antiplatelet Therapy in Coronary Artery Disease of the European Society of Cardiology (ESC); ESC Scientific Document Group; Task Force for the Management of Dual Antiplatelet Therapy in Coronary Artery Disease of the European Society of Cardiology (ESC). Case-based implementation of the 2017 ESC Focused Update on Dual Antiplatelet Therapy in Coronary Artery Disease. *Eur Heart J.* 2018; 39(3): e1-e33.

Stosowanie bezpośrednich doustnych antykoagulantów (DOAC) u pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby

Use of direct oral anticoagulants (DOAC) in patients with advanced liver disease.

Dorota Koziulewicz^{1,2}

¹ Katedra Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Wydział Lekarski Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
² Oddział Chorób Wątroby Wojewódzki Szpital Obserwacyjno-Zakaźny im. T. Browicza w Bydgoszczy

ADRES DO KORESPONDENCJI: dr hab. n. med. Dorota Koziulewicz, prof. UMK; e-mail: d.koziulewicz@wsoz.pl

STRESZCZENIE

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby, zwłaszcza marskością wątroby, należą do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej i migotania przedsionków. Do leków przeciwkrzepliwych wykorzystywanych u pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby należą heparyny i antagoniści witaminy K. Coraz częściej stosuje się również bezpośrednie doustne antykoagulanty, które z pewnymi ograniczeniami mogą być bezpiecznie stosowane w tej grupie chorych. W pracy przedstawiono charakterystykę, profil bezpieczeństwa i zasady stosowania DOAC w wybranych sytuacjach klinicznych u pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby.

SŁOWA KLUCZOWE: bezpośrednie doustne antykoagulanty, marskość wątroby, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, zakrzepica żyły wrotnej, migotanie przedsionków

ABSTRACT

Patients with liver dysfunction, especially liver cirrhosis, are at increased risk for venous thromboembolism and atrial fibrillation. Low-molecular-weight heparins, vitamin K antagonists are the most commonly used anticoagulants in patients with advanced liver disease. Direct oral anticoagulants are also being used with increasing frequency. It seems to be safe in this group of patients with certain limitations. This paper presents the characteristics, safety profile and principles of using DOACs in selected clinical situations in patients with advanced liver disease.

KEY WORDS: direct oral anticoagulants, liver cirrhosis, venous thromboembolism, portal vein thrombosis, atrial fibrillation

WPROWADZENIE

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (*venous thromboembolism*, VTE) manifestująca się zakrzepicą żył głębokich (*deep vein thrombosis*, DVT) i zatorowością płucną (*pulmonary embolism*, PE) jest trzecią co do częstości przyczyną ostrego zespołu sercowo-naczyniowego po zawale mięśnia sercowego i udarze mózgu [1]. Zakrzepica żył głębokich dotyczy najczęściej kończyn dolnych. Do mniej typowych lokalizacji należą żyły głębokie jamy brzusznej, mózgowia lub kończyn

górnych. Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby znajdują się w grupie zwiększonego ryzyka wystąpienia VTE. W badaniu przeprowadzonym w Danii na 100 tys. pacjentów z VTE wykazano, że obecność choroby wątroby była niezależnie związana z prawie 2-krotnie wyższym ryzykiem VTE w porównaniu z pacjentami bez choroby wątroby [2]. Ponadto jej rozwój u pacjentów z marskością wątroby wiązał się z 2-krotnie wyższą 30-dniową śmiertelnością w porównaniu z pacjentami bez marskości wątroby [3]. Pacjenci z chorobami wątroby, oprócz ryzyka zakrzepicy żył głębokich

o typowej lokalizacji i zatorowości płucnej, mają wyższe ryzyko zakrzepicy żyły wrotnej (*portal vein thrombosis*, PVT), co wynika m.in. ze zwolnienia przepływu krwi w naczyniach krążenia trzewnego, zakażeń wewnątrzbrzusznych i ucisku spowodowanego powiększeniem śledziony oraz wodobrzuszem. Częstość występowania PVT u pacjentów z marskością wątroby szacowana jest od 8% do 18%, co czyni ją najczęstszą kliniczną manifestacją DVT [4].

Badania obserwacyjne przeprowadzone w populacji ogólnej wykazały również, że pacjenci z chorobami wątroby są narażeni na zwiększone ryzyko udaru niedokrwinnego w porównaniu z pacjentami bez chorób wątroby [5, 6]. W retrospektywnej analizie 289 559 pacjentów z migotaniem przedsionków (*atrial fibrillation*, AF), pochodzących z bazy danych National Health Insurance Research Database na Tajwanie, obecność marskości wątroby była niezależnie związana z wyższym ryzykiem udaru niedokrwinnego w porównaniu z pacjentami bez marskości wątroby [5]. Podobnie, metaanaliza 9 badań obserwacyjnych wykazała 2,5-krotnie wyższe ryzyko udaru niedokrwinnego mózgu u pacjentów z chorobą wątroby w porównaniu z pacjentami bez choroby wątroby [6].

Migotanie przedsionków i VTE u pacjentów z chorobami wątroby wymaga leczenia przeciwkrzepliowego w celu zapobiegania zdarzeniom zakrzepowym. Nie zawsze jest to łatwe ze względu na obserwowany, zwłaszcza w zaawansowanej chorobie wątroby, brak równowagi między endogennymi czynnikami prokoagulacyjnymi i przeciwzakrzepowymi. Do leków wykazujących działanie przeciwkrzepliowe należą: heparyny, w tym drobnocząsteczkowa (*low-molecular-weight heparin*, LMWH) i pentasacharydy, antagoniści witaminy K (*vitamin K antagonist*, VKA) oraz bezpośrednie doustne antykoagulanty (*direct oral anticoagulant*, DOAC) nazwane również doustnymi antykoagulantami niebędącymi antagonistami witaminy K (*non-vitamin K antagonist oral anticoagulant*, NOAC). Ta ostatnia grupa leków, choć najmłodsza, ma już ustaloną pozycję w farmakoterapii wielu stanów klinicznych, m.in. leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu ich nawrotom, zapobieganiu udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązany

z wadą zastawkową, (*non-valvular atrial fibrillation*, NVAf) oraz zapobieganiu epizodom VTE u dorosłych pacjentów po planowej operacji protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego [7–10].

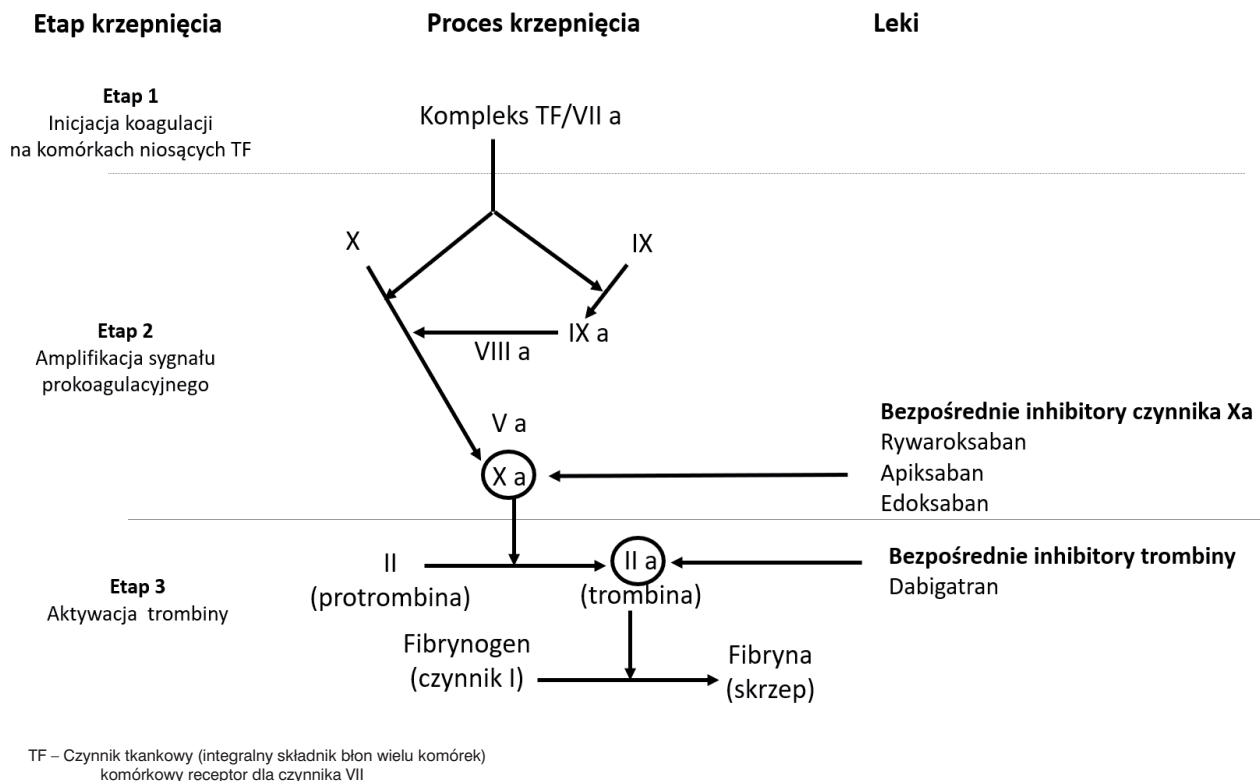
W pracy przedstawiono charakterystykę, profil bezpieczeństwa i zasady stosowania DOAC w wybranych sytuacjach klinicznych u chorych z zaawansowaną chorobą wątroby.

CHARAKTERYSTYKA BEZPOŚREDNICH DOUSTNYCH ANTYKOAGULANTÓW

Leki reprezentujące bezpośrednie doustne antykoagulanty należą do dwóch grup w zależności od mechanizmu działania. Przedstawicielami pierwszej są rywaroksaban, apiksaban i edoksaban, będące bezpośrednimi inhibitorami czynnika Xa, natomiast drugiej – dabigatran – bezpośredni inhibitor trombiny.

Na rycinie 1 przedstawiono schemat działania tych leków w układzie krzepnięcia [11].

Rywaroksaban (Xarelto, Bevimlar, Mibrex, Kardatuxan, Rixacam) był pierwszym dostępnym na rynku bezpośrednim inhibitorem czynnika Xa stosowanym doustnie. Poprzez hamowanie aktywność czynnika Xa przerywa wewnątrz- oraz zewnątrzpochodną drogę kaskady krzepnięcia krwi, hamując zarówno wytwarzanie trombiny, jak i powstawanie zakrzepu. Nie hamuje trombiny (aktywowany czynnik II) oraz nie wpływa na funkcję płytek krwi. W leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu ich nawrotom stosowany jest w początkowej dawce 15 mg dwa razy dziennie przez 3 tygodnie (faza pierwsza – leczenie wstępne), a następnie 20 mg raz dziennie przez kolejne 3–6 miesięcy (faza druga – leczenie podstawowe). Jeśli konieczne jest dalsze postępowanie terapeutyczne (co najmniej po 6 miesiącach leczenia) wówczas zalecana dawka wynosi 10 mg raz dziennie, z wyjątkiem chorych z dużym ryzykiem nawrotu, u których należy rozważyć podwójną dawkę stosowaną raz dziennie (faza trzecia – profilaktyka wtórna) [7]. W profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u pacjentów z NVAf zalecana dawka wynosi 20 mg raz na dobę [12]. Lek wydalany jest w 35% przez nerki w niezmienionej postaci.



RYCINA 1. Schemat działania bezpośrednich doustnych antykoagulantów w układzie krzepnięcia [na podstawie 11].

Nie zaleca się jego stosowania u pacjentów z kliresem kreatyniny (CrCl) poniżej 15 ml/min. U chorych z CrCl 15–49 ml/min obowiązuje redukcja dawki leku według następujących zaleceń: w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u pacjentów z NVAF 15 mg raz na dobę, w leczeniu i profilaktyce DVT i PE 15 mg dwa razy dziennie przez pierwsze 3 tygodnie, następnie, gdy zalecaną dawką jest 20 mg raz na dobę, zmniejszenie dawki do 15 mg raz na dobę należy rozważyć tylko w sytuacji, gdy ryzyko krwawienia przewyższa ryzyko nawrotu DVP i PE. Jeżeli zalecana dawka wynosiła 10 mg raz na dobę to nie istnieje potrzeba jej zmiany [7, 12]. Efekt przeciwwkrzepliwy występuje po 2–4 godzinach od przyjęcia leku i utrzymuje się przez 12 godzin [7].

Apiksaban (Eliquis, Poltixa) hamuje zarówno wolny jak i związany ze skrzepem czynnik Xa oraz aktywność protrombinazy. Zalecana dawka apiksabanu w leczeniu ostrej DVT lub PE wynosi 10 mg dwa razy na dobę przez pierwsze 7 dni, a następnie 5 mg dwa razy na dobę. W zapobie-

ganiu nawrotowej DVT i PE stosuje się 2,5 mg dwa razy na dobę. Jeśli po zakończeniu 6-miesięcznego leczenia wskazana jest kontynuacja profilaktyki wówczas apiksaban stosowany jest w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę [8]. W zapobieganiu udarom mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z NVAF zaleca się przyjmowanie leku dwa razy na dobę w dawce 5 mg. W przypadku chorych spełniających co najmniej 2 z 3 kryteriów: wiek powyżej 80 lat, stężenie kreatyniny w surowicy $\geq 1,5$ mg/dl lub CrCL 15–29 ml/min, masa ciała ≤ 60 kg dawkę apiksabanu należy zmniejszyć do 2,5 mg i podawać dwa razy dziennie [8, 12]. Apiksaban jest zarejestrowany do profilaktyki DVT po endoprotezoplastyce stawu biodrowego i kolanowego. Pierwszą dawkę leku (2,5 mg) należy przyjąć 12–24 godziny po zabiegu a następnie kontynuować jego stosowanie dwa razy na dobę przez 10–14 (średnio 12) dni po operacji stawu kolanowego lub 32–38 (średnio 35) dni po operacji stawu biodrowego [8, 13]. Spośród wszystkich DOAC apiksaban w najmniejszym

stopniu jest eliminowany przez nerki (25%) [14]. Jego stosowanie jest przeciwwskazane u pacjentów z CrCl poniżej 15 ml/min [8]. Efekt przeciwkrzepliwy występuje po 1–3 godzin od przyjęcia leku i utrzymuje się przez 7–13 godzin [15].

Edoksaban (Lixiana, Roteas) jest lekiem o ograniczonej dostępności w Polsce. Zalecaną w leczeniu DVT oraz PE i zapobieganiu ich nawrotom oraz w zapobieganiu udarom mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z NVAF standardową dawkę 60 mg podawaną raz na dobę należy zmniejszyć o połowę u osób z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CrCl 15–50 ml/min), masą ciała ≤ 60 kg lub/i stosujących inhibitory P-gp (np.: cyklosporyna, dronedaron, erytromycyna, ketokonazol) [9, 16]. Około 50% leku jest eliminowane w postaci niezmienionej przez nerki [9]. Nie zaleca się jego podawania pacjentom z krańcowym stadium niewydolności nerek (CrCl < 15 ml/min) i dializowanym [9]. Początek działania przeciwkrzepliwego występuje po 1–2 godzinach po podaniu doustnym i utrzymuje się przez 10–14 godzin [17].

Etexylan dabigatranu (Pradaxa, Abagat, Wasedoc, Daxanlo, Gribero, Mirexen) jest prolekiem, który po podaniu doustnym ulega szybkiej i całkowitej przemianie do dabigatranu w wyniku hydrolizy katalizowanej przez esterazę. W jego obecności w znacznym stopniu zahamowana jest przemiana fibrynogenu w fibrynę, co zapobiega powstawaniu skrzepliny. Ponadto hamuje on zarówno wolną trombinę, jak i tę związaną z włóknikiem oraz indukowaną przez nią agregację płytek krwi. Zarówno w prewencji udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z NVAF oraz w leczeniu i profilaktyce nawrotów DVT zalecana dawka dabigatranu wynosi 150 mg dwa razy na dobę. Redukcja dawki do 110 mg podawanych dwa razy dziennie jest wskazana u chorych w wieku ≥ 80 lat lub jednocześnie przyjmujących wera-pamil. W przypadku pacjentów w wieku 75–80 lat, z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (CrCl 30–50 ml/min), zapaleniem błony śluzowej przełyku, żołądka, refluksem żołądkowo-przełykowym lub ze zwiększonym ryzykiem krwawień redukcję dawki należy rozważyć indywidualnie [10, 12]. Lek ten jest eliminowany z organizmu głównie przez nerki (80%), dlatego jego stosowanie jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CrCl < 30 ml/min

u dorosłych i eGFR < 50 ml/min/1,73 m² u dzieci od 8. rż. i młodzieży) [10]. Działanie antykoagulacyjne występuje po 1,5–2 godzinach od jego przyjęcia i utrzymuje się przez 12–17 godzin.

Charakterystykę porównawczą DOAC przedstawiono w tabeli 1.

BEZPIECZEŃSTWO DOAC

Wyniki badań randomizowanych, *real-world* oraz gremia eksperckie wskazują na korzyści wynikające ze stosowania DOAC w porównaniu z VKA. Najważniejsze z nich to: 1) znamienne niższe ryzyko wystąpienia powikłań krwotocznych; 2) brak konieczności rutynowego laboratoryjnego monitorowania efektu antykoagulacyjnego (z wyjątkiem poważnych krwawień, konieczności pilnej operacji, wystąpienia zdarzenia zakrzepowo-zatorowego mimo leczenia DOAC, chorych o masie ciała > 120 kg lub BMI > 40 kg/m²); 3) mniejsze restrykcje żywieniowe; 4) mniejsza ilość interakcji z lekami i suplementami diety; 5) brak konieczności wstępnego leczenia przeciwkrzepliwego z zastosowaniem leku podawanego pozajelitowo (dotyczy chorych leczonych rywaroksabanem i apiksabanem, w przypadku dabigatranu i edoksabanu takie wstępne leczenie jest konieczne) [12, 18–22]. Niemniej jednak w określonych grupach pacjentów zastosowanie DOAC jest przeciwwskazane i tym samym VKA pozostają lepszym wyborem. Dotyczy to między innymi chorych z upośledzoną czynnością nerek (CrCl < 15 ml/min), zespołem antyfosfolipidowym, mechanicznymi zastawkami serca lub umiarkowaną do ciężkiej stenozą mitralną. Ponadto DOAC są przeciwwskazane u kobiet w ciąży i karmiących piersią, osób poniżej 18. rż. (wyjątek dabigatran), z czynnym, istotnym klinicznie krwawieniem lub zwiększonym ryzykiem poważnego krwawienia (owrzodzenie w obrębie przewodu pokarmowego obecnie lub w przeszłości, nowotwory złośliwe obarczone wysokim ryzykiem krwawienia, niedawny uraz mózgu lub rdzenia kręgowego, zabieg chirurgiczny mózgu, rdzenia kręgowego lub oka, niedawny krwotok śródczaszkowy, stwierdzone lub podejrzewane żylaki przełyku, malformacje tętniczo-żylnie, tętniaki naczyniowe lub istotne nieprawidłowości naczyniowe w obrębie rdzenia kręgowego lub mózgu) [7–10].

TABELA 1. Charakterystyka porównawcza bezpośrednich doustnych antykoagulantów

	Rywaroksaban	Apiksaban	Edoksaban	Dabigatran
Punkt uchwytu	czynnik Xa	czynnik Xa	czynnik Xa	trombina
Prolek	nie	nie	nie	tak
Sposób podania	1 x dziennie	2 x dziennie	1 x dziennie	2 x dziennie
Wydalanie nerkowe	35% (postać niezmieniona)	25%	50%	80%
Wydalanie wątrobowe	65%	75%	50%	20%
Konieczność monitorowania leczenia	nie	nie	nie	nie
Substrat P-gp	tak	tak	tak	tak
Metabolizowany przez CYP 3A4	tak	tak	minimalnie	nie
Początek leczenia	15 mg 2 x dz. przez 3 tyg.	10 mg 2 x dz. przez 7 dni	5 dni LMWH potem zmiana	≥ 5 dni LMWH potem zmiana
Dawka standardowa	20 mg 1 x dz.	5 mg 2 x dz.	60 mg 1 x dz.	150 mg 2 x dz.
Dawka zredukowana	10 mg	2,5 mg 2 x dz.	30 mg 1 x dz.	110 mg 2 x dz.
Swoiste antidotum	Adeksanet alfa	Adeksanet alfa	nie	Idarucyzumab
Wpływ diety*	nie	nie	nie	nie
Początek działania	2–4 h	1–3 h	1–2 h	1,5–2 h
Czas półtrwania (T _{1/2})	7–13 h	ok. 12 h	10–14 h	12–17 h
Wiązanie z białkami osocza	95%	87%	55%	35%

P-gp – P-glikoproteina; CYP 3A4 – cytochrom CYP 3A4; LMWH – heparyna drobnocząsteczkowa; h – godzina; dz. – dziennie;

* - ograniczyć spożycie soku grejpfrutowego, dziurawca.

Hepatotoksyczność DOAC

Ximelagatran, pierwszy bezpośredni inhibitor protrombiny, został wycofany z rynku w 2006 r. z powodu hepatotoksyczności [23]. Metaanaliza 29 randomizowanych badań kontrolowanych, w których uczestniczyło 152 116 pacjentów nie wykazała zwiększonego ryzyka występowania polekowego uszkodzenia wątroby (*drug-induced liver injury*, DILI) wywołanego później zarejestrowanymi DOAC. DILI związane z DOAC występowały z niską częstością 0,1–1%. Wyniki te nie były jednak w pełni miarodajne, ponieważ pacjentów z wcześniej istniejącą chorobą wątroby wykluczono z badań [24]. W badaniu klinicznym III fazy z zastosowaniem DOAC po zabiegach ortopedycznych odnotowano wyższą częstość występowania DILI w przypadku stosowania rywaroksa-

banu. U 2,3% pacjentów powodował on zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy do wartości przekraczającej 3 x górną granicę normy (GGN) [25]. Również wyniki badań *real-world* sugerują częstsze występowanie DILI po rywaroksabanie w porównaniu z innymi DOAC. Na podstawie analizy publicznie dostępnego systemu zgłaszania zdarzeń niepożądanych US-FDA (FAERS) wykazano, że częstość występowania uszkodzeń wątroby łącznie z ostrą niewydolnością tego narządu wywołanych przez rywaroksaban wynosiła 3,7% w porównaniu do 1,7% dla dabigatranu [26]. Zatem z powodu wyższej, w porównaniu z innymi DOAC, hepatotoksyczności lek ten powinien być ostatnim wyborem u chorych z marskością wątroby [27]. Juneja i wsp. przeprowadzili systematyczny przegląd i metaanalizę 13 opisów przypadków

i dwóch serii przypadków opublikowanych w latach 2011–2021 obejmujących łącznie 27 pacjentów, u których wystąpiło DILI związane ze stosowaniem DOAC. Większość przypadków (71%) odnotowano u pacjentów powyżej 65. rż. nie przyjmujących jednocześnie innych leków hepatotoksycznych. Rywaroksaban był najczęściej stosowanym DOAC (74,1%), następnie apiksaban (14,8%) i dabigatran (11,1%). Średni czas do wystąpienia DILI wynosił około 40 dni (od 6 dni do 6 miesięcy). Najczęstszymi objawami były żółtaczka (55,6%), złe samopoczucie (33,3%) i wymioty (33,3%). Badania laboratoryjne wykazały podwyższoną aktywność enzymów wątrobowych (średnie wartości ALT 575 U/l, AST 800 U/l) i bilirubiny (średnio 6 mg/dl). Badania obrazowe i biopsja wątroby ujawniły cechy ostrego zapalenia wątroby i uszkodzenia cholestatycznego. U większości pacjentów uzyskano korzystny efekt leczenia (odstawienie leku), a tylko jeden pacjent (3,7%) zmarł z powodu niewydolności wątroby [28].

Krwawienia podczas terapii DOAC

Fu i wsp. w metaanalizie obejmującej 41 954 pacjentów z AF i chorobami wątroby stwierdzili, że DOAC wiązały się ze zmniejszonym ryzykiem poważnego krwawienia (RR 0,68; 95% CI 0,53–0,88) i krwotoku wewnątrzczaszkowego (RR 0,49; 95% CI 0,41–0,59), ale zbliżonym ryzykiem krwawienia z przewodu pokarmowego (RR 0,90; 95% CI 0,61–1,34) w porównaniu z tradycyjnymi lekami przeciwkrzepliwymi. W podgrupie chorych z marskością wątroby ($n = 3\ 111$) ryzyko poważnych krwawień (RR 0,53; 95% CI 0,37–0,76), krwawień z przewodu pokarmowego (RR 0,57; 95% CI 0,38–0,84) i krwotoków wewnątrzczaszkowych (RR 0,55; 95% CI 0,31–0,97) było istotnie mniejsze w przypadku stosowania DOAC niż warfaryny [29].

Podobne wyniki uzyskał Menichelli i wsp. [30]. W przeglądzie systematycznym i metaanalizie Li Z i wsp., do którego włączono 29 badań obejmujących 3 937 chorych z marskością wątroby, wykazano, że częstość występowania wszystkich krwawień, poważnych krwawień, krwawień zakończonych zgonem, z przewodu pokarmowego oraz wewnątrzczaszkowych w grupie chorych otrzymujących DOAC wynosiła odpowiednio 13%, 6%, 0%, 8% i 0% i była wyższa wśród starszych chorych (≥ 60 rż.), dłużej leczonych

(> 180 dni) oraz w klasie C skali *Childa-Turcotte'a-Pugha* (CTP).

W porównaniu z konwencjonalnymi antykoagulantami, głównie warfaryną, DOAC rzadziej były przyczyną wszystkich (OR = 0,71, 95% CI = 0,52–0,98) i poważnych krwawień (OR = 0,55, 95% CI = 0,37–0,83), natomiast nie wykazano tej różnicy dla krwawień zakończonych zgonem (OR = 0,21, 95% CI = 0,04–1,28), z przewodu pokarmowego (OR = 0,78, 95% CI = 0,52–1,17) i wewnątrzczaszkowych (OR = 0,36, 95% CI = 0,12–1,12) [31].

Wystąpienie aktywnego krwawienia u pacjenta leczonego DOAC wymaga podjęcia działań diagnostyczno-leczniczych w celu m.in. potwierdzenia miejsca krwawienia (np.: gastroscopia, kolonoskopia, TK mózgowia), określenia jego nasilenia, czasu przyjęcia ostatniej dawki leku, czynników wpływających na ryzyko krwawienia (czynność nerek, wątroby, liczba płytek krwi, leki, takie jak niesteroidowe leki przeciwzapalne) i stosowania innych środków przeciwkrzepliwych. Rutynowo dostępne parametry krzepnięcia nie służą do monitorowania działania przeciwkrzepliwego DOAC, ale jeżeli czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) (dabigatran) i czas protrombinowy (PT) (rywaroksaban, apiksaban, edoksaban) pozostają w normie to krwawienie nie jest związane z przedawkowaniem DOAC. Swoiste testy krzepnięcia dla DOAC takie jak zmodyfikowany czas trombinowy w rozcieńczonym osoczu (*dilute thrombin clotting time*, dTT), ekarynowy czas krzepnięcia (*ecarin clotting time*, ECT), chromogeniczny test ekarynowy dla dabigatranu oraz chromogeniczny test anty-Xa dla rywaroksabanu, apiksabanu i edoksabanu nie zawsze są powszechnie dostępne [32, 33]. W przypadku niewielkiego, nie zagrażającego życiu krwawienia czasowe odstawienie DOAC jest zwykle wystarczające. Zmniejszenie działania przeciwkrzepliwego zależy od okresu półtrwania konkretnego DOAC. Jeżeli ostatnia dawka DOAC została przyjęta w ciągu 2–4 godzin przed wystąpieniem krwawienia podanie węgla aktywnego i/lub płukanie żołądka może zmniejszyć dalszą ekspozycję na lek. Stosowanie swoistych i nieswoistych leków znoszących działanie DOAC powinno być ograniczone do sytuacji zagrażających życiu, głównie krwawienia wewnątrzczaszkowego lub pourazowego, lub u chorych bez krwawienia wymagają-

cych natychmiastowej operacji, lub innego zabiegu inwazyjnego [23].

Swoistym antidotum całkowicie odwracającym efekt przeciwkrzepliwy dabigatranu i pomagającym osiągnąć hemostazę w ciągu 2–4 godzin w przypadku niekontrolowanego krwawienia jest idarucyzumab (fragment humanizowanego przeciwciała monoklonalnego, który wiąże się z dabigatranem z bardzo dużym powinowactwem, około 300 razy silniejszym, niż powinowactwo wiązania dabigatranu do trombiny) [34, 35]. Lek podawany jest dożylnie w postaci dwóch wlewów trwających po 5–10 min lub wstrzyknięcia w bolusie w dawce całkowitej 5 g (2 x 2,5 g) [35]. Preparat może być stosowany u chorych z zaburzeniami czynności wątroby i/lub nerek. W zmniejszeniu stężenia dabigatranu może być także skuteczna dializa. Z kolei andeksanet alfa (rekombinowana postać ludzkiego białka FXa) szybko, w ciągu 2 godzin odwraca działanie inhibitorów czynnika Xa (apiksabanu, rywaroksabanu). Jego dawka i schemat dawkowania są uzależnione od wielkości i czasu podania ostatniej dawki inhibitora czynnika Xa przed rozpoczęciem stosowania andeksanetu alfa. Na podstawie istniejących danych dotyczących klirensu andeksanetu alfa nie zaleca się dostosowania jego dawki do stopnia wydolności nerek. Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności leku u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby [36]. W przypadkach poważnego krwawienia podczas stosowania inhibitorów czynnika Xa i braku specyficznego antidotum należy zastosować koncentraty czynników kompleksu protrombiny (*prothrombin complex concentrate, PCC*) w dawce 50 U/kg masy ciała [37].

Ogólne zasady postępowanie w przypadku krwawienia u pacjentów przyjmujących DOAC przedstawiono na rycinie 2.

DOAC W CHOROBAH WĄTROBY

U pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby, u których planowana jest terapia DOAC zaleca się przeprowadzenie:

1. badania endoskopowego górnego odcinka przewodu pokarmowego. Rozpoznanie żyłaków przełyku jest wskazaniem do rozpoczęcia profilaktyki krwawienia z wykorzystaniem zarówno niekardioselektywnych beta-blokerów

jak i endoskopowego opaskowania [38]. Zastosowanie karwedilolu/propranololu wymaga redukcji dawki dabigatranu i edoksabanu. Modyfikacja dawkowania nie dotyczy rywaroksabanu i apiksabanu [39];

2. oceny wydolności funkcji wątroby w oparciu o skalę CTP;
3. oznaczenia liczby płytek krwi. Zaleca się indywidualne podejmowanie decyzji odnośnie leczenia przeciwkrzepliowego, gdy liczba płytek krwi nie przekracza $50 \times 10^9/l$ w oparciu o miejsce i zasięg zakrzepicy, ryzyko rozszerzenia skrzepliny, obecności aktywnego krwawienia i dodatkowych czynników ryzyka krwawienia. Zalecenia te odwołują się przede wszystkim do opinii ekspertów, gdyż brak danych z badań klinicznych w tej grupie pacjentów [23];
4. oceny wydolności funkcji nerek.

Wszystkie DOAC można stosować u chorych z przewlekłą chorobą wątroby oraz marskością wątroby z łagodnymi zaburzeniami jej czynności w klasie A w skali CTP bez modyfikacji dawkowania.

Należy unikać stosowania rywaroksabanu u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (marskość wątroby klasa B w skali CTP) ze względu na dwukrotnie zwiększoną ekspozycję na lek [40]. Apibaksan, edoksaban i dabigatran można stosować w tej grupie chorych zachowując ostrożność. U chorych obciążonych dużym ryzykiem krwawienia należy rozważyć zastosowanie leków w mniejszej dawce i pozostawić ich pod ścisłym nadzorem.

Nie zaleca się stosowania żadnego z DOAC u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, w tym z marskością wątroby w klasie C w skali CTP, koagulopatią związaną z chorobą wątroby i klinicznie istotnym ryzykiem krwawienia (Tabela 2.) [7–10, 15, 39, 41].

ZASTOSOWANIE DOAC W WYBRANYCH STANACH KLINICZNYCH

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa

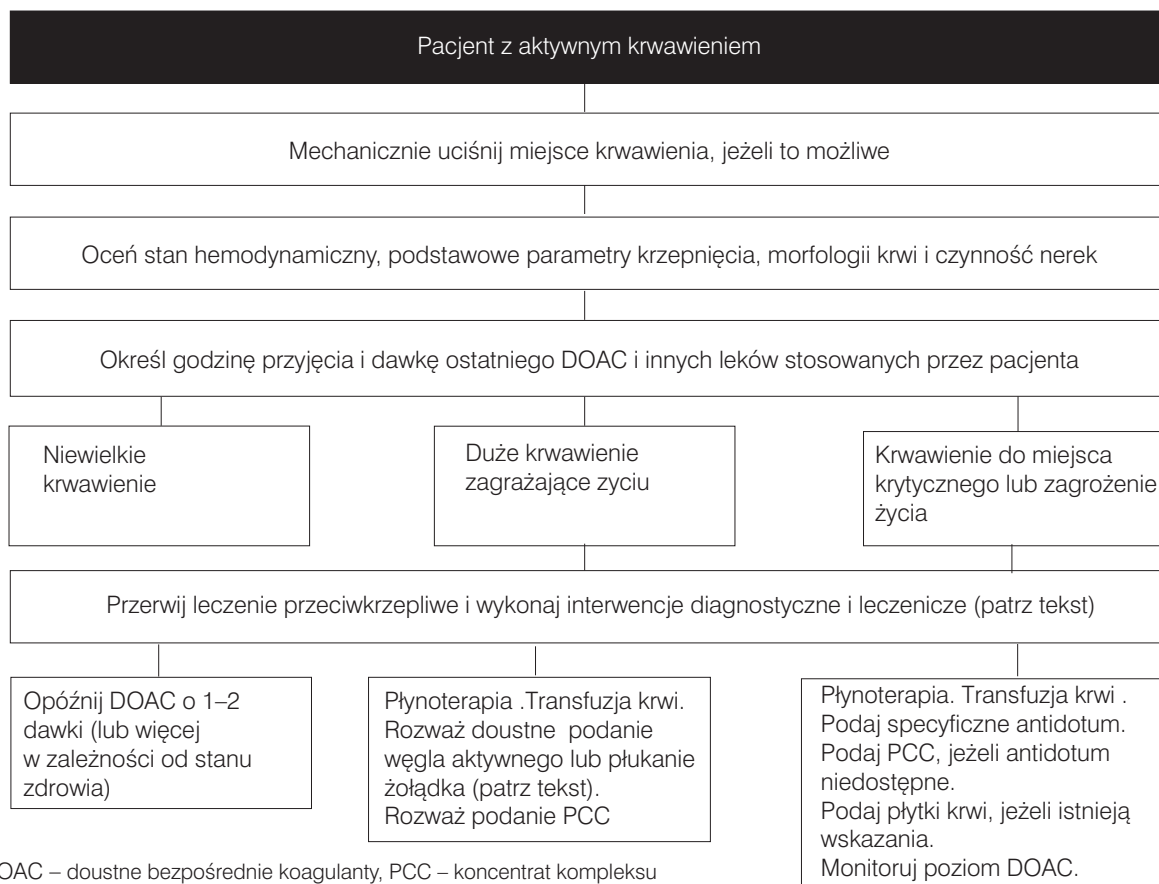
Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Badań nad Wątrobą (*European Association for the Study of the Liver, EASL*) ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowych u pacjentów z marskością wątroby szacuje się na co najmniej tak wysokie

jak w populacji ogólnej [39]. Dane dotyczące częstości występowania VTE u chorych z marskością są niejednoznaczne i nadal wymagają dokładnego określenia. Wyniki badań przeprowadzonych wśród pacjentów z marskością wątroby przyjmowanych do szpitala wskazują, że może ona wynosić od 1,8% do 7% [42, 43]. Z kolei Stine i wsp. wykazali, że wśród hospitalizowanych pacjentów z marskością wątroby ryzyko wystąpienia DVT było 2,5-krotnie wyższe wśród tych, u których doszło do jej rozwoju na podłożu niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby (*non-alcoholic steatohepatitis*, NASH) w porównaniu ze wszystkimi innymi analizowanymi czynnikami etiologicznymi. NASH wiąże się ze stanem nadkrzepliwości [44].

Dowiedziano także, że tradycyjne markery krzepnięcia, takie jak INR i liczba płytek krwi, nie były dobrymi czynnikami predykcyjnymi VTE. W analizie wieloczynnikowej rolę niezależnego,

silnego predyktora zwiększonego ryzyka rozwoju VTE spełniało niskie stężenie albuminy w surowicy (iloraz szans 0,25 (95% CI 0,10-0,56)) [45]. Inne badanie nie potwierdziło tego związku [46]. Wskazuje się jednak, że niedobór albuminy w surowicy może świadczyć o niskim poziomie endogennych antykoagulantów [45]. Uznanyymi czynnikami ryzyka rozwoju VTE są czarna rasa, niedożywienie i obecność centralnej linii żyłnej. Nie wiadomo, czy współistniejąca choroba nowotworowa, przewlekła niewydolność nerek lub zastoinowa choroba serca zwiększają, podobnie jak w populacji ogólnej, ryzyko VTE w marskości wątroby [39].

Zgodnie z zaleceniami EASL stosowanie DOAC w VTE uznaje się za bezpieczne u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby oraz marskością wątroby w klasie A w skali CTP. Należy je stosować ostrożnie u pacjentów w klasie B ze względu na możliwość kumulacji, a unikać u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby w klasie C skali CTP [39].



RYСУNEK 2. Ogólne zasady postępowania w przypadku krwawienia u pacjentów przyjmujących DOAC [na podstawie 12].

TABELA 2. Dawkowanie DOAC w zależności od stopnia wydolności wątroby i nerek

	Rywaroksaban	Apiksaban	Edoksaban	Dabigatran
Czynność wątroby				
Przewlekła choroba wątroby (bez marskości)	Standardowa dawka	Standardowa dawka	Standardowa dawka	Standardowa dawka
Marskość Child-Pugh A	Standardowa dawka	Standardowa dawka	Standardowa dawka	Standardowa dawka
Marskość Child-Pugh B	P/wskazany	Ostrożnie (redukcja dawki, nadzór)	Ostrożnie (redukcja dawki, nadzór)	Ostrożnie (redukcja dawki, nadzór)
Marskość Child-Pugh C	P/wskazany	P/wskazany	P/wskazany	P/wskazany
Czynność nerek				
CrCl > 50 ml/min	Standardowa dawka	Standardowa dawka	Standardowa dawka	Standardowa dawka
CrCl 50-30 ml/min	Redukcja dawki	Standardowa dawka	Redukcja dawki	Rozważyć indywidualnie redukcję dawki
CrCl 30-15 ml/min	Redukcja dawki	Redukcja dawki	Redukcja dawki	P/wskazany
CrCl < 15 ml/min	P/wskazany	P/wskazany	P/wskazany	P/wskazany

CrCl – klirens kreatyniny

Zakrzepica żyły wrotnej

Zakrzepica żyły wrotnej u pacjentów z marskością wątroby często przebiega bezobjawowo, ale może sprzyjać wystąpieniu ostrej dekompensacji pod postacią krwawienia z żyłaków przełyku, wodobrzusza. PVT prowadzi do zwiększonej śmiertelności pacjentów z marskością wątroby zarówno przed jak i po przeszczepieniu wątroby [47]. Uzyskanie rekanalizacji żyły wrotnej poprawia rokowanie w tej grupie pacjentów. Zgodnie z międzynarodowym konsensusem Baveno VII u pacjentów z marskością wątroby i niedawno (< 6 miesięcy) rozpoznaną PVT z całkowitym (brak światła naczynia) lub częściowym (zakrzep blokujący > 50% pierwotnego światła naczynia) zamknięciem jej pnia, w każdym przypadku objawowej PVT oraz u pacjentów, którzy są potencjalnymi kandydatami do przeszczepienia wątroby, należy rozpocząć leczenie przeciwkrzepliwe [48]. U pacjentów z marskością wątroby z minimalną zakrzepicą (zakrzep blokujący < 50% pierwotnego światła naczynia) należy rozważyć podanie antykoagulanta, jeśli zakrzepica wykazuje postęp

w ciągu 1–3 miesięcy lub jeśli zakrzep rozprzestrzeni się w żyłę krezkowej górnej [48].

Leki przeciwkrzepliwe w dawce terapeutycznej należy stosować przez co najmniej 6 miesięcy. Wcześniejsze zakończenie leczenia może skutkować nawrotem zakrzepicy [38, 49]. Długotrwała antykoagulacja powinna być rozważana u pacjentów z zakrzepicą żyły krezkowej górnej, niedokrwieniem jelit w wywiadzie oraz u kandydatów do przeszczepienia wątroby [38].

W badaniu porównującym skuteczność warfaryny i edoksabanu, znacznie wyższy odsetek pacjentów otrzymujących edoksaban osiągnął całkowite ustąpienie PVT (70% vs. 20%), a znacznie niższy (5% vs. 47%) miał progresję zakrzepicy [50]. Wyniki badania porównującego rywaroksaban z warfaryną w leczeniu ostrej PVT wykazały, że leczenie rywaroksabanem wiązało się z rekanalizacją żyły wrotnej w znacznie wyższym odsetku (34/40) w porównaniu z warfaryną (18/40) [51]. W obu badaniach częstość występowania powikłań krwotocznych była podobna lub niższa u pacjentów leczonych DOAC. Należy jednak zachować ostrożność, w szczególności podczas stosowania

rywaroksabanu i dabigatranu, ponieważ wiąże się ono z wyższą częstością występowania poważnych krwawień z przewodu pokarmowego [52, 53].

Konsensus Baveno VII rekomenduje rozpoczęcie terapii PVT od LMWH, natomiast DOAC obok VKA i LMWH są zalecane w leczeniu podtrzymującym [48]. Z kolei Międzynarodowe Towarzystwo Zakrzepicy i Hemostazy (*International Society on Thrombosis and Haemostasis*, ISTH) sugeruje stosowanie DOAC lub LMWH z/bez VKA u pacjentów z marskością wątroby w klasie A lub B w skali CTP, natomiast samej LMWH (lub jako pomostu do VKA u pacjentów z prawidłowym wyjściowym INR) u pacjentów z marskością wątroby w klasie C w skali CTP [23].

Migotanie przedsionków

Migotanie przedsionków jest najczęstszym zaburzeniem rytmu serca u dorosłych. W metaanalizie obejmującej 385 866 pacjentów z marskością wątroby ogólna częstość jego występowania wynosiła 5,0% (95% CI, 2,8%–8,6%) [54]. Wykorzystując model schyłkowej niewydolności wątroby (*Model for End-stage Liver Disease*, MELD) wykazano, że częstość występowania AF była wyższa przy większym nasileniu choroby wątroby i wynosiła 3,7% i 20,2% odpowiednio u pacjentów z MELD ≤ 10 i > 30 [55]. Marskość wątroby nie chroni pacjentów z AF przed udarem niedokrwinnym. Ryzyko udaru niedokrwinnego i krwotocznego u pacjentów z marskością wątroby i migotaniem przedsionków oraz ocenę CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 nieleczonych przeciwkrzepliwie może być wyższe niż u chorych bez marskości wątroby (odpowiednio HR, 1,10; 95% CI, 1,00–1,20; i HR, 1,20; 95% CI, 1,01–1,42) [56]. Rozpoczęcie leczenia przeciwkrzepliowego AF w tej grupie pacjentów nie jest łatwym zadaniem, ponieważ obecność przewlekłej choroby wątroby jest jednym z głównych czynników ryzyka krwawienia. Skala HAS-BLED (skala oceny ryzyka krwawienia u chorych z AF) uwzględnia przewlekłą chorobę wątroby (np. marskość) lub biochemiczne cechy istotnego uszkodzenia wątroby (np. bilirubina $> 2 \times$ GGN + ALT/AST/fosfataza zasadowa $> 3 \times$ GGN) a także nadużywanie alkoholu (≥ 8 jednostek/tydzień) jako niezależne czynniki ryzyka krwawienia w AF i powinna być wykorzystywana przed rozpoczęciem doustnej antykoagulacji w celu wyboru

odpowiednich kandydatów do terapii [57]. Podobnie oceny pacjentów należy dokonać w oparciu o skalę CHA₂DS₂-VASc (skala oceny ryzyka udaru niedokrwinnego mózgu u chorych z AF). DOAC są zalecane jako leczenie pierwszego rzutu w profilaktyce udaru mózgu u chorych z AF [39]. Dane z badania retrospektywnego, do którego włączono 10 209 chorych z przewlekłą chorobą wątroby, z których 4 421 (43,2%) przyjmowało warfarynę, 2 721 (26,7%) apiksaban, 2 211 (21,7%) rywaroksaban, a 851 (8,3%) dabigatran wykazały, że częstość występowania udaru niedokrwinnego/zatorowości systemowej na 100 osobolat wynosiła 2,2; 1,4; 2,6 i 4,4 odpowiednio dla DOAC jako klasy, apiksabanu, rywaroksabanu i warfaryny. Częstość występowania poważnych krwawień na 100 osobolat wynosiła 7,9; 6,5; 9,1 i 15,0 odpowiednio dla DOAC jako klasy, apiksabanu, rywaroksabanu i warfaryny. W porównaniu z warfaryną, ryzyko hospitalizacji z powodu poważnego krwawienia było niższe w przypadku DOAC jako klasy (HR, 0,69 [95% CI, 0,58–0,82]), apiksabanu (HR, 0,60 [95% CI, 0,46–0,78]) i rywaroksabanu (HR, 0,79 [95% CI, 0,62–1,0]). Ryzyko hospitalizacji z powodu poważnego krwawienia było jednak wyższe w przypadku rywaroksabanu w porównaniu z apiksabanem (HR, 1,59 [95% CI, 1,18–2,14]) [58]. Wyniki te pozwalają przypuszczać, że pacjenci z chorobą wątroby i AF odnoszą korzyści ze stosowania DOAC.

Większość międzynarodowych wytycznych wskazuje, że wszystkie DOAC mogą być bezpiecznie stosowane u pacjentów z marskością wątroby w klasie A w skali CTP, dabigatran, apiksaban i edoksaban z zachowaniem ostrożności u pacjentów z marskością wątroby w klasie B skali CTP. Wszystkich DOAC należy unikać w marskości wątroby w klasie C w skali CTP [59, 60]. Amerykańskie Towarzystwo Gastroenterologiczne sugeruje stosowanie DOAC w profilaktyce udaru mózgu w AF w wyrównanej marskości wątroby u pacjentów z wyższą punktacją w skali CHA₂DS₂-VASc jednocześnie stwierdzając, że pacjenci z marskością wątroby w klasie C w skali CTP i/lub niską punktacją w skali CHA₂DS₂-VASc mogą „rozsądnie” rezygnować z leczenia przeciwkrzepliowego [61].

PODSUMOWANIE

Podsumowując, pacjenci z zaawansowaną chorobą wątroby są narażeni na zwiększone ryzyko zdarzeń zakrzepowych, a zapobieganie tym powikłaniom pozostaje ważnym celem leczenia. Wybór leku przeciwkrzepliwego zależy od wielu czynników, w tym stopnia zaawansowania choroby wątroby. DOAC są jedną z opcji terapeutycznych stosowanych w tej grupie chorych.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorka nie zgłasza konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, Buller H, Gallus A, Hunt BJ, et al. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34:2363-2371.
2. Sogaard KK, Horváth-Puhó E, Gronbaek H, Jepsen P, Vilstrup H, Sorensen HT. Risk of venous thromboembolism in patients with liver disease: a nationwide population-based case-control study. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(1):96-101. doi: 10.1038/ajg.2008.34.
3. Sogaard KK, Horváth-Puhó E, Montomoli J, Vilstrup H, Sorensen HT. Cirrhosis is Associated with an Increased 30-Day Mortality After Venous Thromboembolism. *Clin Transl Gastroenterol.* 2015;6(7):e97. doi: 10.1038/ctg.2015.27.
4. Abdel-Razik A, Mousa N, Elhelaly R, Tawfik A. De novo portal vein thrombosis in liver cirrhosis: risk factors and correlation with the Model for End-stage Liver Disease scoring system. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015;27(5):585-592. doi: 10.1097/MEG.0000000000000325.
5. Kuo L, Chao TF, Liu CJ, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, et al. Liver Cirrhosis in Patients With Atrial Fibrillation: Would Oral Anticoagulation Have a Net Clinical Benefit for Stroke Prevention? *J Am Heart Assoc.* 2017;6(6):e005307. doi: 10.1161/JAHA.116.005307.
6. Hu J, Xu Y, He Z, Zhang H, Lian X, Zhu T, et al. Increased risk of cerebrovascular accident related to non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Oncotarget.* 2017;9(2):2752-2760. doi: 10.18632/oncotarget.22755.
7. Charakterystyka Produktu Leczniczego Rivaroxaban. <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl>
8. Charakterystyka Produktu Leczniczego Apixaban. <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl>
9. Charakterystyka Produktu Leczniczego Edoksaban. <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl>
10. Charakterystyka Produktu Leczniczego Dabigatran. <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl>
11. Weitz JI, Bates SM. New anticoagulants. *J Thromb Haemost.* 2005;3(8):1843-5183. doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01374.x.
12. Wytyczne ESC 2024 dotyczące postępowania w migotaniu przedsionków opracowane we współpracy z Europejskim Stowarzyszeniem Chirurgii Serca i Klatki Piersiowej (EACTS). https://ptkardio.pl/wytyczne/40-wytyczne_esc_2024_dotyczace_postepowania_w_migotaniu_przedsionkow_opracowane_we_wspolpracy_z_europejskim_stowarzyszeniem_chirurgii_serca_i_klatki_piersiowej_e_acts.
13. Rooney T, Barrack RL, Clohisey JC, Nunley RM, Lawrie CM. Is Apixaban Safe and Effective for Venous Thromboembolism Prophylaxis After Primary Total Hip and Total Knee Arthroplasties? *J Arthroplasty.* 2021;36(7S):S328-S331. doi: 10.1016/j.arth.2021.03.030.
14. Yao X, Inselman JW, Ross JS, Izem R, Graham DJ, Martin DB, et al. Comparative Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants Across Kidney Function in Patients With Atrial Fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2020;13(10):e006515. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.120.006515.
15. Agrawal A, Kerndt CC, Manna B. Apixaban. [Last Update: February 22, 2024.]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507910/>.
16. Padda IS, Chowdhury YS. Edoxaban. [Last Update: August 25, 2023]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK565876/>
17. Hurst KV, O'Callaghan JM, Handa A. Risk impact of edoxaban in the management of stroke and venous thromboembolism. *Vasc Health Risk Manag.* 2016;12:329-335. doi: 10.2147/VHRM.S94679.
18. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. and ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2020 Jan 21;41(4):543-603. doi: 10.1093/eurheartj/ehz405.
19. Ortel TL, Neumann I, Ageno W, Beyth R, Clark NP, Cuker A, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv.* 2020;4(19):4693-4738. doi: 10.1182/bloodadvances.2020001830.
20. Testa S, Legnani C, Antonucci E, Paoletti O, Dellanocce C, Cosmi B, et al. Drug levels and bleeding complications in atrial fibrillation patients treated with direct oral anticoagulants. *J Thromb Haemost.* 2019;17:1064-1072. doi: 10.1111/jth.14457.
21. Suwa M, Nohara Y, Morii I, Kino M. Safety and efficacy re-evaluation of edoxaban and rivaroxaban dosing with plasma concentration monitoring in non-valvular atrial

- fibrillation: with observations of on-label and off-label dosing. *Circ Rep.* 2023;5:80–89. doi: 10.1253/circrep.CR-22-0076
22. Moore KT, Kröll D. Influences of Obesity and Bariatric Surgery on the Clinical and Pharmacologic Profile of Rivaroxaban. *Am J Med.* 2017;130(9):1024-1032.
23. Carlin S, Cuker A, Gatt A, Gendron N, Hernández-Gea V, Meijer K, et al. Anticoagulation for stroke prevention in atrial fibrillation and treatment of venous thromboembolism and portal vein thrombosis in cirrhosis: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2024;22(9):2653-2669. doi: 10.1016/j.jth.2024.05.023.
24. Caldeira D, Barra M, Santos AT, de Abreu D, Pinto FJ, Ferreira JJ, et al. Risk of drug-induced liver injury with the new oral anticoagulants: systematic review and meta-analysis. *Heart.* 2014;100:550–556. doi: 10.1136/heartjnl-2013-305288.
25. Watkins PB, Desai M, Berkowitz SD, Peters G, Horsmans Y, Larrey D, et al. Evaluation of drug-induced serious hepatotoxicity (eDISH): application of this data organization approach to phase III clinical trials of rivaroxaban after total hip or knee replacement surgery. *Drug Saf.* 2011;34(3):243-252.
26. Raschi E, Poluzzi E, Koci A, Salvo F, Pariente A, Biselli M, et al. Liver injury with novel oral anticoagulants: assessing post-marketing reports in the US Food and Drug Administration adverse event reporting system. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;80(2):285-293. doi: 10.1111/bcp.12611.
27. Weinberg EM, Palecki J, Reddy KR. Direct-Acting Oral Anticoagulants (DOACs) in Cirrhosis and Cirrhosis-Associated Portal Vein Thrombosis. *Semin Liver Dis.* 2019;39(2):195-208. doi: 10.1055/s-0039-1679934.
28. Juneja D, Nasa P, Jain R. Liver injury from direct oral anticoagulants. *World J Hepatol.* 2023;15(6):841-849. doi: 10.4254/wjh.v15.i6.841.
29. Fu Y, Zhu W, Zhou Y, Chen H, Yan L, HeW. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants vs. Warfarin in patients with atrial fibrillation and liver disease: a meta-analysis and systematic review. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2020;20(2):139–147. doi: 10.1007/s40256-019-00369-x.
30. Menichelli D, Ronca V, Di Rocco A, Pignatelli P, Marco Podda G, CAR. Direct oral anticoagulants and advanced liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest.* 2021;51(3):e13397. doi: 10.1111/eci.13397.
31. Li Z, Xu W, Wang L, Chai L, Ageno W, Romeiro FG, et al. Risk of Bleeding in Liver Cirrhosis Receiving Direct Oral Anticoagulants: A Systematic Review and Meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2023;123(11):1072-1088. doi: 10.1055/s-0043-1770100.
32. Tomaselli GF, Mahaffey KW, Cuker A, Dobesh PP, Doherty JU, Eikelboom JW, et al. 2020 ACC expert consensus decision pathway on management of bleeding in patients on oral anticoagulants: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76:594–622. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.053.
33. Douxfils J, Ageno W, Samama CM, Lessire S, Ten Cate H, Verhamme P, et al. Laboratory testing in patients treated with direct oral anticoagulants: a practical guide for clinicians. *J Thromb Haemost.* 2018;16:209–219. doi: 10.1111/jth.13912.
34. Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal—full cohort analysis. *N Engl J Med.* 2017;377(5):431–441. doi: 10.1056/NEJMoa1707278.
35. Charakterystyka Produktu Leczniczego Praxbind. <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl>
36. Charakterystyka Produktu Leczniczego Ondexxa. <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl>
37. Kovacs RJ, Flaker GC, Saxonhouse SJ, Doherty JU, Birtcher KK, Cuker A, et al. Practical management of anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(13):1340-1360. doi: 10.1016/j.jacc.2015.01.049.
38. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu. EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver. *J Hepatol.* 2016;64(1):179-202. doi: 10.1016/j.jhep.2015.07.040.
39. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on prevention and management of bleeding and thrombosis in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 2022;76(5):1151-1184. doi: 10.1016/j.jhep.2021.09.003.
40. Kubitz D, Roth A, Becka M, Alatrach A, Halabi A, Hinrichsen H, et al. Effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single dose of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;76(1):89-98. doi: 10.1111/bcp.12054. Erratum in: *Br J Clin Pharmacol.* 2013 Sep;76(3):489.
41. Singh R, Emmady PD. Rivaroxaban [Last Update: April 22, 2023.]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557502/>
42. Gulley D, Teal E, Suvannasankha A, Chalasani N, Liangpunsakul S. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in cirrhosis patients. *Dig Dis Sci.* 2008;53(11):3012-3017. doi: 10.1007/s10620-008-0265-3.
43. Omer Sultan M, Farooque U, Inam Khan M, Karimi S, Cheema O, Jaan A, et al. Frequency of venous thromboembolism in patients with liver cirrhosis. *Cureus.* 2020;12(8):e9594. doi: 10.7759/cureus.9594.
44. Stine JG, Niccum BA, Zimmet AN, Intagliata N, Caldwell SH, Argo CK, et al. Increased risk of venous thromboembolism in hospitalized patients with cirrhosis due to non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Transl Gastroenterol.* 2018;9(3):140. doi: 10.1038/s41424-018-0002-y.
45. Northup PG, McMahon MM, Ruhl AP, Altschuler SE, Volk-Bednarz A, Caldwell SH, et al. Coagulopathy does not fully protect hospitalized cirrhosis patients from peripheral venous thromboembolism. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(7):1524-1528; quiz 1680. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00588.x.

46. Aldawood A, Arabi Y, Aljumah A, Alsaadi A, Rishu A, Aldorzi H, et al. The incidence of venous thromboembolism and practice of deep venous thrombosis prophylaxis in hospitalized cirrhotic patients. *Thromb J*. 2011;9(1):1. doi: 10.1186/1477-9560-9-1.
47. Englesbe MJ, Kubus J, Muhammad W, Sonnenday CJ, Welling T, Punch JD, et al. Portal vein thrombosis and survival in patients with cirrhosis. *Liver Transpl*. 2010;16(1):83–90. doi: 10.1002/lt.21941.
48. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C; Baveno VII Faculty. Baveno VII: renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol*. 2022;76(4):959–974. doi: 10.1016/j.jhep.2021.12.022. Erratum in: *J Hepatol*. 2022;77(1):271. doi: 10.1016/j.jhep.2022.03.024.
49. Delgado MG, Seijo S, Yepes I, Achécar L, Catalina MV, García-Criado A, et al. Efficacy and safety of anticoagulation on patients with cirrhosis and portal vein thrombosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(7):776–783. doi: 10.1016/j.cgh.2012.01.012.
50. Nagaoki Y, Aikata H, Daijyo K, Teraoka Y, Shinohara F, Nakamura Y, et al. Efficacy and safety of edoxaban for treatment of portal vein thrombosis following danaparoid sodium in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res*. 2018;48(1):51–58. doi: 10.1111/hepr.12895.
51. Hanafy AS, Abd-Elsalam S, Dawoud MM. Randomized controlled trial of rivaroxaban versus warfarin in the management of acute non-neoplastic portal vein thrombosis. *Vascul Pharmacol*. 2019;113:86–91. doi: 10.1016/j.vph.2018.05.002.
52. Abraham NS, Noseworthy PA, Yao X, Sangaralingham LR, Shah ND. Gastrointestinal safety of direct oral anticoagulants: a large population-based study. *Gastroenterology*. 2017;152(5):1014–1022 e11. doi: 10.1053/j.gastro.2016.12.018.
53. Mazurek M, Lip GYH. Gastrointestinal Bleeding and Direct Oral Anticoagulants Amongst Patients With Atrial Fibrillation in the „Real World”. *Gastroenterology*. 2017;152(5):932–934. doi: 10.1053/j.gastro.2017.02.
54. Chokesuwattanaskul R, Thongprayoon C, Bathini T, O’Corragain OA, Sharma K, Preechawat S, et al. Epidemiology of atrial fibrillation in patients with cirrhosis and clinical significance: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2019;31(4):514–519. doi: 10.1097/MEG.0000000000001315.
55. Huang WA, Dunipace EA, Sorg JM, Vaseghi M. Liver disease as a predictor of new-onset atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2018;7: e008703.
56. Kuo L, Chao TF, Liu CJ, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, et al. Liver cirrhosis in patients with atrial fibrillation: would oral anticoagulation have a net clinical benefit for stroke prevention? *J Am Heart Assoc*. 2017;6(6): e005307. doi: 10.1161/JAHA.116.005307.
57. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaet R, De Vos CB, Crijns HJGM, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138(5):1093–1100. doi: 10.1378/chest.100134.
58. Lawal OD, Aronow HD, Shobayo F, Hume AL, Taveira TH, Matson KL, Zhang Y, Wen X. Comparative Effectiveness and Safety of Direct Oral Anticoagulants and Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Chronic Liver Disease: A Nationwide Cohort Study. *Circulation*. 2023;147(10):782–794. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060687.
59. Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, Benjamin EJ, Chyou JY, Cronin EM, et al. 2023 ACC/ AHA/ACCP/ HRS guideline for the diagnosis and management of atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association joint committee on clinical practice guidelines. *Circulation*. 2024;149(1): e1–e156. doi: 10.1161/CIR.0000000000001193.
60. Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haessler KG, et al., External reviewers. 2021 European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2021;23:1612–1676. doi: 10.1093/europace/euab065. Erratum in: *Europace*. 2021 Oct 9;23(10):1676. doi: 10.1093/europace/euab157.
61. O’Shea RS, Davitkov P, Ko CW, Rajasekhar A, Su GL, Sultan S, et al. AGA Clinical Practice Guideline on the Management of Coagulation Disorders in Patients With Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2021;161(5):1615–1627.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2021.08.015.

Problem nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych podczas leczenia zakażeń HCV

The problem of non-compliance with therapeutic recommendations during the treatment of HCV infections

Robert Flisiak¹, Piotr Rzymiski²,
Marta Flisiak-Jackiewicz³, Michał Brzdęk⁴,
Dorota Zarębska-Michaluk⁵.

¹ Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku,

² Zakład Medycyny Środowiskowej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu,

³ Klinika Pediatrii, Gastroenterologii, Hepatologii, Żywności, Alergologii i Pulmonologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku,

⁴ Collegium Medicum Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach,

⁵ Zakład Chorób Zakaźnych i Alergologii, Collegium Medicum Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach.

ADRES DO KORESPONDENCJI: Robert Flisiak, robert.flisiak1@gmail.com

STRESZCZENIE

Niestosowanie się do zaleceń może wynikać z pomijania dawek leków, przerwania terapii lub utraty opieki następczej. Prowadzi to do nieskuteczności leczenia, co skutkuje stratami zdrowotnymi dla pacjentów, kosztami społecznymi i finansowymi oraz konsekwencjami epidemiologicznymi, związanymi z szerzeniem się zakażeń. Niniejszy artykuł analizuje przyczyny i skutki niestosowania się do zaleceń przez pacjentów zakażonych wirusem HCV. Przedstawiono również strategie zmniejszające ryzyko niestosowania się do zaleceń, które można wdrożyć poprzez uproszczenie procesu leczenia, poprawę komunikacji między lekarzem a pacjentem oraz zwiększenie świadomości pacjentów na temat wirusa HCV i ryzyka wynikającego z nieprzestrzegania zaleceń. Skuteczność dostępnych leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym w leczeniu zakażeń HCV u prawie wszystkich pacjentów, którzy ukończyli terapię, oznacza, że nie należy spodziewać się autoryzacji nowych preparatów terapeutycznych. W związku z tym i w świetle braku szczepionki profilaktycznej, główna uwaga w globalnej eliminacji HCV musi zostać skupiona na programach badań przesiewowych, poprawie dostępności leków i zmniejszeniu ryzyka niestosowania się do zaleceń.

SŁOWA KLUCZOWE: adherencja terapeutyczna, stosowanie się do zaleceń HCV, wątroba, terapia, wirusowe zapalenie wątroby

ABSTRACT

Non-adherence may be related to skipping drug doses, discontinuation of therapy, or loss of follow-up. It leads to the ineffectiveness of treatment, associated with individual health losses, social and financial costs, and epidemiological consequences if it is associated with infections. The article analyses the causes and effects of non-adherence to treatment in patients infected with HCV. It also presents strategies to reduce the risk of non-adherence, which can be implemented by simplifying the treatment process, improving communication between the doctor and the patient, as well as improving patients' knowledge about HCV, and facilitating the understanding of the risks associated with non-adherence. Since the treatment of HCV infections with currently used direct-acting antiviral drugs is effective in almost all patients who complete medication, no new drugs are to be expected. Consequently, and in light of the lack of a prophylactic vaccine, the main focus in the global elimination of HCV must be on screening programs, improving drug availability and reducing the risk of non-adherence.

KEYWORDS: adherence, compliance, HCV, liver, treatment, viral hepatitis

WSTĘP

Według najnowszych szacunków zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) dotyczy około 0,63% ludzkości, tj. około 50 mln ludzi na całym świecie. Liczba ta zmniejszyła się w ostatnich latach, głównie dzięki dostępności od ok. 10 lat skutecznych i bezpiecznych leków przeciwwirusowych o bezpośrednim działaniu (DAA) [1]. Ponieważ te nowoczesne terapie są podawane doustnie i wymagają stosunkowo krótkiego czasu leczenia, mogą być przepisywane pacjentom na masową skalę w schematach leczenia, które nie wymagają intensywnego monitorowania [2]. W 2016 r. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) ogłosiła plan wyeliminowania wirusowego zapalenia wątroby typu B i C jako zagrożenia dla zdrowia publicznego do 2030 r. Będzie to możliwe jeśli zintensyfikowane zostaną badania przesiewowe i zapewniony zostanie powszechny dostęp do wysoce skutecznych leków DAA [3].

Nieleczona infekcja wirusem HCV u większości zakażonych osób prowadzi do rozwoju przewlekłego zapalenia wątroby, marskości wątroby i/lub raka wątrobowokomórkowego (HCC) [4]. Ponieważ profilaktyczna szczepionka przeciwko wirusowi HCV jest niedostępna i nadal trudna do opracowania, kluczową strategią eliminacji zakażenia, a tym samym zapobieganie marskości i rakowi wątroby, jest jak najwcześniejsze wykrycie i leczenie zakażenia. Obecne terapie wykazują niemal 100% skuteczność i pozwalają wielu pacjentom na znaczną redukcję zapalenia oraz włóknienia wątroby [2, 5, 6].

W sytuacji tak wysokiej skuteczności leczenia i doskonałego profilu bezpieczeństwa, najmniej wiarygodnym elementem procesu terapeutycznego jest pacjent, który może nie stosować się do zaleceń lekarskich poprzez pomijanie dawek leków, całkowite przerwanie terapii lub niezgłaszanie się na ocenę bezpieczeństwa i skuteczności leczenia [7]. Nieprzestrzeganie zaleceń terapeutycznych, opisywane zwykle jako brak adherencji (od anglojęzycznego *non-adherence*), prowadzić może do nieskuteczności leczenia. To z kolei wiąże się z oczywistymi indywidualnymi stratami zdrowotnymi pacjenta, ale także znacznymi kosztami społecznymi i finansowymi, a w przypadku chorób zakaźnych konsekwencjami epidemiologicznymi, wynikającymi z możliwości dalszego

rozprzestrzeniania się zakażenia [8, 9, 10]. W tym artykule przeanalizowaliśmy przyczyny i skutki nieprzestrzegania zaleceń leczniczych przez pacjentów zakażonych HCV wraz z omówieniem potencjalnych sposobów ograniczania ryzyka takich zdarzeń.

AKTUALNA TERAPIA ZAKAŻEŃ HCV

Obecnie zalecane i stosowane leczenie zakażeń HCV polega na połączeniu 2 lub 3 DAA, z których każdy jest inhibitorem jednego z trzech niestrukturalnych białek wirusa (NS3, NS5A lub NS5B) (NS) białka, odpowiedzialnego za replikację wirusa [11–14]. Najczęściej stosowane są glekaprewir (GLE) i woksylaprewir (VOX) – inhibitory proteazy NS3, pibrentaswir (PIB) i welpataswir (VEL) – inhibitory NS5A oraz sofosbuwir (SOF) – inhibitor polimerazy NS5B [2].

Kombinacje GLE/PIB oraz SOF/VEL, skuteczne wobec wszystkich genotypów HCV, są obecnie standardem terapii i definiowane jako leki pangenotypowe. WHO zalicza do tej grupy także daklataswir (DCV) stosowany z sofosbuwirem, choć DCV stracił autoryzację Europejskiej Agencji Leków (EMA) [14]. W rzadkich przypadkach niepowodzenia terapii DAA zaleca się zastosowanie potrójnego schematu VOX/SOF/VEL. Terapie genotypowo-swoiste, pomimo że skuteczne, to jednak ze względów praktycznych straciły zastosowanie (Tabela 1) [11–14]. Praktycznie odstąpiono również od dołączania rybawiryny (RBV) ze względu na działania niepożądane, niewystarczające dowody na poprawę skuteczności nowoczesnych opcji terapeutycznych, a także jej niedostępności.

Współcześnie stosowane terapie gwarantują uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) u niemal wszystkich pacjentów, z których wielu ma niewykrywalne HCV RNA nawet po pierwszym dniu leczenia [15]. Pomimo, że dla uzyskania SVR konieczna jest terapia 8–12 tygodniowa, to istnieją przesłanki, że nawet krótsze niż 4 tygodnie leczenia ma szanse powodzenia u niektórych pacjentów, co jednak nie jest zalecane ze względu na brak jednoznacznych danych definiujących populację, która mogłaby skorzystać ze skrócenia terapii [16, 17].

TABELA 1. Kombinacje pangenotypowych i genotypowo swoistych leków przeciwwirusowych o bezpośrednim działaniu, stosowanych obecnie i w przeszłości w leczeniu zakażeń HCV, nie posiadają już autoryzacji Europejskiej Agencji Leków (EMA)

	inhibitory NS3	inhibitory NS5A	inhibitory NS5B	Nazwa handlowa leku	Czas leczenia
Pangenotypowe	Glekaprewir (GLE)	Pibrentaswir (PIB)	–	Maviret	8–16 tyg.
	–	Welpataswir (VEL)	Sofosbuwir (SOF)	Epclusa	12 tyg.
	Woksylaprewir (VOX)	Welpataswir (VEL)	Sofosbuwir (SOF)	Vosevi	8–12 tyg.
Genotypowo swoiste	Grazoprevir (GZR)	Elbasvir (EBV)	–	Zepatier	12–16 tyg.
	–	Ledipaswir (LDV)	Sofosbuwir (SOF)	Harvoni	8–24 tyg.
	Parytaprewir/Ritonawir (PTV/r)	Ombitaswir (OBV)	Dasabuwir (DSV)	Viekirax*+Exviera*	8–12 tyg.
	–	Daclataswir (DCV)	Sofosbuwir (SOF)	Daklinza*+Sovaldi	12–24 tyg.

* nie posiadają już autoryzacji Europejskiej Agencji Leków (EMA)

POMIJANIE DAWEK LEKÓW I NIEREGULARNE ICH PRZYJMOWANIE

Pomimo prostoty i skuteczności schematów leczenia DAA, przestrzeganie zaleceń pozostaje kluczowym warunkiem dla osiągnięcia SVR. Szacuje się, że wskaźnik pominiętych dawek w terapii DAA waha się od 8% do 17% [18–20]. Głównym tego powodem jest zapominanie o konieczności przyjęcia leku. W przypadkach pominięcia pojedynczej dawki DAA wystarczy kontynuowanie leczenia zgodnie z zaleceniami, bez zwiększania kolejnej dawki. Związek między przestrzeganiem zaleceń a skutecznością terapii nie jest liniowy, a badania pokazują, że wysokie wskaźniki SVR można nadal osiągnąć pomimo pominięcia niektórych dawek [21]. Najczęściej pomijanie dawek jest wynikiem działania czynników związanych ze stylem życia, demograficznych lub stanem zdrowia.

CZYNNIKI ZWIĄZANE ZE STYLEM ŻYCIA

Uzależnienie od substancji, zarówno od dożylnie przyjmowanych substancji psychoaktywnych, jak i

alkoholu, jest istotnym czynnikiem prognostycznym nieprzestrzegania zaleceń w terapii DAA [20, 22]. Jest to zwykle efektem współwystępowania czynników, takich jak niestabilne warunki życia, brak rutyny, obniżona motywacja wynikająca z braku koncentracji na celach zdrowotnych oraz ograniczone umiejętności organizacyjne. Należy zdecydowanie podkreślić, że przyjmowanie narkotyków dożylnie lub uzależnienie od alkoholu, zarówno w przeszłości, jak i obecnie, nie może być postrzegane jako przeciwwskazanie do leczenia HCV [23]. Zapewnienie takim osobom ukierunkowanego wsparcia przed rozpoczęciem leczenia zwiększa szanse przestrzeganie zaleceń i zwiększa osiągnięcie SVR. Przykładowo, osoby uzależnione od opioidów, które podczas leczenia HCV otrzymują terapię zastępczą agonistami (buprenorfina, buprenorfina-nalokson lub metadon), wykazują poziom przestrzegania zaleceń porównywalny z pacjentami bez takich obciążeń [24]. Co istotne, nawet suboptymalne przestrzeganie zaleceń w tej populacji gwarantowało uzyskanie SVR w badaniu klinicznym z LDV/SOF [25]. W międzynarodowych, wieloośrodkowych badaniach SIMPLIFY i D3FEAT, do których zrekrutowano uczestników z wywiadem niedawnego

dożylnego przyjmowania narkotyków, 40% uznano za niestosujących się do leczenia SOF/VEL lub OBV/PTV/r+DSV+RBV, przy czym brak adherencji stwierdzano przede wszystkim w późniejszej fazie terapii, gdy leki przeciwwirusowe mają na celu jedynie podtrzymanie efektu wcześniej uzyskanej niewykrywalności wirerii [26]. Do głównych czynników sprzyjających brakowi adherencji należały: niedawne iniekcje narkotyków, brak stałego miejsca zamieszkania oraz terapia wymagająca dawkowania dwa razy dziennie. Nie zaobserwowano jednak różnic w SVR między osobami, które opuściły co najmniej siedem kolejnych dawek, a tymi, które w pełni przestrzegały režimu terapii [26].

CZYNNIKI DEMOGRAFICZNE

Badania wskazują, że młodsi dorośli (poniżej 30–35 lat) częściej nie przestrzegają zaleceń [20]. Wynika to prawdopodobnie ze stylu życia, innego sposobu postrzegania ryzyka, mniejszej troski o zdrowie i niechęci do korzystania z opieki zdrowotnej. Młodsi pacjenci mogą nie odczuwać pilnej potrzeby przestrzegania zaleceń, szczególnie gdy zakażenie przebiega łagodnie lub nie wykazuje oznak uszkodzenia wątroby, co jest charakterystyczne dla wczesnego stadium choroby. Dodatkowo w tej grupie częściej niż u starszych dorosłych, obserwuje się używanie narkotyków i spożywanie alkoholu, co również może negatywnie wpływać na przestrzeganie zaleceń. Ponadto młodsi pacjenci mogą mieć niższy poziom wiedzy na temat zdrowia lub gorzej rozumieć znaczenie przestrzegania zaleceń. Najnowsza analiza dużej bazy danych obejmującej 3505 pacjentów leczonych z powodu zakażenia HCV w wieku powyżej 65 lat wykazała, że największą skuteczność terapii osiągnęto u pacjentów w 9 dekadzie życia. Może to sugerować, że większa determinacja u osób starszych sprzyja przestrzeganiu zaleceń [27].

Ponadto ryzyko nieprzestrzegania zaleceń dotyczących leczenia DAA było wyższe u pacjentów czarnoskórych w porównaniu z innymi grupami rasowymi. Podobne dysproporcje rasowe w przestrzeganiu zaleceń zaobserwowano również w leczeniu innych chorób. Zależności te są prawdopodobnie wieloczynnikowe i obejmują trudności

w komunikacji z pacjentami, niższy poziom wiedzy zdrowotnej, gorszą sytuację społeczno-ekonomiczną i ograniczone zaufanie do systemu opieki zdrowotnej [28, 29].

CZYNNIKI ZDROWOTNE

Pacjenci zakażeni HCV mogą zmagać się ze znacznym obciążeniem lekami przepisywanymi w celu leczenia chorób współistniejących, w tym chorób niezakaźnych. Dlatego włączenie dodatkowego leczenia DAA przez 8–12 tygodni może wpływać na przestrzeganie zaleceń, zwłaszcza że polipragmazja często wiąże się z zapominaniem, szczególnie u starszych pacjentów [30]. Pomimo, że choroby psychiczne są uznawane za oczywisty czynnik mogący wpływać niekorzystnie na przestrzeganie zaleceń terapeutycznych [31], nie potwierdzono tego w przypadku terapii zakażeń HCV [20]. Może to częściowo wynikać z tego, że tacy pacjenci są na ogół częściej traceni z obserwacji, więc nie mają oceny SVR w porównaniu z pacjentami bez chorób psychicznych [32]. Ciekawym spostrzeżeniem jest, że u pacjentów współzakażonych wirusem niedoboru odporności ludzkiej (HIV) i wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) następuje poprawa przestrzegania zaleceń dotyczących stosowania leków po włączeniu terapii DAA [33]. Zjawisko to można wiarygodnie wyjaśnić częstszymi kontaktami z opieką zdrowotną, ponieważ długotrwała terapia wymaga regularnych wizyt, wydawania leków i badań kontrolnych. Ponadto osoby współzakażone HIV/HBV mogą być bardziej przyzwyczajone do przestrzegania złożonych schematów leczenia i być wysoce zmotywowane do radzenia sobie z dodatkowymi zagrożeniami zdrowia, co sprzyja lepszemu rozumieniu ryzyka pogorszenia rokowania i wpływu na przeżycie.

PRZEDWCZESNE ZAKOŃCZENIE TERAPII

Oprócz doskonałej skuteczności, schematy DAA charakteryzują się znacznie krótszym czasem trwania terapii i dużo bardziej korzystnym profilem bezpieczeństwa w porównaniu z leczeniem interferonowym (IFN) [34]. Nadal jednak zdarzają się pacjenci, którzy przerywają terapię przed

wyznaczonym czasem z różnych powodów [35]. Analizy, zarówno w badaniach klinicznych, jak i w rzeczywistej praktyce klinicznej (RWE), koncentrują się głównie na ocenie skutków terapii przeciwwirusowej u pacjentów, którzy są leczeni przez okres zgodny z zaleceniami i charakterystyką produktu. W związku z tym dane dotyczące populacji osób, które przerywają leczenie, zwłaszcza na bardzo wczesnym etapie, są skąpe. Czas, poniżej którego przerwanie terapii prowadziło do spadku skuteczności leczenia wynosił 8 lub 12 tygodni, w zależności od stosowanego schematu leczenia i cech pacjenta [11]. W badaniach klinicznych przerwanie terapii jest niemal wyłącznie wynikiem działań niepożądanych, nawet jeśli nie są one związane z samą terapią. Pacjenci ci są nadal monitorowani zgodnie z protokołem, co pozwala na ocenę efektów przerwanej terapii. Jednak z uwagi na rzadkość takich przypadków, zjawisko to nie jest przedmiotem szczegółowych analiz. Inaczej wygląda sytuacja w badaniach RWE, gdzie pacjenci częściej przerywają leczenie z różnych powodów, a wielu z nich jest traconych z obserwacji, co uniemożliwia poznanie ich dalszych losów.

W dużym badaniu obserwacyjnym przeprowadzonym w Kanadzie z udziałem ponad 26 tys. pacjentów odnotowano częstość przerwania terapii na poziomie 2,5–9,6% w zależności od schematu leczenia [36]. Większe ryzyko przedwczesnego zakończenia terapii stwierdzono u kobiet, pacjentów z niedokrwistością, osób nadużywających alkoholu, leczonych w ramach publicznego systemu opieki zdrowotnej oraz obciążonych chorobami współistniejącymi. Częstość przerwania terapii malała wraz z wiekiem pacjentów [36]. Z kolei w brazylijskim badaniu obejmującym 214 pacjentów leczonych schematami opartymi na SOF, starszy wiek oraz zaawansowana choroba wątroby zwiększały ryzyko przerwania terapii [37]. W kohorcie 1483 pacjentów w USA leczonych SOF/VEL w latach 2014–2015, płeć żeńska i publiczne ubezpieczenie zdrowotne były czynnikami zwiększającymi ryzyko przerwania leczenia. W tym badaniu RWE wykazano również, że wcześniejsze niepowodzenie terapii negatywnie wpływało na przestrzeganie aktualnego schematu, choć ogólny wskaźnik przerwania był niski i wynosił 3% [38]. Znacznie wyższy wskaźnik przerwania terapii, wynoszący 9%, odnotowano w dużym australijskim retrospektywnym badaniu obejmującym pra-

wie 90 tys. zakażonych HCV leczonych DAA [39]. Co ważne, zauważono, że częstość przerwania wzrosła z 6% w 2016 r. do 15% w 2021 r., co zbiegło się z przejściem leczenia przeciwwirusowego u osób przyjmujących narkotyki przez podstawową opiekę zdrowotną. W badaniu wykazano, że młodszy wiek, płeć żeńska, niskie dochody, równoczesne leczenie HIV, odległe miejsce zamieszkania, dłuższy czas terapii oraz schematy DAA wymagające większej liczby tabletek dziennie, zwiększały ryzyko przerwania leczenia [39]. Odnotowano również dwukrotnie wyższy wskaźnik podejmowania reterapii u pacjentów, którzy przerwali leczenie po pierwszych 28 dniach w porównaniu z tymi, którzy przerwali terapię po 56 dniach [30]. W polskim badaniu EpiTer-2 przerwanie terapii, oprócz działań niepożądanych, było związane z progresją choroby wątroby lub obecnością chorób współistniejących. W około 20% przypadków decyzja o zakończeniu leczenia nie miała podstaw medycznych [17]. Osoby, które przerwały leczenie w porównaniu z pacjentami, którzy ukończyły je zgodnie z planem, były znacznie starsze, przebyły wcześniej nieskuteczną terapię, a także częściej miały marskość wątroby z dekomensacją w wywiadzie lub na początku leczenia. Wskaźnik przerwania leczenia w tym badaniu był bardzo niski i wyniósł zaledwie 1,2%, a u połowy pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia, znana była skuteczność terapii oceniona po 12 tygodniach od jej przerwania. Dzięki temu ustalono, że nawet przerwanie leczenia przed upływem 4 tygodni nie wyklucza sukcesu terapeutycznego, szczególnie u pacjentów z niską wyjściową wiremą [17]. Podobne wyniki uzyskano w badaniu NAVIGATORRE obejmującym 365 pacjentów, którzy przerwali terapię a mimo to uzyskali wysokie wskaźniki SVR po leczeniu trwającym co najmniej 4 tygodnie u chorych bez marskości i 8 tygodni z marskością wątroby [40].

UTRATA Z OBSERWACJI PO LECZENIU

Utrata chorych z obserwacji po leczeniu (ang. *lost to follow-up*; LTFU) zakażenia HCV stanowi istotną barierę dla skutecznego świadczenia opieki, gdyż uniemożliwia ocenę SVR i potrzebę ewentualnej późniejszej opieki medycznej obejmującej monitorowanie przebiegu choroby

wątroby. W dużym polskim badaniu obserwacyjnym (EpiTer-2) obejmującym około 19 tys. pacjentów poddawanych terapii DAA udokumentowano bardzo niski wskaźnik LTFU wynoszący 2,7% [41], który w większości badań RWE wynosi około 10%, osiągając w pewnych populacjach nawet 25% [42, 43]. Rozbieżności te są prawdopodobnie wynikiem różnic w profilach pacjentów i strategiach ich monitorowania.

Ustalenia na temat wpływu płci na ryzyko LTFU są rozbieżne. W wielu badaniach, w tym polskim (EpiTer-2), włoskim i niemieckim płeć męska została zidentyfikowana jako predyktor LTFU [41, 43, 44], natomiast badanie REACH-C z Australii nie wykazało związku takiego związku [45]. Młodszy wiek jest kolejnym czynnikiem wskazywanym w niektórych badaniach jako zwiększający ryzyko LTFU, co jednak nie znalazło potwierdzenia w analizie wieloczynnikowej w badaniu EpiTer-2 [41, 43, 45]. Z kolei pacjenci z wywiadem nieskutecznej terapii przeciwwirusowej mają tendencję do większego zaangażowania w ponowne leczenie, prawdopodobnie dlatego, że doświadczyli konsekwencji zdrowotnych związanych z progresją choroby, ich znajomość procedur związanych z leczeniem jest lepsza, a motywacja wyższa w porównaniu do osób leczonych po raz pierwszy [41]. Większe ryzyko LTFU udokumentowano także u pacjentów zakażonych genotypem 3, co zapewne jest związane z faktem, że terapia tych chorych przed erą schematów pangenotypowych wymagała dłuższego czasu stosowania leków [46].

Uzależnienie od narkotyków, zarówno w przeszłości, jak i trwające, jest dobrze udokumentowanym czynnikiem przyczyniającym się do LTFU w leczeniu HCV [44]. Wielu z pacjentów uzależnionych od narkotyków doświadcza znacznej niestabilności społeczno-ekonomicznej, w tym niepewności mieszkaniowej, bezrobocia i ograniczonego dostępu do opieki zdrowotnej. Dodatkowo obawa przed stygmatyzacją w placówkach opieki zdrowotnej może zniechęcać do odbycia wizyty końcowej, z którą nie wiąże się już otrzymanie leków. Duże badania RWE dostarczyły sprzecznych informacji na temat wpływu współzakażenia HIV, niektóre wykazały znacznie większe ryzyko LTFU w tej populacji, ale inne tego nie potwierdziły, co sugeruje możliwy wpływ zróżnicowanych populacji i systemów opieki zdrowotnej [41, 46]. Bardziej jednoznacznie oceniany jest wpływ spo-

żywania alkoholu na retencję pacjentów w obserwacji niezależnie od systemów opieki zdrowotnej i badanych populacji. Zarówno dane z analizy amerykańskich weteranów, pacjentów z niemieckiego rejestru WZW typu C, a także polskiego projektu EpiTer-2, dokumentują wyższy wskaźnik LTFU u osób uzależnionych od alkoholu. Depresja i inne zaburzenia psychiczne, w tym schizofrenia, choroba afektywna dwubiegunowa, zaburzenia osobowości i zaburzenia dysocjacyjne, są również związane z wyższymi wskaźnikami LTFU [41, 47]. Wprawdzie pojawienie się terapii bezinterferonowych usunęło wcześniejsze bariery leczenia dla pacjentów z chorobami psychicznymi, to jednak nadal choroby psychiczne utrudniają przestrzeganie harmonogramów obserwacji lub rozpoznawanie znaczenia monitorowania po leczeniu.

STRATEGIE ZAPOBIEGAJĄCE NIEPRZESTRZEGANIU ZALECEŃ TERAPEUTYCZNYCH

Aby zminimalizować ryzyko przerwania leczenia i poprawić przestrzeganie zaleceń przez pacjentów z zakażeniem HCV, konieczne jest wdrożenie działań wspierających. Włączenie pacjenta w proces terapeutyczny, uproszczenie procedur oraz edukacja zdrowotna mogą przyczynić się do zwiększenia skuteczności terapii. Poniżej przedstawiono kluczowe strategie:

- **Uproszczenie procesu kwalifikacji i leczenia** – ograniczenie liczby wizyt do niezbędnych, zwiększenie dostępności teleporad oraz skrócenie czasu oczekiwania na rozpoczęcie terapii.
- **Unikanie ryzyka interakcji lekowych** – optymalizacja terapii HCV z uwzględnieniem chorób współistniejących i przyjmowanych leków, we współpracy z farmaceutą klinicznym.
- **Efektywna komunikacja z pacjentem** – ustalenie preferowanej formy kontaktu (telefon, SMS, e-mail) oraz zaangażowanie bliskiej osoby wspierającej pacjenta w przestrzeganiu zaleceń.
- **Cyfrowe narzędzia wspomagające** – wdrożenie aplikacji i automatycznych powiadomień przypominających o zażywaniu leków.
- **Edukacja dostosowana do pacjenta** – prosta, zrozumiała komunikacja dotycząca pato-

genezy HCV, korzyści z terapii i zagrożeń wynikających z jej przerwania. Wykorzystanie materiałów wizualnych i audiowizualnych.

- **Monitorowanie pacjentów po przerwaniu terapii** – zachęcanie pacjentów do zgłaszania się na wizyty kontrolne po przerwaniu leczenia, w celu oceny stanu zdrowia i ewentualnego zaplanowania reterapii lub dalszego monitorowania choroby wątroby (istotne zwłaszcza u chorych z marskością).
- **Wsparcie dla pacjentów w grupach ryzyka** – Osoby nadużywające alkoholu, pacjenci z zaburzeniami psychicznymi oraz osoby starsze nie powinny być dyskwalifikowane z leczenia. Należy wdrożyć programy edukacyjne i wsparcie psychologiczne zwiększające ich motywację do przestrzegania zaleceń.

PODSUMOWANIE

Nawet w przypadku pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem nieprzestrzegania zaleceń, leczenie DAA powinno być wdrażane, ponieważ szanse na uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej pozostają wciąż wysokie. Kluczowe jest uproszczenie ścieżki terapeutycznej, poprawa komunikacji, zapewnienie pacjentowi dostatecznej wiedzy i wsparcia i utrzymanie kontaktu z pacjentem także w sytuacji przerwania przez niego terapii DAA.

PIŚMIENNICTWO

1. World Health Organization, Hepatitis C, 9 April 2024. Available online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>.
2. Dobrowolska K, Brzdęk M, Rzymiski P, et al. Revolutionizing hepatitis C treatment: next-gen direct-acting antivirals. *Expert Opin Pharmacother* 2024; 25(7): 833-852.
3. World Health Organization. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016–2021. Towards ending viral hepatitis, 2016. Available online: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/246177>.
4. Negro F. Natural history of hepatic and extrahepatic hepatitis C virus diseases and impact of interferon-free HCV therapy. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2020; 10(4): a036921.
5. Rzymiski P, Jibril AT, Rahmah L, et al. Is there still hope for the prophylactic hepatitis C vaccine? A review of different approaches. *J Med Virol* 2024; 96: e29900.
6. Flisiak R, Zarębska-Michaluk D, Janczewska E, et al. Five-year follow-up of cured HCV patients under real-world interferon-free therapy. *Cancers (Basel)* 2021; 13(15): 3694.
7. Flamm SL, Mangia A. Adherence in hepatitis C virus treatment: what we know. *Semin Liver Dis* 2024; 44(2): 258-271.
8. Al Meslamani AZ. Policy solutions for medication non-adherence: what can governments do? *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2024; 24(7): 777-781.
9. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. 2003. Available online: <https://iris.who.int/handle/10665/42682>.
10. Franklin BD, Abel G, Shojania KG. Medication non-adherence: an overlooked target for quality improvement interventions. *BMJ Qual Saf* 2020; 29(4): 271-273.
11. European Association for the Study of the Liver. Clinical Practice Guidelines. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *J Hepatol* 2020; 73(5): 1170-1218.
12. AASLD-IDSA HCV Guidance Panel. Hepatitis C guidance 2018 update: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis* 2018; 67(10):1477-1492.
13. Tomasiewicz K, Flisiak R, Jaroszewicz J, et al. Recommendations of the Polish Group of Experts for HCV for the treatment of hepatitis C in 2023. *Clin Exp Hepatol* 2023; 9(1): 1-8.
14. World Health Organization. Updated recommendations on treatment of adolescents and children with chronic HCV infection, and HCV simplified service delivery and diagnostics, 2022. Available online: <https://iris.who.int/handle/10665/363590>.
15. Flisiak R, Janczewska E, Wawrzynowicz-Syczewska M, et al. Real-world effectiveness and safety of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ± dasabuvir ± ribavirin in hepatitis C: AMBER study. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 44(9): 946-956.
16. Zarębska-Michaluk D. Viral hepatitis C treatment shortening - what is the limit?. *Clin Exp Hepatol* 2019; 5(4): 265-270.
17. Flisiak R, Zarębska-Michaluk D, Janczewska E, et al. Sustained virological response after early discontinuation of hepatitis C treatment. *J Viral Hepat* 2024; 31(11): 677-685.
18. Ahmed MM, O Shaarawy H, Anwar I, et al. Barriers to completing therapy for hepatitis C with direct-acting antivirals: A real-life experience from a single treatment center in Egypt. *J Prim Care Community Health* 2021; 12: 21501327211008051.
19. Ivantes CAP, Silva BCD, Acosta GG, et al. Non-adherence to hepatitis c treatment: A Brazilian report. *Arq Gastroenterol* 2021; 58(4): 456-460.
20. Serper M, Evon DM, Stewart PW, et al. Medication non-adherence in a prospective, multi-center cohort treated with hepatitis C direct-acting antivirals. *J Gen Intern Med* 2020; 35(4): 1011-1020.
21. Adje YH, Brooks KM, Castillo-Mancilla JR, et al. The

- use of technology-based adherence monitoring in the treatment of hepatitis C virus. *Ther Adv Infect Dis* 2022; 9: 20499361221095664.
22. Frankova S, Jandova Z, Jinochova G, et al. Therapy of chronic hepatitis C in people who inject drugs: focus on adherence. *Harm Reduct J* 2021; 18(1): 69.
 23. Bhattacharya D, Aronsohn A, Price J, et al. AASLD-IDSA HCV Guidance Panel. Hepatitis C guidance 2023 update: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis*. Published online May 25, 2023.
 24. Grebely J, Feld JJ, Wyles D, et al. Sofosbuvir-based direct-acting antiviral therapies for HCV in people receiving opioid substitution therapy: An analysis of phase 3 studies. *Open Forum Infect Dis* 2018; 5(2): ofy001.
 25. Ward KM, Falade-Nwulia O, Moon J, et al. Non-adherence to ledipasvir/sofosbuvir did not predict sustained virologic response in a randomized controlled trial of human immunodeficiency virus/hepatitis C virus coinfecting persons who use drugs. *J Infect Dis* 2022; 225(5): 903–911.
 26. Cunningham EB, Hajarizadeh B, Amin J, et al. Adherence to once-daily and twice-daily direct-acting antiviral therapy for hepatitis C infection among people with recent injection drug use or current opioid agonist therapy. *Clin Infect Dis* 2020; 71(7): e115–e124.
 27. Brzdęk M, Zarębska-Michaluk D, Tomasiewicz K, et al. Effectiveness and safety of direct-acting antivirals in the therapy of HCV-infected elderly people. *Minerva Med* 2024; 115(3): 266–276.
 28. Rzymiski P, Brzdęk M, Dobrowolska K, et al. Like a Rolling Stone? A review on spontaneous clearance of hepatitis C virus infection. *Viruses* 2024; 16(9): 1386.
 29. Asiri R, Todd A, Robinson-Barella A, et al. Ethnic disparities in medication adherence? A systematic review examining the association between ethnicity and anti-diabetic medication adherence. *PLoS One* 2023; 18(2): e0271650.
 30. Kim JS, Kim E. Subjective memory complaints and medication adherence among hypertensive Korean older adults with multimorbidity: mediating effect of depression and social support. *BMC Public Health* 2024; 24(1): 585.
 31. DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. *Arch Intern Med* 2000; 160(14): 2101–2107.
 32. Dybowska D, Zarębska-Michaluk D, Rzymiski P, et al. Real-world effectiveness and safety of direct-acting antivirals in hepatitis C virus patients with mental disorders. *World J Gastroenterol* 2023; 29(25): 4085–4098.
 33. Guzman Ramos MI, Manzano-García M, Robustillo-Cortés MLA, et al. Effect on the adherence to concomitant medications after initiation of treatment with direct-acting antiviral agents against hepatitis C virus. *Gastroenterol Hepatol* 2020; 43(8): 418–425.
 34. Brzdęk M, Zarębska-Michaluk D, Invernizzi F, et al. Decade of optimizing therapy with direct-acting antiviral drugs and the changing profile of patients with chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2023; 29(6): 949–966.
 35. LaFleur J, Hoop R, Morgan T, et al. High rates of early treatment discontinuation in hepatitis C-infected US veterans. *BMC Res Notes* 2014; 7: 266.
 36. de Ávila Machado MA, de Moura CS, Klein M, et al. Direct-acting antivirals for hepatitis C: Predictors of early discontinuation in the real world. *J Manag Care Spec Pharm* 2019; 25(6): 697–704.
 37. Miotto N, Mendes LC, Zanaga LP, et al. Predictors of early discontinuation of interferon-free direct antiviral agents in patients with hepatitis C virus and advanced liver fibrosis: results of a real-life cohort. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017; 29(10): 1149–1154.
 38. Puenpatom A, Hull M, McPheeters J, et al. Treatment discontinuation, adherence, and real-world effectiveness among patients treated with ledipasvir/sofosbuvir in the United States. *Infect Dis Ther* 2017; 6(3): 423–433.
 39. Carson J, Barbieri S, Matthews GV, et al. Increasing national trend of direct-acting antiviral discontinuation among people treated for HCV 2016–2021. *Hepatol Commun* 2023; 7(4): e0125.
 40. Fabbiani M, Lombardi A, Colaneri M, et al. High rates of sustained virological response despite premature discontinuation of directly acting antivirals in HCV-infected patients treated in a real-life setting. *J Viral Hepat* 2021; 28(3): 558–568.
 41. Zarębska-Michaluk D, Brzdęk M, Tronina O, et al. Loss to follow-up of patients after antiviral treatment as an additional barrier to HCV elimination. *BMC Med* 2024; 22(1), 486.
 42. Kuwano A, Yada M, Kurosaka K, et al. Risk factors for loss to follow-up after the start of direct-acting antiviral treatment for hepatitis C virus infection. *JGH Open* 2022; 7(2), 98–104.
 43. Scaglione V, Mazzitelli M, Costa C, et al. Virological and clinical outcome of DAA containing regimens in a cohort of patients in Calabria region (southern Italy). *Medicina (Kaunas)* 2020; 56(3): 101.
 44. Christensen S, Buggisch P, Mauss S, et al. Direct-acting antiviral treatment of chronic HCV-infected patients on opioid substitution therapy: still a concern in clinical practice? *Addiction* 2018; 113: 868–882.
 45. Yee J, Carson JM, Hajarizadeh B, et al. High Effectiveness of broad access direct-acting antiviral therapy for hepatitis C in an Australian real-world cohort: the RE-ACH-C study. *Hepatol Commun* 2022; 6(3): 496–512.
 46. Darvishian M, Wong S, Binka M, et al. Loss to follow-up: A significant barrier in the treatment cascade with direct-acting therapies. *J Viral Hepat* 2020; 27(3): 243–260.
 47. van Dijk M, Boyd A, Brakenhoff SM, et al. Socio-economic factors associated with loss to follow-up among individuals with HCV: a Dutch nationwide cross-sectional study. *Liver Int* 2024; 44(1): 52–60.

Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u pacjentów z dysfagią i sztucznym dostępem do przewodu pokarmowego.

Treatment of hepatitis C virus in a patient with dysphagia and artificial introduction into the body.

Kamil Stępień, Monika Pazgan-Simon

I Oddział Chorób Zakaźnych, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny we Wrocławiu

ADRES DO KORESPONDENCJI: lek. Kamil Stępień, e-mail: stepien.kam@gmail.com

STRESZCZENIE

Przewlekłe zapalenie wątroby typu C (WZW C) pozostaje problemem zdrowia publicznego, mimo dostępności terapii opartych na bezpośrednio działających lekach przeciwwirusowych (DAA). Leczenie to wymaga połykania tabletek, co może stanowić wyzwanie dla pacjentów z dysfagią i może być niemożliwe dla osób ze sztucznymi dostęпами do przewodu pokarmowego. W pracy przeglądowej omówiono skuteczność leczenia WZW C u pacjentów, którzy musieli rozdrabniać tabletki DAA, takie jak SOF/VEL, GLE/PIB oraz SOF/VEL/VOX, podawane zarówno doustnie, jak i przez zgłębnik lub gastrostomię. Mimo braku randomizowanych badań, dostępne dane wskazują na wysoką skuteczność (SVR12) i bezpieczeństwo terapii opartej o zmodyfikowany sposób podawania leku. Zapewnienie dostępu do skutecznego leczenia dla pacjentów z zaburzeniami połykania jest kluczowe w kontekście globalnych dążeń do eliminacji HCV do 2030 roku.

SŁOWA KLUCZOWE: wirus zapalenia wątroby typu C, przewlekłe zapalenie wątroby, SOF/VEL, GLE/PIB, SOF/VEL/VOX, kruszenie, dzielenie tabletek

ABSTRACT

Chronic hepatitis C (HCV) remains a public health issue, despite the availability of therapies based on directly acting antiviral (DAA) drugs. These treatments require swallowing tablets, which can be challenging for patients with dysphagia and may be impossible for individuals with artificial access to the gastrointestinal tract. This review discusses the effectiveness of HCV treatment in patients who needed to crush DAA tablets, such as SOF/VEL, GLE/PIB, and SOF/VEL/VOX, administered both orally and via feeding tubes or gastrostomy. Despite the lack of randomized trials, available data suggest high effectiveness (SVR12) and safety for therapies involving modified drug administration. Ensuring access to effective treatment for patients with swallowing disorders is crucial in the context of global efforts to eliminate HCV by 2030.

KEY WORDS: hepatitis C virus, chronic hepatitis, SOF/VEL, GLE/PIB, SOF/VEL/VOX, crushing, splitting tablets

WPROWADZENIE

Wirusowe zapalenie wątroby typu C jest chorobą występującą we wszystkich regionach WHO. Szacuje się, że w 2023 r. około 50 milionów ludzi cierpiało na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby, a co roku dochodzi do około 1 miliona nowych zakażeń. W 2022 r. około 242 tysiące osób zmarło,

głównie z powodu marskości wątroby wywołanej przewlekłym zapaleniem wątroby [1]. Początkowe leczenie oparte na interferonie i rybawirynie pozwalało na wyleczenie jedynie około 40–70% chorych, z gorszą odpowiedzią u osób zakażonych genotypem 1 lub 4 wirusa i było obciążone licznymi działaniami niepożądanym [2]. Wprowadzenie w 2011 r. pierwszych DAA (telaprewir,

boceprewir) w połączeniu z interferonem i/lub rybawiryną skutkowało zwiększeniem odsetka osób wyleczonych z zakażenia HCV [3]. Kolejnym przełomem w leczeniu HCV było wprowadzenie w 2014 r. doustnych leków pangenotypowych. Aktualnie doustne, pangenotypowe leki DAA są podstawą leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C i są zalecane przez WHO jako leczenie pierwszego wyboru [4].

Zaburzenia połykania w ujęciu światowym mogą dotyczyć nawet około 43,8% i zwiększa się wraz z wiekiem [5]. Według danych podsumowanych przez *European Society for Swallowing Disorders* zaburzenia połykania dotyczą od 23% osób starszych zamieszkujących samotnie, przez 51% pacjentów ośrodków opieki długoterminowej, aż po 84% osób dotkniętych m.in. chorobą Alzheimera czy innymi rodzajami demencji [6]. Należy również pamiętać, że przyczyną dysfagii mogą być choroby organiczne, jak np. zapalenie błony śluzowej gardła, przełyku, choroby nowotworowe (np. nosogardło, przełyk), ucisk z zewnątrz na przewód pokarmowy (wole tarczycy, limfadenopatia).

Zaburzenia połykania czy wyłonią gastrostomia odżywcza mogą wymagać manipulacji na lekach w formie doustnej (tabletki, kapsułki – kruszenie, rozgniatanie, rozcinanie, rozgryzanie, otwieranie) co może potencjalnie doprowadzić do zmiany farmakokinetyki, biodostępności, utraty właściwości leku, nasilenia działań niepożądanych [7].

Obecnie dostępne i zalecane leczenie pierwszego wyboru obejmuje wyłącznie leki w formie tabletek doustnych. Zgodnie z charakterystykami produktów leczniczych (SOF+VEL, GLE+PIB, SOF+VEL+VOX) – leki te powinny być przyjmowane w całości, a tabletki nie powinny być dzielone, rozgniatane, przecinane [8–10].

W literaturze brak jest randomizowanych badań oceniających skuteczność leczenia zakażenia HCV u osób z dysfunkcją przewodu pokarmowego. Jedyne badanie randomizowane mające porównać sofosbuwir/welpataswir w formie tabletek i w formie rozkruszonej (CRUSADE-1) nie zostało przeprowadzone z uwagi na zbyt małą liczbę pacjentów [11]. Pojawia się natomiast coraz więcej doniesień o pacjentach skutecznie wyleczonych z zakażenia HCV po terapii lekami w formie rozdrobnionej.

SOFOSBUWIR/WELPATASWIR

Sofosbuwir i welpataswir są doustnymi, pangenotypowymi, bezpośrednio działającymi lekami przeciwwirusowymi (DAA) będącymi inhibitorami odpowiednio niestrukturalnych białek NS5B i NS5A HCV. Lek jest zarejestrowany jako jednorazowa dawka dobową 400 mg SOF + 100 mg VEL.

Charakterystyka produktu leczniczego (Eplusa®) zawiera informację, że: „tabletkę (tabletki) należy połknąć w całości z pokarmem lub bez pokarmu. Nie należy rozgryzać, kruszyć ani dzielić tabletki, ponieważ ma bardzo gorzki smak” [8].

W 2020 r. zostało opublikowane studium przypadku, oceniające farmakokinetykę SOF/VEL podawanego w postaci rozkruszonej tabletki [12]. Badanie zostało przeprowadzone na 70-letniej kobiecie z historią raka odbytnicy (2009) i prawostronną orofaryngektomią z powodu nowotworu złośliwego (2016), z wywiadem nadużywania tytoniu i kilkuletnim nadużywaniem alkoholu, a także 2 ogniskami HCC w wątrobie o wysokim stopniu zwłóknienia (Metavir F3). U pacjentki przeprowadzono leczenie HCV rozkruszoną preparatem SOF/VEL. U chorej przeprowadzono badania stężeń leków w pierwszym dniu terapii przed przyjęciem leku, po 2, 3 i 4 godzinach od przyjęcia pierwszej dawki leku oraz po tygodniu i 10 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. Badania te wykazały zwiększone stężenia leków zarówno po 2, 3 i 4 godzinach od przyjęcia leku jak i w stanie stacjonarnym w trakcie leczenia (po tygodniu i po 10 tygodniach leczenia). Pacjentka leczenie tolerowała dobrze i nie uskarżała się na działania niepożądane. Wiremia HCV była niewykrywalna po 4 tygodniach terapii, a pacjentka została skutecznie wyleczona z zakażenia HCV (SVR12).

W 2020 r. opublikowano podobne badanie wykonane u 54-letniego mężczyzny, u którego po prawostronnym udarze niedokrwinnym z lewostronnym niedowładem połowiczym wykonano PEG z powodu ryzyka aspiracji. U chorego w leczeniu przewlekłego WZW typu C stosowano rozpuszczony w wodzie SOF/VEL. W 15. dniu leczenia wykonano pomiary stężeń welpataswiru, sofosbuwiru i GS-331007 (główny metabolit sofosbuwiru) we krwi. W 16. dniu leczenia ponownie wykonano pomiary stężeń leków we krwi, ale po przyjęciu doustnym całej, nienaruszonej

tabletki. Nie zauważono istotnej różnicy w stężeniu sofosbuwiru we krwi. Zaobserwowano obniżone o ok. 35% stężenie maksymalne wel-pataswiru podanego w formie rozpuszczonej względem całej tabletki. Stężenia leków u tego pacjenta były porównywalne lub wyższe w porów-

naniu z wartościami referencyjnymi dla całych tabletek, zarówno dla SOF jak i VEL. Pacjent został skutecznie wyleczony z przewlekłego zakażenia HCV (SVR12) stosując SOF/VEL rozpuszczany w wodzie i podawany przez PEG [13].

TABELA 1. Porównanie sytuacji klinicznych stosowania terapii rozdrobnionego leku sofosbuwir/velpataswir oraz jej skuteczności w dostępnych literaturowo przypadkach.

Publikacja	Opis	Droga podania	Genotyp HCV	Stopień zwłóknienia wątroby	Skuteczność leczenia
Woolley A.E., 2019 [14]	44 HCV ujemnych biorców otrzymało przeszczepy serca lub płuc od HCV-dodatnich dawców. 42/44 biorców miało dodatnią wiramię HCV RNA po przeszczepie. U wszystkich biorców po przeszczepie włączono 4-tygodniowe leczenie SOF/VEL. U części pacjentów, szczególnie w pierwszych dniach po przeszczepie konieczne było kruszenie tabletek.	Kruszenie i podanie przez głębinik nosowo-żołądkowy, ustno-żołądkowy lub gastrostomię odżywczą	1 – 61% 2 – 17% 3 – 17% Nieokreślony – 5%	Brak danych	Po 2 tygodniach wszyscy biorcy mieli ujemną wiramię HCV RNA, SVR12 – 100% (44/44)
Whelchel K., 2021 [15]	Seria opisów przypadków pacjentów przyjmujących rozkruszone tabletki – 5/10 osób stosowało SOF/VEL (w tym 1 osoba SOF/VEL+RBV). 4/5 osoby osiągnęły SVR12, 1/5 zniknęła z obserwacji (ale osiągnęła ETR). Jedna z osób pominęła 31 dawek leku, a mimo to osiągnęła SVR12.	4/5 – lek rozkruszony, doustnie 1/5 – lek rozkruszony przez PEG	1a – 2/5 3 – 3/5%	F0 – 2/5 F2 – 1/5 F2/F3 – 1/5 F4 – 1/5	SVR12 – 4/5 ETR – 1/5 (utracono z obserwacji)
van Seyen M., 2020 [16]	54-letni mężczyzna po udarze niedokrwinnym mózgu, z PEG. Stosowano SOF/VEL rozpuszczony w wodzie. W 15. (lek rozpuszczony przez PEG) i 16. (doustnie przyjęta cała tabletki) dniu leczenia zmierzono stężenia SOF, VEL i GS-331007.	Lek rozpuszczony w wodzie, podawany przez PEG 1 dawka przyjęta doustnie	2b	Brak danych	SVR12 Brak informacji
Cáceres-Velasc C., 2020 [17]	53-letni pacjent ze zdiagnozowanym w 2006 r. PWZW typu C, z wywiadem raka podstawonokomórkowego (górna warga, podniebienie) po subtotalnej maksylektomii. W 2012 r. wykonano PEG, celem odpowiedniego żywienia. W 2019 rozpoczęto leczenie DAA (SOF/VEL).	Tabletka dzielona na 4 części, które rozpuszczano w strzykawce wypełnionej wodą i podawano do PEG	1a	F4	

Puebla Villaescusa A., 2020 [18]	65-letni mężczyzna z dysfagią wtórną do przebytego 10 lat wcześniej leczenia onkologicznego – radioterapia nowotworu krtani.	Lek kruszony, rozpuszczany w wodzie i przyjmowany doustnie	4	F0/F1	SVR12
Mogul A., 2020 [19]	62-letnia kobieta z wywiadem stosowania narkotyków dożylnie.	Z powodu dysfagii lek kruszono i przyjmowano doustnie	4	F2	SVR12
Joshi S., 2021 [20]	Seria 19 przypadków	Lek kruszono: 8/19 – droga doustna; 3/19 – zgłębnik nosowo-żołądkowy; 7/19 – PEG; 1/19 – PEJ	1 – 11/19 3 – 8/19	F0 – 2/19 F0/F1 – 2/19 F1/F2 – 2/19 F2 – 2/19 F2//F3 – 1/19 F3 – 1/19 F4 – 3/19 Zaawansowana marskość – 1/19 Brak zaawansowanego włóknienia 1/19 Brak danych 4/19	SVR12 – 95%
Pluckrose D. M., 2022 [21]	31-letnia kobieta z wywiadem alkoholowej marskości wątroby po przeszczepie wątroby od dawcy HCV dodatniego. 3 dnia po LTx u pacjentki stwierdzono obecność HCV RNA we krwi. Przebieg pooperacyjny był wikłany krwawieniem z dolnego odcinka przewodu pokarmowego wymagającego wyłonięcia wysokiej, dwulufowej ileostomii, zapaleniem trzustki, mukormykozą, amputacją kończyny dolnej, krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego wymagającego stosowania dożylnie pantoprazolu 80 mg 2 x dziennie. Początkowo wstrzymywano się z włączeniem DAA z powodu potencjalnego gorszego wchłaniania leków (interakcja z IPP) oraz niemożnością przyjmowania całych tabletek i wysoką ileostomią. W dniu 39. po LTx zdecydowano włączyć SOF/VEL. Chora zmarła z powodu pooperacyjnej sepsy przed ukończeniem leczenia DAA.	Lek kruszony i podawany przez zgłębnik nosowo-żołądkowy	Brak danych	Brak danych	Niewykrywalne HCV RNA po 4 tygodniach leczenia

GLEKAPREWIR/PIBRENTASWIR

Glekaprewir i pibrentaswir są doustnymi, pangenotypowymi bezpośrednio działającymi lekami przeciwwirusowymi (DAA) będącymi inhibitorami odpowiednio niestrukturalnych białek NS3/4A i NS5A HCV.

GLE/PIB 300 mg/120 mg jest lekiem przeznaczonym do stosowania doustnego w pojedynczej dawce dobowej, przyjmowanej z posiłkiem. Charakterystyka produktu leczniczego (Maviret®) podaje, że lek powinien być przyjmowany w całości, z posiłkiem. Leku nie należy rozgryzać ani dzielić, ponieważ może to wpłynąć na biodostępność substancji czynnych [9].

W 2021 r. opublikowano randomizowane badanie nad farmakokinetyką GLE/PIB po przecięciu tabletki zawierającej leki, jej zmiężdżeniu, zmieleniu lub przyjęciu w całości. Wyniki badań wskazują, że przecięcie tabletki na 2 części

nie zmienia istotnie farmakokinetyki GLE/PIB w porównaniu do całej tabletki (GLE: zmniejszenie stężenia maksymalnego leku i AUC o $\leq 14\%$; PIB: zwiększenie stężenia maksymalnego o 13% , zwiększenie AUC o 15%). W przypadku kruszenia lub miażdżenia tabletek dochodziło do zmniejszenia AUC dla glekaprewiru w zakresie 27% – 42% , a stężenia maksymalnego o 46% – 61% w porównaniu do przyjęcia całych tabletek. W przypadku pibrentaswiru dla kruszonych i miażdżonych tabletek dochodziło do zwiększenia AUC o 33% – 83% , a stężenia maksymalnego o 21% – 75% w porównaniu do przyjęcia całej tabletki. Każda forma modyfikacji tabletki jak i przyjmowanie jej w całości było przez pacjentów dobrze tolerowane i nie wiązało się z występowaniem poważnych działań niepożądanych ani ze zgonem. Nie zaobserwowano istotnych klinicznie zmian parametrów morfotycznych czy biochemicznych krwi obwodowej i moczu [22].

TABELA 2. Porównanie sytuacji klinicznych stosowania terapii rozdrobnionego leku glekaprewir/pibrentaswir oraz jej skuteczności w dostępnych literaturowo przypadkach.

Publikacja	Opis	Droga podania	Genotyp HCV	Stopień zwłóknienia wątroby	Skuteczność leczenia
Waldman G., 2020 [23]	26 pacjentów otrzymało przeszczep narządowy (serce, nerka) od HCV RNA dodatnich dawców. Bezpośrednio po przeszczepie wszyscy pacjenci otrzymali GLE/PIB do stosowania przez 8 tygodni. 8/26 pacjentów okołoperacyjnie nie było w stanie przyjąć całych tabletek leku.	Lek kruszony i podawany przez zgłębnik nosowo-żołądkowy (mediana 6 dni)	Brak danych	Brak danych	SVR12 – 25/26 utrata z obserwacji 1/26
Ramirez-Sanchez C., 2022 [24]	10 HCV-ujemnych biorców otrzymało przeszczep narządowy od dawców HCV-dodatnich (2 x serce, 1 x płuca, 6 x nerki, 1 x serce i nerka). Wszyscy biorcy przeszczepu otrzymali GLE/PIB w ciągu 8 godzin przed przeszczepem. W okresie pooperacyjnym 4 pacjentów nie mogło przyjąć całej tabletki.	Lek kruszony i podawany przez zgłębnik nosowo-żołądkowy (mediana 1 dzień, IR 1-3,25 dnia).	Brak danych	Brak danych	SVR12 10/10 HCV RNA niewykrywalne u żadnego z biorców na żadnym z etapów badania
Whelchel K., 2021 [15]	Seria opisów przypadków pacjentów przyjmujących rozkruszone tabletki – 2/10 osób stosowało GLE/PIB.	Lek kruszony podawany przez PEG 2/2	1a – 2/2	FIB-4 1,35 FIB-4 1,71	SVR12 – 2/2

	– 67-letni mężczyzna po przeszczepie serca i nerki, z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą, hipercholesterolemią po krwawieniu z przewodu pokarmowego – 68-letnia kobieta z amyloidozą, po przeszczepie serca, ze schyłkową niewydolnością nerek				
Tanaka Y., 2019 [25]	41-letnia kobieta z rozszczepem kręgosłupa, wodogłowie, wszczepioną zastawką komorowo-otrzewnową, dysfunkcją zastawki i wtórną dysfagią, wymagającą wyłonięcia PEG.	Lek kruszony i podawany przez PEG	1b	FIB-4 0,58 F0/F1	SVR12
Baqal, E., 2023 [26]	53-letnia kobieta ze schyłkową niewydolnością serca w przebiegu nie-niedokrwiennej kardiomiopatii otrzymała przeszczep serca od dawcy HCV dodatniego. Przed przeszczepem pacjentka otrzymała pierwszą dawkę GLE/PIB. Lek był kontynuowany po przeszczepie (łącznie 7 dawek). W okresie pooperacyjnym pacjentka wymagała kruszenia tabletek i podawania przez PEG.	Lek kruszony i podawany przez PEG	Brak danych	Brak danych	SVR12 HCV RNA u biorczyni niewykrywalne na żadnym z etapów badania (dzień 1., 3., 7., 14., 21.)

SOFOSBUWIR/WELPATASWIR/WOKSYLAPREWIR

Sofosbuwir, welpataswir i woksylaprewir są pan-genotypowymi, doustnymi lekami przeciwwirusowymi, inhibitorami odpowiednio NS5B, NS5A i NS3/4A. Tabletką zawierającą 400 mg SOF + 100 mg VEL + 100 mg VOX przeznaczoną jest do przyjmowania raz dziennie, z pożywieniem u pacjentów z nieskutecznością wcześniejszej terapii. Producent nie zaleca żucia i rozgryzania leku, ze względu na gorzki smak [10].

W literaturze możemy znaleźć jeden przypadek potwierdzonego wyleczenia przewlekłego zakażenia HCV po manipulacjach na tabletkach zawierających SOF/VEL/VOX. W marcu 2023 r. opublikowano przypadek kliniczny 64-letniego mężczyzny z wywiadem niepowodzeń w leczeniu zakażenia HCV, genotyp 1a. Mężczyzna cierpiał na ciężki refluks żołądkowo-przełykowy, co wy-

magало przewlekłego stosowania leków z grupy IPP. W przeszłości pacjent był leczony preparatem LDV/SOF przez 12 tygodni z nawrotem po 3–4 miesiącach od zakończenia kuracji. Następnie pacjent przeszedł operację bariatryczną wykonując *by-pass* żołądkowy metodą Roux-en-Y. Kolejny kurs leczenia HCV wiązał się ze stosowaniem SOF/VEL+RBV, ponownie nieskutecznie, z nawrotem po 3 miesiącach od zakończenia 24 tygodniowej terapii. Podjęto kolejną próbę wyleczenia zakażenia HCV stosując SOF/VEL/VOX na 12 tygodni. Pacjent z obawy o zaburzenia wchłaniania związane z przebytą operacją bariatryczną samodzielnie podjął decyzję o rozgryzaniu leku, a ponadto kontynuował stosowanie IPP. Badania kontrolne po leczeniu potwierdziły, że leczenie było skuteczne, a pacjent został wyleczony z zakażenia [27].

W literaturze brak jest innych informacji na temat manipulacji tabletek SOF/VEL/VOX.

DYSKUSJA

Wprowadzenie do leczenia pierwszych DAA zre-wolucjonizowało dotychczasowe leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C. Obecnie preferowane leki pangenotypowe (SOF/VEL, GLE/PIB/, SOF/VEL/VOX) są skuteczne, proste w przyjmowaniu, bezpieczne, dobrze tolerowane i nie wymagają łączenia z interferonem czy rybawiryną, ale dostępne są wyłącznie w formie doustnej. Może ograniczać ich stosowanie u pacjentów z dysfagią czy sztucznymi dostęпами odżywczymi (zglebnik, PEG, PEJ) lub odraczać leczenie. Potrzeba manipulacji na tabletkach u pacjentów dorosłych odzwierciedla trudności i problemy klinicystów.

Europejska Agencja Leków zarejestrowała SOV/VEL i GLE/PIB w formie granulatu doustnego, ale leki te są dedykowane populacji pediatrycznej SOF/VEL w formie doustnego granulatu posiada rejestrację do leczenia przewlekłego WZW typu C wyłącznie u dzieci i młodzieży od 3 do < 18 lat. Produkt w postaci granulatu nie ma rejestracji dla osób dorosłych [8]. GLE/PIB w formie granulatu doustnego jest zarejestrowany do leczenia przewlekłego WZW typu C wyłącznie u dzieci i młodzieży od 3. roku życia i > 12 kg masy ciała. Produkt w tej formie nie posiada rejestracji do stosowania u osób dorosłych. Co więcej, producent podaje że w związku z odmienną farmakokinetyką granulatu powlekanego i tabletek powlekanych, produkty te nie powinny być stosowane zamiennie [9]. W literaturze pojawił się pierwszy opis przypadku osoby dorosłej, która została skutecznie wyleczona z przewlekłego WZW typu C doustnym preparatem w formie granulatu – 31-letnia kobieta po wypadku motocyklowym, skutkującym całkowitą enterektomią i prawostronną hemikolektomią, zespoleniem dwunastniczo-okrężniczym i zespołem krótkiego jelita [28].

Stosowanie saszetek z granulem u pacjentów dorosłych (2–6 saszetek „pediatrycznych” w zależności od leku) mogłoby zwiększyć koszt terapii dla systemu ochrony zdrowotnej, a sam proces rejestracji i produkcji dawek dla dorosłych mógłby być nierentowny dla producenta.

Dotychczasowe, coraz liczniejsze publikacje na temat udanego leczenia HCV lekami rozciętymi, kruszonymi, miażdżonymi wydają się potwierdzać

ich bezpieczeństwo i skuteczność. Należy pamiętać, że są to przede wszystkim opisy przypadków, jednak potrzebne są dalsze badania, by poznać zasadność, skuteczność i bezpieczeństwo takiego postępowania.

Pewnym ograniczeniem w stosowaniu zmodyfikowanych tabletek są niejednokrotnie nierównej wielkości fragmenty tabletek uzyskane po przecięciu, różnej wielkości ziarna w proszku uzyskanym po rozkruszeniu, medium w którym taki proszek zostanie zawieszony, co dodatkowo może zmieniać farmakokinetykę leków.

U pacjentów z zaburzeniami przewodu pokarmowego stężenie leku przeciwwirusowego może być potencjalnie niższe, podobnie jak u pacjentów nie przyjmujących leków regularnie, np. z powodu uzależnienia. Jednak badania w tych grupach pacjentów wskazują na dobrą odpowiedź wirusologiczną nawet w przypadku omijania poszczególnych dawek [29]

Jednak w czasie światowej eradykacji zakażenia HCV, której wstępna data zaproponowana jest na 2030 r. istotne jest aby wszystkich zidentyfikowanych pacjentów zakażonych HCV objąć leczeniem. Jak pokazuje przypadek SOF/VEL/VOX, nawet pacjenci z przewlekłymi problemami funkcjonowania przewodu pokarmowego, w sytuacji nieskuteczności jednej terapii mogą skorzystać z kolejnej, która okaże się skuteczna.

PIŚMIENNICTWO

1. Hepatitis C; <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
2. Rong L, Perelson AS. Treatment of hepatitis C virus infection with interferon and small molecule direct antivirals: viral kinetics and modeling. *Crit Rev Immunol*. 2010;30(2):131-48
3. Hézode C, Fontaine H, Dorival C, Zoulim F, Larrey D, Canva V, De Ledinghen V, Poynard T, Samuel D, Bourliere M, et al. Effectiveness of telaprevir or boceprevir in treatment-experienced patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis. *Gastroenterology*. 2014;147:132–142.e4.
4. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection. Geneva: World Health Organization; 2018.
5. Rajati, F., Ahmadi, N., Naghibzadeh, Z.As. et al. The global prevalence of oropharyngeal dysphagia in different populations: a systematic review and meta-analysis. *J Transl Med* 20, 175 (2022)

6. Baijens LW, Clavé P, Cras P, Ekberg O, Forster A, Kolb GF, Leners JC, Masiero S, Mateos-Nozal J, Ortega O, Smithard DG, Speyer R, Walshe M. European Society for Swallowing Disorders - European Union Geriatric Medicine Society white paper: oropharyngeal dysphagia as a geriatric syndrome. *Clin Interv Aging*. 2016 Oct 7;11:1403-1428.
7. Blaszczyk A, Brandt N, Ashley J, Tuders N, Doles H, Stefanacci RG. Crushed Tablet Administration for Patients with Dysphagia and Enteral Feeding: Challenges and Considerations. *Drugs Aging*. 2023 Oct;40(10):895-907.
8. Epclusa® Charakterystyka Produktu Leczniczego. European Medicines Agency. Available at: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/epclusa-epar-product-information_pl.pdf. Last updated: 14 Aug 2023.
9. Maviret®, Charakterystyka produktu leczniczego. European Medicines Agency. Available at: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/maviret-epar-product-information_pl.pdf. Last updated: 2 Mar 2023.
10. Vosevi®, Charakterystyka produktu leczniczego. European Commission. Available at: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170726138516/anx_138516_pl.pdf. Last updated: 26 Jul 2024.
11. ClinicalTrials.gov. Bioequivalence study of crushed sofosbuvir/velpatasvir compared to the whole tablet (CRUSADE-1). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03389061>
12. Lalanne S, Jezequel C, Tron C, Verdier M-C, Mercerolle M, et al. TDM-guided Crushed Sofosbuvir-velpatasvir Treatment: A case study. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2020;42(2):163–164.
13. van Seyen M, Samson AD, Cullen L, Eastick K, Knol H, Colbers A, Burger DM. Crushed application of sofosbuvir and velpatasvir in a patient with swallowing disorder. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Jun;55(6):105934.
14. Woolley AE, Singh SK, Goldberg HJ, Mallidi HR, Givertz MM, Mehra MR, Coppolino A, Kuszto AE, Johnson ME, Chen K, Haddad EA, Fanikos J, Harrington DP, Camp PC, Baden LR; DONATE HCV Trial Team. Heart and Lung Transplants from HCV-Infected Donors to Uninfected Recipients. *N Engl J Med*. 2019 Apr 25;380(17):1606-161715.
15. Whelchel K, Zuckerman AD, Koren DE, Derrick C, Bouchard J, Chastain CA. Crushing and Splitting Direct-Acting Antivirals for Hepatitis C Virus Treatment: A Case Series and Literature Review. *Open Forum Infect Dis*. 2021 Nov 18;8(11):ofab525.
16. van Seyen M, Samson AD, Cullen L, Eastick K, Knol H, Colbers A, Burger DM. Crushed application of sofosbuvir and velpatasvir in a patient with swallowing disorder. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Jun;55(6):105934
17. SP5Q-029 Safe administration of sofosbuvir/velpatasvir in a patient with percutaneous endoscopic gastrostomy
18. SP5Q-032 Successful treatment of chronic hepatitis C infection with crushed sofosbuvir/velpatasvir
19. Mogul A, Teixeira E, McAuliffe L, Promrat K, Zullo AR. Effectiveness of crushed sofosbuvir-velpatasvir in a patient with dysphagia. *Am J Health Syst Pharm*. 2020 Mar 5;77(6):417-418.
20. Joshi S, Cohen M, Katz R, et al. A Case Series of Safety and Efficacy of Crushed Sofosbuvir/Velpatasvir in Hepatitis C Infected Patients [Poster]. Paper presented at: American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD): The Liver Meeting Digital Experience; 1215 November, 2021.
21. Pluckrose DM, Szczepanik A, Bova SE, Freedman SR. Hepatitis C viral clearance with coadministration of crushed sofosbuvir/velpatasvir and high-dose pantoprazole after liver transplantation. *Am J Health Syst Pharm*. 2022 Nov 22;79(Suppl 4):S101-S105. doi: 10.1093/ajhp/zxac153. Erratum in: *Am J Health Syst Pharm*. 2022 Oct 21;79(21):1888
22. Oberoi RK, Zhao W, Sidhu DS, Viani RM, Trinh R, Liu W. A Phase 1 Study to Evaluate the Effect of Crushing, Cutting Into Half, or Grinding of Glecaprevir/Pibrentasvir Tablets on Exposures in Healthy Subjects. *J Pharm Sci*. 2018 Jun;107(6):1724–1730.
23. Waldman G, Bethea E, Gustafson J, Cote M, Gift T, Rogers C, Shao S, Villavicencio M, D'Alessandro D, Chung R, Lewis G. Use of Crushed Glecaprevir/Pibrentasvir in Hepatitis C Positive Donor Heart Transplant Recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2020;39(4 Suppl):S95–S96.
24. Ramirez-Sanchez C, Kozuch J, Shah MM, Berumen J, Mekeel K, Schnickel G, Taremi M, Golts E, Afshar K, Adler E, Pretorius V, Aslam S. A Pilot Trial for Prevention of Hepatitis C Virus Transmission From Donor to Organ Transplant Recipient With Short-Course Glecaprevir/Pibrentasvir. *Open Forum Infect Dis*. 2022 Oct 27;9(11):ofac550.
25. Tanaka Y, Tateishi R, Koike K. Successful treatment of chronic hepatitis C virus infection with crushed glecaprevir/pibrentasvir administered via a percutaneous endoscopic gastrostomy tube: case report and review of the literature. *Clin J Gastroenterol*. 2019 Dec;12(6):588–591.
26. Baqal, E, Baqal, O, Lemond, L. et al. First reported case of successful treatment following hepatitis C positive donor heart transplantation with crushed glecaprevir/pibrentasvir (Mavyret) administered via a percutaneous endoscopic gastrectomy tube. *JACC*. 2023 Mar, 81 (8_Supplement) 3187.
27. Mod AT, Katz R. Treatment-experienced patient with Roux-en-Y gastric bypass successfully treated with sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir: A case report. *Am J Health Syst Pharm*. 2023;80(6):343-347
28. Martin MT, Patel S, Chacra W. Pellet-based hepatitis C virus treatment with glecaprevir/pibrentasvir: A case report of an adult with short bowel syndrome. *J Hepatol*. 2023 Nov;79(5):e185-e187.
29. Serper M, Evon DM, Stewart PW, et al. Medication non-adherence in a prospective, multi-centre cohort treated with hepatitis C direct-acting antivirals. *J Gen Intern Med* 2020;35(4):1011-1020

Alkohol i MASLD – efekt synergistyczny

Alkohol i MASLD – Synergistic Effect

Iwona Popiołek¹, Michał Kukła^{2,3}

¹ Katedra Toksykologii i Chorób Środowiskowych
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie

² Katedra Gerontologii i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie

³ Zakład Endoskopii Szpitala Uniwersyteckiego
w Krakowie.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

STRESZCZENIE

Stłuszczeniowa choroba wątroby (SLD) dotyka ponad 30% światowej populacji, głównie z powodu powszechnych zaburzeń metabolicznych i konsumpcji alkoholu. W 2023 r. wprowadzono nowe definicje: stłuszczeniową chorobę wątroby związaną z zaburzeniami metabolicznymi (MASLD) oraz MASLD ze współistniejącym zwiększonym spożyciem alkoholu (MetALD), uwypuklając synergistyczny wpływ etanolu u pacjentów z czynnikami ryzyka MASLD. Jest to przedmiot niniejszej pracy poglądowej. Europa jest regionem o najwyższym światowym spożyciu alkoholu *per capita*, w którym około połowa populacji ma otyłość lub nadwagę, co predysponuje do szczególnie dużego ryzyka SLD.

W patomechanizmie rozwoju alkoholowej choroby wątroby (ALD) i MASLD jest wiele wspólnych szlaków molekularnych, takich jak kumulacja lipidów w hepatocytach, dysfunkcja mitochondriów, stres oksydacyjny, dysbioza jelitowa oraz uszkodzenie bariery jelitowej. Spożyty etanol jest utleniany przez specyficzne dehydrogenazy, katalazę oraz układ mikrosomalny prowadząc do powstania nadmiaru wolnych rodników, aktywacji komórek gwiaździstych oraz promocji włóknienia wątroby. Picie alkoholu prowadzi także do uszkodzenia bariery jelitowej oraz niekorzystnej modyfikacji mikrobioty, co promuje dalszy proces zapalny.

W MASLD spożycie alkoholu dodatkowo pogarsza rokowanie poprzez: 1) wysoką kaloryczność etanolu i towarzyszących przekąsek; 2) zmienioną dystrybucję i metabolizm etanolu u pacjentów z nadmiarem tkanki tłuszczowej i insulinoopornością; 3) nasilony wychwyt kwasów tłuszczowych przez hepatocyty przy jednoczesnym zahamowaniu beta-oksydacji, zwiększoną lipogenezę i obniżoną sekrecję lipoprotein o bardzo małej gęstości; 4) wzrost stężenia prozapalnej leptyny i zmniejszenie wydzielania korzystnej metabolicznie adiponektyny.

Podsumowując, nie tylko codzienne picie alkoholu, lecz także epizody upijania się pogarszają przebieg MASLD. Dlatego ważne jest zwrócenie uwagi nawet na nieregularną ekspozycję na etanol i edukację pacjentów w celu powstrzymania progresji SLD do marskości wątroby i powikłań onkologicznych.

ABSTRACT

Steatotic liver disease (SLD) affects over 30% of the global population, primarily due to widespread metabolic disorders and alcohol consumption. In 2023, new definitions were introduced: metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) and MASLD with increased alcohol intake (MetALD), highlighting the synergistic effects of ethanol consumption in patients with MASLD. This synergism constitutes the subject of the present review. Europe, characterized by the highest global per capita alcohol consumption and approximately half of its population being overweight or obese, is particularly predisposed to a high risk of SLD.

The pathomechanism underlying alcoholic liver disease (ALD) and MASLD shares numerous molecular pathways, including lipid accumulation in hepatocytes, mitochondrial dysfunction, oxidative stress, intestinal dysbiosis, and disruption of the gut barrier. Ethanol metabolism by specific dehydrogenases, catalase, and the microsomal system results in excessive free radical production, hepatic stellate cell activation, and promotion of liver fibrosis. Alcohol intake also increases intestinal permeability and adversely modifies gut microbiota, thereby exacerbating inflammatory processes.

In MASLD, alcohol consumption further worsens prognosis through: (1) high caloric content of alcoholic beverages; (2) altered distribution and metabolism of ethanol in patients with excessive adipose tissue and insulin resistance; (3) enhanced hepatic uptake of fatty acids with simultaneous inhibition of beta-oxidation, increased lipogenesis, and reduced secretion of very-low-density lipoproteins (VLDL), and (4) elevated concentrations of pro-inflammatory

leptin accompanied by reduced secretion of metabolically beneficial adiponectin.

In conclusion, not only daily alcohol consumption but also binge drinking episodes exacerbate the course of MASLD. Therefore, attention should be paid to even occasional ethanol exposure, and patient education should be intensified to prevent SLD progression to liver cirrhosis and oncological complications

SŁOWA KLUCZOWE: MASLD; MetALD; etanol (ethanol); stłuszczenie wątroby (liver steatosis); patofizjologia alkoholowego uszkodzenia wątroby (pathophysiology of alcohol related liver disease)

WYKAZ SKRÓTÓW

- ABIC – Age, *Bilirubin*, *INR*, and *Creatinine Score* (Wskaźnik wykrzystujący parametry: wiek, bilirubina, INR i kreatynina)
- ADH – *Alcohol Dehydrogenase* (dehydrogenaza alkoholowa)
- AH – *Alcohol Hepatitis* (alkoholowe zapalenie wątroby)
- ALD – *Alcohol-Related Liver Disease* (choroba wątroby związana z alkoholem)
- ALDH – *Aldehyde Dehydrogenase* (dehydrogenaza aldehydowa)
- ALT – *Alanine Aminotransferase* (aminotransferaza alaminowa)
- AMPK – *AMP-Activated Protein Kinase* (kinaza białkowa aktywowana AMP)
- ANI – *Alcoholic Liver Disease/Nonalcoholic Fatty Liver Disease Index* (wskaźnik alkoholowej choroby wątroby / niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby)
- AST – *Aspartate Aminotransferase* (aminotransferaza asparaginianowa)
- AUD – *Alcohol Use Disorder* (zaburzenia związane z używaniem alkoholu)
- BMI – *Body Mass Index* (wskaźnik masy ciała)
- CDT – *Carbohydrate-Deficient Transferrin* (transferyna uboga w węglowodany)
- CPT1 – *Carnitine Palmitoyltransferase 1* (palmitoilotransferaza karnitynowa 1)
- DAMP – *Damage-Associated Molecular Pattern* (molekularny wzorzec związany z uszkodzeniem)
- EtG – *Ethyl Glucuronide* (glukuronid etylowy)
- EtS – *Ethyl Sulfate* (siarczany etylowy)
- FAEEs – *Fatty Acid Ethyl Esters* (estry etylowe kwasów tłuszczowych)
- FGF19 – *Fibroblast Growth Factor 19* (czynniki wzrostu fibroblastów 19)
- GABA – *Gamma-Aminobutyric Acid* (kwas gamma-aminomasłowy)
- GAHS – *Glasgow Alcoholic Hepatitis Score* (wskaźnik Glasgow dla alkoholowego zapalenia wątroby)
- GGT – *Gamma-Glutamyltransferase* (gamma-glutamylotransferaza)
- HAA – *Hemoglobin-Bound Acetaldehyde* (acetaldehyd związany z hemoglobina)
- HMGB-1 – *High-Mobility Group Box Protein 1* (białko 1 grupy skrzynki wysokiej ruchliwości)
- INR – *International Normalized Ratio* (międzynarodowy współczynnik znormalizowany)
- K18 – *Keratin 18 Fragment* (fragment keratyny 18)
- lncRNA – *Long Non-Coding RNA* (długie niekodujące RNA)
- MASLD – *Metabolic-Associated Steatotic Liver Disease* (stłuszczeniowa choroba wątroby związana z zaburzeniami metabolicznymi)
- MCV – *Mean Corpuscular Volume* (średnia objętość krwinki czerwonej)
- MELD – *Model for End-Stage Liver Disease* (model dla schyłkowej choroby wątroby)
- MetALD – *Metabolic-Associated Alcohol-Related Liver Disease* (stłuszczeniowa choroba wątroby związana z zaburzeniami metabolicznymi i zwiększonym spożyciem alkoholu)
- NADH/NAD⁺ – *Nicotinamide Adenine Dinucleotide* (dinukleotyd nikotynamidoadeniny)
- PEth – *Phosphatidylethanol* (fosfatydyloetanol)
- PAMP – *Pathogen-Associated Molecular Pattern* (molekularny wzorzec związany z patogenami)
- PPARG – *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma* (receptor aktywowany przez proliferatory peroksisomów gamma)
- PRO-C3 – *Type III Collagen Propeptide* (propeptyd kolagenu typu III)
- SCFA – *Short-Chain Fatty Acids* (krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe)
- SLD – *Steatotic Liver Disease* (stłuszczeniowa choroba wątroby)
- SREBP-1 – *Sterol Regulatory Element-Binding Protein 1* (białko wiążące elementy regulatorowe steroli 1)
- VLDL – *Very Low-Density Lipoprotein* (lipoproteina o bardzo niskiej gęstości)

WSTĘP

Stłuszczeniowa choroba wątroby (SLD) dotyka ponad 30% populacji na świecie [1]. U wielu pacjentów rozwinię się zaawansowane włóknienie i marskość wątroby. W zdecydowanej większości przypadków, czynnikiem wywołującym SLD są zaburzenia kardiometaboliczne lub/i spożycie etanolu. Biorąc pod uwagę aktualne wyzwania zdrowia publicznego, w 2023 r. grupa robocza Delphi ustaliła, zmianę nomenklatury niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby na stłuszczeniową chorobę wątroby związaną z zaburzeniami metabolicznymi (MASLD) oraz ustanowiła nową jednostkę czyli stłuszczeniową chorobę wątroby związaną z zaburzeniami metabolicznymi i zwiększonym spożyciem alkoholu (MetALD). Zgodnie z definicją MetALD dzienne spożycie alkoholu wynosi 20–50 g u kobiet oraz 30–60 g w przypadku mężczyzn. Utworzenie nowej kategorii zwraca uwagę na synergię szkodliwego wpływu etanolu oraz czynników kardiometabolicznych [2]. Spożywanie alkoholu jest przyczyną połowy przypadków marskości wątroby na całym świecie, a u około 35% pacjentów z nałogowo spożywających alkohol rozwinię się przewlekła choroba wątroby [3]. Ponad 90% osób intensywnie pijących rozwija stłuszczenie wątroby; jednak tylko u niektórych z nich rozwija się alkoholowe zapalenie wątroby, włóknienie i marskość. Obserwuje się również stały wzrost częstości występowania alkoholowej choroby wątroby u kobiet i młodych osób, przy czym rokowanie w tych grupach jest znacznie gorsze [4, 5, 6].

Ogólnie, zaburzenia związane z używaniem alkoholu (AUD) są jednym z głównych czynników ryzyka niepełnosprawności i śmierci na całym świecie [7]. Pomimo zróżnicowania w poszczególnych krajach, Europa jest nadal regionem o najwyższym spożyciu alkoholu na osobę w wieku dorosłym [8, 9]. Wprowadzenie MetALD pokazuje konieczność nowego podejścia do problemu stłuszczeniowej choroby wątroby. Według danych EUROSTATU 8,4% Europejczyków pije alkohol codziennie [10]. Statystyczny Europejczyk oraz Europejka powyżej 15. rż. wypijają odpowiednio 12 L i 11,2 L czystego etanolu na rok, co w przeliczeniu wynosi 26 g i 24,5 g na dobę, czyli stanowi dolną granicę rozpoznania MetALD w przypadku

stwierdzenia obecności czynników kardiometabolicznych [11, 12].

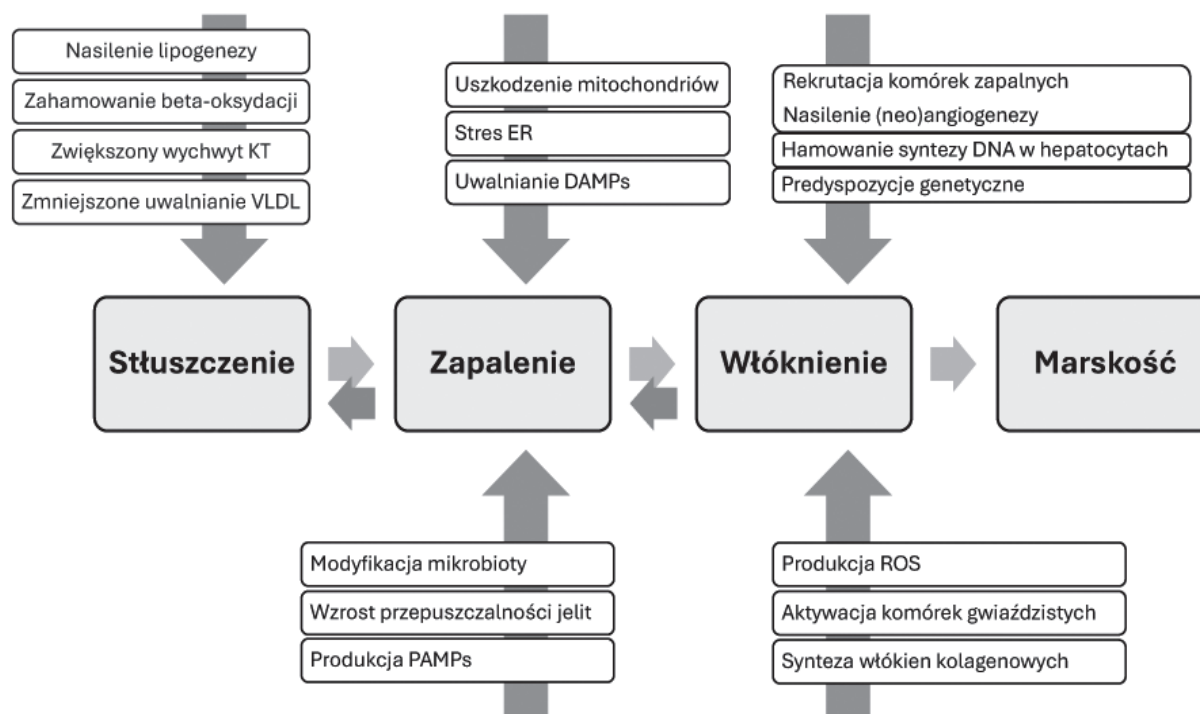
Z uwagi na fakt, że około 51% populacji Europy ma nadwagę lub jest otyłych [13], jest wysoce prawdopodobne, że wiele osób doświadcza nakładania się złych nawyków żywieniowych i spożycia alkoholu. W USA MASLD dotyka ponad 44,9 miliona osób, MetALD około 21,9–33,05 miliona osób, a „czyste” stłuszczenie wątroby związane z alkoholem dotyczy 5,9 miliona. Wiele badaczy zwraca uwagę na fakt, że wśród pacjentów wiele jest przypadków nieujawnionego spożywania alkoholu. Przykładowo w badaniu, w którym wzięli udział pacjenci ze stłuszczeniem wątroby pierwotnie rozpoznanym jako niealkoholowym, dzięki markerom spożycia etanolu, wykryto istotne narażenie na etanol u 29% pacjentów z NAFLD oraz 25% z MAFLD [14, 15, 16].

W badaniu Israelsena i wsp. z 2024 r. wykazano niezależnie od płci, wieku i stopnia włóknienia wątroby rosnące ryzyko dekompensacji oraz zgonu u pacjentów z MetALD i ALD w porównaniu do MASLD [17]. W innym dużym badaniu populacyjnym z 2024 r., również stwierdzono, że rozpoznanie MetALD w porównaniu do MASLD zwiększa ryzyko zdarzeń związanych z wątrobą i zgonu. W przypadku choroby wątroby związanej z alkoholem (ALD) ryzyko zdarzeń związanych z wątrobą oraz zgonu było jeszcze wyższe [18].

Przedstawiana praca poglądowa ma na celu związłe przedstawienie wpływu spożywania alkoholu na patomechanizm MASLD, markery biochemiczne spożycia alkoholu oraz wybrane wskaźniki uszkodzenia wątroby związanej z alkoholem.

PATOFIZJOLOGIA ALKOHOLEWEGO USZKODZENIA WĄTROBY

W patomechanizmie rozwoju ALD i MASLD jest wiele podobieństw i nakładających się procesów molekularnych. Wspólnymi szlakami rozwoju MASLD i ALD są stłuszczenia, dysfunkcja mitochondrów, stres oksydacyjny, dysbioza jelitowa oraz uszkodzenie bariery jelitowej. Wszystkie te procesy prowadzą do przewlekłego zapalenia i włóknienia. Etanol, spożywany nawet w najmniejszych ilościach przyczynia się do przyspieszenia rozwoju uszkodzenia wątroby w MASLD [2, 19].



RYSUNEK 1. Uproszczony schemat patofizjologii alkoholowego uszkodzenia wątroby postępującego od stłuszczenia do marskości.

DAMP – *Damage-Associated Molecular Pattern* (molekularny wzorec związany z uszkodzeniem), ER – *Endoplasmatic reticulum* (siateczka śródplazmatyczna), KT – kwasy tłuszczowe, PAMP – *Pathogen-Associated Molecular Pattern* (molekularny wzorec związany z patogenami), ROS – *Reactive oxygen species* (reaktywne formy tlenu), VLDL – *Very Low-Density Lipoprotein* (lipoproteina o bardzo niskiej gęstości)

Metabolizm alkoholu jest kontrolowany głównie przez rodzinę dehydrogenaz alkoholowych (ADH) oraz dehydrogenaz aldehydowych (ALDH). Ponad 90% spożywanego alkoholu jest utleniane: najpierw do aldehydu przez ADH, a następnie do octanu za pośrednictwem ALDH. Około 2% alkoholu ulega metabolizmowi nieoksydacyjnemu, z wytworzeniem metabolitów, takich jak glukuronid etylu, estry etylowe kwasów tłuszczowych i fosfatydyloetanol. Substancje te mogą być wykorzystywane do wykrycia przewlekłego narażenia, niezależnie od bezpośredniego pomiaru alkoholu w organizmie. Niewielka ilość etanolu jest utleniana przez katalazę w peroksyzomach [20, 21]. Alkohol może być także zmetabolizowany poprzez indukowalny układ mikrosomalny, którego głównym składnikiem jest cytochrom P450 2E1 (CYP2E1) [22, 23]. Zjawisko wydzielania niezmetabolizowanego alkoholu z oddechem, z mo-

czem i przez skórę wykorzystywane jest w celach diagnostycznych, zarówno w sposób wyrwykowy jak i poprzez ciągły monitoring, jednak nie ma decydującego wpływu na tempo eliminacji tej substancji z organizmu.

Stłuszczenie wątroby jako początkowa faza ALD jest wynikiem nagromadzenia lipidów w wątrobie. Związane jest to z kilkoma czynnikami: zwiększonym wychwytem kwasów tłuszczowych, zahamowaniem beta-oksydacji lipidów w wątrobie, zwiększoną lipogenezę oraz zmniejszonym wydzielaniem VLDL [24].

Równoległe do procesu stłuszczenia, alkohol bierze udział w wywoływaniu i podtrzymywaniu wielotorowego stanu zapalnego [5, 25, 26, 27]. Do tej pory zidentyfikowano kilka głównych szlaków zapalnych, które przenikając się promują chorobę wątroby związaną z alkoholem [28].

Pierwszym z nich jest ekspozycja tkanki wątroby na cząsteczki wzorów molekularnych związanych z patogenami (PAMP) pochodzących z krążenia wrotnego w wyniku zwiększenia przepuszczalności jelit oraz zmian w składzie mikrobioty jelitowej. Substancje te aktywują komórki Kupffera poprzez odpowiednie receptory, co uruchamia szlaki sygnałowe związane ze stanem zapalnym [29].

Kolejnym mechanizmem jest pobudzenie hepatocytów przez metabolity alkoholu, lipidów oraz wzorce molekularne związane z uszkodzeniem (DAMP) [30]. Substancje te aktywują receptory Toll-podobne (TLR), receptory jądrowe i inflamasomy prowadząc do reakcji zapalnych. Ponadto utlenianie etanolu poprzez wyindukowany CYP2E1 nasila wytwarzanie reaktywnych form tlenu, prowadzi do dysfunkcji mitochondriów, co także pobudza stan zapalny [29].

Śmierć hepatocytów uwalnia kolejne DAMP, które stanowią dość zróżnicowaną grupę cząsteczek, obejmującą kwasy nukleinowe, białka jądrowe (np. HMGB-1), białka cytozolowe (np. keratyna-18, K18), nukleotydy purynowe (np. trifosforan adenozyiny, ATP) lub związki mitochondrialne (np. mtDNA, peptydy N-formylowe) [31]. Jak ustalono w badaniach ostatnich lat, pomiar wybranych DAMP z powodzeniem może być wykorzystywany do ustaleniu diagnozy, oceny stopnia zaawansowania oraz rokowania w alkoholowym zapaleniu wątroby. Przykładowo wzrost stężenia fragmentów K18 w surowicy jest związany z ciężkim przebiegiem choroby i wysoką 90-dniową śmiertelnością [32].

Dodatkowym czynnikiem uszkadzającym są limfocyty wątrobowe i inne komórki układu immunologicznego, aktywowane przez PAMP, DAMP i cytokiny, wytwarzają interferon γ oraz prozapalne interleukiny [29].

W rezultacie wymienionych procesów dochodzi do aktywacji komórek gwiazdzistych, które produkując składniki macierzy zewnątrzkomórkowej promują włóknienie wątroby. Ocena markerów włóknienia zarówno samodzielna, jak i w kombinacjach z innymi czynnikami klinicznymi jest rozwijana w badaniach naukowych i zaczyna być wykorzystywana klinicznie. Przykładowo oznaczenia propeptydu kolagenu typu III PRO-C3 jak i N-końcowego peptydu prokolagenu typu III (PIIINP) przedstawiają obiecujące właściwości diagnostyczne w wykrywaniu włóknienia oraz odpowiedzi na leczenie u pacjentów z przewlekłymi

chorobami wątroby zarówno w populacji pacjentów z alkoholowym uszkodzeniem wątroby [33, 34, 35].

Alkohol upośledza także naturalną supresję komórek gwiazdzistych przez limfocyty T [5]. Jednocześnie, hamując syntezę DNA w hepatocytach oraz regulację mikroRNA powstrzymuje odbudowę prawidłowej tkanki wątroby [29].

CZYNNIKI GENETYCZNE I EPIGENETYCZNE W ALD

Jak już wspomniano powyżej, nie u wszystkich pacjentów nadużywających alkoholu rozwinię się zapalenie wątroby, włóknienie i marskość [36]. Jak donoszą badania, dużą rolę odgrywa predyspozycja genetyczna i zmienności epigenetyczne.

Przykładowe czynniki genetyczne predysponującymi do rozwoju nie tylko alkoholowej choroby wątroby, lecz także MASLD, to mutacje w genie zawierającym domenę fosfolipazy podobną do patatyny (PNPLA3) oraz w genie członka nadrodziny transbłonowej 6 (TM6SF2) [23, 37]. Ponadto wykazano, że, polimorfizm rs641738 C>T w genie domeny7 O-acylotransferazy związanej z błoną (MBOAT7) jest powiązany ze zwiększonym ryzykiem stłuszczenia, zwłóknienia a także marskości wątroby związanej z alkoholem [24].

Z kolei mutacja utraty funkcji w genie HSD17B13, kodującym białko wątrobowych kropli lipidowych, jest związana z obniżonym ryzykiem przewlekłej choroby wątroby zarówno w przypadku ALD i MASLD [37, 38].

W przypadku zmian epigenetycznych, spożycie alkoholu może prowadzić do zmian w metylacji DNA poprzez różne mechanizmy, między innymi bezpośrednio przez hamowanie metylotransferazy DNA, czy pośrednio poprzez niedobór kwasu foliowego. U pacjentów z ALD wykryto wyższe stężenie prozapalnego białka FKBP5 (FK506-binding protein 5), którego wyższa ekspresja jest związana z hipometylacją jego promotora. Stwierdzono też zmiany metylacji promotora innego białka – PPARG, czyli receptora aktywowanego przez proliferatory peroksysomów gamma, którego hamowanie wiąże się z mniej zaawansowanym włóknieniem wątroby. Co ciekawe, w modelach na zwierzętach eksponowanych na hepatotoksyny zaobserwowano dziedziczenie epigenetyczne ekspresji PPARG [39].

Alkohol, także w zależności od modelu picia, wpływa na potranslacyjne modyfikacje histonów, regulując ekspresję m.in. ADH, czy białek macierzy zewnątrzkomórkowej. U pacjentów spożywających alkohol stwierdzono też specyficzne zmiany w ekspresji mikroRNA oraz lncRNA, charakterystyczne dla stopnia włóknienia wątroby, które mogą być zbadane w próbce krwi obwodowej i stanowią obiecującą alternatywę dla biopsji wątroby jako tzw. biopsja płynna (*liquid biopsy*) [39].

ALKOHOL KATALIZATOREM USZKODZENIA WĄTROBY W MASLD

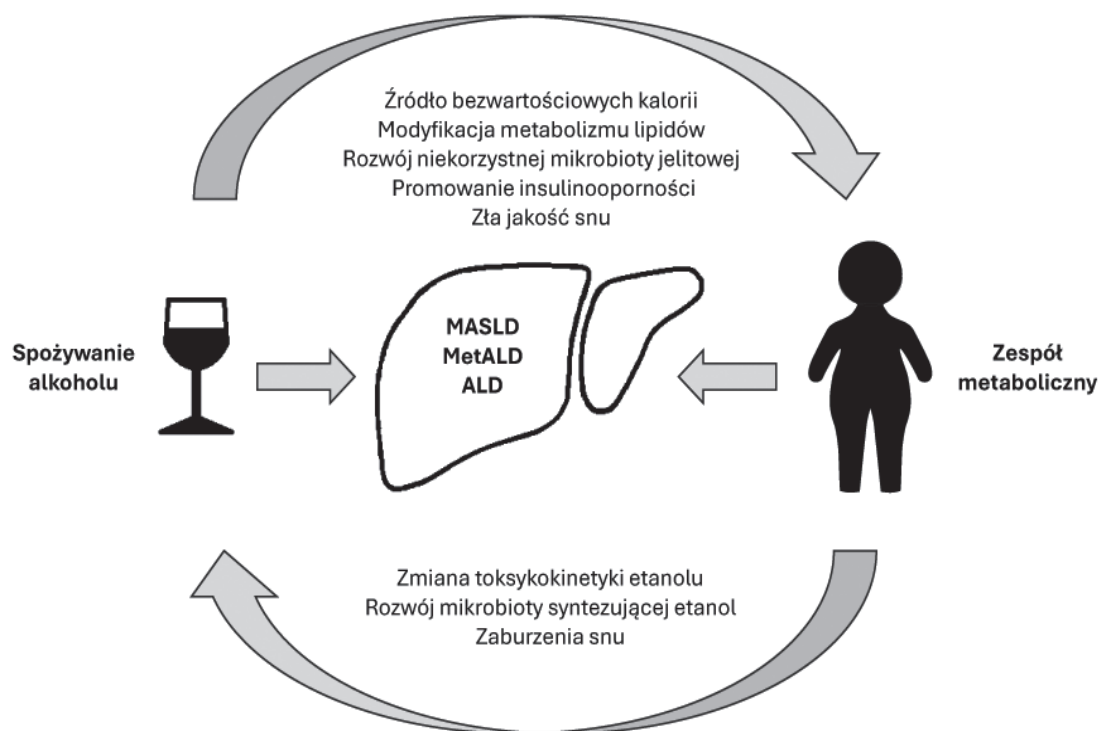
Alkohol jako źródło dodatkowych kalorii i promotor przejadania się

Czysty etanol zawiera 7 kcal/g i może znacząco przyczyniać się do nadmiaru kalorii w diecie. Zagadnienie – czy spożycie etanolu zwiększa ryzyko otyłości – jest złożone. Przyrost masy ciała

i tkanki tłuszczowej zależą od wzorca picia, ilości czy rodzaju spożywanego alkoholu. Alkohol ma wiele złożonych efektów, wpływa na regulację spożycia pokarmu, dobre samopoczucie psychospołeczne, sen i objawy depresji [2]. Udowodniono także, że wraz ze wzrostem spożycia alkoholu, spada jakość diety [40]. Wszystkie przedstawione czynniki mogą wpływać na masę ciała [37].

Przykładowo, spożywanie piwa > 500 ml/dzień wiąże się z otyłością brzuszna [41]. Jednocześnie, osoby przewlekłe nadużywające dużych ilości alkoholu lub z marskością wątroby mają tendencję do lipolizy, co przyczynia się do zmniejszenia całkowitej masy tłuszczu u takich osób [37].

Niektóre badania podawały, że spożywanie niewielkich ilości alkoholu jest związane z niższym przyrostem masy ciała u kobiet [42, 43], lecz metaanaliza 22 badań wykazała, że spożywanie alkoholu niezależnie od ilości wiąże się ze zwiększonym ogólnym przyjmowaniem kalorii u obu płci, nawet w porównaniu do izoenergetycznych napojów bezalkoholowych [44].



RYSUNEK 2. Alkohol katalizatorem uszkodzenia wątroby w MASLD.

MASLD – *Metabolic-Associated Steatotic Liver Disease* (stłuszczeniowa choroba wątroby związana z zaburzeniami metabolicznymi), MetALD – *Metabolic-Associated Alcohol-Related Liver Disease* (stłuszczeniowa choroba wątroby związana z zaburzeniami metabolicznymi i zwiększonym spożyciem alkoholu), ALD – *Alcohol-Related Liver Disease* (choroba wątroby związana z alkoholem)

Nadmiar tkanki tłuszczowej zmienia toksykokinetykę etanolu

Dystrybucja etanolu jako cząsteczki hydrofilnej jest zależna od składu ciała. Kobiety, ze względu na mniejszą proporcję całkowitej wody w organizmie do objętości tkanki tłuszczowej, mają tendencję do osiągania wyższych stężeń alkoholu we krwi na jednostkę spożytego alkoholu, co może być nasilone przez wyższy wskaźnik masy ciała (BMI). Sugeruje to, że otyłość poprzez zmianę dystrybucji modyfikuje reakcję organizmu na etanol, co potencjalnie zwiększa ryzyko problemów zdrowotnych związanych z alkoholem [19, 45].

Choć wątroba jest odpowiedzialna za utlenianie ponad 90% alkoholu, biała tkanka tłuszczowa również zawiera enzymy metabolizujące etanol (ADH, katalazę i ALDH). U osób otyłych masa białej tkanki tłuszczowej może przewyższać kilkadziesiąt razy masę wątroby, co umożliwia wzrost roli pozawątrobowego metabolizmu etanolu i powstania nowych lokalizacji stanu zapalnego [46].

W kilku badaniach wykazano, że insulinooporność, a także aktywacja kaskad sygnałowych zależnych od insuliny i $\text{TNF-}\alpha$ są kluczowymi czynnikami w postępie MASLD. Procesy te mogą modulować metabolizm alkoholu w modelach ludzkich i mysich oraz modyfikować aktywność ADH [46]. Zaburzenia równowagi enzymów metabolizujących alkohol, w szczególności spadek aktywności ADH i ALDH u pacjentów z MASLD, zwiększają toksyczność aldehydu octowego [2, 47, 48].

Cukrzyca i otyłość, prowadzące do insulinooporności i nadprodukcji ciał ketonowych mogą indukować CYP2E1, co w dalszym stopniu nasila hepatotoksyczność alkoholu [2, 49].

Alkohol powoduje zmiany w gospodarce lipidowej

Niedawne badanie eksperymentalne na ludziach wykazało, że spożycie alkoholu powoduje szybkie zmiany lipidogramu, a w przypadku stłuszczeniowej choroby wątroby zaobserwowano dodatkowy efekt toksyczny alkoholu [37].

Alkohol powoduje zwiększony wychwyt kwasów tłuszczowych (KT), zahamowanie beta-oksydacji lipidów w wątrobie, zwiększoną lipogenezę oraz zmniejszone wydzielanie VLDL [24].

Przewlekłe spożywanie alkoholu sprzyja gromadzeniu się zarówno neutralnych, jak i bioak-

tywnych lipidów w hepatocytach. Neutralne lipidy, takie jak estry cholesterolu i trójglicerydy, nie mają ładunku, ani właściwości sygnałowych. Bioaktywne lipidy są mediatorami, które wpływają na homeostazę komórkową i odpowiedź immunologiczną. Przykładem są kwasy tłuszczowe, ceramidy i fosfolipidy, które są powiązane z patogenezą ALD [24].

Egzogennym źródłem KT dla hepatocytów są wolne KT z lipolizy tkanki tłuszczowej i chylomikronów pochodzących z jelit. KT wnikają do hepatocytów za pośrednictwem własnych transporterów. Jest to grupa białek FATP oraz translokaza KT/CD36. W zdrowej wątrobie aktywność CD36, jest niska, lecz u pacjentów przewlekłe spożywających alkohol następuje jej indukcja, co zwiększa wychwyt KT [24].

Zahamowanie beta oksydacji KT jest związane z wieloma czynnikami: zwiększoną proporcją NADH do NAD^+ związaną z utlenianiem alkoholu, hamowaniem kinazy AMPK, spadkiem aktywności karnitynowej palmitoilotransferazy 1 (CPT1) oraz inhibicją receptora $\text{PPAR}\alpha$. Jednocześnie poprzez indukcję białka SREBP-1, promującego transkrypcję genów lipogennych, alkohol zwiększa syntezę KT [19, 24, 50]. Wywołane przez alkohol niedobory karnityny, która jest kofaktorem dla CPT1 oraz zamknięcie mitochondrialnych kanałów jonowych (*Voltage-Dependent Anion Channels*, VDAC) hamuje transport długocząsteczkowego acylo-CoA do mitochondriów. Są to kolejne przyczyny upośledzenia beta-oksydacji kwasów tłuszczowych [24].

Oprócz wychwytywania KT ze źródeł pozawątrobowych, hepatocyty mogą same je syntetyzować z węglowodanów i białek. Ekspozycja na alkohol moduluje wiele enzymów lipogenicznych, poprzez wpływ na czynniki transkrypcyjne (SREBP-1, ChREBP oraz $\text{PPAR}\alpha$), a tym samym zwiększa kumulację trójglicerydów w wątrobie [24].

Etanol ma wpływ także na syntezę glicerololipidów, poprzez zwiększenie ekspresji genu enzymu lipin-1 i blokując jego dostęp do jądra hepatocyta. W efekcie, wysoka aktywność enzymu w cytoplazmie zwiększa produkcję triglicerydów, a jego niedobór w jądrze powoduje zaburzenie ich eliminacji z komórki [24].

Przewlekłe spożywanie alkoholu jest także powiązane z upośledzeniem procesu tzw. lipofagii. Jest to rodzaj autofagii kropeł tłuszczowych – składniki organelli dzielą się na pęcherzyki, a na-

stępnie łączą się z lizosomami i ulegają degradacji. Przyczyną tego zjawiska jest uszkodzenie lizosomów wywołanym przez regularne narażenie na alkohol. W przypadku wpływu etanolu na ceramidy i fosfolipidy, udowodniono, że hamowanie syntezy ceramidu zmniejsza stłuszczenie wywołane alkoholem, a spożywanie alkoholu zmniejsza zawartość fosfolipidów w hepatocytach. Zaburzenia proporcji fosfolipidów i ceramidów mogą prowadzić do uszkodzenia błony komórkowej hepatocyta [24].

Spożycie etanolu promuje niekorzystną mikrobiotę jelitową

Spożywanie alkoholu powoduje zmiany w składzie mikrobioty jelitowej polegające na zmniejszeniu jej różnorodności, redukcji liczby korzystnych bakterii oraz wzroście liczebności potencjalnie szkodliwych szczepów [19]. Alkohol powoduje rozrost bakteryjnych szczepów Gram ujemnych. W przypadku szczepów grzybowych obserwuje się wyższe ryzyko przerostu gatunków *Candida* oraz spadek liczebności *Penicillium* oraz *Saccharomyces* [51]. Wykazano także, że spożywanie alkoholu zwiększa populację *Enterococcus spp.*, a szczególnie *E. faecalis*, którego udział w mikrobiocie pacjentów z alkoholowym zapaleniem wątroby jest ponad 2,5 tysiąca razy większy niż w przypadku kontroli [52]. W innym badaniu stwierdzono, że u pacjentów nadużywających alkoholu wzrasta liczba bakterii z typów *Proteobacteria* i *Firmicutes*, choć zależy to od stadium choroby wątroby [28].

Ponadto, u osób nadużywających alkohol udowodniono skłonność do przerostu bakteryjnego w jelicie cienkim (SIBO) oraz zmniejszenie populacji bakterii z rodzaju *Lactobacillus*, które produkują krótko łańcuchowe kwasy tłuszczowe (SCFA) i substancje przeciwdziałające rozrostowi flory patogennej [5, 19]. Niedobór SCFA prowadzi do upośledzenia funkcji nabłonka jelitowego i sprzyja powstaniu nieszczelności bariery krew–jelito.

W ostatnich latach, zwraca się uwagę na zjawisko endogennej produkcji etanolu, szczególnie w przypadku otyłości i cukrzycy. Niektóre rodzaje bakterii i grzybów wewnątrzjelitowo mogą produkować etanol, zwłaszcza przy dużym spożyciu cukrów prostych. Są to m.in. *Candida glabrata* i inne *spp.*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Bacteroides spp.*, *Bifidobacterium spp.* oraz *Clostridioides spp.* Stała podaż alko-

holu wchłaniającego się z jelit przyspiesza proces stłuszczenia wątroby, stan zapalny oraz prowadzi do wielu innych, niespecyficznych objawów neurologicznych. Dodatkowo, u pacjentów z MASLD, stężenie endogennego etanolu korelowało ze wskaźnikami insulinooporności [2, 53, 54, 55].

ROLA KWASÓW ŻÓŁCIOWYCH

Kwasy żółciowe (KŻ) produkowane przez hepatocyty, potem przetwarzane przez mikrobiotę jelitową i reabsorbowane, również biorą udział w patogenezie stłuszczenia wątroby. KŻ nie tylko emulgują tłuszcze w procesie trawienia, lecz także pełnią rolę cząsteczek sygnałowych. Przykładem jest receptor jądrowy FXR obecny w jelitach i wątrobie, dla którego najsilniejszym ligandem jest kwas chenodeoksycholowy, czyli drugorzędowy KŻ.

Aktywacja FXR, poprzez wydzielanie czynnika wzrostu fibroblastów 19 (FGF19) nie tylko hamuje syntezę KŻ, lecz także reguluje metabolizm glukozy i lipidów oraz odpowiedź immunologiczną na mikrobiotę jelitową. W przypadku dysbiozy jelitowej towarzyszącej spożyciu alkoholu czy otyłości, obniża się stężenie FGF19, dochodzi do zwiększenia syntezy kwasów żółciowych i wytwarzania większego odsetka toksycznych wtórnych KŻ [5, 19].

ETANOL ZMIENIA RÓWNOWAGĘ HORMONALNĄ

Alkohol może zaburzyć funkcję pozawątrobowej tkanki tłuszczowej i powodować śmierć adipocytów z późniejszym stanem zapalnym. Reakcje zapalne i zwiększona lipoliza, przyczyniają się w ten sposób do uszkodzenia wątroby poprzez mechanizmy pośrednie [28, 37].

Zwiększone ilości krążących wolnych kwasów tłuszczowych spowodowane lipolizą w adipocytach prowadzą do produkcji czynnika martwicy nowotworów α (TNF- α) i w konsekwencji lipogenezy wątrobowej. Alkohol zaburza proporcję krążących adipokin, prowadząc do wzrostu stężenia prozapalnej leptyny i zmniejszenia wydzielania adiponektyny, która łagodzi stłuszczenie i stan zapalny wątroby [5, 28].

Spożycie alkoholu może indukować insulinooporność. W eksperymencie na myszach, którym

dootrzewnowo wstrzyknięto etanol, obserwowano słabszą aktywność receptorów GABA na powierzchni komórek α trzustki, co potwierdzono w eksperymencie *in vitro* opisując zmniejszenie wydzielania insuliny w odpowiedzi na etanol [56].

Okresowe upijanie się to dodatkowy czynnik uszkadzający tłuszczoną wątrobę

Modele nadużywania alkoholu obejmują regularne, codzienne picie, bądź okresowe upijanie się. Ten ostatni wzór spożywania alkoholu popularny jest głównie w Europie Środkowej i Wschodniej, choć powszechny jest także w USA [8]. Upijanie się (ang. *Binge drinking*) jest definiowane jako spożycie przynajmniej 50 g alkoholu przez mężczyznę lub 40 g przez kobietę przez około 2 h podczas jednego dnia lub jednej okazji [36].

Wykazano, że pacjenci ze stłuszczeniem wątroby, którzy upijali się przynajmniej 13 razy w roku mieli zwiększone ryzyko dekompensacji funkcji wątroby i zgonu, niezależnie od dziennego średniego spożycia [2]. W badaniach na zwierzętach stwierdzono, że otyłość i spożycie alkoholu w sposób synergistyczny powoduje stłuszczenie, zapalenie i włóknienie wątroby. U zwierząt bez współistniejącej choroby wątroby, spożywanie alkoholu w takich ilościach nie wywołało efektu [37].

Upijanie się ma kilka potencjalnie szkodliwych skutków dla wątroby i wykazano na przykład, że wywołuje insulinooporność, która utrzymuje się dłużej niż obecność etanolu we krwi. Badanie przeprowadzone na 71 pacjentach z potwierdzonym metabolicznym stłuszczeniem wątroby, którzy spożywali alkohol poniżej 140 g/tydzień, wykazało, że upijanie się nawet tak rzadko, jak raz w miesiącu, wiązało się z szybszym postępem włóknienia wątroby [57].

PODSUMOWANIE

Obecnie uważa się, że spożycie alkoholu nie wiąże się z jakimikolwiek korzyściami zdrowotnymi. Etanol jest udowodnionym onkogenem, więc nie jest zalecany nawet w małych dawkach. Pomimo powszechnej wiedzy na ten temat, wciąż wiele osób spożywa regularnie alkohol, co ma bezpośredni wpływ na stan ich zdrowia. Jak przedstawiono w pracy, nawet relatywnie niewielkie ilości alkoholu, lecz spożywane regularnie pogarszają przebieg MASLD.

Pewnym utrudnieniem, często obserwowanym podczas postępowania klinicznego, jest fakt, że choć zaburzenia metaboliczne w sposób jednoznaczny rozpoznaje się z pomocą badania fizykalnego lub oznaczeń laboratoryjnych, to w przypadku przewlekłego spożycia alkoholu diagnoza opiera się na badaniu podmiotowym. Wszelkie dostępne biochemiczne markery narażenia pełnią jedynie funkcję pomocniczą, a nie decydującą o rozpoznaniu. Często też czułość markerów jest niewystarczająca dla niewielkiego spożycia alkoholu.

Dlatego istotne jest, aby dopytywać pacjentów o nawyki związane ze spożywaniem alkoholu, zachęcać do ograniczenia picia oraz prowadzić badania przesiewowe w kierunku obecności stłuszczenia i włókienia wątroby. W praktyce dostępnych jest wiele kwestionariuszy i testów przesiewowych oceniających ilość przyjmowanego alkoholu oraz możliwość uzależnienia [9, 20, 58]. Niestety, zdarza się, że pacjent nie może sobie przypomnieć dokładnych okoliczności spożycia alkoholu lub nie zawsze ujawnia pełne informacje na ten temat z powodu strachu przed stygmatyzacją, utratą pracy lub szans na przeszczepienie wątroby [20]. Wydaje się, że kluczowe w takim przypadku jest empatyczne podejście, budowanie zaufania, unikanie negatywnych komentarzy i zadawanie otwartych pytań [20]. Jak pokazały najnowsze badania, wiadomość o zaawansowanej chorobie wątroby pozostaje jedną z najskuteczniejszych motywacji pacjentów do zachowania abstynencji [59]. Nawet najprostsze, tak niedrogo interwencje, jak wykazanie zainteresowania spożyciem alkoholu przez pacjenta oraz przedstawienie realnej możliwości poprawy zdrowia przy całkowitym zaprzestaniu picia mogą być skutecznymi sposobami na powstrzymanie rozwoju powikłań stłuszczenia wątroby.

PIŚMIENNICTWO

1. Tacke F, Horn P, Wai-Sun Wong V, et al. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepatol.* 2024; 81: 492–542.
2. Leal-Lassalle H, Estévez-Vázquez O, Cubero FJ, Nevzorova YA. Metabolic and alcohol-associated liver disease (MetALD): a representation of duality. *Npj Gut Liver.* 2025; 2: 1.
3. Arab JP, Bataller R, Roblero JP. Are We Really Taking

- Care of Alcohol-Related Liver Disease in Latin America? *Clin Liver Dis.* 2020; 16: 91-95.
4. Arab JP, Dunn W, Im G, Singal AK. Changing landscape of alcohol-associated liver disease in younger individuals, women, and ethnic minorities. *Liver Int.* 2024; 44: 1537-1547.
5. Gao B, Ahmad MF, Nagy LE, Tsukamoto H. Inflammatory pathways in alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol.* 2019; 70: 249-259.
6. Rehm J, Taylor B, Mohapatra S, et al. Alcohol as a risk factor for liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis: Alcohol and liver cirrhosis. *Drug Alcohol Rev.* 2010; 29: 437-445.
7. Lopez AD, Williams TN, Levin A, et al. Remembering the forgotten non-communicable diseases. *BMC Med.* 2014; 12: 200.
8. World Health Organization. Global status report on non-communicable diseases 2014. Geneva: World Health Organization, 2014.
9. Thursz M, Gual A, Lackner C, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J Hepatol.* 2018; 69: 154-181.
10. EUROSTAT. One in twelve adults in the EU consumes alcohol every day. 2021. <https://ec.europa.eu/eurostat/web/products-eurostat-news/-/edn-20210806-1>.
11. Karlsen TH, Sheron N, Zelber-Sagi S, et al. The EASL–Lancet Liver Commission: protecting the next generation of Europeans against liver disease complications and premature mortality. *The Lancet.* 2022; 399: 61-116.
12. PARPA. Autodiagnoza – jak ocenić swoje picie? 2014. <https://parpa.pl/index.php/szkody-zdrowotne-i-uzaleznienie/autodiagnoza>.
13. EUROSTAT. Overweight and obesity – BMI statistics. 2024. https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Overweight_and_obesity-BMI_statistics.
14. Stauffer K, Huber-Schönauer U, Strebing G, et al. Ethyl glucuronide in hair detects a high rate of harmful alcohol consumption in presumed non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2022; 77: 918-930.
15. Stauffer K, Stauber RE. Steatotic Liver Disease: Metabolic Dysfunction, Alcohol, or Both? *Biomedicines.* 2023; 11: 2108.
16. Stockwell T, Donath S, Cooper-Stanbury M, et al. Under-reporting of alcohol consumption in household surveys: a comparison of quantity–frequency, graduated–frequency and recent recall. *Addiction.* 2004; 99: 1024-1033.
17. Israelsen M, Torp N, Johansen S, et al. Validation of the new nomenclature of steatotic liver disease in patients with a history of excessive alcohol intake: an analysis of data from a prospective cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2024; 9: 218-228.
18. Tamaki N, Kimura T, Wakabayashi S, et al. Long-term clinical outcomes in steatotic liver disease and incidence of liver-related events, cardiovascular events and all-cause mortality. *Aliment Pharmacol Ther.* 2024; 60: 61-69.
19. Dukić M, Radonjić T, Jovanović I, et al. Alcohol, Inflammation, and Microbiota in Alcoholic Liver Disease. *Int J Mol Sci.* 2023; 24: 3735.
20. Kulkarni AV, Singal AK. Screening for alcohol use disorder and monitoring for alcohol use in the liver clinic. *Clin Liver Dis.* 2023; 22: 219-224.
21. Fakhari S, Waszkiewicz N. Old and New Biomarkers of Alcohol Abuse: Narrative Review. *J Clin Med.* 2023; 12: 2124.
22. Gopal T, Ai W, Casey CA, et al. A review of the role of ethanol-induced adipose tissue dysfunction in alcohol-associated liver disease. *Alcohol Clin Exp Res.* 2021; 45: 1927-1939.
23. Fuster D, Samet JH. Alcohol Use in Patients with Chronic Liver Disease. *N Engl J Med.* 2018; 379: 1251-1261.
24. Jeon S, Carr R. Alcohol effects on hepatic lipid metabolism. *J Lipid Res.* 2020; 61: 470-479.
25. Hyun J, Han J, Lee C, et al. Pathophysiological Aspects of Alcohol Metabolism in the Liver. *Int J Mol Sci.* 2021; 22: 5717.
26. Ballester MP, Sittner R, Jalan R. Alcohol and Acute-on-Chronic Liver Failure. *J Clin Exp Hepatol.* 2022; 12: 1360-1370.
27. Lackner C, Tiniakos D. Fibrosis and alcohol-related liver disease. *J Hepatol.* 2019; 70: 294-304.
28. Shim Y-R, Jeong W-I. Recent advances of sterile inflammation and inter-organ cross-talk in alcoholic liver disease. *Exp Mol Med.* 2020; 52: 772-780.
29. Singal AK, Mathurin P. Diagnosis and Treatment of Alcohol-Associated Liver Disease: A Review. *JAMA.* 2021; 326: 165.
30. An P, Wei L-L, Zhao S, et al. Hepatocyte mitochondria-derived danger signals directly activate hepatic stellate cells and drive progression of liver fibrosis. *Nat Commun.* 2020; 11: 2362.
31. Mihm S. Danger-Associated Molecular Patterns (DAMPs): Molecular Triggers for Sterile Inflammation in the Liver. *Int J Mol Sci.* 2018; 19: 3104.
32. Sarpe (Paduraru) A-M, Dodul C, Vlase E-A, et al. Mental Manifestations and Biomarkers of Alcohol Consumption. *Life.* 2024; 14: 873.
33. Johansen S, Israelsen M, Villesen IF, et al. Validation of scores of PRO-C3 to predict liver-related events in alcohol-related liver disease. *Liver Int.* 2023; 43: 1486-1496.
34. Cook PA, Morleo M, Billington D, et al. Evaluation of work-based screening for early signs of alcohol-related liver disease in hazardous and harmful drinkers: the PrevAIL study. *BMC Public Health.* 2015; 15: 532.
35. Tamaki N, Takaura K, Higuchi M, et al. Enhanced Liver Fibrosis Score for Diagnosing Liver Fibrosis in Chronic Hepatitis. *Diagn Basel Switz.* 2024; 14: 1317.
36. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J Hepatol.* 2018; 69: 154-181.
37. Łberg F, Byrne CD, Pirola CJ, et al. Alcohol consumption and metabolic syndrome: Clinical and epidemiological impact on liver disease. *J Hepatol.* 2023; 78: 191-206.
38. Abul-Husn NS, Cheng X, Li AH, et al. A Protein-Truncating HSD17B13 Variant and Protection from Chronic Liver Disease. *N Engl J Med.* 2018; 378: 1096-1106.

39. Habash NW, Sehrawat TS, Shah VH, Cao S. Epigenetics of alcohol-related liver diseases. *JHEP Rep.* 2022; 4: 100466.
40. Breslow RA, Guenther PM, Smothers BA. Alcohol Drinking Patterns and Diet Quality: The 1999–2000 National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol.* 2006; 163: 359-366.
41. Bendsen NT, Christensen R, Bartels EM, et al. Is beer consumption related to measures of abdominal and general obesity? A systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev.* 2013; 71: 67-87.
42. Brandhagen M, Forslund HB, Lissner L, et al. Alcohol and macronutrient intake patterns are related to general and central adiposity. *Eur J Clin Nutr.* 2012; 66: 305-313.
43. Wang L, Lee I-M, Manson JE, et al. Alcohol consumption, weight gain, and risk of becoming overweight in middle-aged and older women. *Arch Intern Med.* 2010; 170: 453-461.
44. Kwok A, Dordevic AL, Paton G, et al. Effect of alcohol consumption on food energy intake: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr.* 2019; 121: 481-495.
45. Książczyńska D, Szandruk M, Merwid-Ląd A, et al. Obesity as a factor modifying the pharmacokinetics of drugs. *Gastroenterol Pol.* 2010; 17: 63-71.
46. Crabb DW, Zeng Y, Liangpunsakul S, et al. Ethanol Impairs Differentiation of Human Adipocyte Stromal Cells in Culture: ETHANOL IMPAIRS DIFFERENTIATION OF HUMAN ADIPOCYTE STROMAL CELLS. *Alcohol Clin Exp Res.* 2011; no-no.
47. Engstler AJ, Aumiller T, Degen C, et al. Insulin resistance alters hepatic ethanol metabolism: studies in mice and children with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut.* 2016; 65: 1564-1571.
48. Li H, Toth E, Cherrington NJ. Alcohol Metabolism in the Progression of Human Nonalcoholic Steatohepatitis. *Toxicol Sci.* 2018; 164: 428-438.
49. Nagata K, Suzuki H, Sakaguchi S. COMMON PATHOGENIC MECHANISM IN DEVELOPMENT PROGRESSION OF LIVER INJURY CAUSED BY NON-ALCOHOLIC OR ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS. *J Toxicol Sci.* 2007; 32: 453-468.
50. Mirowski K, Balicka-Ślusarczyk B, Hydzik P, Zwolińska-Wcisła M. Alcohol-associated liver disease — a current overview. *Folia Med Cracov.* 2024; 93-104.
51. Lang S, Duan Y, Liu J, et al. Intestinal Fungal Dysbiosis and Systemic Immune Response to Fungi in Patients With Alcoholic Hepatitis. *Hepatology.* 2020; 71: 522-538.
52. Duan Y, Llorente C, Lang S, et al. Bacteriophage targeting of gut bacterium attenuates alcoholic liver disease. *Nature.* 2019; 575: 505-511.
53. Baker SS, Baker RD, Liu W, et al. Role of alcohol metabolism in non-alcoholic steatohepatitis. *PloS One.* 2010; 5: e9570.
54. de Medeiros IC, de Lima JG. Is nonalcoholic fatty liver disease an endogenous alcoholic fatty liver disease? – A mechanistic hypothesis. *Med Hypotheses.* 2015; 85: 148-152.
55. Stamation R. Endogenous Ethanol Production in the Human Alimentary Tract: A Literature Review. *J Gastroenterol Hepatol.* 2025; jgh.16869.
56. Wang S, Luo Y, Feng A, et al. Ethanol induced impairment of glucose metabolism involves alterations of GABAergic signaling in pancreatic α -cells. *Toxicology.* 2014; 326: 44-52.
57. Åberg F, Färkkilä M. Drinking and Obesity: Alcoholic Liver Disease/Nonalcoholic Fatty Liver Disease Interactions. *Semin Liver Dis.* 2020; 40: 154-162.
58. Nowakowska K, Jabłkowska K, Borkowska A. Cognitive dysfunctions in patients with alcohol dependence. *Psychiatr Pol.* 2007; 41: 693-702.
59. Avitabile E, Gratacós-Ginès J, Pérez-Guasch M, et al. Liver fibrosis screening increases alcohol abstinence. *JHEP Rep.* 2024; 6: 101165.

Stłuszczeniowa choroba wątroby związana z dysfunkcją metaboliczną (MASLD) u dzieci

Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) in children

Małgorzata Pawłowska

Katedra Chorób Zakaźnych i Hepatologii,
Wydział Lekarski Collegium Medicum im. L. Rydygiera
w Bydgoszczy, Uniwersytet im. Mikołaja Kopernika
w Toruniu

ADRES DO KORESPONDENCJI: Prof.dr hab.med. Małgorzata Pawłowska, Katedra Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Wydział Lekarski CM UMK, ul. Floriana 12, 85-030 Bydgoszcz, mpawlowska@cm.umk.pl

STRESZCZENIE

Stłuszczeniowa choroba wątroby związana z dysfunkcją metaboliczną (MASLD) jest główną przewlekłą patologią wątroby u dzieci i młodzieży. Częstość występowania MASLD zwiększa się wraz z pandemią otyłości, MASLD dotyczy około 40% dzieci z otyłością. W artykule przedstawiono kryteria diagnostyczne MASLD u dzieci, badania potencjalnych markerów przesiewowych oraz propozycje postępowania leczniczego.

SŁOWA KLUCZOWE: MASLD, dzieci

ABSTRACT

Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) is the main chronic liver pathology in children and adolescents. The incidence of MASLD is increasing with the obesity pandemic, MASLD affects approximately 40% of obese children. The article presents diagnostic criteria for MASLD in children, studies of potential screening markers and suggestions for treatment procedures.

KEY WORDS: MASLD, children

Stłuszczeniowa choroba wątroby związana z dysfunkcją metaboliczną (MASLD), wcześniej znana jako niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (NAFLD, MAFLD), jest główną przewlekłą patologią wątroby u dzieci i młodzieży. Częstość występowania MASLD u dzieci zwiększa się wraz z pandemią otyłości. W ciągu ostatnich trzydziestu lat wskaźniki otyłości u dzieci znacznie wzrosły na całym świecie, przekraczając liczbę 340 milionów w krajach o najwyższych dochodach. Ten wzrost jest ściśle związany z zaburzeniami metabolicznymi, zwłaszcza insulinoopornością, cukrzycą typu 2 (T2DM) i systematycznie ewoluującym spektrum metabolicznej stłuszczeniowej choroby wątroby (MASLD) [1].

W badaniu przeprowadzonym przez Shi i wsp. wśród 1446 nastolatków w USA stłuszczenio-

wa choroba wątroby (SLD) występowała u 291 (20,1%). U pacjentów z SLD stwierdzono wyższą częstość występowania klinicznie istotnego włóknienia w wątrobie (CSF) ($p < 0,001$). Kryterium MASLD spełniało 260/291 (89%) nastolatków z SLD, ale nie wiązało się to z wyższą częstością występowania CSF [2].

Badania epidemiologiczne wykazały, że MASLD dotyczy prawie 40% dzieci z otyłością. Częstość występowania otyłości w Stanach Zjednoczonych wg statystyk Centers for Disease Control za lata 2017–2020 wynosiła 12,7% wśród dzieci w wieku 2–5 lat i 20,7% wśród dzieci w wieku 6–11 lat [3]. Włoskie badanie przeprowadzone wśród dzieci w wieku przedszkolnym cierpiących na otyłość wykazało, że u 39% z nich występowała co najmniej 1 współistniejąca choroba metabolicz-

na, w tym insulinooporność, stłuszczeniowa choroba wątroby związana z dysfunkcją metaboliczną (MASLD), nadciśnienie lub dyslipidemia [4].

KRYTERIA DIAGNOSTYCZNE

Dla pediatrycznego obszaru MASLD kryteria diagnostyczne są szczegółowo opisane w dokumencie konsensusu Delphi i bardzo zbliżone do kryteriów dla dorosłych [5]. Wymagają one rozpoznania stłuszczenia wątroby na podstawie badań obrazowych lub biopsji wątroby oraz obecności co najmniej jednego z pięciu czynników ryzyka kardiometabolicznego:

- Nadwaga/otyłość – BMI $\geq$ 85 percentyla dla danego wieku/płci (BMI Z-score $\geq$ +1 lub obwód talii $>$ 95 percentyla).
- Stan przedcukrzycowy/cukrzyca potwierdzony stężeniem glukozy na czczo $\geq$ 100 mg/dl lub losowym stężeniem glukozy w surowicy $\geq$ 200 mg/dl lub stężeniem glukozy $\geq$ 140 mg/dl po 2 godzinach po doustnym obciążeniu w teście tolerancji glukozy lub HbA1c $\geq$ 5,7% lub potwierdzona diagnoza cukrzycy typu 2 lub leczenie cukrzycy typu 2.
- Nadciśnienie tętnicze potwierdzone ciśnieniem krwi (BP) $\geq$ 130/80 mmHg dla wieku $\geq$ 13 lat; BP $\geq$ 95 percentyla lub $\geq$ 130/80 mmHg dla wieku $<$ 13 lat (w zależności od tego, która wartość jest niższa) lub stosowanie leczenia przeciwnadciśnieniowego.
- Hipertrójglicerydemia z poziomem trójglicerydów $\geq$ 100 mg/dl u dzieci w wieku $<$ 10 lat lub $\geq$ 150 mg/dl u dzieci w wieku $\geq$ 10 lat lub leczenie obniżające poziom lipidów.
- Niski poziom cholesterolu HDL, HDL $<$ 40 mg/dl lub leczenie obniżające poziom lipidów [1].

Identyfikacja dzieci wysokiego ryzyka MASLD pozostaje poważnym wyzwaniem, ponieważ większość z nich nie wykazuje wyraźnych objawów choroby. Istnieje potrzeba opracowania powszechnie akceptowanego, nieinwazyjnego wskaźnika prognostycznego, który ułatwiłby wczesną diagnostykę i leczenie choroby. W ostatnich latach opisano kilka markerów jako potencjalnych dla powszechnej diagnostyki MASLD u dzieci.

POTENCJALNE MARKERY PRZESIEWOWE MASLD

Liu i wsp. opracowali strategię badań przesiewowych w kierunku MASLD u dzieci, dostosowaną do częstości występowania otyłości. Do opracowania i walidacji nieinwazyjnego modelu predykcyjnego dla dziecięcego MASLD wykorzystali dane 1018 dzieci ze szkół dwóch miast w Chinach. Jako optymalny predyktor MASLD zidentyfikowali stosunek obwodu talii do wzrostu (WHtR) z proponowaną wartością odcięcia 0,48. Dodatkowo określono, że kombinacja WHtR i produktu akumulacji lipidów (LAP) z wartością odcięcia LAP $\geq$ 668,22 cm x mg/dl poprawia pozytywną wartość predykcyjną testu. WHtR wydaje się prostym, wydajnym i opłacalnym nieinwazyjnym wskaźnikiem do przewidywania dziecięcego MASLD na całym świecie. Przeprowadzenie dalszych badań w kierunku MASLD zaleca się dzieciom z WHtR $\geq$ 0,48 na obszarach, gdzie częstość występowania otyłości wynosi $\geq$ 12% oraz dzieciom z WHtR $\geq$ 0,48 z towarzyszącym LAP $\geq$ 668,22 cm x mg/dl na obszarach o nieznanym częstości występowania otyłości. Dalsze badania w kierunku MASLD są zbędne u dzieci z WHtR $<$ 0,48, u których nie wykryto nieprawidłowych wartości enzymów wątrobowych. Opłacalność i skuteczność WHtR jako narzędzia przesiewowego powinny zostać dodatkowo potwierdzone w różnych populacjach i grupach etnicznych. Niemniej jednak, biorąc pod uwagę rosnące globalne wyzwanie, jakie stwarza otyłość dziecięca i MASLD, wdrożenie tego narzędzia przesiewowego mogłoby znacznie poprawić wczesną identyfikację i leczenie dziecięcego MASLD przyczyniając się do zmniejszenia obciążenia MASLD w dzieciństwie i w późniejszym życiu [6].

Huneault i wsp. na podstawie retrospektywnej analizy danych 184 dzieci wykazali, że stężenia insuliny na czczo i aktywność ALAT były istotnie wyższe u dzieci z MASLD ($p < 0,05$). Według Autorów u pacjentów pediatrycznych pomiary stężenia insuliny na czczo lub w połączeniu z oceną aktywności ALAT mogą stanowić nieinwazyjną strategię wykrywania MASLD [7].

De Boom i wsp. oceniali częstość występowania i czynniki towarzyszące MASLD w grupie nastolatków z ciężką otyłością, przy użyciu wskaźnika wątrobowo-nerkowego (HRI), aktywności ALAT i wskaźnika stłuszczenia wątroby (FLI). Do analiz włączono 56 nastolatków; w tym 44

(79%) dziewczynki; średni wiek wynosił 15,75 ($\pm 1,01$) lat; średni wskaźnik masy ciała (BMI) 44,08 ($\pm 5,16$) kg/m². Wskaźnik wątrobowo-nerkowy był nieprawidłowy u 35 (62,5%) pacjentów. Grupa ta miała wyższy stosunek talia/biodra, podwyższone wartości aktywności biochemicznej wątroby i znacznie niższe poziomy leptyny w porównaniu z grupą z prawidłowym HRI. Aktywność ALAT była podwyższona u 32 (55,2%) pacjentów, a wskaźnik stłuszczenia wątroby nieprawidłowy u wszystkich (100%) uczestników badania. Analiza regresji liniowej wskazała na powiązania między HRI a typowymi pomiarami antropometrycznymi i metabolicznymi oraz odwrotną zależność między HRI a leptyną, niezależnie od BMI skorygowanego o płeć i wiek. Wykazano, że MASLD występuje bardzo często u młodzieży z ciężką otyłością, a częstość zależy od zastosowanego narzędzia (HRI – 62,5%, aktywność ALAT – 55,2%, FLI – 100%). Leptyna może być cennym biomarkerem wspierającym diagnozę MASLD [8].

Karboksyloesteraza 1 (CES1) jest kluczową hydrolazą serynową zlokalizowaną w komórkach mięsnych wątroby i adipocytach, działa na hydrolizę endogennych lipidów, w tym estrów cholesterolu, trójglicerydów i sprzyja magazynowaniu lipidów. Zwiększoną ekspresję genu dla CES1 obserwowano u dorosłych pacjentów z MASLD.

Wang i wsp. oceniali związek między stężeniem CES1 a zespołem metabolicznym (MetS) i MASLD u chińskich dzieci z otyłością. Do badania włączono 72 dzieci w wieku 6–13 lat w tym 25 (35%) z rozpoznaniem MetS i 36 (50%) z rozpoznaniem MASLD. Wyższe stężenie CES1 w surowicy stwierdzono wśród dzieci z MASLD ($p < 0,001$). Stężenia CES1 w surowicy były dodatnio skorelowane z aktywnością ALAT, AspAT, stężeniem trójglicerydów, cholesterolu, cholesterolu LDL, GDF15, leptyną i ujemnie skorelowane z cholesterolem HDL, adiponektyną i IGF1. Połączenie CES1, płci, wieku i wskaźnika BMI wykazało czułość i swoistość na poziomie 92,7% w przypadku MASLD, stąd CES1 może być uznana za biomarker zespołu metabolicznego i MASLD u dzieci z otyłością [9].

Nieinwazyjną i potencjalnie skuteczną alternatywę dla identyfikacji ryzyka MASLD u młodzieży z nadwagą lub otyłością oferuje analiza impedancji bioelektrycznej (BIA). Song i wsp.

oceniali przydatność BIA do badań przesiewowych w kierunku MASLD u 206 dzieci z nadwagą i otyłością. Analiza korelacji Pearsona wykazała, że wskaźnik talia-biodra (WHR), odsetek tkanki tłuszczowej (PBF) i parametry BIA w połączeniu z pomiarami antropometrycznymi były skorelowane z aktywnością ALAT. WHR, PBF-WHR i obszar tłuszczu trzewnego VFA-WHR były dodatnio skorelowane z MASLD w całej populacji po dostosowaniu do wieku, płci i cech dojrzewania. PBF-WHR i VFA-WHR były skorelowane z MASLD także u młodzieży z prawidłową aktywnością ALAT. Podkreślono użyteczność łączenia parametrów BIA i WHR w identyfikacji ryzyka MASLD u dzieci z nadwagą i otyłością, nawet u osób z prawidłową aktywnością ALAT, ułatwiając wczesne wykrywanie i interwencję u młodzieży zagrożonej MASLD [10].

Zdanowicz i wsp. oceniali stężenia kwasu moczowego (UA) w surowicy 194 dzieci i nastolatków z nadwagą/otyłością i podejrzeniem choroby wątroby oraz związek tego parametru z MASLD i zaburzeniami metabolicznymi. U dzieci z MASLD obserwowali istotnie statystycznie wyższe aktywności ALAT, AspAT, stężenia GGTP, cholesterolu całkowitego, trójglicerydów, UA oraz grubości błony wewnętrznej i środkowej tętnicy szyjnej (IMT). Wykazali, że stężenie UA może być potencjalnym dodatkowym i łatwo dostępnym markerem dysfunkcji metabolicznej u dzieci z MASLD [11].

Kopiczko i wsp. na podstawie badań stężenia kwasu dihomolinolenowego (DGLA), linolenowego (LA) i arachidonowego (AA) wraz z szacunkową aktywnością desaturazy u 25 otyłych dzieci z rozpoznaniem MASLD wykazali, że stężenie DGLA w surowicy można uznać za potencjalny nowy, nieinwazyjny biomarker wykrywający stłuszczenie wątroby u dzieci [12].

MOŻLIWOŚCI TERAPEUTYCZNE

Możliwości leczenia stłuszczeniowej choroby wątroby związanej z dysfunkcją metaboliczną (MASLD) u dzieci, są nadal ograniczone. Mimo niedawnego zatwierdzenia leków ukierunkowanych na utratę masy ciała u nastolatków, które mogłyby przynieść korzyści w leczeniu MASLD u dzieci, podstawą podejścia terapeutycznego

pozostają interwencje związane ze stylem życia, takie jak dieta i aktywność fizyczna.

W systematycznym przeglądzie i metaanalizie przeprowadzonych przez Jamil i wsp. wykazano, że dieta śródziemnomorska poprawia funkcję wątroby u dzieci z MASLD. Potrzebne są jednak dalsze randomizowane badania o dłuższym czasie trwania, aby opracować dowody o wysokiej pewności [13].

Utrata masy ciała po interwencji dietetycznej u dzieci z otyłością i MASLD daje korzystny efekt niezależnie od stosowanej diety. Połączenie diety i aktywności fizycznej wydaje się korzystne, gdyż kilka badań wykazało poprawę zastępczych markerów MASLD, takich jak aktywność ALAT w surowicy i frakcja tłuszczu wątrobowego oceniana w badaniach obrazowych [14].

Modyfikacje stylu życia poprzez aktywność fizyczną, walka z siedzącym trybem życia, w tym ograniczenie czasu spędzanego przed ekranem i dieta pozostają podstawą terapii MASLD u dzieci. Wszyscy pacjenci z MASLD powinni wykonywać ćwiczenia aerobowe przez co najmniej 60 minut dziennie, najlepiej trzy razy w tygodniu treningu oporowego oraz treningu aerobowego o umiarkowanej intensywności (np. spacer, jazda na rowerze), które są zalecane w celu poprawy parametrów metabolicznych i mobilności. Niezbędna jest także edukacja dzieci w szkole obejmująca wiedzę na temat zdrowego odżywiania i aktywności fizycznej [15].

PIŚMIENNICTWO

1. Faienza MF, Farella I, Khalil M, Portincasa P. Converging Pathways between Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) and Diabetes in Children. *Int J Mol Sci* 2024; 25, 9924. <https://doi.org/10.3390/ijms25189924>.
2. Shi GX, Qian YS, Jiang CM, et al. Prevalence of steatotic liver disease (MASLD, MetALD, ALD) and clinically significant fibrosis in US adolescents: Authors' name. *Sci Rep.* 2024 Oct 28;14(1):25724. doi: 10.1038/s41598-024-76922-9.
3. Stierman B, Afful J, Carroll M, et al. National health and nutrition examination survey 2017–march 2020. 2021. *Natl Health Stat Rep.* 2020. <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/106273>.
4. Cuda S, Censani M, O'Hara V, Paisley J, et al. Special considerations for the child with obesity: An Obesity Medicine Association (OMA) clinical practice statement (CPS) 2024. *Obes Pillars.* 2024 May 23;11:100113. doi: 10.1016/j.obpill.2024.100113.
5. Rinella ME, Lazarus JV, Ratzliff V, et al. Wielokulturowe oświadczenie konsensusu Delphi dotyczące nowej nomenklatury stłuszczeniowej choroby wątroby. *Hepatology.* 2023; 78: 1966–1986. doi: 10.1097/HEP.0000000000000520.
6. Liu Y, Wang Y, Xing Y, et al. Establish a noninvasive model to screen metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease in children aged 6–14 years in China and its applications in high-obesity-risk countries and regions RSS. *The Lancet Regional Health - Western Pacific* 2024; 49: 101150.
7. Huneault HE, Lo JS, Bai S, et al. Fasting intact insulin by mass spectrometry is associated with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease in youth. *Hepatol Commun* 2024 Nov 25; 8(12): e0582. doi: 10.1097/HC9.0000000000000582.
8. de Boom F, Talib A, Roebroek YGM, et al. Non-Invasive Assessment of Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease in Adolescents with Severe Obesity; Patient Characteristics and Association with Leptin-A Cross-Sectional Overview of Baseline Data from a RCT. *Children* 2024, 11, 965. doi.org/10.3390/children11080965.
9. Wang H, Wu S, Weng Y, et al. Increased serum carboxylesterase-1 levels are associated with metabolic dysfunction associated steatotic liver disease and metabolic syndrome in children with obesity. *Italian Journal of Pediatrics* (2024) 50:162. doi.org/10.1186/s13052-024-01733-7.
10. Song K, Seol EG, Yang H, Jeon S, et al. Bioelectrical impedance parameters add incremental value to waist-to-hip ratio for prediction of metabolic dysfunction associated steatotic liver disease in youth with overweight and obesity. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2024 May 31; 15: 1385002. doi: 10.3389/fendo.2024.1385002.
11. Zdanowicz K, Kopiczko N, Flisiak-Jackiewicz M, et al. Uric acid as a potential marker of cardiometabolic risk in children and adolescents with metabolic dysfunction associated steatotic liver disease. *Clin Exp Hepatol* 2024 Sep; 10(3): 188-193. doi: 10.5114/ceh.2024.143066.
12. Kopiczko N, Bobrus-Chociej A, Harasim-Symbor E, et al. Serum dihomog-linolenic acid concentration as a potential novel noninvasive biomarker for liver steatosis detection in children. *Clinical and Experimental Hepatology* 2024; 10(4): 278-284. doi:10.5114/ceh.2024.145365.
13. Jamil A, Chivese T, Elshaikh U, et al. Efficacy of the Mediterranean diet in treating metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* (2024) 24: 2701 <https://doi.org/10.1186/s12889-024-19378-w>.
14. Serbis A, Polyzos SA, Paschou SA, et al. Diet, exercise, and supplements: what is their role in the management of the metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease in children? *Endocrine.* 2024 Sep; 85(3): 988-1006. doi: 10.1007/s12020-024-03783-7.
15. Le Garf S, Negre V, Anty R, et al.: Metabolic fatty liver disease in children: A growing public health problem. *Biomedicine* 2021; 9: 1915. doi: 10.3390/biomedicine9121915.

Stłuszczeniowa choroba wątroby u chorych z przewlekłym zakażeniem HBV i HCV.

Steatotic liver disease in patients with chronic HBV and HCV infection

Jakub Janczura¹, Krystyna Dobrowolska¹,
Michał Brzdęk¹, Kinga Brzdęk¹,
Małgorzata Wajdowicz², Dorota Zarębska-Michaluk³

¹ Collegium Medicum, Uniwersytet Jana
Kochanowskiego, Kielce, Polska

² Kliniczny Oddział Chorób Zakaźnych z Pododdziałem
Hepatologicznym, Collegium Medicum Uniwersytet
Rzeszowski, Rzeszów, Polska

³ Klinika Chorób Zakaźnych i Alergologii, Uniwersytet
Jana Kochanowskiego, Kielce, Polska

ADRES DO KORESPONDENCJI: Jakub Janczura, Uniwersytet Jana Kochanowskiego, Aleja IX Wieków Kielc 19A, 25-317, Kielce, Polska, phone: +48 41 349 69 09, email: kuba.janczura@gmail.com

STRESZCZENIE

Stłuszczeniowa choroba wątroby to zaburzenie polegające na nadmiernym gromadzeniu tłuszczu w hepatocytach. W ostatnich latach nastąpiła zmiana w nomenklaturze i ramach diagnostycznych choroby i obecnie zgodnie z konsensusem Delphi z 2023 r. choroba określana jest akronimem SLD, pochodzącym od anglojęzycznej nazwy „steatotic liver disease”. Zmiana terminologii odzwierciedla bardziej kompleksowe zrozumienie metabolicznych podstaw choroby i jej silnego związku z zaburzeniami ogólnoustrojowymi, w tym otyłością, cukrzycą typu 2, dyslipidemią i nadciśnieniem tętniczym. W związku ze wzrostem częstości występowania tych chorób cywilizacyjnych globalne obciążenie SLD drastycznie wzrosło, czyniąc ją najczęstszą przyczyną przewlekłej choroby wątroby w ostatnich latach. Podczas gdy wiele przypadków SLD pozostaje klinicznie stabilnych bez znaczącej progresji, niektóre mogą przejść do ciężkich postaci choroby, takich jak zaawansowane włóknienie wątroby, marskość wątroby z ryzykiem jej niewydolności i rak wątrobowokomórkowy. Ryzyko to staje się jeszcze wyższe, gdy SLD współistnieje z uszkodzeniem wątroby o innej etiologii, w tym z zakażeniami wirusami HBV i HCV. W niniejszej pracy dokonano przeglądu danych dotyczących współwystępowania SLD i przewlekłych zapaleń wątroby typu B i C w kontekście częstości występowania, epidemiologii, wzajemnych relacji pomiędzy stłuszczeniem wątroby i zakażeniem tymi wirusami hepatotropowymi oraz wpływu SLD na efekty terapii przeciwwirusowej.

SŁOWA KLUCZOWE: stłuszczeniowa choroba wątroby, HBV, HCV

ABSTRACT

Steatotic liver disease is a disorder involving excessive fat accumulation in hepatocytes. In recent years, there has been a change in the nomenclature and diagnostic framework for the disease, and now, according to the 2023 Delphi Consensus, the disease is termed by the acronym SLD, derived from the English-language name of the disorder. The change in terminology reflects a more comprehensive understanding of the metabolic basis of the disease and its strong association with systemic disorders, including obesity, type 2 diabetes, dyslipidemia and hypertension. As the prevalence of these civilization diseases has increased, the global burden of SLD has risen dramatically, making it the most common cause of chronic liver disease in recent years. While many cases of SLD remain clinically stable without significant progression, some can progress to severe forms of the disease, such as advanced liver fibrosis, cirrhosis with risk of liver failure and hepatocellular carcinoma. This risk becomes even higher when SLD coexists with liver damage of other etiologies, including HBV and HCV infections. This paper reviews data on the comorbidity of SLD and chronic hepatitis B and C in terms of prevalence, epidemiology, the interplay between hepatic steatosis and infection with these hepatotropic viruses, and the impact of SLD on the outcomes of antiviral therapy.

KEY WORDS: steatotic liver diseases, HBV, HCV

WSTĘP

Choroba stłuszczeniowa wątroby (ang. *Steatotic liver disease*, SLD) obejmuje spektrum zaburzeń w obrębie tego narządu, charakteryzujących się nadmiernym gromadzeniem tłuszczu w hepatocytach, wynikających z różnych przyczyn, takich jak zaburzenia metaboliczne, choroby monogenowe, uszkodzenie wątroby wywołane lekami oraz nadużywanie alkoholu [1]. W ostatnich latach nastąpiła zmiana w nomenklaturze i ramach diagnostycznych choroby, a akronim SLD zastąpił wcześniej używany termin „niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby” (ang. *Nonalcoholic fatty liver disease*, NAFLD) zgodnie z konsensusem Delphi z 2023 r. [2]. Zmiana ta, zatwierdzona przez ekspertów w dziedzinie hepatologii, odzwierciedla bardziej kompleksowe zrozumienie metabolicznych podstaw SLD i jej silnego związku z zaburzeniami ogólnoustrojowymi, w tym otyłością, cukrzycą typu 2 (ang. *Type 2 diabetes mellitus*, T2DM), dyslipidemią i nadciśnieniem tętniczym. Globalne obciążenie SLD drastycznie wzrosło, napędzane głównie przez pandemię otyłości, czyniąc ją najczęstszą przyczyną przewlekłej choroby wątroby w ostatnich latach [1]. Obecnie SLD dotyka około 30% światowej populacji, częściej mężczyzn [1]. Podczas gdy wiele przypadków SLD pozostaje klinicznie stabilnych bez znaczącej progresji, niektóre mogą przejść do ciężkich postaci choroby, takich jak zaawansowane włóknienie wątroby, marskość wątroby z ryzykiem jej niewydolności i rak wątrobowokomórkowy (ang. *Hepatocellular carcinoma*, HCC). Ryzyko to staje się jeszcze wyższe, gdy SLD współistnieje z uszkodzeniem wątroby o innej etiologii, w tym z zakażeniami wirusami zapalenia wątroby typu B (ang. *Hepatitis B virus*, HBV) i C (ang. *Hepatitis C virus*, C) [3]. Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby wywołane przez wirusy HBV i HCV nadal jest istotnym czynnikiem przyczyniającym się do chorób wątroby i śmiertelności związanej z wątrobą. Pojawiające się dowody wskazują, że współistnienie stłuszczenia wątroby z przewlekłym zakażeniem HBV i/lub HCV może nasilać uszkodzenie wątroby, przyspieszać progresję włóknienia i zwiększać ryzyko marskości wątroby i HCC [3].

SLD I PRZEWLEKŁE ZAPALENIE WĄTROBY TYPU C

Epidemiologia

Zakażenie wirusem HCV pozostaje istotnym problemem zdrowia publicznego na świecie. Według Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO) około 50 milionów osób żyje obecnie z przewlekłym zakażeniem HCV, co czyni je jedną z głównych przyczyn przewlekłej choroby wątroby, marskości oraz raka wątrobowokomórkowego [4].

Stłuszczenie wątroby, definiowane jako nadmierna akumulacja lipidów w hepatocytach, jest częstą cechą histopatologiczną u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (PZWC). Badania wskazują, że częstość występowania stłuszczenia wątroby u pacjentów z PZWC wynosi od 45% do 79%, co jest znacząco wyższym odsetkiem niż w populacji ogólnej [5].

W epidemiologii stłuszczenia wątroby u pacjentów z PZWC zaobserwowano również istotne różnice geograficzne. W krajach takich jak Francja, Niemcy, Włochy czy Stany Zjednoczone, ze względu na zwiększoną częstość występowania T2DM i otyłości, dominuje stłuszczenie związane z zespołem metabolicznym [5]. Na terenie Azji Południowej i Australii, gdzie odnotowuje się wyższy odsetek pacjentów zakażonych genotypem 3 HCV, dominuje stłuszczenie związane z wirusem obecne u ponad 50% zakażonych [3]. Na zmienność częstości występowania i nasilenia stłuszczenia mogą również wpływać czynniki etniczne i genetyczne [3].

Chociaż najczęstszą postacią obserwowaną u pacjentów z PZWC jest stłuszczenie o nasileniu łagodnym [3], nie należy bagatelizować jego klinicznych konsekwencji. U osób zakażonych HCV stłuszczenie często wiąże się z bardziej zaawansowanymi zmianami histologicznymi oraz szybszą progresją włóknienia [6]. Coraz większym problemem jest również stłuszczeniowe zapalenie wątroby, w którym oprócz akumulacji tłuszczu w komórkach wątroby rozwija się stan zapalny z uszkodzeniem hepatocytów i ich zwyrodnieniem balonowatym. Szacuje się, że stłuszczeniowe zapalenie wątroby występuje u około 10% pacjentów z PZWC [6].

CZNNIKI RYZYKA ZWIĄZANE Z ROZWOJEM STŁUSZCZENIA WĄTROBY I PROGRESJĄ CHOROBY WĄTROBY U PACJENTÓW Z PZWC

Rozwój stłuszczenia wątroby u osób z PZWC jest determinowany przez liczne czynniki ryzyka, które można ogólnie podzielić na wirusowe i metaboliczne. Stłuszczenie związane z czynnikami wirusowymi jest głównie wynikiem bezpośrednio wpływu wirusa HCV, zwłaszcza genotypu 3, na metabolizm lipidów. Stłuszczenie związane z zaburzeniami metabolicznymi gospodarza wynika z wpływem takich czynników, jak insulinooporność, otyłość i cukrzyca [7]. Jednak te dwie formy stłuszczenia nie są całkowicie odrębne i często współistnieją, prowadząc do złożonych interakcji, które utrudniają określenie ich indywidualnego wpływu na progresję choroby wątroby.

Stłuszczenie związane z czynnikami metabolicznymi

Czynniki metaboliczne odgrywają kluczową rolę w patogenezie stłuszczenia wątroby w PZWC, a jednym z nich jest insulinooporność. Uważana jest za bezpośredni skutek zakażenia HCV i stanowi mechanizm prowadzący do nagromadzenia lipidów w wątrobie [8]. Insulinooporność powoduje zwiększoną produkcję glukozy w wątrobie, zmniejszone utlenianie lipidów oraz nasiloną akumulację tłuszczu w hepatocytach [7]. Badanie przeprowadzone na 500 pacjentach z PZWC wykazało, że insulinooporność (OR: 1,80, 1,15–2,81, $p = 0,009$) była czynnikiem niezależnie zwiększającym ryzyko rozwoju zaawansowanego włóknienia wątroby [6].

Jednym z najistotniejszych metabolicznych czynników ryzyka stłuszczenia w PZWC jest T2DM. Metaanaliza 34 badań epidemiologicznych wykazała, że zakażenie HCV zwiększa ryzyko wystąpienia T2DM o około 68% w porównaniu do osób niezakażonych [9]. Prawdopodobnie ma to związek ze zmianami w szlakach sygnalizacji insulinowej, rozwojem insulinooporności oraz przewlekłym stanem zapalnym wywołanych przez wirusa. Insulinooporność, hiperlikemia i przewlekłe zapalenie sprzyjają akumulacji tłuszczu w wątrobie oraz progresji choroby tego narządu [7].

Nadwaga i otyłość, szczególnie typu brzuszego, występują znacznie częściej u osób ze stłuszczeniem wątroby [9]. Wzrost tkanki tłuszczowej trzewnej wiąże się z podwyższonymi poziomami cytokin prozapalnych, takich jak interleukina-6 i czynnik martwicy nowotworów alfa [9]. Cytokiny te zaburzają sygnalizację insulinową i hamują wydzielanie adiponektyny, co prowadzi do insulinooporności. Takie zmiany metaboliczne przyczyniają się do rozwoju i progresji stłuszczenia wątroby, co dodatkowo przyspiesza postęp choroby wątroby u pacjentów z PZWC. W badaniu przeprowadzonym na 324 pacjentach z PZWC w Stanach Zjednoczonych wykazano, że zarówno otyłość, jak i nadwaga były niezależnie związane ze stłuszczeniem wątroby [10]. Co więcej, analiza wieloczynnikowa potwierdziła, że stłuszczenie wątroby, szczególnie w zaawansowanych stadiach, jest niezależnym czynnikiem ryzyka progresji włóknienia u chorych z WZWC.

Spożywanie alkoholu, nawet w ilościach nie wypełniających definicji nadużywania w zależności od płci, jest znanym czynnikiem pogarszającym przebieg PZWC. Zwiększa ryzyko poważnych powikłań jak marskość wątroby, a pacjenci uzależnieni od alkoholu, w szczególności kobiety, mają wyższe ryzyko zgonu w porównaniu do grupy bez PZWC [11]. Według danych z meta-analizy badającej wpływ alkoholu na progresję choroby wątroby w PZWC, każdy drink zawierający 12 gramów czystego alkoholu zwiększa ryzyko rozwoju marskości o 11% [11]. Nadużywanie alkoholu prowadzi również do rozwoju stłuszczenia wątroby. W badaniu, które analizowało dane z *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), wpływ spożycia alkoholu uznany został za mniej istotny niż wpływ czynników metabolicznych. Wzrost wskaźnika CAP (ang. *Controlled attenuation parameter*), używanego do pomiaru stopnia stłuszczenia wątroby z użyciem FibroScan, był istotny statystycznie tylko u pacjentów, którzy spożywali alkohol 5–7 razy w tygodniu. Częstotliwość spożywania miała również większe znaczenie dla rozwoju i progresji stłuszczenia niż ilość wypijanego dziennie alkoholu [11]. Analiza obejmująca kohortę z Hiszpani i USA, u której występowało stłuszczenie wątroby związane z czynnikami metabolicznymi, wykazała, że spożycie alkoholu było czynnikiem, który w sposób niezależny zwiększał ryzyko włóknienia i stłuszczeniowego za-

palenia wątroby. Ponadto, już umiarkowane spożycie alkoholu działało addytywnie z czynnikami metabolicznymi zwiększając ryzyko progresji włóknienia. Według autorów nie istnieje bezpieczna dzienna dawka alkoholu [12].

Chociaż czynniki metaboliczne odgrywają istotną rolę w rozwoju stłuszczenia wątroby w WZWC, czynniki wirusowe, a w szczególności genotyp HCV, również mają kluczowe znaczenie. Pacjenci zakażeni GT3 HCV mają około pięciokrotnie większe ryzyko rozwoju umiarkowanego do ciężkiego stłuszczenia wątroby w porównaniu do osób zakażonych innymi genotypami [13]. Obecność i nasilenie stłuszczenia u pacjentów z GT3 są ściśle powiązane z wiremią [13].

Patogeneza stłuszczenia wątroby związanego z HCV obejmuje wiele mechanizmów wpływających na metabolizm lipidów. Należą do nich: upośledzone wydzielanie lipoprotein o bardzo małej gęstości (ang. *Very low density lipoprotein*, VLDL), zwiększone poziomy syntazy kwasów tłuszczowych, nadregulacja sterolowego białka wiążącego elementy regulacyjne 1 (ang. *sterol regulatory element-binding protein-1*, SREBP-1), zmniejszona aktywność mikrosomalnego białka transportującego trójglicerydy (ang. *Microsomal triglyceride transfer protein*, MTP), obniżona ekspresja receptora aktywowanego przez proliferatory peroksysomów alfa (ang. *Peroxisome proliferator-activated receptor alpha*, PPAR- α) oraz osłabiona funkcja fosfatazy i homologu tensyny (ang. *Phosphatase and tensin homolog*, PTEN) [14]. Choć GT3 jest najczęściej związany z tymi zaburzeniami, inne genotypy HCV również mogą przyczyniać się do gromadzenia lipidów w wątrobie. Dokładne mechanizmy, leżące u podstaw HCV-zależnego stłuszczenia w zakażeniach innymi genotypami, nie są dokładnie znane. Jednak wykazano, że genotyp 1 jest powiązany ze zwiększoną ekspresją supresora sygnalizacji cytokinowej 3 (ang. *Suppressor of cytokine signaling-3*, SOCS-3) i czynnika martwicy nowotworów alfa, podwyższonym stężeniem reaktywnych form tlenu, obniżonym stężeniem adiponektyny, wzrostem wolnych kwasów tłuszczowych oraz zaburzonym utlenianiem kwasów tłuszczowych wskutek zmniejszonej aktywności oksydazy [14].

Stłuszczenie wątroby jest również powiązane z progresją włóknienia wątroby. Retrospektywne badanie 603 afroamerykańskich pacjentów z PWZC w Howard University Hospital wykazało, że stłuszczenie było niezależnym czyn-

nikiem ryzyka progresji włóknienia (OR 1,6, $p = 0,002$), a pacjenci z zaawansowanym włóknieniem częściej mieli ciężkie stłuszczenie wątrobie w porównaniu do osób z łagodnym włóknieniem [15]. Podobne obserwacje odnotowano w badaniu przeprowadzonym na grupie 180 pacjentów z PZWC [16]. Niektóre badania sugerują, że GT3 może być związany z przyspieszoną progresją włóknienia [13].

Co więcej, rosnąca liczba dowodów wskazuje na związek między stłuszczeniem wątroby, a zwiększonym ryzykiem rozwoju HCC u osób z przewlekłym zakażeniem HCV [4]. Podkreśla to znaczenie monitorowania i leczenia stłuszczenia wątroby jako istotnego elementu strategii zapobiegania progresji choroby wątroby u pacjentów zakażonych HCV.

Wpływ stłuszczenia wątroby na efekt leczenia przeciwwirusowego w PZWC

W erze terapii przeciwwirusowych opartych na interferonie, obecność stłuszczenia wątroby była uważana za istotny czynnik ryzyka niepowodzenia terapii u pacjentów z przewlekłym zakażeniem HCV [17]. W porównaniu z innymi dobrze znanymi czynnikami predykcyjnymi niepowodzenia leczenia, takimi jak genotyp wirusa, dokładny wpływ stłuszczenia na odpowiedź na terapię pozostawał niejasny. Badania wykazały, że insulinooporność może odgrywać rolę nie tylko w rozwoju stłuszczenia, ale także w niepowodzeniu leczenia [7].

Analiza oceniająca wpływ insulinooporności i czynników wirusowych na uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej (ang. *Sustained virologic response*, SVR) u pacjentów z PZWC, którzy leczeni byli pegylowanym interferonem (ang. *Pegylated interferon*, pegIFN) i rybawiryną, wykazała, że wskaźnik insulinooporności był niezależnym predyktorem SVR [18]. Odsetek pacjentów zakażonych GT1 z insulinoopornością, którzy osiągnęli SVR, był niższy w porównaniu do analogicznej grupy, u której insulinooporność nie występowała. Ponadto, stłuszczenie zostało powiązane z wyższym odsetkiem nawrotów u pacjentów zakażonych GT3 HCV [19]. W analizie, która objęła ponad czterystu pacjentów leczonych pegIFN i rybawiryną przez sześć miesięcy, badano wpływ zespołu metabolicznego na wyniki terapii. Zaob-

serwowano, że w grupie, która spełniała kryteria rozpoznania zespołu metabolicznego, odsetek pacjentów osiągających SVR był niższy w porównaniu do grupy bez zespołu metabolicznego (72,2% vs. 43,7%, $P < 0,05$) [20].

Wprowadzenie terapii opartych na bezpośrednio działających lekach przeciwwirusowych (ang. *Direct-acting antivirals*, DAA) diametralnie zmieniło krajobraz leczenia HCV [13]. DAA zapewniają znacznie wyższe wskaźniki SVR w różnych populacjach pacjentów, sprawiając, że wiele czynników, które wcześniej wpływały na niepowodzenie leczenia, w tym stłuszczenie i insulinooporność, stały się w dużej mierze nieistotne.

Analiza polskich pacjentów z bazy EpiTer-2 wykazała, że choć chorzy z zakażeniem HCV i stłuszczeniem wątroby różnili się od pacjentów bez stłuszczenia pod względem BMI, rozkładu genotypów i chorób współistniejących, skuteczność terapii DAA była równie wysoka w obu grupach [21]. Ponadto, duże badanie kohortowe, do którego włączono ponad osiem tysięcy niemieckich pacjentów, potwierdziło że nie ma istotnych różnic w skuteczności leczenia w zależności od obecności lub braku stłuszczenia wątroby. W obu grupach SVR utrzymywał się na poziomie powyżej 96%, co pokazuje, że w erze terapii DAA stłuszczenie nie jest już istotnym czynnikiem predykcyjnym niepowodzenia leczenia [22].

WPŁYW SVR NA STŁUSZCZENIE WĄTROBY

Terapia DAA oraz osiągnięcie SVR przez pacjentów z PZWC związane jest z regresją włóknienia wątroby [23]. Jednak wpływ eliminacji HCV na zaburzenia metaboliczne oraz stłuszczenie wątroby pozostaje niejasny [23]. W badaniu, w którym uczestniczyło czterdziestu jeden pacjentów po leczeniu DAA ze znacznym stłuszczeniem wątroby, zaobserwowano istotny spadek CAP, któremu towarzyszył wzrost stężenia LDL (ang. *Low-density lipoprotein*) [24]. Nasilenie dyslipidemii może mieć związek z eliminacją cząsteczek HCV, które w trakcie trwającego zakażenia wiążą się z lipoproteinami [23]. Z kolei w prospektywnym badaniu obserwacyjnym przeprowadzonym na egipskich pacjentach zaobserwowano nasilenie stłuszczenia rok po zakończeniu leczenia DAA, a obecność stłuszczenia i wysokie BMI uznane zostały za ne-

gatywne predyktory regresji włóknienia po terapii [25]. Meta-analiza 97 prac oryginalnych, które badały zmiany czynników metabolicznych, w tym zmiany nasilenia i obecności stłuszczenia wątroby po leczeniu DAA, wykazała dużą niejednorodność wyników. Problemem pozostaje również niejednorodność i stosunkowo krótki *follow-up* w pracach, które poddano analizie [23]. Istniejące przed leczeniem zaburzenia metaboliczne, po osiągnięciu SVR i eliminacji czynnika wirusowego, mogą powodować nasilenie stłuszczenia wątroby i postępujące włóknienie, a tym samym zwiększać ryzyko rozwoju marskości i raka wątrobowokomórkowego pomimo eradykacji wirusa [23]. Z drugiej strony, u pacjentów bez współistniejących chorób metabolicznych, ale ze stłuszczeniem wątroby przed terapią, zaobserwowano jego redukcję po osiągnięciu SVR. Konieczne jest interdyscyplinarne podejście do pacjentów, którzy przed wdrożeniem leczenia DAA wykazują obecność metabolicznych czynników ryzyka stłuszczenia wątroby oraz próba ich eliminacji. Rozbieżności w dotychczas opublikowanych analizach podkreślają potrzebę dalszych badań w tym zakresie.

SLD I PRZEWLEKŁE ZAPALENIE WĄTROBY TYPU B

Epidemiologia

Według raportu WHO w 2022 r. około 257 milionów ludzi na całym świecie jest przewlekłe zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu B, a każdego roku notuje się 1,2 miliona nowych zakażeń. Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B (PZWB) odpowiedzialne jest rocznie za około 1,1 milion zgonów, głównie z powodu marskości wątroby i HCC [26]. Stłuszczenie wątroby jest częstą cechą histopatologiczną obserwowaną u pacjentów z PZWB, z częstością występowania od 14% do 70% [27]. Nie ma jednak bezpośrednich dowodów sugerujących, że przewlekłe zakażenie HBV samo w sobie zwiększa ryzyko stłuszczenia wątroby. Wyniki dostępnych badań wskazują, że częstość występowania stłuszczenia wątroby u pacjentów z PZWB jest porównywalna do tej w populacji ogólnej. Niedawno opublikowana metaanaliza obejmująca prawie 29 tysięcy pacjentów z PZWB wykazała, że częstość występowania stłuszczenia wątroby wynosi 32,8% (95% CI,

28,9 – 37,0), co ściśle odzwierciedla częstość w populacji ogólnej [28]. Inna metaanaliza, która objęła 4100 pacjentów zakażonych HBV, wykazała ogólną częstość występowania SLD wynoszącą 29,6% [29], co jest zgodne z wzorcami obserwowanymi w populacji ogólnej. Wyniki te sugerują, że stłuszczenie wątroby u pacjentów z PZWB jest głównie spowodowane czynnikami metabolicznymi, a nie samym zakażeniem HBV. Warto zauważyć, że w kilku badaniach odnotowano odwrotną zależność między poziomem HBV DNA a stłuszczeniem wątroby, co wskazuje na ochronny wpływ zakażenia HBV na stłuszczenie wątroby [30]. U pacjentów z PZWB i towarzyszącym SLD zaobserwowano stopniowy spadek mediany poziomów HBV DNA wraz ze wzrostem nasilenia stłuszczenia. Co ciekawe, wyższe stopnie stłuszczenia były niezależnie związane z niższymi poziomami HBV DNA w surowicy, co sugeruje, że stłuszczenie może wywierać supresyjny wpływ na replikację HBV [30].

CZYNNIKI RYZYKA STŁUSZCZENIA WĄTROBY U CHORYCH Z PZWB

Rozwój stłuszczenia wątroby u pacjentów z PZWB, podobnie jak w populacji ogólnej, wydaje się być bezpośrednio związany z obecnością metabolicznych czynników ryzyka, takich jak otyłość centralna, niekorzystny profil lipidowy oraz cukrzyca. Stłuszczenie może rozwinąć się w każdej grupie wiekowej, jednak z uwagi na wzrost częstości występowania metabolicznych czynników ryzyka wraz z wiekiem, pacjenci z PZWB i SLD są na ogół starsi niż chorzy w grupach kontrolnych [31]. Ze względu na ochronną rolę estrogenów u kobiet, które opóźniają rozwój SLD, płeć również odgrywa ważną rolę [31]. W metaanalizie, której celem była analiza czynników wpływających na rozwój stłuszczenia u pacjentów z PZWB, zarówno płeć męska, jak i starszy wiek uznane zostały za pozytywne predyktory obecności SLD. Podobne wyniki uzyskano dla metabolicznych czynników ryzyka [28]. W badaniu typu *case-control*, w którym grupy dopasowane były pod względem wieku, płci, statusu leczenia oraz czasu jego trwania, spośród pacjentów z PZWB i SLD, którzy nie byli wcześniej leczeni, 80% miało co najmniej jeden metaboliczny czynnik ryzyka rozwoju stłusz-

czenia. Ponadto, niezależnie od statusu leczenia, zarówno BMI, jak i otyłość w niezależny sposób zwiększały ryzyko rozwoju SLD. W grupie osób nieleczonych za predyktor uznana została również obecność zespołu metabolicznego [32]. Wpływ metabolicznych czynników ryzyka na rozwój SLD u pacjentów PZWB, niezależny od komponenty wirusologicznej, został potwierdzony w pracy, do której włączono ponad 30 tysięcy pacjentów, a ponad 9% zakażonych było HBV. Niezależnie od statusu wirusologicznego, pacjenci z SLD w przeważającej większości byli płci męskiej, starsi, cechowała ich otyłość centralna, wyższe ciśnienie tętnicze krwi oraz zaburzona gospodarka lipidowa. W wieloczynnikowej analizie metaboliczne czynniki ryzyka w sposób niezależny zwiększające ryzyko rozwoju SLD były podobne zarówno u pacjentów z PZWB, jak i w grupie niezakażonej [31].

INTERAKCJA MIĘDZY STŁUSZCZENIEM WĄTROBY A PZWB

Interakcja między przewlekłym zakażeniem HBV i SLD jest złożona i jest przedmiotem trwających badań, przy czym wiele z nich donosi, że stłuszczenie wątroby może hamować replikację HBV. SLD wiąże się ze zwiększoną aktywnością immunologiczną, w tym wyższą ekspresją genów związanych z komórkami Th17 i zwiększonym poziomem interleukiny 21, co prowadzi do produkcji cytokin zapalnych, zmniejszonej replikacji HBV i klirensu HBV DNA i antygeny e wirusa HBV (HBeAg) [33]. Ponadto stres metaboliczny wywołany przez SLD może prowadzić do zahamowania replikacji HBV i apoptozy komórek zakażonych HBV, pomagając w usuwaniu wirusa i ograniczając postęp choroby związanej z HBV [33]. Jednakże, pomimo niższej replikacji HBV, pacjenci z PZWB i SLD często doświadczają szybszej progresji choroby wątroby w porównaniu z pacjentami z PZWB lub SLD [27]. Synergistyczny efekt przewlekłego zakażenia HBV i SLD w napędzaniu progresji choroby wątroby jest często wyjaśniany przez „teorię dwóch uderzeń”. W tym modelu infekcja wirusowa stanowi pierwsze uderzenie, powodując początkowe uszkodzenie wątroby, podczas gdy stłuszczeniowe zapalenie wątroby służy jako drugie uderzenie, zaostrzając stan zapalny i zwłók-

nienie oraz przyspieszając postęp choroby. Białko HBV HBx stymuluje geny związane z akumulacją lipidów, takie jak PPAR, SREBP i FABP1, promując stłuszczenie i proliferację hepatocytów, jednocześnie tłumiąc apoptozę, przyczyniając się do rozwoju HCC [33]. Ponadto stres oksydacyjny związany z SLD może tworzyć środowisko pro-włóknieniowe i pro-rakotwórcze, dodatkowo promując karcynogenezę [34]. Badania z codziennej praktyki klinicznej obejmujące duże liczebnie populacje chorych potwierdziły wyższe wskaźniki występowania nowotworów wątroby i śmiertelności u pacjentów z PZWB współistniejącym z SLD. W badaniu przeprowadzonym w Hongkongu stwierdzono 7,3-krotny wzrost ryzyka raka wątroby u pacjentów z PZWB i SLD [35]. Podobnie Lee i wsp. stwierdzili, że współistniejące stłuszczenie wątroby u pacjentów z PZWB wiązało się z wyższym ryzykiem wystąpienia HCC [35].

POSTĘPOWANIE Z PACJENTAMI Z PZWB-SLD

Leczenie SLD u pacjentów z PZWB wymaga kompleksowego i wieloaspektowego podejścia. Nieinwazyjne pomiary, takie jak badanie elastograficzne z oceną CAP za pomocą FibroScan, mogą skutecznie oceniać zarówno włóknienie wątroby, jak i stłuszczenie wątroby [36] i w obecnych czasach wyparły badanie histopatologiczne, będące w przeszłości złotym standardem w diagnozowaniu etiologii choroby wątroby i jej nasilenia [36]. Leczenie przeciwwirusowe pozostaje kluczowe w leczeniu PZWB, a analogi nukleoz(t)ydowe (ang. *nucleos(t)id analogues*, NA), takie jak tenofovir i entekawir, skutecznie hamują replikację HBV [37, 38]. Decyzja o wdrożeniu terapii przeciwwirusowej u chorych z przewlekłym zakażeniem HBV podejmowana jest w oparciu o obowiązujące kryteria zawarte w rekomendacjach międzynarodowych i krajowych towarzystw naukowych uwzględniające trzy parametry: aktywność aminotransferazy alaninowej, wiramię HBV oraz stopień zmian zapalno-martwiczych w wątrobie [37, 38].

Do tej pory nie zarejestrowano leków do terapii SLD, ale toczone badania kliniczne, z których wiele jest już w fazie 3, dają nadzieję na dostępność takich form leczenia w niedalekiej przyszłości [39].

Zatem na chwilę obecną standardem postępowania u chorego z SLD, w tym również pacjenta z towarzyszącym PZWB pozostaje modyfikacja stylu życia. Chorem z nadwagą lub otyłością zaleca się utratę masy ciała, w szczególności zmniejszenie o 3%–5% całkowitej masy ciała w celu poprawy stłuszczenia i 7%–10% w celu leczenia stłuszczeniowego zapalenia wątroby i włóknienia [39]. Pacjentom z cukrzycą i nadciśnieniem tętniczym rekomenduje się skuteczne leczenie tych schorzeń pod nadzorem lekarzy specjalistów.

Wyniki analiz dotyczących efektów leczenia przeciwwirusowego pacjentów z PZWB i SLD są rozbieżne; niektóre badania wykazują niższe wskaźniki odpowiedzi wirusologicznej, a inne nie wykazują różnic w porównaniu z pacjentami bez SLD. Niedawna metaanaliza obejmująca 48 472 pacjentów wykazała, że współistnienie stłuszczenia wątroby było negatywnie związane z odpowiedzią na leczenie przeciwwirusowe u pacjentów z PZWB [40]. Podobnie, Jin i wsp. zidentyfikowali stłuszczenie wątroby jako niezależny czynnik przyczyniający się do niepowodzenia leczenia entekawirem [41]. Jednak w innych badaniach nie odnotowano znaczących różnic w wynikach leczenia pacjentów z PZWB z SLD i bez SLD leczonych NAs [42]. Łącznie wyniki te podkreślają znaczenie regularnego monitorowania progresji choroby u pacjentów z PZWB i SLD.

PODSUMOWANIE

Współwystępowanie stłuszczeniowej choroby wątroby z przewlekłym zakażeniem wirusami hepatotropowymi jest porównywalne do prevalencji SLD w populacji ogólnej w przypadku HBV i wyższe w przypadku HCV. Poza udziałem klasycznych metabolicznych czynników ryzyka związanych z pacjentem, takich jak otyłość, cukrzyca i nadciśnienie tętnicze, na progresję choroby mają wpływ czynniki związane z wirusem, takie jak genotyp HCV. Współistnienie stłuszczeniowej choroby wątroby z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby może nasilać uszkodzenie wątroby, przyspieszać progresję włóknienia, zwiększać ryzyko rozwoju marskości wątroby, podczas gdy dane odnośnie wpływu na efekty terapii przeciwwirusowej są niejednoznaczne.

PIŚMIENNICTWO

1. Teng ML, Ng CH, Huang DQ, et al. Global incidence and prevalence of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol*. 2023; 29: S32-S42.
2. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*. 2023; 78: 1966-1986.
3. Lee M-H, Chen Y-T, Huang Y-H, et al. Chronic viral hepatitis B and C outweigh MASLD in the associated risk of cirrhosis and HCC. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024; 22: 1275-1285.e2.
4. Hepatitis C. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>.
5. Estes C, Anstee QM, Arias-Loste MT, et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016-2030. *J Hepatol*. 2018; 69: 896-904.
6. Wang T-J, Chen M-Y, Lin Y-C, et al. High prevalence of fatty liver and its association with metabolic syndrome among rural adults with chronic hepatitis C: Implications for primary healthcare. *BMC Public Health*. 2024; 24: 532.
7. Negro F. Facts and fictions of HCV and comorbidities: steatosis, diabetes mellitus, and cardiovascular diseases. *J Hepatol*. 2014; 61: S69-78.
8. Kukla M, Piotrowski D, Waluga M, Hartleb M. Insulin resistance and its consequences in chronic hepatitis C. *Clin Exp Hepatol*. 2015; 1: 17-29.
9. White DL, Ratziu V, El-Serag HB. Hepatitis C infection and risk of diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2008; 49: 831-844.
10. Hu K-Q, Kyulo NL, Esrailian E, et al. Overweight and obesity, hepatic steatosis, and progression of chronic hepatitis C: a retrospective study on a large cohort of patients in the United States. *J Hepatol*. 2004; 40: 147-154.
11. Llamas-Falcón L, Shield KD, Gelovany M, et al. Impact of alcohol on the progression of HCV-related liver disease: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2021; 75: 536-546.
12. Marti-Aguado D, Calleja JL, Vilar-Gomez E, et al. Low-to-moderate alcohol consumption is associated with increased fibrosis in individuals with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *J Hepatol*. 2024; 81: 930-940.
13. Zarebska-Michaluk D. Genotype 3-hepatitis C virus' last line of defense. *World J Gastroenterol*. 2021; 27: 1006-1021.
14. Adinolfi LE, Rinaldi L, Guerrera B, et al. NAFLD and NASH in HCV infection: Prevalence and significance in hepatic and extrahepatic manifestations. *Int J Mol Sci*. 2016; 17: 803.
15. Afsari A, Lee E, Shokrani B, et al. Clinical and pathological risk factors associated with liver fibrosis and steatosis in African-Americans with chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci*. 2017; 62: 2159-2165.
16. Adinolfi LE, Gambardella M, Andreana A, et al. Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity. *Hepatology*. 2001; 33: 1358-1364.
17. Poynard T, Ratziu V, McHutchison J, et al. Effect of treatment with peginterferon or interferon alfa-2b and ribavirin on steatosis in patients infected with hepatitis C. *Hepatology*. 2003; 38: 75-85.
18. Romero-Gómez M, Del Mar Viloria M, Andrade RJ, et al. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology*. 2005; 128: 636-641.
19. Restivo L, Zampino R, Guerrera B, et al. Steatosis is the predictor of relapse in HCV genotype 3- but not 2-infected patients treated with 12 weeks of pegylated interferon-alpha-2a plus ribavirin and RVR. *J Viral Hepat*. 2012; 19: 346-352.
20. Aziz H, Gill U, Raza A, Gill ML. Metabolic syndrome is associated with poor treatment response to antiviral therapy in chronic hepatitis C genotype 3 patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014; 26: 538-543.
21. Flisiak R, Zarebska-Michaluk D, Dobrowolska K, et al. Treatment of HCV infection in patients with steatotic liver disease. *Clin Exp Hepatol*. 2024; 10: 159-164.
22. Rau M, Buggisch P, Mauss S, et al. Prognostic impact of steatosis in the clinical course of chronic HCV infection-Results from the German Hepatitis C-Registry. *PLoS One*. 2022; 17: e0264741.
23. Cespiati A, Coelho Rodrigues I, Santos I, et al. Effect of HCV eradication by DAAs on liver steatosis, carotid atherosclerosis, and associated metabolic comorbidities: A systematic review. *Liver Int*. 2024; 44: 1075-1092.
24. Shimizu K, Soroida Y, Sato M, et al. Eradication of hepatitis C virus is associated with the attenuation of steatosis as evaluated using a controlled attenuation parameter. *Sci Rep*. 2018; 8.
25. Soliman H, Ziada D, Hamisa M, et al. The effect of HCV eradication after direct-acting antiviral agents on hepatic steatosis: A prospective observational study. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2022; 22: 100-107.
26. Hepatitis B. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>.
27. Baclig MO, Reyes KG, Liles VR, et al. Hepatic steatosis in chronic hepatitis B: a study of metabolic and genetic factors. *Int J Mol Epidemiol Genet*. 2018; 9: 13-19.
28. Zheng Q, Zou B, Wu Y, et al. Systematic review with meta-analysis: prevalence of hepatic steatosis, fibrosis and associated factors in chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021; 54: 1100-1109.
29. Machado MV, Oliveira AG, Cortez-Pinto H. Hepatic steatosis in hepatitis B virus infected patients: meta-analysis of risk factors and comparison with hepatitis C infected patients. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011; 26: 1361-1367.
30. Yi S, Ren G, Zhu Y, Cong Q. Correlation analysis of hepatic steatosis and hepatitis B virus: a cross-sectional study. *Virol J*. 2024; 21: 22.
31. Cheng Y-M, Hsieh T-H, Wang C-C, Kao J-H. Impact of HBV infection on clinical outcomes in patients with me-

- tabolic dysfunction-associated fatty liver disease. *JHEP Rep.* 2023; 5: 100836.
32. Hui RWH, Seto W-K, Cheung K-S, et al. Inverse relationship between hepatic steatosis and hepatitis B viremia: Results of a large case-control study. *J Viral Hepat.* 2018; 25: 97-104.
 33. Tang L, Chen C, Gao X, et al. Interleukin 21 reinvigorates the antiviral activity of hepatitis B virus (HBV)-specific CD8⁺ T cells in chronic HBV infection. *J Infect Dis.* 2019; 219: 750-759.
 34. Wu Y-L, Peng X-E, Zhu Y-B, et al. Hepatitis B virus X protein induces hepatic steatosis by enhancing the expression of liver fatty acid binding protein. *J Virol.* 2016; 90: 1729-1740.
 35. Lee YB, Ha Y, Chon YE, et al. Association between hepatic steatosis and the development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B. *Clin Mol Hepatol.* 2019; 25: 52-64.
 36. Cao Y-T, Xiang L-L, Qi F, et al. Accuracy of controlled attenuation parameter (CAP) and liver stiffness measurement (LSM) for assessing steatosis and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine.* 2022; 51: 101547.
 37. Lampertico P, Agarwal K, Berg T, et al. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017; 67: 370-398.
 38. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology.* 2018; 67: 1560-1599.
 39. Kokkorakis M, Muzurović E, Volčanšek Š, et al. Steatotic liver disease: Pathophysiology and emerging pharmacotherapies. *Pharmacol Rev.* 2024; 76: 454-499.
 40. Jiang D, Zhang L, Liu W, et al. Trends in cancer mortality in China from 2004 to 2018: A nationwide longitudinal study. *Cancer Commun (Lond).* 2021; 41: 1024-1036.
 41. Jin X, Chen Y-P, Yang Y, et al. Association between hepatic steatosis and entecavir treatment failure in Chinese patients with chronic hepatitis B. *PLoS One.* 2012; 7: e34198.
 42. Hu D, Wang P, Wang X, et al. The efficacy of antiviral treatment in chronic hepatitis B patients with hepatic steatosis. *Heliyon.* 2024; 10: e28653.

Znaczenie inwazji przywrami wątrobowymi w patogenezie raka dróg żółciowych

The role of liver fluke invasion in the pathogenesis of cholangiocarcinoma

Katarzyna Sikorska

Klinika Chorób Tropikalnych i Pasożytniczych,
Instytut Medycyny Morskiej i Tropikalnej,
Wydział Nauk o Zdrowiu, Gdański Uniwersytet Medyczny

ADRES DO KORESPONDENCJI: prof. dr hab. Katarzyna Sikorska; 81-519 Gdynia, ul. Powstania Styczniowego 9b
ksikorska@gumed.edu.pl

STRESZCZENIE

Zarażenia przywrami wątrobowymi *Clonorchis sinensis* i *Opisthorchis viverrini* obecnie endemicznie występują w Azji południowo-wschodniej i wschodniej, w ograniczonych ekologicznie i geograficznie regionach, a przyczyniają się do tego czynniki środowiskowe oraz zwyczaje kulinarne ludności. Zmiany klimatyczne, zjawiska globalizacji, rosnącej mobilności ludzi, zmiany środowiskowe wpływające na rezerwuariusz zakażeń odzwierzęcych mogą zmienić epidemiologię trematod. Gatunki *Clonorchis sinensis* i *Opisthorchis viverrini* uznano za biologiczne czynniki rakotwórcze, prowadzące do rozwoju raka dróg żółciowych. W pracy przedstawiono epidemiologię zarażeń wymienionymi gatunkami i podsumowano poznane mechanizmy cholangiokarcynogenezy indukowanej inwazją pasożytniczą.

SŁOWA KLUCZOWE: przywra wątrobową; *Clonorchis sinensis*; *Opisthorchis viverrini*; rak dróg żółciowych

ABSTRACT

Infections with liver flukes *Clonorchis sinensis* and *Opisthorchis viverrini* are currently endemic in Southeast and East Asia. Limited ecological and geographical occurrence is caused by environmental factors and culinary habits of the human population. Climate change, globalization, increasing human mobility, environmental changes affecting the reservoir of zoonotic infections may change the epidemiology of trematodes. The species *Clonorchis sinensis* and *Opisthorchis viverrini* have been recognized as biological carcinogens leading to the development of biliary tract cancer. The epidemiology of infections with the above species is presented in this paper and the known mechanisms of cholangiocarcinogenesis induced by parasitic invasion are summarized.

KEY WORDS: liver fluke; *Clonorchis sinensis*; *Opisthorchis viverrine*; cholangiocarcinoma

WSTĘP

Zarażenia ludzkimi przywrami wątrobowymi występują na całym świecie. Ale to w Azji południowo-wschodniej i wschodniej do częstszego występowania zarażeń, w ograniczonych ekologicznie i geograficznie regionach, przyczyniają się czynniki środowiskowe oraz zwyczaje kulinarne ludności. Zjawiska globalizacji, rosnącej mobilności ludzi, zmiany środowiskowe wpływające na rezerwuariusz zakażeń odzwierzęcych zmieniają epidemiologię chorób zakaźnych i pasożytniczych,

których występowanie ograniczało się dotąd do określonych regionów geograficznych. Stano-
wić to może wyzwanie w diagnostyce i leczeniu. Gatunki *Clonorchis sinensis* i *Opisthorchis viverrini* uznano za biologiczne czynniki rakotwórcze, prowadzące do rozwoju raka dróg żółciowych.

ETIOLOGIA I EPIDEMIOLOGIA

Przywry to duże, wielokomórkowe organizmy, o charakterystycznym listkowatym lub lanceto-

watym kształcie ciała z grzbietowo-brzusznym spłaszczeniem. Należą do typu *Platyhelminthes*, gromady *Trematoda*. Opisano ponad 6000 gatunków tych pasożytów, a co najmniej 100 z nich jest zdolnych do zarażania ludzi. U człowieka wywołują trematodozy. Nazwy patogenów wynikają z opisanego tropizmu tkankowego i docelowego narządu, w którym dorosłe postacie składają jaja. I tak dorosłe osobniki z rodzajów *Fasciola*, *Clonorchis* i *Opisthorchis* (pospolite przywry wątrobowe) bytują w drogach żółciowych, *Paragonimus spp.* (przywry płucne) migrują do tkanki płucnej, *Echinostoma* i *Fasciolopsis* (przywry jelitowe) pozostają w jelicie cienkim, a gatunki *Schistosoma*, znane jako przywry krwi, pasożytują w spłotach naczyń krwionośnych krezkowych, układu wrotnego czy układu moczowo-płciowego [1–3]. Obecnie szacuje się, że ekspozowanych na zarażenie przywrami wątrobowymi pozostaje 650 mln ludzi, a liczba zarażonych przekracza 27 mln [4].

Obojnacze przywry *Clonorchis*, należące do rodziny *Opisthorchiidae*, podobnie jak *Opisthorchis viverrini* i *Opisthorchis felinus*, przenoszone drogą pokarmową, pasożytują w drogach żółciowych, pęcherzyku żółciowym, rzadziej przewodach trzustkowych. Ich żywicielami ostatecznymi są zwierzęta mięsożerne, dzikie i domowe (psy, świnie) oraz człowiek. Jedynym gatunkiem rodzaju *Clonorchis*, patogennym dla człowieka jest *Clonorchis sinensis* (przywra chińska, przywra orientalna). Zarażenia *C. sinensis* wykrywane są u ludzi żyjących na terenie Korei, Chin, Tajwanu, Japonii, Tajlandii, Kambodży, Laosu, Filipin i azjatyckiej części Rosji, a liczbę zarażonych szacuje się na ponad 13 mln [1–4]. *Opisthorchis viverrini* występuje endemicznie w południowo-wschodniej Azji. W 2018 r. liczbę zarażonych szacowano na 12,39 mln, w tym ponad połowa przypadków dotyczyła Tajlandii, w następnej kolejności Laosu, Wietnamu i Kambodży [4–6].

Przywry *Opisthorchis felinus*, niepowiązane jednoznacznie z patogenezą raka dróg żółciowych, występują endemicznie w Rosji (zach. Syberia), Ukrainie i Kazachstanie, ogniska zachorowań potwierdzano także na terenie Białorusi i Włoch [2, 3].

Poza osobami narażonymi na zarażenie przywrami wątrobowym w miejscu ich endemicznego występowania, w grupie ryzyka znajdują się podróżujący do tych regionów Azji, gdzie występują pasożyty oraz imigranci z dotkniętych obszarów.

Przypadki inwazji raportowane w innych regionach świata (USA) powiązane były z importem zarażonych ryb z terenów endemicznych. Pierwotne zakażenie może również wystąpić na obszarach, na których te przywry naturalnie nie występują, jeśli importowane są metacerkarie w produktach rybnych lub roślinnych. Istnieją również doniesienia o przenoszeniu przywry wątrobowej poprzez zakażone przeszczepy wątroby [3–5].

Należy podkreślić, że dalsza transmisja zarażeń między ludźmi jest niemożliwa.

Czynnikami geograficznym wpływającym na lokalizację przywr jest zasięg określonych gatunków ślimaków, pełniących rolę żywicieli pośrednich, z którymi związane jest rozmnażanie bezpłciowe ze stadiami rozwojowymi pasożyta od miracidów uwalnianych z jaj, przez sporocysty, redie do cercarii. Cercarie uwolnione przez ślimaki do wody zarażają drugiego żywiciela pośredniego – ryby (możliwy udział ponad 100 gatunków ryb) zjadane następnie przez żywiciela ostatecznego – człowieka.

Człowiek ulega zarażeniu poprzez spożycie surowych, niedogotowanych, solonych, wędzonych lub marynowanych ryb słodkowodnych zawierających otorbione larwy – metacerkarie. W dwunastnicy dochodzi do ekscystacji metacerkarii i ich migracji do przewodów żółciowych. Tam po upływie około miesiąca, po osiągnięciu dojrzałości płciowej, osobniki wielkości 10–25 x 3–5 mm, ułożone w przewodach żółciowych małej i średniej wielkości, rozpoczynają składanie jaj w liczbie 3000 do 4000 dziennie, wydalanych następnie z kałem. Inwazja u człowieka może trwać wiele lat, nawet ponad 10 [2–5].

OBRAZ KLINICZNY

Objawy kliniczne zarażenia przywrami wątrobowymi są powiązane z intensywnością i czasem trwania infestacji, a bezpośrednio wynikają z zajęcia wątroby i dróg żółciowych. We wczesnej fazie choroby mają charakter niespecyficzny, chorzy zgłaszają osłabienie, bóle głowy, nudności, zaburzenia rytmu wypróżnienia, w tym luźne stolce, bóle brzucha. W badaniu fizykalnym, typowo dla lokalizacji narządowej, stwierdzić można zażółcenie białek, skóry, powiększenie wątroby i jej tkiwość w czasie palpacji. W badaniach

obrazowych opisywane jest pogrubienie ściany pęcherzyka żółciowego, jego powiększenie, zaznaczać się może poszerzenie dróg żółciowych, okołoprzewodowe włóknienie, stłuszczenie wątroby. Do późnych powikłań należą kamica żółciowa, zapalenie pęcherzyka żółciowego, zapalenie dróg żółciowych, a do pozawątrobowych manifestacji zapalenie trzustki, eozynofilowe zapalenie płuc, zaburzenia funkcji nerek z obniżeniem wskaźnika filtracji kłębuszkowej. Jeśli dochodzi do zarażenia przywrami wątrobowymi u dzieci, konsekwencją są zaburzenia odżywienia i zahamowanie wzrostu [3, 4].

Gatunki *O. viverrini* i *C. sinensis* zostały sklasyfikowane jako biologiczne karcynogeny dla ludzi (Grupa 1), kolejno w latach 1994 i 2009, ze względu na udowodnione powiązanie zarażenia tymi gatunkami z rozwojem raka dróg żółciowych. Szacuje się, że roczna zapadalność na raka dróg żółciowych (wewnątrzwątrobowego, wnekowego i dystalnego zewnątrzwątrobowego), spowodowanego zakażeniem *C. sinensis* wynosi 25 na 100 000 u kobiet i 35 na 100 000 u mężczyzn [4]. Dla raka dróg żółciowych powiązanego z inwazją *C. sinensis* wykazano rozpoznanie w młodszym wieku, wyższą częstość zachorowań wśród mężczyzn, gorsze rokowanie dla chorych w wieku poniżej 64. roku życia i oczywiście wyższą częstość występowania w obszarach endemicznego występowania *C. sinensis* [7].

Z kolei dla *O. viverrini* wykazano związek intensywności zakażenia z rozwojem raka dróg żółciowych. W opublikowanych metaanalizach iloraz szansy wystąpienia nowotworu wynosił od 4,5 [95% przedział ufności (CI), 2,6–7,7] do 6,1 (95% CI, 4,4–8,6) dla *C. sinensis* (61, 151) i 4,4 (95% CI, 1,0–18,6) dla *O. viverrini*, podczas gdy dla obu gatunków liczba ta wyniosła 4,8 (95% CI, 2,8–8,4) [1,4].

DIAGNOSTYKA

Rozpoznanie zarażenia ustala się poprzez wykrycie w badaniu mikroskopowym jaj przywr w kale lub treści dwunastniczej. W mikroskopii bezpośredniej wykorzystać można rozmazy przygotowane w soli fizjologicznej, roztworze Lugola, metodą Kato-Miura oraz z użyciem technik zagęszczających. Badania obrazowe: ultrasonograficzne, tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego są pomocne w wykryciu zmian morfologii

przewodów żółciowych. Proponuje się również wykorzystywanie testów serologicznych wykrywających swoiste przeciwciała, ale interpretację wyników utrudniają możliwe reakcje krzyżowe między różnymi gatunkami przywr. Słabością tych testów jest brak możliwości odróżnienia zarażeń przebytych od aktywnych. Ciekawą propozycją są testy wykrywające antygeny pasożytów w surowicy lub kale. Mogą one stać się w przyszłości przydatne w diagnostyce niewymagającej angażowania doświadczonych specjalistów.

Różne techniki molekularne mogą posłużyć do rozpoznania inwazji w sytuacji, gdy nie udaje się potwierdzić detekcji jaj w mikroskopowym badaniu kału. Ma to znaczenie, szczególnie w infestacjach o niskiej intensywności, której odzwierciedleniem jest niestale i małe natężenie wydalania jaj z kałem, mierzone ich liczbą na gram próbki kału. Ponadto umożliwiają one różnicowanie gatunków o morfologicznym podobieństwie wydalanych jaj. Mogą też być wykorzystywane w badaniach środowiskowych dla wykrywania stadiów larwalnych w organizmach ślimaków i ryb [3, 4, 8].

CHOLANGIOKARCINOGENEZA ZWIĄZANA Z INWAZJĄ PRYWRAMI WĄTROBOWYMI

Mechanizmy związane z rozwojem raka dróg żółciowych lepiej poznano dla *O. viverrini* w porównaniu z *C. sinensis*. Niemniej badacze zgadzają się, że u podstaw karcynogenezy dla obu gatunków leżą (I) mechaniczne uszkodzenia nabłonka dróg żółciowych wywołane pasożytowaniem przywr w przewodach żółciowych, (II) pobudzenie proliferacji komórkowej przez cząsteczki wydzielane przez pasożyty (*parasites' excretory/secretory products/ESP*), (III) immunopatologia spowodowana stanem zapalnym indukowanym w sytuacji przewlekłego zarażenia [4, 9].

W pierwszym mechanizmie w obecności przywr dochodzi do destrukcji nabłonka dróg żółciowych. W przypadku inwazji *C. sinensis* możliwe jest, że względu na jej większe rozmiary, zamykanie światła przewodników żółciowych ze wzrostem ciśnienia w ich obrębie i dalszym uwięzieniem jaj, których obecność indukuje ziarniniakowe zapalenie. Proces związany z zapaleniem i gojeniem odpowiada za uszkodzenia DNA i możliwą transformację nowotworową.

Badania prowadzone na liniach komórkowych (cholangiocyty, linie komórkowe raka nabłonka dróg żółciowych) wykazały, że w zarażeniu *O. viverrini* za indukcję odpowiedzi immunologicznej gospodarza odpowiadały cząsteczki wydzielane przez pasożyty, podlegające endocytozie w cholangiocytach stymulujące ich proliferację, zwiększające ekspresję genów związanych ze szlakami czynnika wzrostu naskórka i TGF- β , uruchamiające kaskadę zapalną z aktywacją receptorów typu Toll (TLR) 4, aktywacją czynnika jądrowego – κ B (NF- κ B), pobudzeniem ekspresji i wydzielania cytokin IL-6 i IL-8 oraz indukcją syntazy tlenu azotu cyklooksygenazy. Powstające środowisko stresu oksydacyjnego bezpośrednio odpowiada za uszkodzenia DNA powiązane z cholangiokarcynogenezą [9–12]. Kompleks aktywnych biologicznie produktów wydzielniczych *O. viverrini* obejmuje m.in. granulinę – czynnik wzrostu, wspomagający gojenie, stymulujący proliferację i angiogenezę i tioredoksynę – enzym powiązany z mechanizmem obronnym przywr przed uszkodzeniami oksydacyjnymi wywołanymi przez ludzką odpowiedź immunologiczną czy hamujący apoptozę komórek nabłonka dróg żółciowych, co może odgrywać rolę w cholangiokarcynogenezie [11]. W badaniach eksperymentalnych zwrócono także uwagę na znaczenie swoistych dla *O. viverrini* tetraspanin, specyficznych białek ulegających ekspresji na komórkach bądź zewnątrzkomórkowych pęcherzykach wydzielniczych transportujących aktywne produkty przywr. Tetraspaniny biorą udział w licznych procesach komórkowych, zarówno w fizjologii jak i patofizjologii, wpływając na aktywność zlokalizowanych receptorów adhezyjnych, czynników wzrostu, inicjowanych przez nie ścieżek sygnalizacyjnych. Wskazuje się na udział tetraspanin w patofizjologii raka, szczególnie poprzez wpływ na regulację ruchliwości i inwazyjności komórek nowotworowych [12]. Stanowią też one potencjalny cel w opracowaniu szczepionek chroniących przed następstwami zarażenia przywrami.

W odniesieniu do zakażenia *C. sinensis*, na modelach zwierzęcych wykazano, że aktywacja transkrypcji TLR2 i TLR4 w komórkach śródbłonka, fibroblastach i komórkach nabłonka dróg żółciowych powodowała wzrost poziomu IL-4, IL-10, czynnika martwicy nowotworu α (TNF- α) i interferonu γ , wpływała na zwiększenie

ilości wysoce reaktywnych i mutagennych produktów peroksydacji lipidów. Nasilała się produkcja wolnych rodników, ekspresja prozapalnych cytokin IL-6, IL-1. Zależne od czasu, pojawiające się, w zakażonych wątrobach myszy, zmiany histopatologiczne obejmowały przerost nabłonka dróg żółciowych, włóknienie okołoprzewodowe, obrzęk i naciek zapalny [9–12]. Wykazano, że specyficzne dla *C. sinensis* produkty wydzielnicze zwiększają ekspresję genów powiązanych z karcynogenezą, w tym mikroRNA regulujących proliferację komórek i zmniejszają ekspresję genów odpowiednich dla regulacji apoptozy, w tym supresorowych dla guza mikroRNA [12].

Przedmiotem aktywności badawczej w cholangiokarcynogenezie indukowanej zakażeniem przywrami wątrobowymi są także zmiany mikrobiomu dróg żółciowych i jelit powiązane z inwazją pasożytniczą. Badanie na modelu chomika wykazało, że współzakażenie *O. viverrini* i *H. pylori* nasila włóknienie okołoprzewodowe, zapalenie dróg żółciowych, przerost nabłonka, a także zwiększa ekspresję IL-1, IL-6 i TNF- α . W odniesieniu do stanu zakażenia przywrą zwrócono uwagę na znaczący wzrost *Stenotrophomonas* w tkankach guza, dominację *Bifidobacteriaceae* w mikrobiomie przywry, większą produkcję kwasów żółciowych i amoniaku [10, 12].

LECZENIE

Lekiem z wyboru w inwazjach przywrami jest prazykwantel. Charakteryzuje o się dobrym profilem bezpieczeństwa oraz silną aktywnością przeciw-pasożytniczą. Mechanizm działania polega na zaburzeniu funkcjonowania komórkowych kanałów wapniowych, co prowadzi do depolaryzacji błon komórek mięśniowych, a w efekcie porażenia spastycznego mięśniówki pasożyta, destabilizacji powłoki zewnętrznej i wzrostu wrażliwości na działanie enzymów proteolitycznych. WHO rekomenduje leczenie dawką 25 mg/kg m.c. trzy razy dziennie przez 2–3 dni. Proponowany jest także inny, prostszy schemat z jednorazowym podaniem leku w dawce 40 mg/kg m.c., ale wykazano dla niego większą szansę na niepowodzenie terapii. Skuteczność leczenia jest powiązana z intensywnością inwazji pasożytniczej oraz z możliwymi polimorfizmami genów pasożytów.

Alternatywną opcję leczenia stanowi zastosowanie albendazolu, leku powszechnie stosowanego w zwalczaniu inwazji różnymi gatunkami nicieni i tasiemców. Albendazol zaburza funkcjonowanie mikrotubul poprzez hamowanie polimeryzacji β -tubuliny, co następnie prowadzi do zmniejszenia wychwytu glukozy i niedoboru glikogenu u pasożytów. Najwyższą skuteczność leczenia wykazano dla schematów, w których albendazol podawany był w dawce 8 mg/kg m.c. dwa razy dziennie przez 5 dni i 10 mg/kg m.c. dwa razy dziennie przez 7 dni [3, 13–14].

WNIOSKI

Rozwój raka dróg żółciowych w przebiegu przewlekłego zarażenia pasożytniczego gatunkami przywr wątrobowych rodziny *Opisthorchiidae* jest procesem wieloczynnikowym. W ostatnich latach dokonał się duży postęp w zrozumieniu mechanizmów cholangiokarcynogenezy indukowanej inwazją pasożytniczą. Nadal kluczowym elementem profilaktyki tego nowotworu pozostaje zmniejszenie narażenia na zarażenie *O. viverrini* i *C. sinensis* poprzez wczesną diagnostykę i skuteczne leczenie. Otwartym problemem pozostaje ograniczona skuteczność interwencji w obszarze zdrowia publicznego, włączając oddziaływanie na środowiskowe aspekty rozprzestrzenienia przywr poprzez ograniczanie rezerwuaru zwierzęcego czy wpływ na zwyczaje żywieniowe w narażonych grupach ludności żyjącej głównie w określonych regionach Azji lub migrującej z terenów endemicznych [15]. Warto mieć na uwadze fakt, że zmiany klimatu związane z ciągłym wzrostem temperatury na ziemi, także poziomy opadów i wód płynących oraz w zbiornikach będą oddziaływać na siedliska ślimaków i ryb, co potencjalnie przyczynić się może do zmiany zasięgu występowania przywr wątrobowych.

PIŚMIENNICTWO

1. Fürst T, Keiser J, Utzinger J. Global burden of human food-borne trematodiasis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2012; 12(3): 210-21. doi: 10.1016/S1473-3099(11)70294-8.
2. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/food-borne-trematode-infections>
3. Harrington D, Lamberton PHL, McGregor A. Human liver flukes. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017; 2(9): 680-689. doi: 10.1016/S2468-1253(17)30111-5.
4. Qian M-B, Keiser J, Utzinger J, Zhou X-N. Clonorchiasis and opisthorchiasis: epidemiology, transmission, clinical features, morbidity, diagnosis, treatment, and control. *Clin Microbiol Rev* 2024;37(1):e0000923. doi: 10.1128/cmr.00009-23.
5. Na BK, Pak JH, Hong SJ. Clonorchis sinensis and clonorchiasis. *Acta Trop*. 2020; 203: 105309. doi: 10.1016/j.actatropica.2019.105309.
6. Zhao TT, Feng YJ, Doanh PN, Sayasone S, Khieu V, Nitthikathkul C, Qian MB, Hao YT, Lai YS. Model-based spatial-temporal mapping of opisthorchiasis in endemic countries of Southeast Asia. *Elife* 2021; 10 :e59755. <https://doi.org/10.7554/eLife.59755>.
7. Chang JI, Lee K, Kim D, Yang JI, Park JK, Choi K, Kang SH, Lee KH, Lee KT, Lee JK, Park SM, Park JK. (2021) Clinical Characteristics of Clonorchis sinensis-Associated Cholangiocarcinoma: A Large-Scale, Single-Center Study. *Front Med* 2021; 8:675207. doi: 10.3389/fmed.2021.675207.
8. Cho PY, Lee JY, Kim TI, Song JH, Hong SJ, Yoo WG, Tsuboi T, Ha KS, Jung JW, Takeo S, Han ET, Sripa B, Hong ST, Chai JY, Nam HW, Pak JH, Kim TS. Serodiagnostic antigens of Clonorchis sinensis identified and evaluated by high-throughput proteogenomics. *PLoS Negl Trop Dis* 2020;14(12):e0008998. doi: 10.1371/journal.pntd.0008998.
9. Zheng S, Zhu Y, Zhao Z, Wu Z, Okanurak K, Lv Z. Liver fluke infection and cholangiocarcinoma: a review. *Parasitol Res*. 2017; 116(1): 11-19. doi: 10.1007/s00436-016-5276-y.
10. Prueksapanich P, Piyachaturawat P, Aumpansub P, Ridditid W, Chaiteerakij R, Rerknimitr R. Liver Fluke-Associated Biliary Tract Cancer. *Gut Liver* 2018; 12(3): 236-245. doi: 10.5009/gnl17102.
11. Haugen B, Karinshak SE, Mann VH, Popratiloff A, Loukas A, Brindley PJ, Smout MJ. Granulin Secreted by the Food-Borne Liver Fluke Opisthorchis viverrini Promotes Angiogenesis in Human Endothelial Cells. *Front Med (Lausanne)*. 2018; 5: 30. doi: 10.3389/fmed.2018.00030.
12. Smout MJ, Laha T, Chaiyadet S, Brindley PJ, Loukas A. Mechanistic insights into liver-fluke-induced bile-duct cancer. *Trends Parasitol* 2024; 40(12): 1183-1196. doi: 10.1016/j.pt.2024.10.012.
13. <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/neglected-tropical-diseases-clonorchiasis>
14. https://www.cdc.gov/liver-flukes/hcp/clinical-overview-opisthorchis/index.html#cdc_generic_section_8-treatment-and-recovery
15. Khuntikeo N, Titapun A, Loilome W, Yongvanit P, Thinkhamrop B, Chamadol N, Boonmars T, Nethanomsak T, Andrews RH, Petney TN, Sithithaworn P. Current Perspectives on Opisthorchiasis Control and Cholangiocarcinoma Detection in Southeast Asia. *Front Med (Lausanne)*. 2018; 5: 117. doi: 10.3389/fmed.2018.00117.

Wirusowe zapalenie wątroby typu E

Hepatitis E viral

Anna Parfieniuk-Kowerda, Renata Korch,
Robert Flisiak

Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii,
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

ADRES DO KORESPONDENCJI: dr hab. n. med. Anna Parfieniuk-Kowerda, anna.parfieniuk@gmail.com

STRESZCZENIE

Wirusowe zapalenie wątroby typu E (WZW-E) jest chorobą zakaźną wywołaną przez wirusa HEV (HEV - Hepatitis E Virus). U osób immunokompetentnych zakażenie HEV objawia się ostrym zapaleniem wątroby. U osób obciążonych chorobami wątroby może prowadzić do niewydolności wątroby, zaś a w stanach immunosupresji może być przyczyną przewlekłego zapalenia wątroby o agresywnym przebiegu.

SŁOWA KLUCZOWE: HEV, ostre zapalenie wątroby typu E, przewlekłe zapalenie wątroby typu E, wirusowe zapalenie wątroby

ABSTRACT

Hepatitis E is an infectious disease caused by Ortohepevirus - Hepatitis E Virus (HEV). In immunocompetent people, HEV infection manifests itself as a self-limiting acute hepatitis, while in people with concomitant liver diseases HEV can lead to liver failure. In immunosuppressed population HEV infection can lead to aggressive chronic hepatitis.

KEY WORDS: HEV, acute hepatitis E, chronic hepatitis E, viral hepatitis

WPROWADZENIE

Wirusowe zapalenie wątroby typu E było uważane za chorobę wyłącznie tropikalną przez ponad 2 dekady od zidentyfikowania wirusa w latach 80. ubiegłego wieku. Obecnie wiemy, że zakażenia HEV występują na całym świecie, również w krajach rozwiniętych. Przebieg kliniczny oraz transmisja zakażeń HEV są zdeterminowane rodzajem zakażających genotypów oraz ich geograficznym rozmieszczeniem [1].

WIRUS ZAPALENIA WĄTROBY TYPU E

HEV jest jednoniciowym bezotoczkowym wirusem RNA należącym do rodziny *Hepeviridae*, rodzaju *Ortohepevirus*, dzielącego się na 4 gatunki A–D. Szczepy wirusowe zakaźne dla człowieka należą do gatunku A, którym wyróżniono dotychczas 8 genotypów (tabela 1). Gatunki B–D powodują zakażenia wśród ssaków, w tym gryzoni i nietoperzy [2]. W ostatnim czasie w Hiszpanii,

Francji, Hong-Kongu, potwierdzono wśród ludzi zakażenia odzwierzęcym gatunkiem C *Ortohepevirus* (HEV-C), którego rezerwuarem są gryzoni, w szczególności szczury [3].

Genotyp 1 (G1) HEV jest przyczyną epidemii i zachorowań endemicznych w Azji i Afryce. Genotyp 2 (G2) HEV występuje endemicznie w Afryce Zachodniej oraz Meksyku. Zakażenia spowodowane przez genotypy 1 oraz 2 są przenoszone drogą fekalno-oralną.

Z kolei genotyp 3 (G3) jest rozpowszechniony w Europie, Azji i Ameryce Północnej. Jest to typowa zoonoza, przenoszona najczęściej przez spożywanie produktów mięsnych pochodzenia zwierzęcego nie poddanych wystarczającej obróbce termicznej oraz przez bezpośredni kontakt z zakażonymi zwierzętami lub ich odchodami. Najczęstszym źródłem zakażeń człowieka jest rezerwar HEV w populacji świń i dzików. Jednakże zakażenia subtypami G3 HEV wykryto również u jeleni, królików, psów i kotów domowych, a nawet w skorupiakach spożywanych jako

TABELA 1. Genotypy HEV-A

Genotyp	Rezerwuuar	Potwierdzona Zakaźność dla człowieka	Obszar występowania
1	człowiek	+	Azja, Afryka
2	człowiek	+	Zachodnia Afryka, Meksyk
3	świnie, dziki, delfiny	+	Europa, Ameryka Północna i Południowa, Azja
4	świnie, dziki	+	Azja
5	dziki	–	Azja (Japonia)
6	dziki	–	Azja (Japonia)
7	wielbłądy	+	Azja Mniejsza, Półwysep Arabski
8	wielbłądy	–	Azja Mniejsza, Półwysep Arabski

owoce morza [4].

Cząstki wirusa wydalone z żółcią do stolca nie mają otoczek. Formy HEV obecne we krwi mają pseudootoczkę utworzoną z błon komórkowych pochodzących z zakażonych komórek.

EPIDEMIOLOGIA ZAKAŻEŃ HEV (W POLSCE, NA ŚWIECIE WG WHO, ECDC)

Zakażenia HEV występują jako sporadyczne lub epidemiczne zachorowania w rejonach zaniedbanych higienicznie i socjoekonomicznie, np. obozach dla uchodźców. Według szacunków WHO na świecie corocznie występuje około 20 milionów zachorowań spowodowanych zakażeniem HEV, z czego część – około 3,3 miliona – są to przypadki objawowe. Śmiertelność związana z zakażeniem HEV jest szacowana na 40–70 tysięcy przypadków rocznie.

W krajach rozwiniętych problemem epidemiologicznym są zakażenia odzwierzęce G3 HEV. Na podstawie badań regionalnej seroprewalencji przeciwciał anti-HEV oraz danych z krwiodawstwa szacuje się, że w Europie corocznie występują co najmniej 2 miliony endemicznych zakażeń HEV w większości spowodowanych G3, incydentalnie G4 HEV.

W 15–85% próbek ścieków komunalnych zebranych w Hiszpanii, Francji i USA wykryto HEV RNA, wyniki były zmienne w czasie i podlegały regionalizacji [5]. Wskazuje to na utrwaloną endemiczną transmisję wirusa w krajach rozwiniętych. Bezobjawowy w większości przypadków

przebieg zakażeń jest przyczyną wysokiej seroprewalencji przeciwciał anti-HEV w Europie, przy niskiej liczbie zdiagnozowanych przypadków aktywnego zakażenia HEV.

Najwyższą seroprewalencję przeciwciał anti-HEV wykazano w południowo-zachodniej Francji, gdzie w niektórych rejonach przeciwciała miało ponad 85% populacji. W badaniach krwiodawców w Europie, HEV RNA wykrywano z częstością 1:2500 do 1:600 donacji.

Dane dotyczące występowania zakażeń HEV w Polsce są niedostępne. Raporty epidemiologiczne Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego nie identyfikują HEV jako oddzielnej jednostki chorobowej, lecz grupują jako „wirusowe zapalenie wątroby: inne i nie określone”. Badania seroprewalencji wśród krwiodawców wskazują na zróżnicowaną regionalnie częstość występowania przeciwciał anti-HEV IgG od 30% do 60% [6]. Seroprewalencja była wyższa wśród mężczyzn i zwiększała się także wraz z wiekiem populacji badanej. Najniższe wskaźniki odnotowano w województwie podlaskim, najwyższe w wielkopolskim. Z kolei badania w północno-wschodniej Polsce populacji narażonych na powikłania zakażenia HEV wskazuje na seroprewalencję 38% wśród zakażonych HIV, 41% u biorców narządów oraz 52% wśród chorych z alkoholową marskością wątroby [7]. Dane z 2018 r. z centrów krwiodawstwa i Instytutu Hematologii i Transfuzjologii wskazują ponadto, że HEV RNA był wykrywalny w próbkach 1:1266 donacji w Polsce [6].

Dane weterynaryjne wskazują na około 50% prewalencję anti-HEV IgG w rezerwuarze dzi-

ków w Polsce [8]. Są to zakażenia G3 HEV. HEV RNA wykrywano w 12% próbek pobranych z wątroby oraz w 6% próbek kału upolowanych dzików [9, 10]. Badania żywności wykazały obecność HEV RNA w 2,5% surowych próbek podrobów ze świń [11, 12].

W krajach o niskim i średnim statusie socjoekonomicznym zakażenia HEV występują powszechnie, przenoszone są drogą fekalno-oralną, często przez zanieczyszczoną wodę.

W krajach rozwiniętych do transmisji HEV dochodzi najczęściej na drodze pokarmowej poprzez zaniedbania higieniczne w kontaktach z zakażonymi zwierzętami lub spożycie skażonych HEV produktów. Udokumentowano również transmisję poprzez seks oralno-analny oraz przypadki zakażeń poprzez transplantację narządów lub transfuzję preparatów krwiopochodnych [4]. Aktualnie rutynowe testowanie krwiodawców w kierunku obecności HEV RNA we krwi jest obowiązkowe w Wielkiej Brytanii, Irlandii, w Niemczech, Luksemburgu, Hiszpanii, Francji oraz warunkowo obowiązkowe, w zależności od sytuacji epidemiologicznej, w Niemczech i Austrii.

Wśród grup podwyższonego ryzyka zachorowania na WZW-E w krajach o wysokim statusie socjoekonomicznym wymienia się:

- osoby pracujące przy hodowli zwierząt, zwłaszcza świń;
- myśliwych, pracowników rzeźni mających kontakt z odchodami i mięsem zwierząt;
- osoby spożywające dziczyznę;
- osoby spożywające mięso wieprzowe niepoddane właściwej obróbce termicznej;
- mężczyzn o zachowaniach MSM (*men having sex with men*);
- wielokrotnych biorców preparatów krwiopochodnych, zwłaszcza osocza, które zawierać może skoncentrowane cząstki HEV.

Europejskie badania krwiodawców wykazały utrzymywanie się HEV RNA we krwi przez prawie 8 tygodni, a czasem dłużej, powyżej 12 tygodni. Przeciwciała anty-HEV IgM oraz anty-HEV IgG w ocenianej populacji pojawiały się we krwi średnio po upływie 50–60 dni od potwierdzenia zakażenia HEV metodą molekularną [13–16].

OBRAZ KLINICZNY ZAKAŻENIA HEV

Zakażenie HEV jest chorobą o ostrym przebiegu, czasami przedłużającym się lub przechodzącym w postać przewlekłą u osób w immunosupresji. WZW-E u osób immunokompetentnych jest samoograniczające się i nie prowadzi do przewlekłej choroby wątroby [4]. Okres inkubacji zakażenia wynosi 2–9 tygodni, średnio około 4 tygodni. Symptomatyczny przebieg WZW-E występuje w mniej niż 5 % przypadków [2].

Zakażenie HEV występuje w następujących postaciach:

1. Bezobjawowej;
2. Ostrego WZW (czasami z żółtaczką);
3. Przewlekłego zakażenia G3 lub G4 HEV u osób w immunosupresji [17].

Objawami prodromalnymi są zmęczenie, osłabienie, stan podgorączkowy lub gorączka, brak apetytu, nudności, wymioty, bóle mięśniowo-stawowe, ból w prawym podżebrzu. U niektórych chorych dołącza się żółtaczka ze świądem skóry, hepatomegalia, chorzy zgłaszają pojawienie się ciemnego moczu oraz odbarwionych stolców. W tym okresie dochodzi do narastania aktywności enzymów wątrobowych. Szczyt wiremii poprzedza zazwyczaj na około 6 tygodni szczyt aktywności transaminaz. U osób immunokompetentnych choroba ma zazwyczaj przebieg samoograniczający się, objawy ustępują po kilku, czasem kilkunastu tygodniach. Do normalizacji aktywności transaminaz dochodzi zwykle po kilku miesiącach. W pojedynczych przypadkach u osób immunokompetentnych wiremii HEV utrzymywała się do 2 lat, jednak bez długotrwałych negatywnych konsekwencji w postaci nasilenia włóknienia wątroby [18]. Istotnym problemem klinicznym jest nakładanie się WZW-E na wcześniej istniejącą chorobę wątroby, które może prowadzić do niewydolności narządu.

Szczególnie zagrożoną grupę stanowią ciężarne, u których WZW-E spowodowane G1 lub G2 w trzecim trymestrze ciąży jest obciążone 20–25% śmiertelnością.

Nowo opisywane w ostatnim czasie zakażenia gatunkiem HEV-C powinny być zawsze brane pod uwagę w przypadku ostrych zapaleń wątroby o ciężkim przebiegu i nieustalonej etiologii.

W zakażeniu genotypem 3 HEV zaobserwowano, że w stanach immunosupresji po transplantacji

narządów około 50–60% zakażonych HEV rozwija przewlekłe zapalenie wątroby z utrzymywaniem się replikacji HEV przez ponad 12 tygodni [17]. U 10% z tych chorych dochodzi do szybkiej progresji uszkodzenia wątroby, do marskości i niewydolności narządu [17]. Takich zależności nie zaobserwowano w grupie chorych z zakażeniem HIV, niezależnie od poziomu CD4 [19].

Objawom hepatologicznym WZW-E często towarzyszą cechy uszkodzenia innych narządów i układów (tabela 2). U osób immunokompetentnych z zakażeniem G3 HEV charakterystyczne jest współwystępowanie objawów neurologicznych w postaci obustronnej neuralgii amiotroficznej (ból, parestezje i osłabienie siły mięśniowej w obrębie obręczy barkowej i ramienia) lub zespołu Guillain-Barre, czasem zaburzeń hematologicznych. W stanach immunosupresji w zakażeniu G3 HEV częściej występują pozawątrobowe powikłania nefrologiczne oraz hematologiczne. Z kolei zapalenia trzustki, stawów, mięśnia sercowego czy tarczycy odnotowano w przypadku zakażeń G1 HEV. Objawy pozawątrobowe zakażenia HEV są konsekwencją immunologicznego uszkodzenia tkanek i narządów w przebiegu WZW-E [2, 20].

DIAGNOSTYKA ZAKAŻENIA HEV

Diagnostyka zakażenia HEV opiera się na wykryciu swoistych przeciwciał anti-HAV klasy IgM oraz IgG, a także HEV RNA w surowicy (tabela 3.) [2, 4]. Przeciwciała anti-HEV IgM są wykrywalne 3–4 tygodnie od zakażenia i utrzymują się nawet do 12 miesięcy. Przeciwciała klasy IgM są wykrywalne tylko w ostrym pierwszorazowym zakażeniu HEV. Przeciwciała anti-HEV IgG są markerem przebytego zakażenia HEV, mogą występować w przewlekłym zakażeniu HEV, zaś ich narastające miano może świadczyć o ostrej infekcji HEV. U osób, które przebyły wcześniej zakażenie HEV, narastające miano przeciwciał anti-HEV IgG może być jedynym serologicznym wykładnikiem reinfekcji. Z kolei w przypadku potransfuzyjnych zakażeń HEV oraz u osób z immunosupresją przeciwciała mogą nie być wytwarzane, a jedynym markerem zakażenia będzie obecność HEV RNA w surowicy krwi [8, 13, 15, 16].

Test serologiczny oceniający obecność antygenu HEV w surowicy wykazuje 60–80% zgodność z HEV RNA G3. Jego przydatność do wykrycia zakażeń innymi genotypami HEV jest bardzo niska. Co więcej, aktualnie ten test jest zarejestrowany jedynie do zastosowań badawczych, nie klinicznych.

TABELA 2. Manifestacje pozawątrobowe zakażenia HEV (2).

Typ objawów	Rodzaj patologii
Neurologiczne	• Neuralgia amiotroficzna obustronna • Zespół Guillain-Barré • Zapalenie mózgu i opon mózgowo-rdzeniowych • Mnogie zapalenia pojedynczych nerwów • Zapalenie mięśni • Porażenie Bell'a, zapalenie nerwu przedsionkowego, neuropatie obwodową
Nerkowe	• Kłębuszkowe zapalenie nerek błoniasto-rozplemowe i błoniaste • Nefropatia IgA
Hematologiczne	• Trombocytopenia • Gammopatia monoklonalna • Krioglobulinemia • Anemia aplastyczna • Anemia hemaolityczna
Inne	• Ostre zapalenie trzustki • Zapalenie stawów • Zapalenie mięśnia sercowego • Autoimmunologiczne zapalenie tarczycy

Ostatnie doniesienia wskazują, że antygen HEV ulega ponad 10-krotnemu zagęszczeniu w moczu, co sugeruje wyższą przydatność diagnostyczną oznaczania antygenu HEV w moczu w porównaniu do oznaczania antygenu HEV w surowicy [21]. Może to stanowić w przyszłości tańszą i szybszą alternatywę do badań molekularnych.

Diagnostyka WZW-E początkowo była utrudniona przez niewystarczającą czułość stosowanych testów serologicznych oraz brak wystandaryzowanych metod oceny HEV RNA w PCR. W 2013 r. Światowa Organizacja Zdrowia zaproponowała standard diagnostyczny wykrywania HEV RNA w badaniach molekularnych [22]. Wykrycie HEV RNA w surowicy krwi zawsze świadczy o aktywnej chorobie, fazie ostrej WZW-E, reinfekcji lub fazie przewlekłej w przypadku utrzymywania się HEV RNA w surowicy powyżej 3 miesięcy. RNA wirusa jest także wykrywalne w stolcu i moczu osób z aktywną replikacją HEV i świadczy o zakaźności tych osób dla otoczenia.

U chorych z WZW-E obserwuje się ponad 5–10-krotny wzrost ALT oraz AST, zaś w postaci cholestatycznej dodatkowo wzrasta ALP, GGT, bilirubina, kwasy żółciowe. U chorych należy też monitorować parametry układu krzepnięcia celem wczesnej identyfikacji chorych zagrożonych niewydolnością wątroby. U osób z immunosupresją należy zredukować dawkę leków immunosupresyjnych oraz monitorować obecność HEV RNA w surowicy krwi celem włączenia odpowiedniego leczenia w przypadku braku eliminacji wirusa po 3 miesiącach obserwacji [2].

Problematyczna jest diagnostyka nowo zidentyfikowanego u ludzi gatunku HEV-C, który różni się znacząco genetycznie od HEV-A [3]. W tym przypadku standardowo stosowana diagnostyka przy pomocy komercyjnych zestawów PCR jest bezużyteczna, wymagane są specyficzne zszytowane primery.

POSTĘPOWANIE TERAPEUTYCZNE

Choroba ma przebieg samoograniczający się, zaś leczenie jest przede wszystkim objawowe, podtrzymujące równowagę wodno-elektrolitową, witaminowe, unikanie paracetamolu i innych leków potencjalnie hepatotoksycznych, włączenie dostosowanych do masy ciała dawek UDCA u chorych z postacią cholestatyczną z towarzyszącym świądem skóry. Specyficzne interwencje terapeutyczne są zasadniczo wskazane jedynie w przypadkach przedłużających się, w przewlekłym WZW-E u biorców narządów lub w immunosupresji o innej przyczynie.

Rekomendacje EASL podsumowują doniesienia kliniczne w algorytmie terapeutycznym dla chorych z przewlekłym WZW-E. Zasadnicze znaczenie ma w początkowym etapie redukcja terapii immunosupresyjnej, a w razie niepowodzenia, po 12 tygodniach należy włączyć rybawirynę (rycina 1.) [2, 23, 24].

Problemem klinicznym WZW-E może być rozwój ciężkiego ostrego zapalenia wątroby lub ostra

TABELA 3. Interpretacja wyników badań serologicznych i molekularnych w kierunku zakażeń HEV.

Status zakażenia	Markery
Ostre WZW E	• HEV RNA • HEV RNA + anti-HEV IgM • HEV RNA + anti-HEV IgM + anti-HEV IgG • Anti-HEV IgM + anti-HEV IgG (narastające) • HEV antygen
Reinfekcja HEV	• HEV RNA + anti-HEV IgG • HEV antygen + anti-HEV IgG
Przewlekłe WZW E	• HEV RNA ($\pm$ anti-HEV) $\geq$ 3 m-cy • HEV antygen
Przebyte WZW E	• Anti-HEV IgG

niewydolność wątroby na tle przewlekłej choroby wątroby o innej etiologii. Wdrożenie leczenia rybawiryną może być rozważane w przypadkach rzadko występującej ostrej/piorunującej niewydolności wątroby, przy której może zaistnieć konieczność transplantacji narządu. Pojedyncze doniesienia wskazują, że w ostrym WZW-E o ciężkim przebiegu, stosowanie rybawiryny skracало okres utrzymywania się wirerii HEV i przyspieszało rekonwalescencję chorych [25]. U immunokompetentnych pacjentów z grupy ryzyka ciężkiego przebiegu zakażenia HEV, u których potwierdzono niską replikację lub eliminację HEV RNA można podjąć próbę steroidoterapii, celem ograniczenia dalszego uszkodzenia narządów w patomechanizmie immunologicznym. WZW-E jest rzadką przyczyną transplantacji wątroby. Procedura ta może być konieczna u chorych z WZW-E i piorunującą niewydolnością wątroby [2].

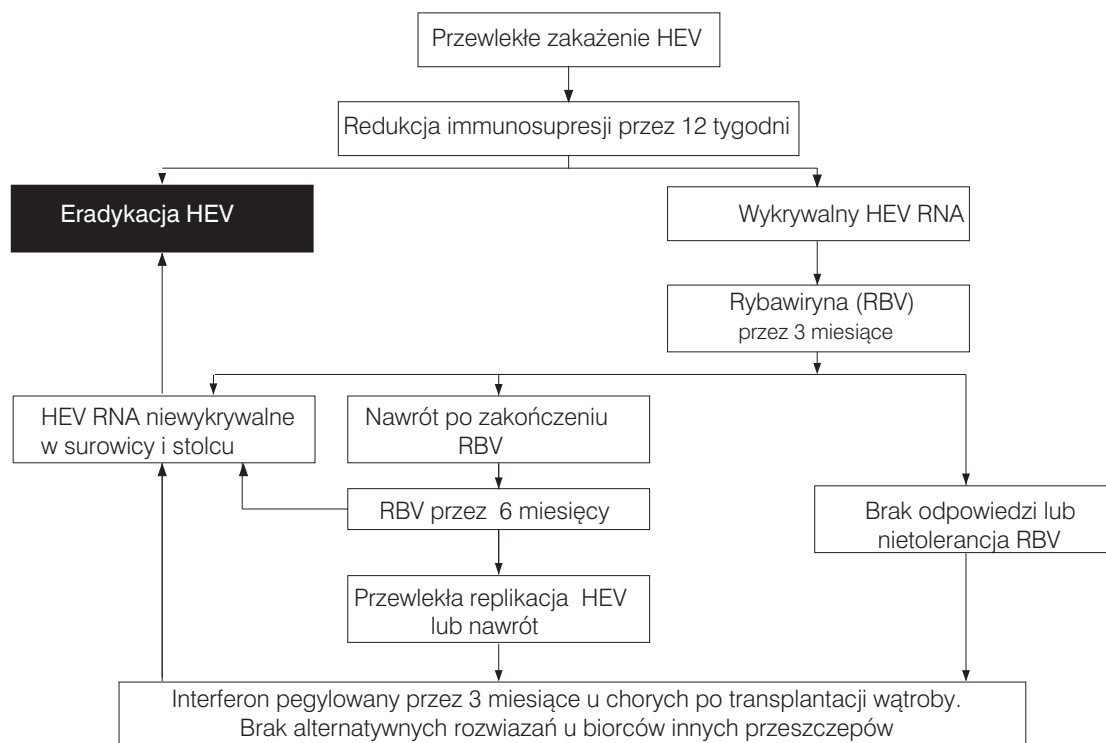
Doniesienia kliniczne wskazują na skuteczność interferonu pegylowanego α w hamowaniu replikacji HEV, jednak z uwagi na działanie immunomodulujące, większość pacjentów z grup narażo-

nych na przewlekły, powikłany przebieg WZW-E ma przeciwwskazania do stosowania tej terapii. Pojedyncze doniesienia wskazywały na potencjalnie korzystny efekt hamowania replikacji HEV przez sofosbuvir. Jednak najnowsze badania nie potwierdzają tego efektu, co jest związane z generowaniem mutacji związanej z opornością na ten lek [2, 26, 27].

PROFILAKTYKA

Zasadniczą prewencją chorób przenoszonych drogą fekalno-oralną jest poprawa warunków sanitarnych, dostęp do czystej wody pitnej, odpowiednie odprowadzanie ścieków i działania edukacyjne hamujące transmisję wirusa w populacji, jak nawyk mycia rąk w czystej wodzie przed posiłkami.

Prewencja zakażeń odzwierzęcych obejmuje zachowanie higieny, mycie rąk po kontakcie ze zwierzętami lub ich odchodami, odpowiednią obróbkę termiczną mięsa (gotowanie w temperaturze $>70^{\circ}\text{C}$) [28].



RYСУNEK 1. Algorytm terapeutyczny przewlekłego WZW-E u chorych po transplantacjach narządów, zaadaptowano z CPG EASL [2].

W niektórych krajach europejskich rozpoczęto rutynowe badanie krwiodawców w kierunku obecności HEV RNA we krwi.

W 2011 r. w Chinach wprowadzono szczepionkę opartą o białka G1 HEV. Jej skuteczność została potwierdzona również w stosunku do G4 HEV. Szczepienie nie prowadziło do rozwoju trwałej odporności, ale zapobiegało progresji zakażenia do objawowego zapalenia wątroby. Co więcej, było bezpieczne dla kobiet ciężarnych [29].

Immunizacja przeciw HEV nabyta w sposób naturalny lub sztuczny nie zapobiega kolejnym zakażeniom, ale zmniejsza ryzyko objawowego przebiegu infekcji HEV. Stąd też kolejne reinfekcje mają zazwyczaj przebieg bezobjawowy lub skąpoobjawowy.

PODSUMOWANIE

Wirusowe zapalenie wątroby typu E ma zazwyczaj przebieg asymptotyczny, łagodny, rzadziej średniociężki. Problemem klinicznym WZW-E może być rozwój ciężkiego ostrego zapalenia wątroby lub ostra niewydolność wątroby na tle przewlekłej choroby wątroby o innej etiologii. Wdrożenie leczenia rybawiryną może być rozważane w przypadkach rzadko występującej ostrej/piorunującej niewydolności wątroby, przy której może zaistnieć konieczność transplantacji narządu. W populacji osób w immunosupresji zakażenie HEV w około 50% może przechodzić w postać przewlekłą, prowadzącą u 10% tych chorych do szybkiej progresji zapalenia i włóknienia wątroby do marskości z jej następstwami. W przypadku utrzymywania się wirerii powyżej 12 tygodni Europejskie Towarzystwo Badań nad Wątrobą rekomenduje 12-tygodniową terapię rybawiryną [2].

PIŚMIENICTWO

1. Pischke S, Wedemeyer H. Hepatitis E virus infection: multiple faces of an underestimated problem. *J Hepatol.* 2013;58(5):1045-6.
2. European Association for the Study of the Liver – Clinical Practice Guidelines Panel. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection. *J Hepatol.* 2018;68(6):1256-71.
3. Rivero-Juarez A, Frias M, Perez AB, i wsp. Orthohepatitis C infection as an emerging cause of acute hepatitis in Spain: First report in Europe. *J Hepatol.* 2022;77(2):326-31.
4. Wedemeyer H, Pischke S, Manns MP. Pathogenesis and treatment of hepatitis e virus infection. *Gastroenterology.* 2012;142(6):1388-97.e1.
5. Clemente-Casares P, Pina S, Buti M, i wsp. Hepatitis E virus epidemiology in industrialized countries. *Emerg Infect Dis.* 2003;9(4):448-54.
6. Grabarczyk P, Sulkowska E, Gdowska J, i wsp. Molecular and serological infection marker screening in blood donors indicates high endemicity of hepatitis E virus in Poland. *Transfusion.* 2018.
7. Parfieniuk-Kowerda A, Pogorzelska J, Lapinski TW, i wsp. Prevalence of anti-HEV antibodies among patients with immunosuppression and hepatic disorders. *Journal of Hepatology.* 2017;66(1):S469-S70.
8. Hogema BM, Molier M, Sjerps M, i wsp. Incidence and duration of hepatitis E virus infection in Dutch blood donors. *Transfusion.* 2016;56(3):722-8.
9. Kozyra I, Jabłoński A, Bigoraj E, Rzeżutka A. Wild Boar as a Sylvatic Reservoir of Hepatitis E Virus in Poland: A Cross-Sectional Population Study. *Viruses.* 2020;12(10).
10. Laska M, Krzysiak MK, Jabłoński A, i wsp. Hepatitis E virus antibody prevalence in wildlife in Poland. *Zoonoses Public Health.* 2015;62(2):105-10.
11. Bigoraj E, Paszkiewicz W, Rzeżutka A. Porcine Blood and Liver as Sporadic Sources of Hepatitis E Virus (HEV) in the Production Chain of Offal-Derived Foodstuffs in Poland. *Food Environ Virol.* 2021;13(3):347-56.
12. Kozyra I, Bigoraj E, Jabłoński A, i wsp. Genetic Diversity and Epidemiological Significance of Wild Boar HEV-3 Strains Circulating in Poland. *Viruses.* 2021;13(6).
13. Domanović D, Tedder R, Blümel J, i wsp. Hepatitis E and blood donation safety in selected European countries: a shift to screening? *Euro Surveill.* 2017;22(16).
14. Hewitt PE, Ijaz S, Brailsford SR, i wsp. Hepatitis E virus in blood components: a prevalence and transmission study in southeast England. *Lancet.* 2014;384(9956):1766-73.
15. Juhl D, Baylis SA, Blümel J, i wsp. Seroprevalence and incidence of hepatitis E virus infection in German blood donors. *Transfusion.* 2014;54(1):49-56.
16. Plümers R, Dreier J, Knabbe C, i wsp. Hepatitis E virus infections in German blood donors: results of 8 years of screening, 2015 to 2022. *Euro Surveill.* 2024;29(24).
17. Pischke S, Wedemeyer H. Chronic hepatitis E in liver transplant recipients: a significant clinical problem? *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2010;56(2):121-8.
18. Mallet V, Nicand E, Sultanik P, i wsp. Brief communication: case reports of ribavirin treatment for chronic hepatitis E. *Ann Intern Med.* 2010;153(2):85-9.
19. Pischke S, Ho H, Urbanek F, i wsp. Hepatitis E in HIV-positive patients in a low-endemic country. *J Viral Hepat.* 2010;17(8):598-9.
20. Pischke S, Hartl J, Pas SD, i wsp. Hepatitis E virus: Infection beyond the liver? *J Hepatol.* 2017;66(5):1082-95.
21. Ying D, He Q, Tian W, i wsp. Urine is a viral antigen reservoir in hepatitis E virus infection. *Hepatology.* 2023;77(5):1722-34.

22. Baylis SA, Hanschmann KM, Blümel J, i wsp. Standardization of hepatitis E virus (HEV) nucleic acid amplification technique-based assays: an initial study to evaluate a panel of HEV strains and investigate laboratory performance. *J Clin Microbiol.* 2011;49(4):1234-9.
23. Kamar N, Abravanel F, Selves J, i wsp. Influence of immunosuppressive therapy on the natural history of genotype 3 hepatitis-E virus infection after organ transplantation. *Transplantation.* 2010;89(3):353-60.
24. Kamar N, Garrouste C, Haagsma EB, i wsp. Factors associated with chronic hepatitis in patients with hepatitis E virus infection who have received solid organ transplants. *Gastroenterology.* 2011;140(5):1481-9.
25. Péron JM, Abravanel F, Guillaume M, i wsp. Treatment of autochthonous acute hepatitis E with short-term ribavirin: a multicenter retrospective study. *Liver Int.* 2016;36(3):328-33.
26. Cornberg M, Pischke S, Müller T, i wsp. Sofosbuvir monotherapy fails to achieve HEV RNA elimination in patients with chronic hepatitis E - The HepNet SofE pilot study. *J Hepatol.* 2020;73(3):696-9.
27. Gömer A, Klöhn M, Jagst M, i wsp. Emergence of resistance-associated variants during sofosbuvir treatment in chronically infected hepatitis E patients. *Hepatology.* 2023;78(6):1882-95.
28. Emerson SU, Arankalle VA, Purcell RH. Thermal stability of hepatitis E virus. *J Infect Dis.* 2005;192(5):930-3.
29. Zhu FC, Zhang J, Zhang XF, i wsp. Efficacy and safety of a recombinant hepatitis E vaccine in healthy adults: a large-scale, randomised, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2010;376(9744):895-902.

Wirus denga i jego wpływ na uszkodzenie wątroby

Dengue Virus and its impact on liver damage

lek. Agnieszka Łuczak,
prof. dr hab. n. med. Iwona Mozer-Lisewska

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Hepatologii
i Nabytych Niedoborów Odporności Uniwersytetu
Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

ADRES DO KORESPONDENCJI: Oddział Zakaźny Wielospecjalistycznego Szpitala Miejskiego im. Józefa Strusia, ul. Żelazna 2, 60-101 Poznań; e-mail: agnieszka.luczak@kliomed.pl

STRESZCZENIE

Choroba denga, wywoływana przez wirusa denga (DENV), jest jedną z najczęściej występujących infekcji wirusowych przenoszonych przez owady i jest aktualnie najszybciej rozprzestrzeniającą się na świecie chorobą. Problem dotyczy głównie regionów tropikalnych i subtropikalnych, ale w wyniku zmian klimatycznych i globalizacji zasięg choroby stale się rozszerza. Wirus denga został po raz pierwszy wyizolowany w latach 40. XX w. Wektorem wirusa jest komar z rodzaju *Aedes*, szczególnie *Aedes aegypti* i *Aedes albopictus*.

DENV wywołując chorobę prowadzi do różnego rodzaju manifestacji klinicznych, od łagodnej gorączki denga po ciężkie postaci, takie jak gorączka krwotoczna denga (DHF) i zespół wstrząsu denga (DSS). Wątroba jest jednym z głównych narządów docelowych w infekcji DENV, a jej uszkodzenie odgrywa kluczową rolę w patogenezie choroby. Uszkodzenie wątroby może mieć różny obraz: od postaci bezobjawowej, przebiegającej jedynie z umiarkowanym podwyższeniem bilirubiny, transaminaz i obniżeniem stężenia albumin w surowicy, aż do ciężkiego przebiegu z ostrą niewydolnością wątroby. W krajach tropikalnych, ale również coraz częściej u podróżnych powracających z rejonów endemicznych denga powinna być brana pod uwagę w diagnostyce różnicowej ostrego uszkodzenia wątroby. W artykule skupiono się na opisie wątrobowej manifestacji choroby i patogenezie uszkodzenia wątroby w przebiegu dengi.

ABSTRACT

Dengue fever, caused by the dengue virus (DENV), is one of the most common mosquito-borne viral infections and is currently the fastest-spreading disease of its kind worldwide. The issue primarily affects tropical and subtropical regions; however, due to climate change and globalisation, its geographical range continues to expand. The dengue virus was first isolated in the 1940s. The virus is transmitted by mosquitoes of the *Aedes* genus, particularly *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*.

DENV infection lead to a wide spectrum of clinical manifestations, ranging from mild dengue fever to severe forms such as dengue haemorrhagic fever (DHF) and dengue shock syndrome (DSS). The liver is one of the main target organs in DENV infection, and its damage plays a crucial role in the disease's pathogenesis. Liver injury can manifest in various forms, from asymptomatic cases with mild elevations in bilirubin, transaminases, and reduced serum albumin levels to severe presentations with acute liver failure. In tropical countries, as well as increasingly among travellers returning from endemic areas, dengue fever should be considered in the differential diagnosis of acute liver injury. The present review focuses on the hepatic manifestations and the pathogenesis of the liver injury in dengue.

EPIDEMIOLOGIA

Choroba denga występuje w ponad 100 krajach, głównie w Azji Południowo-Wschodniej, Ameryce Łacińskiej i Afryce. Największa liczba przypadków rejestrowana jest w Indiach, Indonezji

i Brazylii. W ciągu ostatnich dwóch dekad przypadki dengi odnotowano również w Europie i Ameryce Północnej, co świadczy o globalnym rozprzestrzenianiu się choroby. Zmiany klimatyczne prowadzą do przesunięcia stref endemicznych na północ. W ostatnich latach odnotowano przypadki lokal-

nej transmisji w Hiszpanii, Francji i Włoszech. Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) każdego roku na dengę choruje około 400 milionów ludzi, z czego ok. 100 milionów ma objawowy przebieg choroby. Liczba zgonów wynosi około 20–25 tys. rocznie, a większość przypadków dotyczy dzieci poniżej 15. rż. Ok. 40% (2,5 mld) światowej populacji jest zagrożone zakażeniem. Te statystyki są bez wątpienia niedoszacowane, ze względu na znaczny problem z raportowaniem chorób w krajach rozwijających się. Wirus denga to wirus RNA, należący do rodziny *Flaviviridae*, z rodzaju *Flavivirus*. Jest znacznie zróżnicowany genetycznie, wyróżnia się cztery stereotypy (DenI–IV). Komar z rodzaju *Aedes* jest głównym wektorem wirusa. *Aedes aegypti* jest bardziej efektywny w transmisji dengi w krajach tropikalnych, natomiast *Aedes albopictus* przenosi wirusa w chłodniejszych strefach klimatycznych, co poszerza globalny zasięg choroby. Dorosłe osobniki są silnie antropofilne, preferują zamknięte, ciemne pomieszczenia w budynkach, żerują zazwyczaj w godzinach przedpołudniowych i późnym popołudniem [3, 8, 24, 36, 37].

PRZEBIEG KLINICZNY

Zgodnie z aktualną klasyfikacją WHO denga może przebiegać jako denga klasyczna (inaczej gorączka denga) objawiająca się gorączką, bólami mięśni i stawów, wysypką oraz ogólnym osłabieniem – jest to łagodna, samoograniczająca się choroba oraz jako ciężka denga, która obejmuje gorączkę krwotoczną denga (DHF – *dengue hemorrhagic fever*) i zespół wstrząsu dengowego (DSS – *dengue shock syndrome*), które mogą prowadzić do niewydolności narządowej i zgonu. Najważniejszym elementem obrazu klinicznego ciężkiej postaci dengi jest wzrost przepuszczalności ścianek naczyń włosowatych. W przebiegu choroby mogą wystąpić powikłania takie jak: ciężkie krwotoki do błon śluzowych (rzadziej krwawienia śródmózgowe i wewnątrzpłucne), wysięki opłucnowe, encefalopatia, zapalenie płuc, zaburzenia czynności wątroby. W przypadkach przebiegających ze wstrząsem śmiertelność wynosi > 10%, choć, jeśli pacjenci znajdują się pod opieką doświadczonego zespołu, wskaźnik ten nie przekracza 1%.

Czynnikiem pogarszającym rokowanie i możliwość wystąpienia ciężkiego przebiegu choroby, jest przebyta wcześniej infekcja innymi stereotypami wirusa. Najczęściej pojawiająca się w literaturze hipoteza objaśniająca obraz kliniczny ciężkiej dengi wskazuje jako patomechanizm zwiększoną replikację wirusa, związaną z bardziej nasilonym zakażeniem monocytów, które jest możliwe dzięki obecności we krwi wytworzonych wcześniej przeciwciał przeciwko wirusowi denga. Stężenie tych przeciwciał nie wystarcza jednak do neutralizacji wirusa. Zjawisko to związane jest z mechanizmem wzmocnienia zależnego od przeciwciał (ADE – *antibody-dependent enhancement*). Zgodnie z tym poglądem, popartym wieloma danymi epidemiologicznymi i wynikami badań eksperymentalnych *in vitro*, organizm zwalcza umiarkowanie nasiloną wiremię w przebiegu bezobjawowego zakażenia wirusem dengi. W rezultacie wytwarza się długotrwała odporność na konkretny stereotyp wirusa i krótkotrwała odporność krzyżowa wobec pozostałych stereotypów. Stężenie przeciwciał warunkujących odporność krzyżową na stereotypy heterologiczne obniża się poniżej poziomu zapewniającego neutralizację wirusa po kilku miesiącach. Od tego momentu zakażenie innym, heterologicznym stereotypem może przebiegać ze zwiększonym wychwytem wirusa przez receptor FcA na monocytach i intensyfikacją namnażania wirusa [3, 7, 8, 9, 33, 38, 39].

PATOFIZJOLOGIA ZMIAN W WĄTROBIE

Wątroba jest jednym z głównych narządów docelowych w infekcji DENV. Wirus denga (DENV) wywołuje zmiany wątrobowe zarówno poprzez bezpośrednie uszkodzenie hepatocytów, jak i pośrednie mechanizmy immunologiczne [21]. Patogeneza uszkodzenia wątroby obejmuje trzy główne mechanizmy:

1) Bezpośrednie działanie wirusa na komórki wątroby.

DENV wykazuje tropizm do komórek wątroby, gdzie infekuje hepatocyty i komórki Kupffera. Replikacja wirusa w tych komórkach prowadzi do ich apoptozy i martwicy. Obecność wirusowego RNA w hepatocytach została potwierdzona w badaniach immunohistochemicznych [21].

Do wejścia DENV do hepatocytów i komórek Kupffera konieczne jest jego związanie z receptorami powierzchniowymi gospodarza, które umożliwiają internalizację wirusa. Wiele badań wykazało, że DENV wykorzystuje różne receptory do zakażenia komórek wątrobowych. Kluczowe receptory to receptory mannozowe (*Mannose Receptor*, MR) i DC-SIGN (*Dendritic Cell-Specific Intercellular adhesion molecule-3-Grabbing Non-integrin*) występujące na komórkach Kupffera oraz TIM-1 (*T-cell Immunoglobulin and Mucin-domain containing-1*), AXL oraz receptor siarczanu heparanu (*Heparan Sulfate Proteoglycan*, HSPG) występujące na hepatocytach. Zrozumienie mechanizmów wiązania DENV do tych receptorów może pomóc w opracowaniu nowych terapii celowanych, ograniczających uszkodzenie wątroby w przebiegu dengi [19, 21, 23, 25].

Receptor mannozowy (*Mannose Receptor*, MR, CD206) jest kluczowym receptorem uczestniczącym w wiązaniu i internalizacji DENV w komórkach Kupffera oraz w innych komórkach układu fagocytarnego [23].

DENV posiada glikozylowane białko otoczkowe (E), które zawiera reszty mannozy, umożliwiające interakcję z MR na powierzchni makrofagów wątrobowych. W badaniach *in vitro* wykazano, że blokowanie MR przeciwciałami monoklonalnymi zmniejszało zakażenie komórek Kupffera przez DENV o 60–80%. MR nie tylko uczestniczy w internalizacji wirusa, ale także może wzmacniać replikację DENV w komórkach fagocytarnych poprzez mechanizm wzmocnienia zależnego od przeciwciał (*Antibody-Dependent Enhancement*, ADE). Wiązanie DENV do MR aktywuje makrofagi wątrobowe indukując wydzielanie cytokin prozapalnych (TNF- α , IL-6), co przyczynia się do uszkodzenia wątroby [23].

DC-SIGN (*Dendritic Cell-Specific Intercellular adhesion molecule-3-Grabbing Non-integrin*, CD209) jest receptorem lektynowym prezentowanym na komórkach Kupffera oraz komórkach dendrytycznych, który odgrywa istotną rolę w zakażeniu DENV. Białko otoczkowe E DENV zawiera specyficzne reszty węglowodanowe, które są rozpoznawane przez DC-SIGN. W badaniach wykazano, że DC-SIGN jest niezbędny do skutecznego zakażenia komórek dendrytycznych i makrofagów, w tym komórek Kupffera. DC-SIGN na komórkach Kupffera może uczestniczyć

w transportowaniu wirusa do hepatocytów poprzez mechanizm transinfekcji, gdzie zakażone komórki Kupffera przekazują DENV do sąsiednich hepatocytów. Wiązanie DENV do DC-SIGN powoduje nadmierne wydzielanie IL-10 i TNF- α , co prowadzi do zwiększonej przepuszczalności naczyń oraz uszkodzenia hepatocytów (19).

Z kolei TIM-1 (*T-cell Immunoglobulin and Mucin-domain containing-1*) jest receptorem z rodziny immunoglobulin, który ułatwia zakażenie DENV, zwłaszcza w hepatocytach. TIM-1 działa jako receptor dla cząstek wirusowych pokrytych fosfatydyloseryną, umożliwiając ich internalizację przez hepatocyty. Blokowanie TIM-1 za pomocą przeciwciał monoklonalnych zmniejsza zakażenie DENV w modelach *in vitro* o 50–70%. TIM-1 pomaga w zakażeniu hepatocytów poprzez ułatwienie wiązania i fuzji DENV z błoną hepatocytów, umożliwiając skuteczną replikację wirusa w komórkach wątrobowych. Wykazano, że ekspresja TIM-1 koreluje z ciężkością przebiegu dengi i poziomem wirerii [25].

Kolejny z receptorów obecnych na hepatocytach to AXL, jest receptorem tyrozynowej kinazy, który działa jako kofaktor ułatwiający zakażenie DENV. Wirus DENV wykorzystuje AXL do ułatwienia internalizacji wirusa poprzez interakcję z fosfatydyloseryną na powierzchni wirionów. AXL współpracuje z TIM-1 w hepatocytach, zwiększając efektywność zakażenia. AXL aktywuje ścieżki sygnałowe hamujące odpowiedź interferonową, co sprzyja namnażaniu wirusa. Receptor siarczanu heparanu (HSPG – *Heparan Sulfate Proteoglycan*) jest jednym z pierwszych receptorów rozpoznających DENV na powierzchni hepatocytów i komórek Kupffera. Ułatwia początkowe wiązanie wirusa. HSPG działa jako receptor adsorpcyjny, przyciągając DENV do komórki, co ułatwia jego przejście przez inne receptory (np. DC-SIGN, TIM-1). Nie jest receptorem do endocytozy. Choć HSPG wiąże DENV, to do skutecznej infekcji konieczne jest zaangażowanie innych receptorów [10].

2) Mechanizmy immunologiczne.

Wiele badań wskazuje, że mechanizmy immunologiczne odgrywają kluczową rolę w patogenezie ciężkich postaci dengi oraz w patogenezie uszkodzenia wątroby w przebiegu dengi. Szczególnie istotne są reakcje krzyżowe przeciwciał i ich zdolność do wzmacniania infekcji oraz ak-

tywowania układu dopełniacza, co może skutkować uszkodzeniem naczyń krwionośnych wątroby i prowadzić do jej niewydolności [9, 22]

Powstają kompleksy immunologiczne utworzone przez antygeny wirusa denga oraz swoiste przeciwciała klasy IgG oraz IgM. W przypadku wtórnej infekcji innym serotypem wirusa przeciwciała mogą nie zapewniać pełnej neutralizacji, a wręcz prowadzić do wspomnianej już wielokrotnie w tym artykule reakcji wzmocnienia zależnego od przeciwciał – *antibodydependent enhancement* (ADE) [9, 22].

ADE zwiększa replikację wirusa w monocytach i makrofagach, jednocześnie przyczyniając się do powstawania kompleksów immunologicznych. Kompleksy te, odkładając się w śródbłonku naczyń krwionośnych, wywołują miejscową aktywację dopełniacza i reakcję zapalną. Kompleksy immunologiczne aktywują układ dopełniacza, prowadząc do powstania mediatorów zapalnych, takich jak C3a i C5a, które przyciągają neutrofile i makrofagi. Komórki te wydzielają liczne cytokiny prozapalne, w tym TNF- α , IL-6 i IL-8, które zwiększają przepuszczalność naczyń i prowadzą do ich uszkodzenia [9, 22].

Uszkodzenie naczyń krwionośnych wątroby skutkuje przeciekaniem osocza, obrzękiem hepatocytów oraz zakrzepicą wewnątrzwątrobową. W wyniku uszkodzenia śródbłonka dochodzi do kumulacji kompleksów immunologicznych w przestrzeniach wrotnych i sinusoidach wątroby, co może prowadzić do ich martwicy i dysfunkcji hepatocytów.

Dodatkowo, w wyniku aktywacji dopełniacza dochodzi do generowania reaktywnych form tlenu (ROS), które nasilają stres oksydacyjny w hepatocytach, co może prowadzić do ich apoptozy.

3) Niewydolność mikrokrażenia.

W fazie krytycznej choroby dochodzi do przecieku osocza i hipowolemii, co prowadzi do niedotlenienia tkanek wątroby i nasila ich uszkodzenie. Niedokrwienie hepatocytów może skutkować martwicą strefową, szczególnie w strefie środkowej zrazików wątrobowych.

Badania histopatologiczne próbek wątroby od pacjentów zmarłych z powodu ciężkiej postaci dengi wykazały szereg charakterystycznych zmian. Opisywano: stłuszczenie hepatocytów – nagromadzenie lipidów w komórkach wątrobowych, martwice ogniskową – obszary martwicy komórek

wątrobowych, obrzęk hepatocytów – powiększenie komórek wątrobowych wskutek nagromadzenia płynów, nacieki zapalne – obecność komórek zapalnych, głównie limfocytów i makrofagów, w przestrzeniach wrotnych oraz mięszu wątroby oraz uszkodzenie śródbłonka – zmiany w komórkach wyściełających naczynia wątrobowe, prowadzące do zwiększonej przepuszczalności [1, 7, 11, 19, 20, 21, 28, 31, 35, 37].

OBRAZ KLINICZNY USZKODZENIA WĄTROBY

Pacjenci z uszkodzeniem wątroby w przebiegu dengi mogą prezentować następujące objawy: powiększenie wątroby, często wyczuwalne podczas badania fizykalnego, ból w prawym górnym kwadrancie brzucha wynikający z powiększenia wątroby i rozciągania torebki wątrobowej, żółtaczka, wymioty i nudności (objawy niespecyficzne, ale często towarzyszące uszkodzeniu wątroby), zaburzenia krzepnięcia – skłonność do krwawień wynikająca z dysfunkcji wątroby i spadku produkcji czynników krzepnięcia.

Enzymy wątrobowe, zwłaszcza aminotransferaza asparaginianowa (AST) i aminotransferaza alaninowa (ALT), są kluczowymi biomarkerami diagnostycznymi w ocenie stopnia uszkodzenia hepatocytów. Liczne badania wykazały, że podwyższone poziomy AST są silnie skorelowane z ryzykiem wystąpienia ostrej niewydolności wątroby (ALI) w przebiegu dengi. Co istotne, wartości AST często przekraczają ALT w przebiegu tej choroby, co odróżnia zakażenie DENV od wirusowych zapaleń wątroby (HAV, HBV, HCV) [28, 34].

Podwyższone poziomy AST są uznawane za wczesny wskaźnik uszkodzenia wątroby w przebiegu dengi. W retrospektywnym badaniu z Wietnamu, przeprowadzonym na 327 pacjentach hospitalizowanych z powodu ciężkiej postaci dengi wykazano, że u pacjentów z AST > 1000 IU/L ryzyko wystąpienia ALI było 5,3-krotnie wyższe niż u osób z AST poniżej tego progu [36].

W innym badaniu kohortowym z Malezji, obejmującym 410 pacjentów, porównano poziomy

AST i ALT u chorych na ciężką dengę. Wyniki wykazały, że pacjenci z AST > 2000 IU/L mieli 8,1-krotnie wyższe ryzyko ALI, AST > 3000 IU/L było związane z 12,4-krotnie wyższym ryzy-

kiem niewydolności wątroby, natomiast stosunek AST/ALT powyżej 2,5:1 był silnie skorelowany z progresją do ALI [16].

Kolejne badanie przeprowadzone w Indiach na 278 pacjentach hospitalizowanych w oddziałach intensywnej terapii wykazało, że średnie wartości AST u pacjentów, u których doszło do niewydolności wątroby, wynosiły 2160 ± 320 IU/L, podczas gdy u pacjentów bez niewydolności wartości te nie przekraczały 820 IU/L [37].

Nie tylko bezwzględne wartości AST, ale także ich dynamika w czasie mogą mieć znaczenie prognostyczne. W badaniu przeprowadzonym w Tajlandii, na 185 pacjentach monitorowano codzienne zmiany aktywności AST. Wykazano, że szybki wzrost AST w ciągu pierwszych 48 godzin był związany z cięższym przebiegiem choroby, pacjenci z AST wzrastającym o > 400 IU/L na dobę mieli 3,9-krotnie wyższe ryzyko ALI, natomiast stabilizacja AST po 5–6 dniach choroby była związana z lepszym rokowaniem [31].

Podobne wyniki uzyskali autorzy badania z Azji Południowo-Wschodniej, gdzie na podstawie danych z 732 przypadków dengi wykazano, że $AST > 1500$ IU/L w 3. dniu hospitalizacji było istotnym predyktorem progresji do ALI [17].

Na podstawie dotychczasowych badań zaproponowano wartości progowe AST, które mogą pomóc w ocenie ryzyka ALI:

- AST 800–1000 IU/L – umiarkowane ryzyko ALI, wymaga monitorowania,
- AST 1000–2000 IU/L – wysokie ryzyko ALI, konieczne intensywne monitorowanie,
- AST > 2000 IU/L – bardzo wysokie ryzyko progresji do ostrej niewydolności wątroby, wskazanie do leczenia w OIT.

Wysokość AST powinna być rutynowo monitorowana u hospitalizowanych pacjentów z zakażeniem DENV, szczególnie u osób z ciężką postacią choroby. Na podstawie aktualnych badań zaleca się, aby pacjenci z $AST > 1000$ IU/L byli objęci intensywnym nadzorem, a u pacjentów z wartościami powyżej 2000 IU/L należy rozważyć zastosowanie agresywnego postępowania, w tym leczenia wspomagającego funkcję wątroby [39].

Znaczny wzrost aktywności transaminaz (> 1000 U/L) może wskazywać na ciężki przebieg choroby i większe ryzyko powikłań. Odchyleniom od normy ulegają również inne parametry wskazujące na zaburzenia czynności wątroby. Obserwuje

się hipoalbuminemie, wydłużony czas protrombinowy, spadek stężenia czynnika V [39].

Ostra niewydolność wątroby jest rzadkim, ale groźnym powikłaniem ciężkiej dengi. Ciężkie uszkodzenie wątroby jest wskaźnikiem złego rokowania i wymaga intensywnej opieki medycznej. Zmiany wątrobowe są jednym z kluczowych kryteriów WHO klasyfikujących ciężką dengę [5, 13, 15, 16, 17, 18, 27, 28, 29].

DIAGNOSTYKA

Klasyczna denga jest łatwa do rozpoznania w rejonach endemicznego występowania choroby, gdzie istnieje wysokie prawdopodobieństwo, że gorączka z wysypką i trombocytopenią jest wywołana wirusem dengi. Jednakże większość objawów towarzyszących zakażeniu tym wirusem występuje także w przebiegu innych chorób gorączkowych i niekiedy niemożliwe jest pewne rozpoznanie, zwłaszcza w początkowym okresie. Zakażenie wirusem dengi można potwierdzić metodą łańcuchowej reakcji polimerazy z zastosowaniem odwrotnej transkryptazy (RT-PCR), badaniami serologicznymi, wykryciem swoistego antygeny wirusa dengi (NS1) lub wyizolowaniem wirusa, jeśli jest to możliwe. Potwierdzenie serologicznego ostrego zakażenia wirusem dengi opiera się na wykazaniu obecności swoistych immunoglobulin klasy IgM i IgG przeciwko wirusowi denga w surowicy. Rozpoznanie różnicowe zależy od rejonu pobytu pacjenta i będzie obejmowało: malarię, dur brzuszny, leptospirozę, różne odmiany duru plamistego, sepsę, inne wirusowe gorączki krwotoczne (np. Ebola, Lassa), gorączkę Chikungunya i gorączkę doliny Riftu [2, 20, 30, 38, 39].

LECZENIE

Denga nie ma swoistego leczenia przyczynowego, dlatego postępowanie terapeutyczne koncentruje się na leczeniu objawowym oraz wsparciu funkcji życiowych pacjenta. Kluczowym elementem jest wczesne rozpoznanie ciężkich przypadków i szybkie włączenie intensywnej opieki. Podstawą leczenia jest niezwłoczne wdrożenie resuscytacji płynowej. w łagodnych przypadkach może odby-

wać się drogą doustną (ORS – *oral rehydration solution*).

W fazie przebiegu osocza (faza krytyczna) konieczne jest ściśle monitorowanie bilansu płynów oraz zastosowanie płynoterapii dożylniej. Zaleca się stosowanie izotonicznych roztworów krystaloidów, takich jak 0,9% NaCl lub Ringer z mleczanami a następnie osocza i roztworów koloidów.

U pacjentów z ciężkim przebiegiem osocza i objawami wstrząsu hipowolemicznego konieczne jest intensywne nawadnianie dożylne i monitorowanie parametrów hemodynamicznych. Zachowanie równowagi między resuscytacją płynową i stopniem nasilenia przesiąkania włócnickowego w danym momencie jest najtrudniejszym problemem w leczeniu zespołu wstrząsowego w przebiegu dengi.

Ciężka denga, w tym denga krwotoczna i zespół wstrząsu dengowego, wymaga hospitalizacji w oddziale intensywnej terapii oraz stałego monitorowania pacjenta. Wymaga monitorowania parametrów centralnego ciśnienia żylnego (CVP) i saturacji mieszanej krwi żyłnej (ScvO₂), kontrolowania ryzyka koagulopatii i skazy krwotocznej. W przypadku masywnych krwawień stosuje się przetoczenia płytek krwi i osocza świeżo mrożonego (FFP). Unika się rutynowego podawania heparyny, która może nasilać krwawienia. Pacjenci z niewydolnością wątroby mogą wymagać zastosowania laktulozy oraz antybiotyków niewchłanianych w przypadku encefalopatii wątrobowej oraz terapii wspomagającej, takiej jak przetoczenie albumin lub zastosowania technik pozaustrojowych (np. dializa wątrobowa). Niektóre badania wskazują na potencjalną skuteczność N-acetylocysteiny w poprawie funkcji wątroby w ALF związanej z dengą. Przeszczepienie wątroby można rozważyć w przypadkach skrajnej niewydolności. Niewydolność oddechowa wynikająca z zespołu ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) wymaga zastosowania mechanicznej wentylacji. Preferowanym środkiem przeciwgorączkowym w leczeniu dengi jest paracetamol. Należy unikać leków z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), takich jak aspiryna czy ibuprofen, ze względu na ryzyko nasilenia skazy krwotocznej. Zaleca się kontrolę temperatury ciała, unikanie hipertermii, która może pogłębić stan zapalny [4, 14, 26, 38, 39].

NOWE TERAPIE W BADANIACH KLINICZNYCH

Pomimo braku zatwierdzonych leków przeciwwirusowych specyficznych dla wirusa denga, wiele substancji jest obecnie w fazie badań. Są to leki przeciwwirusowe, m.in. balapiravir i inne inhibitory replikacji RNA wirusa denga.

Balapiravir (R-1626) to eksperymentalny lek przeciwwirusowy, będący inhibitorem polimerazy RNA. W randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo w badaniu klinicznym z udziałem dorosłych pacjentów z dengą, oceniano jego skuteczność w leczeniu dengi. Balapiravir był dobrze tolerowany, ale nie wykazał znaczącego wpływu na redukcję wirerii ani na czas ustępowania gorączki. Wyniki te sugerują, że balapiravir nie jest skutecznym kandydatem na lek przeciwdziałający wirusowi dengi [24].

Ponieważ ciężkie objawy choroby są częściowo wywołane przez odpowiedź układu odpornościowego, być może najlepszą strategią byłoby stosowanie leków immunomodulujących, takich jak m.in. przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko TNF- α . Jednak ich zastosowanie w leczeniu dengi wymaga dalszych badań klinicznych oceny skuteczności i bezpieczeństwa.

ROKOWANIE

Rokowanie w chorobie denga zależy od wielu czynników. Kluczowe znaczenie ma szybkie rozpoznanie ciężkich przypadków na podstawie objawów ostrzegawczych (np. gwałtowny spadek liczby płytek, zwiększenie hematokrytu, ból brzucha). Dzieci, osoby starsze i pacjenci z chorobami współistniejącymi (np. cukrzycą, chorobami sercowo-naczyniowymi) mają gorsze rokowanie. Regiony z ograniczoną infrastrukturą medyczną odnotowują wyższe wskaźniki śmiertelności. Wczesna diagnoza i odpowiednia opieka medyczna zmniejszają śmiertelność w ciężkich przypadkach dengi do poniżej 1%. W krajach rozwijających się, gdzie dostęp do terapii jest ograniczony, wskaźniki śmiertelności mogą sięgać 10–20% [12, 31, 33, 34].

SZCZEPIENIE

Aktualnie zarejestrowane są dwie „żywe” 4-walentne szczepionki przeciwko dencze, skierowane przeciwko serotypom DENV1-4: **Dengvaxia** i **Qdenga**. Pierwsza szczepionka przeciwko wirusowi Denga, Dengvaxia (CYT-TDV), została zatwierdzona w 2015 r. Jest oparta na szkielecie wirusa żółtej gorączki. Jest ona skuteczna dla osób, które wcześniej przeszły zakażenie wirusem dengi. Szczepienie osób, które nie miały kontaktu z wirusem może zwiększyć ryzyko ciężkiej postaci choroby po późniejszym zakażeniu. Dlatego jej zastosowanie jest ograniczone do rejonów endemicznych i to tylko dla osób, które mają potwierdzone przechorowanie dengi. Aktualnie Dengvaxia nie jest dostępna w krajach nieendemicznych. Z kolei Qdenga opiera się na szkielecie DENV2, w którym wbudowano rekombinowane szczepy wykazujące ekspresję białek powierzchniowych DENV1, DENV3, DENV4. Zastosowanie szkieletu DENV2 może silnie stymulować odpowiedź immunologiczną humoralną i komórkową. Pełen schemat obejmuje podanie 2 dawek w odstępie 3 miesiące. Wydaje się, że jest dobrze tolerowana i do tej pory nie odnotowano żadnych ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z jej zastosowaniem [3, 8, 33, 39].

PODSUMOWANIE

W ciągu ostatnich lat odnotowano gwałtowny wzrost częstości zakażeń wirusem denga, a zwłaszcza występowania najcięższych postaci choroby. Obecnie denga jest jedną z najczęstszych przyczyn hospitalizacji w krajach Azji i obu Ameryk w porze deszczowej. Denga ma bardzo szeroki wachlarz możliwych manifestacji klinicznych, od postaci bezobjawowych do ciężkiego zespołu wstrząsowego przebiegającego z niewydolnością wielonarządową. Wpływ wirusa na uszkodzenie wątroby jest częsty, jednakże pomimo widocznych odchyleń w badaniach biochemicznych takich jak umiarkowane podwyższenie bilirubiny i transaminaz oraz obniżenie stężenia albumin, najczęściej obraz kliniczny uszkodzenia wątroby jest bezobjawowy. Jednakże w niektórych przypadkach przebieg może być ciężki i może prowadzić do pio-

runującej niewydolności wątroby. Uszkodzenie wątroby następuje z powodu różnych mechanizmów: bezpośredniego uszkodzenia hepatocytów i komórek Kupffera, reakcji immunologicznych i wystąpienia stanu zapalnego oraz niedotlenienia wątroby spowodowanego hipowolemią i co za tym idzie jej hipoperfuzją.

Przebieg dengi z uszkodzeniem wątroby znacznie częściej występuje u dzieci niż u dorosłych. Rokowania są zwykle dobre, jednakże wskaźnik śmiertelności wśród pacjentów hospitalizowanych z rozpoznaniem zespołu wstrząsowego nawet przy zapewnieniu najlepszej możliwej opieki wynosi 1–5%, a niekiedy jest znacznie wyższy (>10%). Rozwijająca się w przebiegu choroby niewydolność nerek, wątroby i układu krążenia istotnie pogarsza rokowanie. Ostre uszkodzenie wątroby (ALI) w przebiegu dengi jest rzadkim, ale poważnym powikłaniem. Badania wskazują, że ALI występuje u około 1–4% hospitalizowanych pacjentów z dengą. Śmiertelność w tej grupie jest wysoka, sięgając nawet 50%, zwłaszcza w przypadkach, gdy rozwija się ostra niewydolność wątroby.

PIŚMIENNICTWO

1. Couvelard A, Marianneau P, Bedel C, Drouet MT, Vachon F, Hénin D, Deubel V. Report of a fatal case of dengue infection with hepatitis: demonstration of dengue antigens in hepatocytes and liver apoptosis. *Hum Pathol*. 1999;30:1106-1110.
2. Deepak N A, Patel ND. Differential diagnosis of acute liver failure in India. *Ann Hepatol*. 2006;5:150-156.
3. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). (2024). Dengue outbreak monitoring and risk assessment. Stockholm: ECDC PublicaDons.
4. Gautam N, Shrestha N, Bhandari S, Thapaliya S. Severe dengue infection unmasking drug-induced liver injury: Successful management with N-acetylcysteine. *Clinical Case Reports* 2024;12:e8578
5. Giri S, Anirvan P, Vaidya A, Praharaj DL. Dengue-related acute liver failure. *Indian Journal of Gastroenterology* 2024;43:407-424
6. Giri S, Agarwal MP, Sharma V, Singh A. Acute hepatic failure due to dengue: a case report. *Cases J*. 2008;1:204.
7. Guzmán MG, Kouri G. Dengue: an update. *Lancet Infect Dis*. 2002; 33-42
8. Guzman MG, Halstead SB, Artsob H, Buchy P, Farrar J, Gubler DJ, Hunsperger E, Kroeger A, Margolis HS, Mardnez E. Dengue: a continuing global threat. *Nat Rev Microbiol*. 2010;8:S7-16.
9. Guzman MG, Vazquez S. The complexity of antibody-

- dependant enhancement of dengue virus infection. *Viruses* 2010;12:2649-2662.
10. Hilgard P, Stockert R. Heparan sulfate proteoglycans initiate dengue virus infection of hepatocytes. *Hepatology* 2000;32:1069-1077
 11. Huerre MR I in. Dengue hemorrhagic fever: a pathologist's perspective. *Trop Med Hyg* 2001;95(2):159-61
 12. Jagadishkumar K, Jain P, Manjunath VG, Umesh L. Hepatic involvement in dengue Fever in children. *Iran J Pediatr*. 2012;22:231-236.
 13. Jha AK, Nijhawan S, Rai RR, Nepalia S, Jain P, Suchismita A. Etiology, clinical profile, and inhospital mortality of acute-on-chronic liver failure: a prospective study. *Indian J Gastroenterol*. 2013;32:108-114.
 14. Juneja D, Jain R, Nasa P. Dengue-induced acute liver failure. *World Journal of Virology* 2024; 13(1):91457
 15. Lawn SD, Tilley R, Lloyd G, Finlayson C, Tolley H, Newman P, Rice P, Harrison TS. Dengue hemorrhagic fever with fulminant hepatic failure in an immigrant returning to Bangladesh. *Clin Infect Dis*. 2003;37:e1-e4.
 16. Lee LK, Gan VC, Lee VJ, Tan AS, Leo YS, Lye DC. Clinical relevance and discriminatory value of elevated liver aminotransferase levels for dengue severity. *PLoS Negl Trop Dis*. 6, no.6, 2012; e1676
 17. Limonta, D., et al. "Dengue virus and the liver." *Journal of Clinical Virology* 2022;58: 82-88.
 18. Ling LM, Wilder-Smith A, Leo YS. Fulminant hepatitis in dengue haemorrhagic fever. *J Clin Virol*. 2007;38: 265-268.
 19. Lozach, P. Y., et al. "DC-SIGN as a receptor for dengue virus." *Nature Immunology* 2003;4: 85-90.
 20. Kuo, C. H., Tai, D. I., Chang-Chien, C. S., et al. Liver biochemical tests and dengue fever. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1992;47:265-270.
 21. Marianneau P, Steffan AM, Royer C, Drouet MT, Jaeck D, Kim A, Deubel V. Infection of primary cultures of human Kupffer cells by Dengue virus: no viral progeny synthesis, but cytokine production is evident. *J Virol*. 1999;73:5201-5206.
 22. Mersha A i in. The role of antibody-dependent enhancement in dengue vaccination. *Travel Medicine and Vaccines* 2024;22
 23. Miller JL, de Wet BJ, Martinez-Pomares L, Radcliffe CM, Dwek RA, Rudd PM, Gordon S. The mannose receptor mediates dengue virus infections of macrophages. *PLoS Pathog*. 4, no.2 2008;e17.
 24. Nguyen MN i in. A randomized double-blind placebo controlled trial of balapiravir a polymerase inhibitor, in adult dengue patients. *Infect Dis* 2013;207(9):1442-50
 25. Perera-Lecoin M i in. Flavivirus entry receptors: an update. *Viruses* 2013 30;6(1):69-88
 26. Polpichai N, i in. Role of Plasma Exchange and Combining Therapies in Dengue- Associated Acute Liver Failure: a Systematic Review of Individual Cases. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology* 2025;15:102407
 27. Poovorawan Y, Hutagalung Y, Chongsrisawat V, Boudville I, Bock HL. Dengue virus infection: a major cause of acute hepatic failure in Thai children. *Ann Trop Paediatr*. 2006;26:17-23.
 28. Roy A, Sarkar D, Chakraborty S, Chaudhuri J, Ghosh P, Chakraborty S. Profile of hepatic involvement by dengue virus in dengue infected children. *N Am J Med Sci*. 2013;480- 485.
 29. Saha AK, Maitra S, Hazra SCh. Spectrum of hepatic dysfunction in 2012 dengue epidemic in Kolkata, West Bengal. *Indian J Gastroenterol*. 32;2013: 400-403
 30. Shah I. Dengue and liver disease. *Scand J Infect Dis*. 2008;40:993-994.
 31. Samanta J, Sharma V. Dengue and its effects on liver. *World J Clin Cases* 2015;3: 125- 131.
 32. Seneviratne SL, Malavige GN, de Silva HJ. Pathogenesis of liver involvement during dengue viral infection. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2006;100: 608-614.
 33. Simmons CP, Farrar JJ, Nguyen vV, Wills B. Dengue. *N Engl J Med*. 2012;366:1423- 1432.
 34. Souza LJ, Alves JG, Nogueira RM, Gicovate Neto C, Bastos DA, Siqueira EW, Souto Filho JT, Cezario Tde A, Soares CE, Carneiro Rda C. Aminotransferase changes and acute hepatitis inpatients with dengue fever: analysis of 1,585 cases. *Braz J Infect Dis*. 2004;8: 156-163
 35. Subramanian V, Shenoy S, Joseph AJ. Dengue hemorrhagic fever and fulminant hepatic failure. *Dig Dis Sci*. 2005;50: 1146-1147.
 36. Trung DT, Thao le TT, Hien TT, Hung NT, Vinh NN, Hien PT, Chinh NT, Simmons C, Wills B. Liver involvement associated with dengue infection in adults in Vietnam. *Am J Trop Med Hyg*. 2010;83: 774-780
 37. Wahid, S. F. S., et al. "Liver involvement in dengue hemorrhagic fever." *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health* 2000;31:259-263.
 38. Whitehorn J, Farrar J. Dengue. *Clinical Medicine* 2011;11:483-487
 39. WHO. Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control, Geneva, 2024

Nadciśnienie wrotne u pacjentów z przewlekłą zaawansowaną chorobą wątroby – żylaki żołądka

Portal hypertension in patients with chronic advanced liver disease-gastric varices

Krzysztof Simon^{1,2}, Marlena Stryczek², Kamil Stępień²

¹ Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii Wydział Lekarski Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

² I Oddział Zakaźny (Kliniczny) Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. J. Gromkowskiego we Wrocławiu

ADRES DO KORESPONDENCJI: WSS Gromkowskiego, Koszarowa 5, 51-149 Wrocław, e-mail: krzysimon@gmail.com

STRESZCZENIE

Postępy terapii nadciśnienia wrotnego pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby o zróżnicowanej etiologii zostały szczegółowo omówiono w najnowszym konsensusie Baveno VII [1] jak i rekomendacjach pochodzących z innych krajów. Ten artykuł jest kontynuacją publikacji w Hepatologii 2022, 22, 69-75 [2] dotyczącej tej problematyki. Autorzy tej pracy omówili zasady profilaktyki i terapii nadciśnienia wrotnego ze szczególnym uwzględnieniem żylaków żołądka w kontekście doświadczenia własnego.

SŁOWA KLUCZOWE: nadciśnienie wrotne, marskość wątroby, krwotok z przewodu pokarmowego, żylaki żołądka

ABSTRACT

The headways to therapy of portal hypertension in patients with advanced chronic liver diseases of various etiology has been established in the Renewing Consensus in portal hypertension Report of the Baveno VII Consensus Workshop [1] and in other guidelines from various countries. Authors of this paper (continuation of paper published in Hepatologia 2022, 22, 69-75 [2], critically evaluated methods of prophylaxis and therapy of portal hypertension and the suggested methods therapy of gastric varices in context of own experiences.

KEY WORDS: portal hypertension, gastric varices, liver cirrhosis, GI bleeding.

NADCIŚNIENIE WROTNE

Terminem nadciśnienie wrotne (ang. PH) określa wzrost ciśnienia w żyłę wrotnej >12 mmHg (norma: 5–10 mmHg), z jednoczesnym wzrostem gradientu (WHVP) między ciśnieniem w żyłę wrotnej, a ciśnieniem w żyłę czczej dolnej >2 –6 mmHg. Wartości WHVP > 5 mmHg wskazuje na wzrost ciśnienia w obrębie sinusoidów. U pacjentów z marskością wątroby w przebiegu choroby alkoholowej, zakażenia HBV czy HCV wg standardów Baveno VII (1, 2) pomiar HPVG jest tzw. „złotym standardem”, a u pacjentów z marskością związaną z MASLD „prawie złotym standardem” umożli-

wiający stwierdzenie znamiennej klinicznie nadciśnienia wrotnego – jest wartość HVPG ≥ 10 mmHg. Pewien problem diagnostyczny istnieje u pacjentów z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych (dawne określenie pierwotna marskość żółciowa ang. PBC) gdzie komponenta presinusoidalna PH nie daje się zmierzyć badaniem WHVP. Dodatkowym elementem patogenetycznym wpływającym zmiany w zlewisku żyły wrotnej jest wzrost pojemności naczyń krążenia systemowego, jak i zwiększenie rzutu serca, a więc cechy krążenia hiperkinetycznego [5, 6, 7, 8].

W praktyce klinicznej najczęstszą przyczyną nadciśnienia wrotnego jest zaawansowane włóknienie lub marskość wątroby, co obecnie określa

się jednym pojęciem – zaawansowana przewlekła choroba wątroby (ang. **cACLD**) – to wydaje się być bardziej praktycznym podejściem niż termin – dokonana marskość wątroby. Przyczyny nadciśnienia wrotnego są jednak zróżnicowane i mogą występować łącznie. Przyczyny te zestawiono w tabeli 1 (też: Hepatologia Rocznik Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego, 2022, 22, 69–75). Niestety nadciśnienie wrotne zwykle narasta (a więc wzrasta ryzyko krwawienia) wraz z postępowaniem upośledzenia funkcji wątroby i z postępowaniem włóknienia mięszu (szczególnie szybko u pacjentów z równoczesnym lub następowym nakładaniem się kilku czynników odpowiadających za chorobę wątroby). Ponadto u pacjentów z PBC do powstania żylaków i nasilonego ryzyka krwawienia dochodzi nawet przed całkowitą przebudową marską wątroby (!)

ŻYŁAKI ŻOŁĄDKA DEFINICJA

Tym terminem określa się poszerzone naczynia podśluzówkowe w obrębie żołądka, są one wraz z żylakami o innej lokalizacji w obrębie narządów rurowych przewodu pokarmowego formą dekompresji nadciśnienia w obrębie zlewiska żyły wrotnej umożliwiając powrót krwi ze zlewiska żyły wrotnej do krążenia systemowego, niestety z pominięciem wątroby. Żylaki przewodu pokarmowego niezależnie od ich lokalizacji stanowią istotne ryzyko krwawienia prawie zawsze do światła przewodu. Żylaki żołądka obserwuje się rzadziej niż żylaki przełyku, występują one u 15–20% pacjentów z marskością wątroby, zwykle bardziej zaawansowaną, i u ok. 5–33% pacjentów z nadciśnieniem wrotnym niezależnie od etiologii; ok. 34,5% żylaków żołądka to żylaki izolowane. Ich obecność oczywiście nie wyklucza współistnienia żylaków o innej lokalizacji w obrębie przewodu pokarmowego szczególnie w przełyku [9, 10, 11, 12]

KLASYFIKACJA ŻYŁAKÓW ŻOŁĄDKA (WG KLASYFIKACJI SARINA-9)

Ocenia się, że ok. 75% to żylaki przełykowo-żołądkowe – typ 1 (ang. **GOV1** inaczej **GEV**) występujące poniżej wpustu wzdłuż krzywizny mniejszej

żołądka będące przedłużeniem żylaków przełyku. Czasem mają one charakter wtórny i są niekorzystną konsekwencją opaskowania żylaków przełyku obserwowaną u ok. 10–15% pacjentów.

Drugi typ żylaków obserwujemy rzadziej to żylaki dna żołądka, które też są przedłużeniem żylaków przełyku – typ 2 (ang. **GOV2**), są one zwykle większe i przypominają w skrajnych przypadkach „kiście winogron”; stanowią one istotne ryzyko trudnych do opanowania krwawień.

Kolejnym typem żylaków żołądka są żylaki izolowane (**IGV**) (a więc nie są obecne żylaki przełyku) występujące stosunkowo rzadko (patrz wyżej). Dzielimy je na typ pierwszy **IIGV**: są one zlokalizowane w dnie żołądka, zwykle są duże, z tendencją do częstszego krwawienia, w porównaniu do innych żylaków przewodu pokarmowego (w części będące konsekwencją zakrzepicy żyły śledzionowej) i typ drugi **2IGV** – obserwowane rzadko; zlokalizowane są w trzonie i w okolicy przedodźwiernikowej żołądka [9, 10, 11, 12].

RYZIKO KRWAWIENIA Z ŻYŁAKÓW ŻOŁĄDKA

Krwawienie z przewodu pokarmowego, jest sytuacją dramatyczną, zagrażającą życiu, jednak nadciśnienie wrotne i jego konsekwencje są przyczyną krwotoku jedynie u 15–20% pacjentów (w praktyce krwawią jedynie pacjenci ze znamienym klinicznie nadciśnieniem wrotnym – **HVPG** $\geq$ 10 mmHg). Niemniej ryzyko krwawienia dotyczy aż 20–50% pacjentów z nadciśnieniem wrotnym (większe w marskości !), przy czym miejscem krwawienia u 60–70% są żylaki przełyku, w 20% – gastropatia wrotna, w 5% żylaki żołądka (choć doniesienia w tym względzie są zróżnicowane – co jest przedmiotem tego artykułu), w 1–2% inne, np. żylaki odbytnicy. 25–35% pacjentów krwawi w ciągu 2 lat obserwacji z żylaków przełyku 3° niezależnie od ich lokalizacji. Krwotok z żylaków przełyku zatrzymuje się samoistnie u 40–50%, a śmiertelność w obserwacji 6 tyg. przy pierwszym krwotoku w dobrze wyposażonych ośrodkach posiadających odpowiednio wyszkolony personel szczególnie endoskopowy plus radiologia inwazyjna nie przekracza 20% (30 lat temu ok. 50%). O ile nie prowadzi się leczenia przyczynowego i profilaktyki wtórnej krwawień z żylaków prze-

łyku (farmakoprofilaktyki, endoskopowego podwiązania żyłaków czy obliteracji żyłaków innymi technikami), ryzyko nawrotu krwotoku w ciągu 6 tyg. sięga też około 20% (szczególnie w 1. tygodniu), a w ciągu 2 lat sięga 64%. Niestety śmiertelność przy każdym kolejnym krwotoku wynosi dalej około 20%. Do tego opaskowanie żyłaków przełyku może sprzyjać rozwojowi żyłaków żołądka, jak i ich większemu wypełnieniu, co niestety okresowo obserwujemy we własnej praktyce. U ok. 20–30% pacjentów z nadciśnieniem wrotnym przyczyną krwotoków z gopp są żyłaki żołądka, gastropatia czy enteropatia wrotna, krwotoczne zapalenie błony śluzowej żołądka, owrzodzenia trawienne żołądka i dwunastnicy – tzw. wrzód hepatogeny – oceniane łącznie.

Jeśli chodzi o krwotoki z samych żyłaków, to żyłaki żołądka odpowiadają za ok. 5–10% tych krwawień, krwotoki te przebiegają ciężiej i obciążone są wyższą śmiertelnością w porównaniu do krwotoków z żyłaków przełyku; do samoistnego zahamowania krwotoku z żyłaków żołądka dochodzi rzadziej niż w przypadku żyłaków przełyku, a więc mniej niż w 40% przypadków. Śmiertelność bez interwencji endoskopowej też jest wyższa a nawroty krwawień częstsze (obserwacje własne), 35–90% pacjentów, u których doszło do samoistnej hemostazy ponownie krwawi z żyłaków żołądka w krótkim okresie czasu po pierwszym incydencie. Szczególnie duże ryzyko krwawień (80% przyczyna krwawień z żyłaków żołądka) wiąże się z żyłakami dna żołądka zarówno IIGV jak i GOV2, co potwierdzono w wielu doniesieniach już szeregi lat temu. Do tego żyłaki żołądka będące niekorzystną konsekwencją skutecznej terapii/eradykacji żyłaków przełyku krwawią częściej w porównaniu z pierwotnymi żyłakami żołądka niezależnie od ich lokalizacji [1, 2, 3, 4, 10, 11, 12].

CZNNIKI RYZYKA KRWAWIENIA Z ŻYŁAKÓW ŻOŁĄDKA

Do uznanych czynników ryzyka krwawienia – częściowo omówionych wyżej – (choć oczywiście u pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby wymienione czynniki ryzyka dotyczą także innych przyczyn krwawienia z przewodu pokarmowego) należą:

- marskość wątroby C wg klasyfikacji CPT;
- napięte wodobrzusze (stąd zasadna eliminacja

wodobrzusza przed procedurami endoskopowymi);

- (HVP) > 12 mm Hg (żyłaki żołądka mogą jednak krwawić przy niższych wartościach);
- stosowanie leków z grupy NSAID;
- wzrost ciśnienia w zlewisku żyły wrotnej wskutek nadużycia alkoholu pogorszenia funkcji wątroby (np. zakażenie HAVczy HEV u pacjenta z marskością o wątroby o etiologii niezakaźnej), nadmierna aktywność fizyczna, wzrost ciśnienia w jamie brzusznej, nadmierne spożycie pokarmów, szczególnie tłustych i wzdymających;
- lokalizacja żyłaków – w kolejności (IGV1 > GOV2 > GOV1);
- wielkości żyłaków szczególnie dużych > 10 mm (niemniej pacjenci z małymi żyłakami, ale z obecnością „czerwonych znamion na żyłakach” lub z zaawansowaną marskością wątroby (Child C) mają takie same ryzyko krwawienia jak pacjenci z żyłakami zaawansowanymi);
- obecność nadżerek i tzw. czerwonych znamion na żyłakach;
- współistnienie pierwotnego raka wątroby lub innych złośliwych nowotworów wątroby;
- progresja zakrzepicy naczyń układu wrotnego [1, 2, 3, 4, 9, 10, 12, 13, 14].

DIAGNOSTKA I LECZENIE ŻYŁAKÓW ŻOŁĄDKA

Diagnostka i leczenie nadciśnienia wrotnego, w tym żyłaków żołądka, jest postępowaniem kompleksowym, ma charakter przyczynowy i objawowy, i niewątpliwie wymaga dużego doświadczenia klinicznego.

Oczywiście punktem wyjściowym jest zapobieganie chorobom prowadzącym do PH oraz leczenie tych chorób na etapie przed rozwojem istotnego klinicznie nadciśnienia wrotnego, np. eliminacja zakażenia HCV, zahamowanie replikacji HBV, korygowanie zaburzeń metabolicznych, redukcja wagi ciała czy abstynencja alkoholowa. A w przypadku rozwiniętego nadciśnienia wrotnego (niestety bardzo często dopiero na tym etapie choroby jest rozpoznawana zaawansowana choroba wątroby powikłana nadciśnieniem wrotnym) próby eliminacji czynników sprawczych, leczenie farmakologicznie obniżające nadciśnie-

nie wrotne; ewentualnie leczenie p/zakrzepowe i chirurgiczne w chorobach naczyń pozawątrobowych oraz leczenie uzupełniające nieprzyczynowe – o nie zawsze jednoznacznie wyjaśnionym mechanizmie (zagadnienia te szczegółowo omówiono w artykule w Hepatologii 2022).

LECZENIE OBJAWOWE

Celem podstawowym leczenia objawowego, jest obniżenie HPVG < 12 mmHg lub obniżenie wartości HPVG > 20% wartości wyjściowej, co znamienne redukuje możliwości wystąpienia krwawienia z żylaków żołądka.

Celem doraźnym pozostaje zahamowanie krwawienia z pp.

Krwotok z żylaków pp. – szczególnie z żołądka – stanowi bezpośrednie zagrożenie życia pacjenta i powinien być leczonych na oddziałach intensywnego nadzoru medycznego. Według obowiązujących standardów:

1. W pierwszej kolejności **obowiązuje postępowanie resuscytacyjne**, w tym wyrównanie zaburzeń krążeniowo-oddechowych, zaburzeń elektrolitowych; uzupełnienie ubytku krwi (stężenie Hgb nie powinno przekraczać 7–8 g%, gdyż powyżej wzrasta ryzyko nawrotu krwotoku, niemniej postępowanie to należy indywidualizować kierując się wiekiem pacjentów, współtowarzyszącymi chorobami i stanem hemodynamicznym), korekcja niedoborów czynników krzepnięcia (PT/INR nie jest wiarygodnym wskaźnikiem oceny stanu układu krzepnięcia w tej grupie pacjentów), ewakuacja krwi z przewodu pokarmowego, paracenteza przy masywnym wodobrzuszu; zaleca się też zaintubowanie pacjentów z zaburzeniami świadomości;
2. Równolegle należy **włączyć leczenie farmakologiczne** – kontynuowane do 5 dni (glipressyna/ terlipressyna – syntetyczny analog wazopresyny, somatostatyna, czy oktreotyd – syntetyczny analog somatostatyny) umożliwiający obniżenie ciśnienie w zlewisku żyły wrotnej, a po uzyskaniu stabilizacji krążeniowo-oddechowej wykonać **urgensową ezo-fagogastroduodenoskopię** (do 12 godzin od przyjęcia do szpitala). Takie postępowanie

wykazuje zdecydowaną przewagę, jeśli chodzi o hamowanie krwotoku, niż stosowane osobno leczenie farmakologiczne lub endoskopowe. Skuteczność farmakologicznego hamowania krwawienia ocenia się u pacjentów ze stopniem zaawansowania marskości A wg CTP na 90% a w stopniu zaawansowania C wg CTP na 58%. Ponadto leczenie farmakologiczne ułatwia endoskopiście ocenę przyczyn krwawienia, jak i postępowanie zabiegowe; jest też skuteczne w hamowaniu krwawień z żylaków żołądka czy śluzówki żołądka w przebiegu gastropatii wrotnej, trudnych do zaopatrzenia metodami endoskopowymi.

3. Przy braku p/wskazań (przedłużenie QT w zapisie ekg) należy przed endoskopią podać **erytromycynę iv (250 mg 30–120 min przed zabiegiem)**;
4. W leczeniu krwawienia z żylaków żołądka (żylaki izolowane-IGV, żylaki żołądkowo-przełykowe typu 2-GOV2, standardowo (najbardziej rozpowszechniona i akceptowana technika w świecie) stosuje się histoakryl (N-butylo-cyjanoakrylan) wstrzykiwany bezpośrednio w światło krwawiącego żylaka, próbując wypełnić zarówno krwawiący żylak jak i sąsiednie i powtarzając zabiegi co 2–3 dni (technicznie sprawdzeniem skuteczności postępowania jest oczywiście zahamowanie krwawienia jak i badalna endoskopem „twardość wypełnienia” żylaka. W żylakach GOV1 można stosować techniki mieszane. Metody oparte o endopętla czy opaski gumowe jak i ostrzykiwanie 1% roztworem polidocanolu są mniej skuteczne, często wikłane są nawrotem krwotoku i obecnie rzadko praktykowane. Każde postępowanie wymaga dużego doświadczenia i sprawności technicznej endoskopisty co niezależnie od efektów zdrowotnych pozwala uniknąć uszkodzeniu endoskopu (histoakryl!))
5. Znane i wydaje się bardziej skuteczne w wybranych przypadkach są techniki obliteracji żylaków żołądka przy pomocy kleju (histoakrylu lub trombiny wstrzykiwanych łącznie ze specjalnymi spiralnymi włóknami ang. *coile*), które rozprężają się w świetle nakłutego żylaka, a więc go lepiej wypełniają;
6. Zawsze należy podać **dożylnie antybiotyki**, najlepiej z grupy chionolonów (norfloxac-

- na, ciprofloxacyna) lub cefalosporyn(ceftriaxon) i kontynuować leczenie przez 5–7 dni;
7. w przypadku ostrego krwawienia z żylaków pp nie wykazano skuteczności przetaczania iv świeżo mrożonego osocza, czynnika VII, czy kwasu traneksamowego;

W przypadku braku skuteczności leczenia farmakologicznego i endoskopowego w hamowania krwawienia z żylaków żołądka powinno się:

- rozważyć wykonanie wczesnego przezskórnego, drogą dostępu przez żyłę szyjną, zespolenia wrotno-żylnego (PTFE-TIPS),
- w niektórych krajach(głównie Japonia) stosuje się też przezżylną wsteczną obliterację żylaków żołądka przy pomocy systemu specjalnych baloników (techniki – BRTO/BATO/BARTO).

- w wybranych przypadkach z dobrą funkcją wątroby (w ciągu 12 godz. od rozpoznania krwawienia z żylaków przełyku czy żołądka) możliwe jest chirurgiczne wytworzenie zespolenia wrotno-układowego (obecnie bardzo rzadko stosowane);

Efektywność terapeutyczna i bezpieczeństwo tych metod w znacznym stopniu zależy od doświadczenia personelu leczącego, jak i dostępu do tych technik [14, 15, 16, 17, 18, 19].

Profilaktykę pierwotną i wtórną krwawień z żylaków pp w tym żylaków żołądka omówiono w cytowanym już artykule opublikowanym w Hepatologii w 2022 roku.

TABELA 1. Nadciśnienie wrotne – najczęstsze przyczyny.

Przyczyny przedwątrobowe
- zakrzepica żyły wrotnej – niezależnie od etiologii (najczęstsza przyczyna przedwątrobową), - zakrzepica żyły śledzionowej, - przekształcenie jamiste żyły wrotnej, - przetoka-i tętniczo-żylna w śledzionie, - idiopatyczna tropikalna splenomegalia, - inne rzadkie.
Przyczyny wewnątrzwątrobowe
- przedzatkowe: - schistosomoza (najczęstsza przyczyna nadciśnienia wrotnego na świecie), - przewlekłe wirusowe zapalenie związane z zakażeniem HBV, HBV/HDV i HCVC - pierwotne zapalenie dróg żółciowych PBC (dawniej pierwotna marskość żółciowa) i pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (PSC) - choroby mieloproliferacyjne, ogniskowy rozrost guzkowy, wrodzone włóknienie wątroby, idiopatyczne nadciśnienie wrotne, nowotwory łagodne i złośliwe, sarkoidoza, gruźlica, choroba Wilsona, haemochromatoza, wielotorbielowatość wątroby, - amyloidoza, glikogenozy, inne choroby spichrzeniowe, czynniki toksyczne, w tym leki np.: azathiopryna; - zatkowe: - marskość wątroby – niezależnie od etiologii (najczęstsza przyczyna nadciśnienia wrotnego z krajach uprzemysłowionych), - ostre wirusowe, alkoholowe, toksyczne, polekowe zapalenie wątroby, - ostre stłuszczenie wątroby ciężarnych, - liczne inne. - pozazatkowe: - choroba wenookluzyjna, - poalkoholowe stwardnienie hialinowe żył środkowych
Przyczyny pozawątrobowe
- zakrzep żył wątrobowych: zespół Budda-Chirii, nowotwory (najczęstsza przyczyna pozawątrobową), - niedrożność żyły częściej dolnej: zakrzepica żyły częściej dolnej, nowotwory, - choroby serca: przewlekła niewydolność krążenia, zaciskające zapalenie osierdzia, niedomykalność zastawki trójdzielnej.

PIŚMIENICTWO

- de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C. on behalf of the Baveno VII Faculty BAVENO VII – Renewing Consensus in portal hypertension Report of the Baveno VII Consensus Workshop: personalized care in portal hypertension. *Journal of Hepatology* 2022;76,959–974.
- Simon K., Szymanek Pasternak A, Pazgan-Simon. Nadciśnienie wrotne u pacjentów z zaawansowaną przewlekłą chorobą wątroby – postępy terapii. *Hepatology* 2022; 22: 69–75 -
- Italian Association for the Study of the Liver (AISF). Portal Hypertension and Ascites: Patient-and Population-centered Clinical Practice Guidelines by the Italian Association for the Study of the Liver (AISF) Digestive and Liver Disease 2021, 53, 9, 1089-1104. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2021.06.0211>
- Northup PG, Garcia-Pagan JC, Garcia-Tsao G, Intagliata NM, Superina RA, Roberts LN, et al. Vascular Liver Disorders, Portal Vein Thrombosis, and Procedural Bleeding in Patients Liver Disease: 2020 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases *Hepatology* 2021;73:366-413
- Suk KT .Hepatic venous pressure gradient: clinical use in chronic liver disease. *Clin Mol Hepatol.* 2014;20 (1): 6-14. doi: 10.3350/cmh.2014.20.1.
- Simon K. Diagnostyka, terapia nadciśnienia wrotnego i jego powikłań. W: Zaawansowane Choroby Wątroby, Patofizjologia, Obraz kliniczny i Leczenie. Wyd. ATLA 2 ,Wrocław 2019, red. M. Pazgan-Simon, K.Simon.
- Kim MY, Jeong WK, and Baik SK, “Invasive and non-invasive diagnosis of cirrhosis and portal hypertension,” *World J. Gastroenterol.*, 2014, 20,15, 4300–15.
- A. Berzigotti, S. Seijo, E. Reverter, and J. Bosch, “Assessing portal hypertension in liver diseases,” *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2013. 7, 2, 141–155.
- Sarin SK, Kumar A. Gastric varices: profile, classification, and management. *Am J Gastroenterol.* 1989, 84(10):1244-9.
- Wani ZA, Bhat RA, Bhadoria AS, Maiwall R, Choudhury A. Gastric varices: Classification, endoscopic and ultrasonographic management. *J Res Med Sci.* 2015;20(12):1200-7. doi: 12.4103/1735-1995.172990.
- Kiyosue H, Ibukuro K, Maruno M, Tanoue S, Hongo N, Mori H. Multidetector CT anatomy of drainage routes of gastric varices: a pictorial review. *Radiographics.* 2013 ,33(1):87-100. doi: 10.1148/rg.331125037. PMID: 23322829.
- Triantafyllou M, Stanley AJ. Update on gastric varices. *World J Gastrointest Endosc.* 2014;6(5):168-75. doi: 10.4253/wjge.v6.i5.168. PMID: 24891929; PMCID: PMC4024489.
- EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis.*J.of Hepatology*, 2018, 69, 2, 406-460. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.02415>
- Gralnek IM, Garcia-Pagan JC, Hernández-Gea V, Challenges in the Management of Esophagogastric Varices and Variceal Hemorrhage in Cirrhosis – A Narrative Review. *Am J Med* 2023;137:210-7. [PMID: 38128860 DOI: 10.1016/j.amjmed. 2023. 12. 001].
- Singh S, Chandan S, Vinayek R, Aswath G, Facciorusso A, Maida M. Comprehensive approach to esophageal variceal bleeding: From prevention to treatment. *World J Gastroenterol* 2024;30(43): 4602-4608 [PMID: 39575399 DOI: 10.3748/wjg.v30.i43.4602].
- Yokoyama K, Miyayama T, Uchida Y, Fukuda H, Yamauchi R, Tsuchiya N, Umeda K, Takata K, Tanaka T, Inomata S, Morihara D, Takeyama Y, Shakado S, Sakisaka S, Hirai F. Novel Endoscopic Therapy for Gastric Varices Using Direct Forward-Viewing Endoscopic Ultrasonography. *Case Rep Gastroenterol.* 2021;15(1):28-34. doi: 10.1159/000510132. PMID: 33613160; PMCID: PMC7879242.
- Joanne O'Rourke, Andrew Todd, Chander Shekhar, Colm Forde, Arvind Pallan, Sharan Wadhwani, Dhiraj Tripathi, Brinder Singh Mahon,EUS-guided thrombin injection and coil implantation for gastric varices: feasibility, safety, and outcome, *Gastrointestinal Endoscopy*, 2024, 100, 3, 2024, 549-556.
- Khan F, Tripathi D.Role of early transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in acute variceal bleeding: An update of the evidence and future directions.*World J Gastroenterol.* 2021 Nov 28;27(44):7.
- Irisawa, A., Nagashima, K., Yamamiya, A., Abe, Y., Maki, T., Kashima, K., Kunogi, Y., Fukushi, K., Sakuma, F., Inaba, Y. and Tominaga, K. Endoscopic ultrasound-guided vascular interventions. *Digestive Endoscopy*,2025, 37: 85-92. <https://doi.org/10.1111/den.14925>.

Zastosowania Rezonansu Magnetycznego w Stłuszczeniowej Chorobie Wątroby Związanej z Zaburzeniami Metabolicznymi

Applications of Magnetic Resonance in Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease

Dominika Kurowska^{1,2}, Radosław Zawadzki¹,
Bożena Kubas¹, Anna Parfieniuk-Kowerda²,
Robert Flisiak²

¹ Zakład Radiologii i Diagnostyki Obrazowej,
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

² Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet
Medyczny w Białymstoku

AUTOR DO KORESPONDENCJI: Dr hab. n. med. Anna Parfieniuk-Kowerda Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku anna.parfieniuk@gmail.com

STRESZCZENIE

MASLD to choroba związana z otyłością i innymi zaburzeniami metabolicznymi, która z uwagi na coraz wyższą chorobowość, staje się coraz większym wyzwaniem diagnostycznym i terapeutycznym dla lekarzy różnych specjalizacji. MASLD może się wiązać z rozwojem włóknienia i marskości wątroby, a także ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na HCC. Złotym standardem w diagnostyce zaawansowania tego schorzenia nadal pozostaje biopsja miększu wątroby. Metoda ta jednak, z powodu swej inwazyjności, nie może być szeroko stosowana w praktyce klinicznej, szczególnie w wielokrotnej ocenie zaawansowania stłuszczenia i zwłóknienia np. podczas leczenia. Wszystko to powoduje wzrost zainteresowania nieinwazyjnymi metodami obrazowymi umożliwiającymi ocenę zaawansowania MASLD u pacjentów. Nowoczesne techniki badań obrazowych, takie jak rezonans magnetyczny, już teraz pozwalają na dokładne i wiarygodne pomiary stopnia stłuszczenia i zwłóknienia miększu wątroby. Ta praca przedstawia najważniejsze dostępne obecnie metody obrazowania wykorzystujące rezonans magnetyczny u pacjentów z MASLD.

SŁOWA KLUCZOWE: MASLD, włóknienie wątroby, stłuszczenie wątroby, rezonans magnetyczny, spektroskopia rezonansu magnetycznego

ABSTRACT

MASLD is associated with obesity and other metabolic disorders, therefore recent substantial increase in morbidity worldwide makes it a challenge for physicians. MASLD may be associated with the development of liver fibrosis and cirrhosis and an increased risk of hepatocellular carcinoma (HCC). Liver biopsy still remains the gold standard for the assessment of the severity of MASLD. However, due to its invasive nature, this method cannot be widely used in clinical practice, particularly for repeated assessments of steatosis and fibrosis progression, for instance in patients on treatment. All of this has led to growing interest in non-invasive imaging methods that enable the evaluation of MASLD severity in patients. Modern imaging techniques, such as magnetic resonance (MR), already allow for accurate and reliable measurements of the degree of steatosis and fibrosis of liver parenchyma. This paper presents the most important currently available magnetic resonance-based imaging methods for patients with MASLD.

KEYWORDS: MASLD: liver fibrosis, liver steatosis, magnetic resonance imaging, magnetic resonance spectroscopy

WSTĘP

Stłuszczeniowa choroba wątroby związana z zaburzeniami metabolicznymi (MASLD – *Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease*) to bardzo szeroko rozpowszechnione schorzenie

wiążące się między innymi z otyłością, insulinoopornością, cukrzycą typu 2, nadciśnieniem, hipertriglicerydemią. Wzrastająca w ostatnich dekadach chorobowość stłuszczeniową chorobę wątroby sprawiła, że stłuszczenie wątroby i jego powikłania stają się wiodącą przyczyną śmierci na

świecie wśród pacjentów ze schorzeniami wątroby [1, 2, 3].

MASLD to termin, który zastąpił w praktyce w 2022 r. nazwę niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (NAFLD – *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*), mimo, że spektrum pacjentów chorujących na tę chorobę nie pokrywa się całkowicie, tzn. ok. 3–5% pacjentów z rozpoznaniem NAFLD nie kwalifikuje się do zdiagnozowania MASLD, a kryteria rozpoznania MASLD nie wykluczają osób spożywających alkohol [4, 5]. Na rozpoznanie MASLD pozwala wykrycie stłuszczenia wątroby w badaniach obrazowych lub w badaniu histopatologicznym miąższu wątroby oraz przynajmniej jeden z pięciu ściśle określonych wskaźników zaburzeń metabolicznych u pacjenta, czyli:

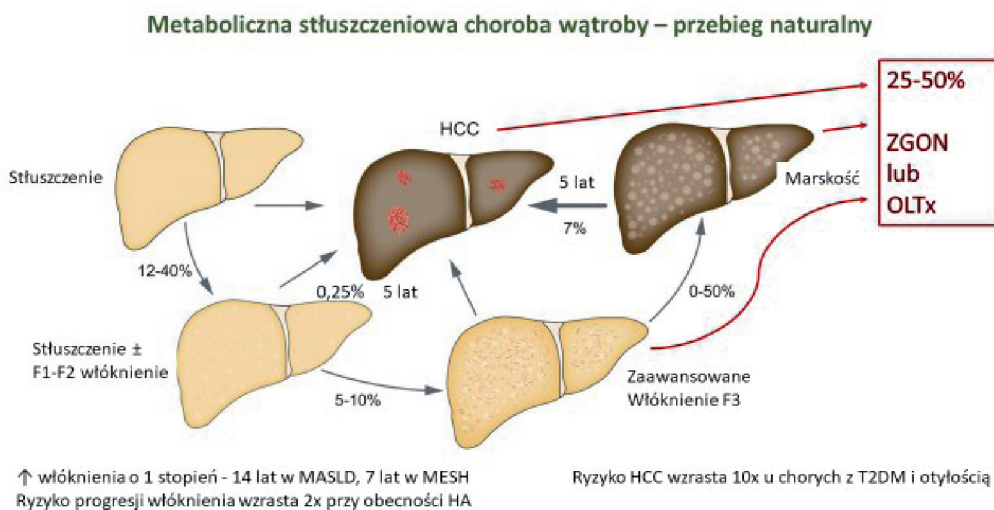
- BMI ≥ 25 kg/m² (≥ 23 kg/m² u osób pochodzenia azjatyckiego) lub obwód talii > 94 cm u mężczyzn, > 80 cm u kobiet,
- stężenie glukozy w osoczu krwi na czczo ≥ 100 mg/dL ($\geq 5,6$ mmol/L) lub stężenie glukozy w osoczu krwi dwie godziny po posiłku ≥ 140 mg/dL ($\geq 7,8$ mmol/L) lub HbA1c $\geq 5,7\%$ albo przyjmowanie leków na cukrzycę typu 2,
- ciśnienie krwi $\geq 130/85$ mmHg lub przyjmowanie leków od nadciśnienia tętniczego – stężenie triglicerydów w osoczu ≥ 150 mg/dL ($\geq 1,70$ mmol/L) lub farmakoterapia hipertriglicydemii,
- stężenie cholesterolu HDL w osoczu < 40 mg/dL ($< 1,0$ mmol/L) dla mężczyzn i < 50

mg/dL ($< 1,3$ mmol/L) dla kobiet lub farmakoterapia hipercholesterolemii [6].

Zależnie od źródła, uważa się, że od ok. 13–32% do ok. 38% dorosłych na świecie choruje na MASLD. Co więcej, przewidywane jest, że ilość chorych wzrośnie nawet do ponad 55% do roku 2040, co powoduje że MASLD to choroba wymagająca obecnie szczególnej uwagi [7, 4].

ZWIĄZEK MIĘDZY MASLD A WŁÓKNIENIEM WĄTROBY

Do spektrum patologii w przebiegu MASLD zalicza się MASH (*Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis*) – stłuszczeniowe zapalenie wątroby związane z zaburzeniami metabolicznymi definiowane jako obecność zwyrodnienia balonowego hepatocytów (komponenta stłuszczeniowa) i zmian zapalnych w obrębie zrazików wątrobowych. U około 10% chorych w ciągu 5–10 lat MASH może prowadzić do progresji włóknienia i rozwoju marskości wątroby oraz powiązanego z marskością raka wątrobowokomórkowego (HCC – *Hepatocellular Carcinoma*) (Ryc.1). Z drugiej strony, u część pacjentów z MASLD oraz zdiagnozowanym HCC, nie ma zależności pomiędzy rozwojem tego nowotworu oraz włóknieniem i marskością wątroby. Niestety nie ma określonych wytycznych pozwalających na wyodrębnienie tej grupy [8]. Mimo, że większość pacjentów z MASLD naj-



EASL-EASD-EASO CPG (MASLD). J Hepatol 2024;81:492-542

RYC. 1. Przebieg naturalny stłuszczeniowej choroby wątroby związanej z zaburzeniami metabolicznymi. HA-nadciśnienie tętnicze, T2DM – cukrzyca typu 2, OLTx – transplantacja wątroby.

prawdopodobniej nie rozwinie MASH, to obecna i prognozowana liczba chorych powoduje, że ogólna ich liczba stanowi wyzwanie diagnostyczne i terapeutyczne. Kluczowym zatem jest selekcja osób z podwyższonym ryzykiem włóknienia i marskości wątroby na tle MASLD, ich leczenie i obserwacja, które to działania mogą ograniczyć najpoważniejsze konsekwencje ciężkiego przebiegu MASLD, włącznie z marskością wątroby i HCC [9, 10].

OCENA ZAAWANSOWANIA MASLD

W badaniach obrazowych u pacjentów z MASLD oceniane są przede wszystkim dwie zmienne – akumulacja tłuszczu oraz włóknienie mięszu wątroby [11]. O ile ocena włóknienia pozwala na wyłonienie grupy pacjentów szczególnie predysponowanych do rozwoju marskości (lub zdiagnozowanie marskości), która jest głównym predyktorem dla przeżycia i utrzymania funkcji wątroby, pomiar stopnia stłuszczenia może umożliwić kontrolę efektów leczenia [12, 13]. Nasilenie stłuszczenia oceniane jest zwykle w odniesieniu do skali dla badań histopatologicznych – w zależności od procentowej zawartości tłuszczu w hepatocytach – np. jako S0 (< 5%), S1 (5–33%), S2 (> 33–66%), S3 (> 66%) [14]. Włóknienie natomiast, również odnoszone do skali histopatologicznej (Metavir), ma pięć stopni od F0 do F4, przy czym F3 to zaawansowane włóknienie, a F4 jest równoznaczne z marskością wątroby [15]. Ocena histopatologiczna pobranego podczas biopsji fragmentu wątroby wciąż pozostaje metodą rozstrzygającą (złotym standardem) w ocenie zaawansowania MASLD, jednak nie jest ona badaniem idealnym z kilku powodów. Przede wszystkim jako metoda inwazyjna niesie ona ryzyko poważnych, choć rzadkich powikłań, ze śmiercią włącznie, a także jest nieprzyjemnym doświadczeniem dla badanego, co raczej wyklucza ją jako metodę powtarzaną u pacjentów wielokrotnie w przebiegu MASLD. Ponadto pobrany mały fragment mięszu wątroby nie musi dokładnie odzwierciedlać faktycznego nasilenia choroby ze względu na fakt, że zmiany patologiczne nie muszą rozkładać się w wątrobie równomiernie. Rosnąca zachorowalność na MASLD powoduje zwiększające się zapotrzebowanie na precyzyjne nieinwazyjne narzędzia diagnostyczne, które mogłyby być odpowiednio, zależnie od konkretnego

przypadku, zastosowane przez lekarza do diagnostyki, prognozowania rozwoju choroby i określania ryzyka danego jej przebiegu, monitorowania przebiegu MASLD i efektów zastosowanego leczenia [2, 5].

ROLA REZONANSU MAGNETYCZNEGO W MASLD

Rezonans magnetyczny to szczególna metoda badań obrazowy, która ma szerokie spektrum zastosowań u pacjentów z MASLD. Poszczególne opisane poniżej metody pozwalają na oszacowanie włóknienia, stłuszczenia, a nawet zawartości żelaza w wątrobie w sposób precyzyjny i nieinwazyjny, co jest bardzo przydatne u pacjentów z MASLD dla których najważniejszym narzędziem diagnostycznym jest inwazyjna biopsja. Najważniejsze metody wykorzystujące rezonans magnetyczny do oceny wątroby w przebiegu MASLD to MRS (MRS – *Magnetic Resonance Spectroscopy*) – spektroskopia rezonansu magnetycznego i PDFF (PDFF – *Proton Density Fat Fraction*) – obrazowanie z miareczkowaniem tłuszczu oraz MRE (MRE – *Magnetic Resonance Elastography*) – elastografia rezonansu magnetycznego [11, 13].

Spektroskopia rezonansu magnetycznego (MRS) i obrazowanie MRS z miareczkowaniem tłuszczu (MRS-PDFF)

Technika ta pozwala na szczegółową analizę składu chemicznego tkanek z niewielkich obszarów ROI (*Region of Interest*) poprzez analizę sygnałów od nich pochodzących, które są konwertowane do obrazu spektralnego. Dzięki temu że wątroba składa się głównie z wody i tłuszczu i znamy wartości, które im odpowiadają w obrazie spektralnym (4,7 ppm dla wody i w przybliżeniu 1,3 ppm dla tłuszczu) możliwe jest ich porównanie i obliczenie zawartości tłuszczu. Analizowane sygnały pochodzą zazwyczaj z pojedynczych woksli ręcznie umieszczonych w obrazie mięszu wątroby po akwizycji trójwymiarowego obrazu na początku badania. Potrzebne do analizy sygnały pochodzące z wody i tłuszczu w wątrobie mają zwykle wysoką intensywność, mogą być zatem pozyskane dość szybko – tzn. podczas akwizycji na jednym zatrzymanym wdechu pacjenta. Uzyskane sygnały są konwertowane do obrazu spektralnego, co umożliwia wyli-

czenie PDFF (*Proton Density Fat Fraction*) wyrażonego w procentach jako sygnału pochodzącego od tłuszczu podzielonego przez sumę sygnałów pochodzących od wody i tłuszczu [17].

Spektroskopia rezonansu magnetycznego uznawana jest za złoty standard spośród nieinwazyjnych metod oceny stłuszczenia wątroby z powodu wysokiej czułości i swoistości (odpowiednio 94.4% i 89.5%), powtarzalności, a także odporności na zafałszowanie wyniku z powodu zwłóknienia, akumulacji żelaza i innych schorzeń wątroby. Ponadto MRS jest dobrym narzędziem wykrywania stłuszczenia na bardzo wczesnych, odwracalnych etapach MASLD [11]. Dlaczego więc, mimo wszystkich wymienionych zalet, metoda nie jest szeroko stosowana w praktyce klinicznej? Przeszkodę stanowi przede wszystkim niska dostępność. Wysokie koszty, długi czas analizy, konieczność dostępności zaawansowanego oprogramowania i wyspecjalizowanej kadry obsługującej badanie sprawia, że metoda ta nie jest stosowana w rutynowej praktyce klinicznej [18].

MRI-PDFF (*Magnetic Resonance-Proton Density Fat Fraction*) – obrazowanie RM z miareczkowaniem tłuszczu

MRI-PDFF i MRS-PDFF to metody oparte tej samej, opisanej wyżej zasadzie, przy czym główną zaletą MRI-PDFF jest możliwość oceny całej wątroby, a nie pojedynczych wokseli jak w przypadku MRS [19]. MRI-PDFF to precyzyjna technika pozwalająca na pomiar frakcji tłuszczu całej wątroby i stopniowanie zaawansowania stłuszczenia. Jest to obecnie jedna z najlepszych metod obrazowych wykorzystywanych do diagnostyki MASLD, co więcej według niektórych badań metoda ta jest bardziej czuła na zmiany stłuszczenia niż biopsja [19, 20]. Dodatkowo, zaletą nowych metod obrazowania z użyciem MR np. programu *LiverLab* jest możliwość nieinwazyjnego pomiaru zawartości żelaza w wątrobie w sposób pośredni wykorzystując silną nieliniową zależność między sygnałem wody R2 a zawartością żelaza. Może być to szczególnie przydatne, zważywszy na fakt, że przeładowanie wątroby żelazem promuje rozwój APK-2 MASH i może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju HCC [21, 22].

Elastografia rezonansu magnetycznego (MRE)

To metoda, która łączy MRI i wibracje o niskiej częstotliwości, zwykle ok. 60 Hz (wywoływane przez urządzenie umieszczone na prawym boku leżącego na wznak badanego), aby stworzyć elastogram badanego obszaru (np. wątroby). MRE wykorzystuje specjalne zmodyfikowane sekwencje (*phase-contrast imaging sequence*) umożliwiające obserwację rozchodzenia się w wątrobie wywołanej przez wyżej wymienione urządzenie poprzecznej fali mechanicznej, co umożliwia wykonanie elastogramu wątroby i określenie sztywności tkanki wątrobowej, a to z kolei pozwala na ocenę zaawansowania zwłóknienia. Analiza elastogramu może być przeprowadzona manualnie lub automatycznie [23, 24, 25]. Zaletą MRE jest możliwość oceny dużej powierzchni wątroby zamiast małego jej fragmentu, co eliminuje błędy pomiaru wynikające z niejednorodnego zwłóknienia [26]. Dzięki wysokim parametrom czułości i swoistości MRE jest świetnym narzędziem diagnostycznym do oceny zwłóknienia wątroby, szczególnie w przypadku zaawansowanego zwłóknienia i marskości u pacjentów z MASLD, jednakże wyniki we wczesnych fazach zwłóknienia mogą być zafałszowane np. z powodu zapalenia [27, 28].

PODSUMOWANIE

MASLD jako schorzenie w wysokim stopniu korespondujące z otyłością i innymi schorzeniami metabolicznymi, stało się w ostatnich latach poważnym wyzwaniem dla lekarzy w zakresie diagnostyki i leczenia chorób wątroby. Rosnąca liczba pacjentów sprawia, że nieinwazyjne metody obrazowe umożliwiające diagnostykę i monitorowanie MASLD, będące alternatywą dla inwazyjnej biopsji wątroby, budzą coraz większe zainteresowanie. Szczególnie przydatne są metody wykorzystujące RM, które pozwalają na precyzyjną ocenę stłuszczenia i zwłóknienia wątroby, czyli dwóch istotnych parametrów ocenianych u pacjentów z MASLD. Ze względu na wysokie parametry czułości i swoistości, możliwość diagnostyki całej wątroby, powtarzalność wyników i możliwość wielokrotnego badania pacjentów, stanowią cenne narzędzie mogące ułatwić odpowiednią opiekę lekarską nad pacjentem z MASLD. Niestety,

wysokie koszty i niska dostępność powodują, że metody te nie są na razie stosowane w rutynowej praktyce klinicznej. Możemy jednak mieć nadzieję, że rozwijające się technologie, w tym MR, będą

z czasem stawać się coraz bardziej powszechne, a pacjenci z MASLD będą mieć lepszy dostęp do wiarygodnych i bezpiecznych nieinwazyjnych metod diagnostyki obrazowej.

TABELA 1. Porównanie metod wykorzystujących MR oraz SWE USG (elastografii fali poprzecznej USG), FibroScanu i badania histopatologicznego [11, 28-34]

	MRS	MRI-PDFF	MRE	SWE USG	FibroScan (CAP – <i>Controlled Attenuation Parameter</i> i LSM – <i>Liver Stiffness Measurement</i>)	Badanie histopatologiczne
Główny badany parametr	stłuszczenie	stłuszczenie	zwłóknienie	zwłóknienie	stłuszczenie (CAP) i zwłóknienie (LSM)	stłuszczenie i zwłóknienie
Zastosowanie	złoty standard w ocenie stłuszczenia wątroby (wśród badań nieinwazyjnych), metoda stosowana prawie wyłącznie w badaniach naukowych	coraz częściej używana jako metoda nieinwazyjna w ocenie stłuszczenia zamiast biopsji	najlepsza metoda oceny włóknienia wśród badań nieinwazyjnych	wykorzystywane w praktyce klinicznej u pacjentów z MASLD	wykorzystywany w praktyce klinicznej u pacjentów z MASLD	złoty standard w MASLD dla stłuszczenia i zwłóknienia
Czułość i swoistość	we wszystkich stopniach stłuszczenia: 94,4% i 89,5%	93%–76% i 93%–89%	istotne zwłóknienie: 79% i 89%; zaawansowane zwłóknienie: 87% i 88%; marskość: 88% i 89%	F1 – 0,82 i 0,94 ≥ F2 – 0,84 i 0,96 ≥ F3 i F4 – 0,91 i 0,99	CAP: ≥ S1 – 89% i 92%; ≥ S2 – 89% i 70%; S3 – 83% i 63%. LSM: ≥ F1 – 81% i 77%; ≥ F2 – 75% i 82%; ≥ F3 – 87% i 89%); F4 – 94% i 91%	Badanie referencyjne w odniesieniu do metod nieinwazyjnych, jednak może być obarczone błędem próbki oraz błędem interpretacji
Koszty	relatywnie wysokie	relatywnie wysokie	relatywnie wysokie	relatywnie średnie	relatywnie niskie	relatywnie wysokie, badanie inwazyjne

PIŚMIENICTWO

- Schwärzler J, Grabherr F, Grander C, Adolph TE, Tilg H. The pathophysiology of MASLD: an immunometabolic perspective. *Expert Rev Clin Immunol*. 2024 Apr;20(4):375-386. doi: 10.1080/1744666X.2023.2294046. Epub 2023 Dec 27. PMID: 38149354.
- Sanyal AJ, Castera L, Wong VW. Noninvasive Assessment of Liver Fibrosis in NAFLD. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023 Jul;21(8):2026-2039. doi: 10.1016/j.cgh.2023.03.042. Epub 2023 Apr 14. Erratum in: *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024 Mar;22(3):676. doi: 10.1016/j.cgh.2023.12.014. PMID: 37062495.
- Li Y, Yang P, Ye J, Xu Q, Wu J, Wang Y. Updated mechanisms of MASLD pathogenesis. *Lipids Health Dis*. 2024 Apr 22;23(1):117. doi: 10.1186/s12944-024-02108-x. PMID: 38649999; PMCID: PMC11034170.
- Younossi ZM, Kalligeros M, Henry L. Epidemiology of Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease. *Clin Mol Hepatol*. 2024 Aug 19. doi: 10.3350/cmh.2024.0431. Epub ahead of print. PMID: 39159948.
- Park HJ, Lee S, Lee JS. Differences in the prevalence of NAFLD, MAFLD, and MASLD according to changes in the nomenclature in a health check-up using MRI-derived proton density fat fraction. *Abdom Radiol (NY)*. 2024 Sep;49(9):3036-3044. doi: 10.1007/s00261-024-04285-w. Epub 2024 Apr 8. PMID: 38587630.
- Chan WK, Chuah KH, Rajaram RB, Lim LL, Ratnasingham J, Vethakkan SR. Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD): A State-of-the-Art Review. *J Obes Metab Syndr*. 2023 Sep 30;32(3):197-213. doi: 10.7570/jomes23052. Epub 2023 Sep 13. PMID: 37700494; PMCID: PMC10583766.
- Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, Harrison SA, Brunt EM, Sanyal AJ. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018 Jan;67(1):328-357. doi: 10.1002/hep.29367. Epub 2017 Sep 29. PMID: 28714183.
- Malakmahmoudi N, Pisu R, Laconi E, Marongiu F. Dietary Rhythms and MASLD-Related Hepatocellular Carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2024 Oct 14;16(20):3481. doi: 10.3390/cancers16203481. PMID: 39456575; PMCID: PMC11505995.
- Ozturk A, Olson MC, Samir AE, Venkatesh SK. Liver fibrosis assessment: MR and US elastography. *Abdom Radiol (NY)*. 2022 Sep;47(9):3037-3050. doi:10.1007/s00261-021-03269. Epub 2021 Oct 23. PMID: 34687329; PMCID: PMC9033887.
- European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepatol*. 2024 Sep;81(3):492-542. doi: 10.1016/j.jhep.2024.04.031. Epub 2024 Jun 7. PMID: 38851997.
- Pasanta D, Htun KT, Pan J, Tungjai M, Kaewjaeng S, Kim H, Kaewkhao J, Kothan S. Magnetic Resonance Spectroscopy of Hepatic Fat from Fundamental to Clinical Applications. *Diagnostics (Basel)*. 2021 May 7;11(5):842. doi: 10.3390/diagnostics11050842. PMID: 34067193; PMCID: PMC8151733.
- Idilman IS, Karcaaltincaba M. The role of magnetic resonance elastography in the evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatol Forum*. 2023 Jan 17;4(1):1-2. Doi: 10.14744/hf.2023.2023.0004. PMID: 36843890; PMCID: PMC9951892.
- Hosseini Shabanan S, Martins VF, Wolfson T, Weeks JT, Ceriani L, Behling C, Chernyak V, El Kaffas A, Borhani AA, Han A, Wang K, Fowler KJ, Sirlin CB. MASLD: What We Have Learned and Where We Need to Go-A Call to Action. *Radiographics*. 2024 Nov;44(11):e240048. doi: 10.1148/rg.240048. PMID: 39418184; PMCID: PMC11580021.
- Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, Ferrell LD, Liu YC, Torbenson MS, Unalp-Arida A, Yeh M, McCullough AJ, Sanyal AJ; Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005 Jun;41(6):1313-21. doi: 10.1002/hep.20701. PMID: 15915461.
- Chowdhury AB, Mehta KJ. Liver biopsy for assessment of chronic liver diseases: a synopsis. *Clin Exp Med*. 2023 Jun;23(2):273-285. doi: 10.1007/s10238-022-00799-z. Epub 2022 Feb 22. PMID: 35192111; PMCID: PMC10224864.
- Lee DH. Imaging evaluation of non-alcoholic fatty liver disease: focused on quantification. *Clin Mol Hepatol*. 2017 Dec;23(4):290-301. doi: 10.3350/cmh.2017.0042. Epub 2017 Oct 10. PMID: 28994271; PMCID: PMC5760010.
- Lee DH. Imaging evaluation of non-alcoholic fatty liver disease: focused on quantification. *Clin Mol Hepatol*. 2017 Dec;23(4):290-301. doi: 10.3350/cmh.2017.0042. Epub 2017 Oct 10. PMID: 28994271; PMCID: PMC5760010.
- Thiagarajan P, Bawden SJ, Aithal GP. Metabolic Imaging in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Applications of Magnetic Resonance Spectroscopy. *J Clin Med*. 2021 Feb 7;10(4):632. doi: 10.3390/jcm10040632. PMID: 33562284; PMCID: PMC7915174.
- Yoshizawa E, Yamada A. MRI-derived proton density fat fraction. *J Med Ultrason* (2001). 2021 Oct;48(4):497-506. doi: 10.1007/s10396-021-01135-w. Epub 2021 Oct 20. PMID: 34669068.
- Nouredin M, Lam J, Peterson MR, Middleton M, Hamilton G, Le TA, Bettencourt R, Changchien C, Brenner DA, Sirlin C, Loomba R. Utility of magnetic resonance imaging versus histology for quantifying changes in liver fat in nonalcoholic fatty liver disease trials. *Hepatology*. 2013 Dec;58(6):1930-40. doi: 10.1002/hep.26455. Epub 2013 Oct 17. PMID: 23696515; PMCID: PMC4819962.
- Frittoli B, Bertuletti M, Angelini V, Grazioli L (2020)

- Case series: clinical application in liver fat and iron quantification using LiverLab. *Magnetom Flash* 76:63–72
22. Chatzikalil E, Arvanitakis K, Kalopitas G, Florentin M, Germanidis G, Koufakis T, Solomou EE. Hepatic Iron Overload and Hepatocellular Carcinoma: New Insights into Pathophysiological Mechanisms and Therapeutic Approaches. *Cancers (Basel)*. 2025 Jan 24;17(3):392. doi: 10.3390/cancers17030392. PMID: 39941760; PMCID: PMC11815926.
23. Huwart L, Sempoux C, Vicaud E, Salameh N, Annet L, Danse E, Peeters F, ter Beek LC, Rahier J, Sinkus R, Horsmans Y, Van Beers BE. Magnetic resonance elastography for the noninvasive staging of liver fibrosis. *Gastroenterology*. 2008 Jul;135(1):32–40. doi: 10.1053/j.gastro.2008.03.076. Epub 2008 Apr 4. PMID: 18471441.
24. Singh S, Venkatesh SK, Loomba R, Wang Z, Sirlin C, Chen J, Yin M, Miller FH, Low RN, Hassanein T, Godfrey EM, Asbach P, Murad MH, Lomas DJ, Talwalkar JA, Ehman RL. Magnetic resonance elastography for staging liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease: a diagnostic accuracy systematic review and individual participant data pooled analysis. *Eur Radiol*. 2016 May;26(5):1431–40. doi: 10.1007/s00330-015-3949-z. Epub 2015 Aug 28. PMID: 26314479; PMCID: PMC5051267.
25. Chen J, Allen AM, Therneau TM, Chen J, Li J, Hoo-deshenas S, Chen J, Lu X, Zhu Z, Venkatesh SK, Song B, Ehman RL, Yin M. Liver stiffness measurement by magnetic resonance elastography is not affected by hepatic steatosis. *Eur Radiol*. 2022 Feb;32(2):950–958. doi: 10.1007/s00330-021-08225-w. Epub 2021 Aug 25. PMID: 34432123; PMCID: PMC8795473.
26. Mannelli L, Monti S, Ogurtsov P. The role of magnetic resonance elastography in liver stiffness evaluation. *Pol Arch Intern Med*. 2019 May 31;129(5):301–302. doi: 10.20452/pamw.14857. Epub 2019 May 31. PMID: 31149984.
27. Wei X, Qi S, Wei X, Qiu L, Du X, Liu Y, Xu H, Zhao J, Chen S, Zhang J. Inflammation activity affects liver stiffness measurement by magnetic resonance elastography in MASLD. *Dig Liver Dis*. 2024 Oct;56(10):1715–1720. doi: 10.1016/j.dld.2024.04.031. Epub 2024 May 13. PMID: 38744558.
28. Liang JX, Ampuero J, Niu H, Imajo K, Nouredin M, Behari J, Lee DH, Ehman RL, Rorsman F, Vessby J, Laccalle JR, Mózes FE, Pavlides M, Anstee QM, Harrison SA, Castell J, Loomba R, Romero-Gómez M; LITMUS Consortium Investigators. An individual patient data meta-analysis to determine cut-offs for and confounders of NAFLD-fibrosis staging with magnetic resonance elastography. *J Hepatol*. 2023 Sep;79(3):592–604. doi: 10.1016/j.jhep.2023.04.025. Epub 2023 Apr 29. PMID: 37121437; PMCID: PMC10623141.
29. Azizi N, Naghibi H, Shakiba M, Morsali M, Zarei D, Abbastabar H, Ghanaati H. Evaluation of MRI proton density fat fraction in hepatic steatosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2024 Sep 10. doi: 10.1007/s00330-024-11001-1. Epub ahead of print. PMID: 39254718.
30. Sugimoto K, Moriyasu F, Oshiro H, Takeuchi H, Abe M, Yoshimasu Y, Kasai Y, Sakamaki K, Hara T, Itoi T. The Role of Multiparametric US of the Liver for the Evaluation of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Radiology*. 2020 Sep;296(3):532–540. doi: 10.1148/radiol.2020192665. Epub 2020 Jun 23. PMID: 32573385.
31. Xu X, Jin J, Liu Y. Performance of FibroScan in grading steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Arab J Gastroenterol*. 2023 Nov;24(4):189–197. doi: 10.1016/j.ajg.2023.08.003. Epub 2023 Nov 22. PMID: 37996351.
32. Castera L, Friedrich-Rust M, Loomba R. Noninvasive Assessment of Liver Disease in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2019 Apr;156(5):1264–1281.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2018.12.036. Epub 2019 Jan 18. PMID: 30660725; PMCID: PMC7505052.
33. Bednář O, Dvořák K. Liver elastography. *Cas Lek Cesk*. 2022 Spring;161(2):61–64. English. PMID: 35728959.
34. Afdhal NH. Fibroscan (transient elastography) for the measurement of liver fibrosis. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2012 Sep;8(9):605–7. PMID: 23483859; PMCID: PMC3594956.

Zastosowanie elastografii śledziony w ocenie nadciśnienia wrotnego

The role of spleen elastography in assessing portal hypertension

Szymon Piaszczyński, Anna Piekarska

Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

ADRES DO KORESPONDENCJI: lek. Szymon Piaszczyński, e-mail: spiaszczynski@gmail.com

STRESZCZENIE

Wykorzystanie elastografii wątroby, jako badania nieinwazyjnego oceny miąższu wątroby, udowadnia od kilku lat swoją skuteczność kliniczną. W ostatnim czasie pojawia się coraz więcej badań podkreślających przydatność elastografii śledziony jako kolejnego narzędzia wspomagającego proces diagnostyczno-leczniczy u pacjentów z chorobami wątroby. Grupą pacjentów, którzy mogą odnieść szczególne korzyści z takiej oceny, są chorzy z ryzykiem rozwoju żylaków przełyku z powodu nadciśnienia wrotnego.

SŁOWA KLUCZOWE: przewlekła choroba wątroby, elastografia śledziony, nadciśnienie wrotne, żylaki przełyku

ABSTRACT

The use of liver elastography as a non-invasive method for assessing liver parenchyma has been demonstrating its clinical effectiveness for several years. Recently, an increasing number of studies have highlighted the utility of spleen elastography as an additional tool supporting the diagnostic and therapeutic process in patients with liver diseases. A group of patients who may particularly benefit from such an assessment are those at risk of developing esophageal varices due to portal hypertension.

KEY WORDS: chronic liver disease, spleen elastography, portal hypertension, esophage Varices

WSTĘP

U pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby rozwój marskości oraz nadciśnienia wrotnego pozostaje największym wyzwaniem podczas długofalowej opieki. Progresja choroby prowadzi nieraz do powikłań takich jak: wodobrzusze, encefalopatia wątrobowa, dekompensacja wątroby, a także krwawienie z żylaków przełyku. Biopsja wątroby nadal uważana jest za złoty standard w ocenie włóknienia wątroby, pomiar gradientu ciśnienia żyły wątrobowej jest kluczowy do stwierdzenia obecności nadciśnienia wrotnego, natomiast endoscopia górnego odcinka pokarmowego to metoda z wyboru w celu oceny obecności żylaków przełyku, nie mniej jednak stosowane są obecnie różne testy nieinwazyjne, w tym techniki elastograficzne, w celu oceny nasilenia choroby wątroby, a także prognozowania jej przebiegu, których skuteczność znajduje od dawna swoje potwierdzenie [1–3].

O ile elastografia wątroby ma już swoją ugruntowaną pozycję, pomiar sztywności śledziony może być również istotny w ocenie, szczególnie nadciśnienia wrotnego, biorąc pod uwagę kluczową rolę śledziony w krążeniu trzewnym.

KLINICZNIE ISTOTNE NADCIŚNIENIE WROTNE

Wśród pacjentów z wyrównaną marskością wątroby lub wyrównaną zaawansowaną przewlekłą chorobą wątroby (cACLD – *compensated advanced chronic liver disease* zdefiniowaną na konferencji Baveno VI), obecność lub brak klinicznie istotnego nadciśnienia wrotnego jest związana z różnymi potrzebami diagnostycznymi i terapeutycznymi, a także odmiennym rokowaniem. Personalizacja opieki w nadciśnieniu wrotnym była tematem konferencji Baveno VII w 2020 r. [4], podczas której

omówiono szereg zaleceń i stanowisk konsensusowych poprzedzonych szczegółowym przeglądem literatury medycznej.

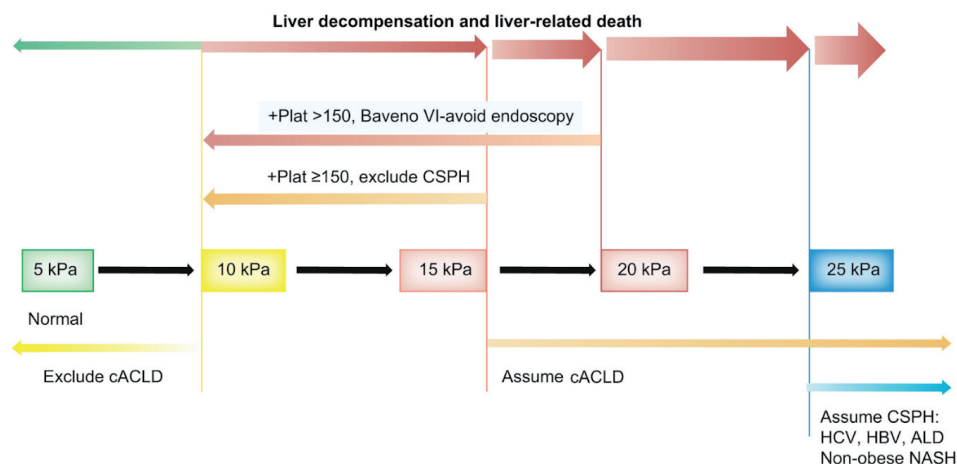
Zgodnie z wytycznymi koncepcja klinicznie istotnego nadciśnienia wrotnego (CSPH – *clinically significant portal hypertension*) jest oparta na pojęciu gradientu przezwątrobowego ciśnienia żylnego (HVPG – *hepatic venous pressure gradient*) jako złotego standardu, nie mniej jednak zaznaczono, że badania nieinwazyjne są wystarczająco dokładne, żeby stosować je w praktyce codziennej do identyfikacji CSPH. Dobrze zdefiniowane pozostają punkty odcięcia stosowane w przypadku pomiaru sztywności wątroby (LSM – *liver stiffness measurement*) w technice elastografii przejściowej (TE – *transient elastography*) u pacjentów z cACLD:

- pomiar LSM wynoszący mniej niż 15 kPa oraz liczba płytek powyżej $150 \times 10^9/L$ wyklucza CSPH (z czułością i wartością predykcyjną ujemną $> 90\%$) u pacjentów z cACLD;
- pomiar LSM wynoszący powyżej 25 kPa jest wystarczający do rozpoznania CSPH (swoistość i wartość predykcyjna dodatnia $> 90\%$), dotyczy to pacjentów z cACLD związanym z zakażeniem wirusowym bądź alkoholem oraz cACLD związanym z NASH bez otyłości ($BMI < 30 \text{ kg/m}^2$),
- w przypadku pacjentów z wartościami pośrednimi zgodnie z zastosowanym modelem ANTICIPATE dla wartości LSM 20–25 kPa i liczby płytek $< 150 \times 10^9/L$ lub z wartością

LSM 15–20 kPa i liczby płytek $< 110 \times 10^9/L$ ryzyko CSPH wynosi co najmniej 60%. Wyjątek stanowią pacjenci z cACLD związanym z NASH – model ANTICIPATE-NASH (zawierający LSM, liczbę płytek i BMI) może być używany do przewidywania ryzyka CSPH, ale potrzebna jest dalsza walidacja.

W ten sposób definiuje się grupę pacjentów z ryzykiem występowania żylaków przełyku i wyższym ryzykiem dekompensacji wątroby.

Biorąc pod uwagę ograniczenia elastografii wątroby LSM, pomiar sztywności śledziony (SSM – *spleen stiffness measurement*) przy użyciu standardowego modułu wątrobowego 50 Hz w elastografii przejściowej sterowanej wibracjami (FibroScan; Echosens) został po raz pierwszy zaproponowany przez Stefanescu i wsp. w 2011 r. [5] jako potencjalne dodatkowe nieinwazyjne narzędzie do oceny obecności/braku żylaków wysokiego ryzyka. Od czasu pierwszej publikacji kilku innych autorów wykazało, że wartości sztywności śledziony korelują z HVPG oraz z zaawansowaniem żylaków przełyku i ze zdarzeniami związanymi z wątrobą u pacjentów z cACLD. Ponadto zmiany sztywności śledziony, w przeciwieństwie do zmian sztywności wątroby, korelują ze zmianami HVPG podczas stosowania nieselektywnych *beta*-blokerów [6] oraz ze zmianami gradientu ciśnienia u pacjentów po zabiegu przeszłyjnego wewnątrzwątrobowego zespolenia wrotno-układowego (TIPS – *transjugular intrahepatic portosystemic shunt*), co stanowi przewagę



SSM nad LSM a także potencjalne zastosowanie w ocenie skuteczności leczenia [7].

Biorąc pod uwagę anatomiczne cechy śledziony, która jest znacznie sztywniejszym narządem w porównaniu z wątrobą, zaproponowano nowy moduł dedykowany śledziona umożliwiającą pomiar wartości do 100 kPa. Słuszność dostosowania zakresu pomiaru wartości znajduje potwierdzenie między innymi w badaniu Madir i wsp. [8] w którym porównano protokoły SSM@50Hz i SSM@100Hz. Przy odpowiednich punktach odcięcia, u pacjentów z cACLD czułość wykrywania żylaków przełyku wysokiego ryzyka (HRV – *high-risk esophageal varices*) wynosiła kolejno 92,9% i 100%, co udowadnia korzyść stosowania modułu SSM@100Hz. W obu przypadkach pomiar poniżej 41 kPa pozwoliłby na potencjalne uniknięcie endoskopii w około 50% przypadków, z minimalnym ryzykiem pominięcia HRV.

Inne badanie przeprowadzone przez Rigamonti i wsp. [9], w którym wzięło udział 297 pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby, 63 pacjentów z przewlekłymi nowotworami mieloproliferacyjnymi (MPN) oraz 60 zdrowych ochotników, pozwoliło na określenie wartości standardowych SSM@100Hz, które mogą stanowić punkt odniesienia zdrowej populacji. Wyniosły one średnio 16,1 kPa w zakresie 14 do 18 kPa. Badanie pokazało dużą porównywalność poszczególnych pomiarów. Większa zmienność i mniejsza wiarygodność obserwowana była u pacjentów z otyłością i splenomegalią, co stanowi ograniczenie tej metody. Wyznaczenie wartości nominalnych stanowi ważny punkt odniesienia dla kolejnych badań.

Zgodnie z obecnymi zaleceniami z Baveno VII zastosowanie SSM do oceny ryzyka żylaków przełyku ma zastosowanie tylko w przypadku oceny pacjentów z wirusowymi zapaleniami wątroby (nielezione zakażenie HCV oraz leczone i nielezione zakażenie HBV). Punktami wykluczenia i potwierdzenia CSPH są odpowiednio SSM < 21 kPa i SSM > 50 kPa dla elastografii z głowicą generującą fale o częstotliwości 100 Hz, jednak z zastrzeżeniem, że konieczna jest dalsza walidacja dla uzyskania najlepszych punktów odcięcia [4]. Podobna walidacja jest konieczna dla elastografii fal ścinających (SWE – *shear wave elastography*), a dla cACLD niezwiązanych z wirusowymi chorobami wątroby konieczne są dalsze badania w celu określenia punktów odcięcia.

Dotychczasowe wyniki wydają się obiecujące [10]; elastografia śledziona może w przyszłości stać się istotnym badaniem nie tylko do oceny zaawansowania żylaków przełyku, ale także do oceny efektów leczenia nadciśnienia wrotnego, co stanowi potencjalną przewagę nad elastografią wątroby. Niewątpliwie postępy związane z rozwojem tej techniki będą jednym z tematów zbliżającej się konferencji Baveno VIII w marcu 2026 r., co być może wkrótce znajdzie swoje odzwierciedlenie w nowych rekomendacjach.

PIŚMIENNICTWO

1. Vergniol J, Foucher J, Terrebbonne E, Bernard PH, le Bail B, Merrouche W, Couzigou P, de Ledinghen V. Noninvasive tests for fibrosis and liver stiffness predict 5-year outcomes of patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2011 Jun;140(7):1970-9. 1979.e1-3. doi: 10.1053/j.gastro.2011.02.058. Epub 2011 Mar 2. PMID: 21376047.
2. de Ledinghen V, Vergniol J, Barthe C, Foucher J, Chermak F, Le Bail B, Merrouche W, Bernard PH. Non-invasive tests for fibrosis and liver stiffness predict 5-year survival of patients chronically infected with hepatitis B virus. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013 May;37(10):979-88. doi: 10.1111/apt.12307. Epub 2013 Apr 5. PMID: 23557139.
3. Vergniol J, Boursier J, Coutzac C, Bertrais S, Foucher J, Angel C, Chermak F, Hubert IF, Merrouche W, Oberti F, de Ledinghen V, Calès P. Evolution of noninvasive tests of liver fibrosis is associated with prognosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2014 Jul;60(1):65-76. doi: 10.1002/hep.27069. PMID: 24519328.
4. Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension de Franchis, RobertoAbralde, Juan G. et al. *Journal of Hepatology*, Volume 76, Issue 4, 959 - 974
5. Stefanescu H, Grigorescu M, Lupsor M, Procopet B, Maniu A, Badea R. Spleen stiffness measurement using Fibroscan for the noninvasive assessment of esophageal varices in liver cirrhosis patients. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011 Jan;26(1):164-70. doi: 10.1111/j.1440-1746.2010.06325.x. PMID: 21175810.
6. Marasco G, Dajti E, Ravaioli F, Alemanni LV, Capuano F, Gjini K, Colecchia L, Puppini G, Cusumano C, Renzulli M, Golfieri R, Festi D, Colecchia A. Spleen stiffness measurement for assessing the response to β -blockers therapy for high-risk esophageal varices patients. *Hepatol Int*. 2020 Sep;14(5):850-857. doi: 10.1007/s12072-020-10062-w. Epub 2020 Jun 15. PMID: 32557193.
7. Jansen C, Möller P, Meyer C, Kolbe CC, Bogs C, Pohlmann A, Schierwagen R, Praktiknjo M, Abdullah Z, Lehmann J, Thomas D, Strassburg CP, Latz E, Mueller S, Rössle M, Trebicka J. Increase in liver stiffness after

- transjugular intrahepatic portosystemic shunt is associated with inflammation and predicts mortality. *Hepatology*. 2018 Apr;67(4):1472-1484. doi: 10.1002/hep.29612. Epub 2018 Feb 20. PMID: 29059466.
8. Madir A, Barisic Jaman M, Milosevic M, Dinjar Kujundzić P, Grgurevic I. Improved Applicability and Diagnostic Accuracy of the Novel Spleen-Dedicated Transient Elastography Device for High-Risk Esophageal Varices. *Diagnostics (Basel)*. 2024 Mar 30;14(7):743. doi: 10.3390/diagnostics14070743. PMID: 38611656; PMCID: PMC11011917.
 9. Rigamonti C, Cittone MG, Manfredi GF, Sorge A, Moia R, Patriarca A, Donato MF, Gaidano G, Pirisi M, Fraquelli M. High reproducibility of spleen stiffness measurement by vibration-controlled transient elastography with a spleen-dedicated module. *Hepatol Commun*. 2022 Nov;6(11):3006-3014. doi: 10.1002/hep4.2070. Epub 2022 Sep 9. PMID: 36082990; PMCID: PMC9592765.
 10. Giunta M, Conte D, Fraquelli M. Role of spleen elastography in patients with chronic liver diseases. *World J Gastroenterol*. 2016 Sep 21;22(35):7857-67. doi: 10.3748/wjg.v22.i35.7857. PMID: 27672283; PMCID: PMC5028802

Zaburzenia lipidowe w przebiegu pierwotnego zapalenia dróg żółciowych

Lipid abnormalities in the course of primary biliary cholangitis

Magdalena Rogalska¹, Aleksandra Andrzejuk²,
Robert Flisiak¹

¹ Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet
Medyczny w Białymstoku

² Wydział Lekarski z Oddziałem Stomatologii
i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim, Uniwersytet
Medyczny w Białymstoku

ADRES DO KORESPONDENCJI: dr n. med. Magdalena Rogalska, e-mail: pmagdar@gmail.com

STRESZCZENIE

Pierwotne zapalenie dróg żółciowych jest rzadką chorobą autoimmunologiczną wątroby, w przebiegu której dochodzi do cholestazy oraz zaburzenia fizjologicznego cyklu krążenia kwasów żółciowych, który jest najważniejszym szlakiem metabolizmu cholesterolu w organizmie człowieka. Bezpośrednim tego następstwem jest zaburzenie całej gospodarki lipidowej na wielu płaszczyznach, a rozwijająca się dyslipidemia w swojej unikalnej formie stanowi wyzwanie zarówno diagnostyczne jak też rodzi wiele wątpliwości co do potencjalnych powikłań oraz sposobu ich leczenia.

SŁOWA KLUCZOWE: pierwotne zapalenie dróg żółciowych, dyslipidemia, kwasy żółciowe, lipoproteina X, cholestaza

ABSTRACT

Primary biliary cholangitis is a rare autoimmune liver disease characterized by cholestasis and disruption of the physiological enterohepatic circulation of bile acids, which represents the most important pathway of cholesterol metabolism in the human body. As a direct consequence, the entire lipid metabolism is disturbed on multiple levels, and the resulting dyslipidemia, in its unique form, poses a diagnostic challenge and raises numerous uncertainties regarding potential complications and their management.

KEY WORDS: primary biliary cholangitis, dyslipidemia, bile acids, lipoprotein X, cholestasis

WPROWADZENIE

Pierwotne zapalenie dróg żółciowych (*Primary Biliary Cholangitis* – PBC) jest chorobą o etiologii autoimmunologicznej, występującą częściej u kobiet, związaną z postępującym uszkodzeniem drobnych, wewnątrzwątrobowych przewodów żółciowych. Charakterystyczne dla PBC są przeciwciała przeciwmitochondrialne AMA-M2 skierowane przeciwko dehydrogenazie pirogronianowej (PDC-E2) lub rzadziej występujące przeciwciała przeciwjądrowe – sp100 lub gp210, których obecność świadczy o agresywniejszym przebiegu choroby [1, 2]. Początkowo, Limfocyty T zarówno CD4+ jak i CD8+, naciekają drobne przewody żółciowe prowadząc do postępującej destrukcji

cholangiocytoz. Proces ten jest wspierany przez cytokiny takie jak interferon gamma (IFN- γ) i interleukina 17 (IL-17), które nasilają reakcję zapalną. Narastający obrzęk dróg żółciowych doprowadza do ich zwężenia, co utrudnia odpływ żółci. Natomiast w późniejszych stadiach choroby obserwuje się zmniejszenie liczby funkcjonujących przewodów żółciowych – tzw. **duktopenię**. Utrata tych struktur uniemożliwia prawidłowy transport żółci zawierającej m.in. toksyczne dla hepatocytów kwasy żółciowe oraz powoduje ich przenikanie do krążenia obwodowego. Gromadzące się w hepatocytach kwasy żółciowe dodatkowo stymulują proces zapalny i dalsze uszkodzenie otaczającej tkanki wątrobowej, a w konsekwencji włóknienie i marskość [3].

METABOLIZM I FIZJOLOGICZNA ROLA KWASÓW ŻÓŁCIOWYCH

Kwasy żółciowe i ich sole, a także fosfolipidy, cholesterol, barwniki żółciowe w tym bilirubina, elektrolity i ksenobiotyki są głównymi składnikami żółci, której synteza jest jedną z najważniejszych funkcji wątroby. Prekursorem kwasów żółciowych jest cholesterol. Ich formy pierwszorzędowe (kwas cholowy i chenodeoksycholowy) są syntetyzowane w wątrobie, a następnie po sprzężeniu z glicyną lub tauryną wydzielane do żółci. Po przejściu do światła jelita kwasy żółciowe uczestniczą w procesie trawienia i wchłaniania tłuszczów. Część puli kwasów żółciowych pod wpływem enzymów bakteryjnych, jest przekształcana w kwasy żółciowe drugorzędowe takie jak kwas deoksycholowy i lithocholowy, a następnie w końcowym odcinku jelita krętego są one wchłaniane i transportowane z powrotem do wątroby poprzez krążenie wrotne. Mechanizm ten nazywany krążeniem jelitowo-wątrobowym kwasów żółciowych umożliwia recykulację około 95% kwasów żółciowych, minimalizując ich utratę i zapewniając wielokrotne wykorzystanie. Pozostałe 5% jest usuwane z organizmu z kałem, a ubytek jest rekompensowany przez syntezę kwasów żółciowych *de novo* w wątrobie [4, 5].

Nieprawidłowości obserwowane w PBC w większości wynikają z zaburzenia procesów metabolicznych zależnych od opisanego wyżej krążenia kwasów żółciowych, jak również z cholestazy i szkodliwego działania składników żółci nie tylko w samej wątrobie ale również w całym organizmie.

ZABURZENIE TRAWIENIA I WCHŁANIANIA TŁUSZCZÓW

Jednym z najczęściej opisywanych objawów zarówno PBC jak i innych chorób wątroby z utrudnionym odpływem żółci jest biegunka tłuszczowa (steatorrhea) będąca efektem zaburzeń w trawieniu tłuszczów, zwykle definiowana jako wydalanie z kałem > 7 g tłuszczu na dobę [6]. Fizjologicznie, zawarte w żółci kwasy żółciowe redukują napięcie powierzchniowe, ułatwiając rozbięcie dużych kropli tłuszczu na mniejsze i powstanie amfipatycznych struktur – miceli, które zwiększają

powierzchnię dostępną dla enzymów trawiennych, takich jak lipaza trzustkowa. W wyniku niedoboru żółci powyższy proces emulgacji jest nieefektywny i niestrawione tłuszcze gromadzą się w świetle jelita cienkiego. Ponadto, jako aktywne osmotycznie związki przyciągają wodę co powoduje biegunkę tłuszczową, a także wzdęcia, niedożywienie energetyczne oraz stopniową utratę masy ciała [7, 8].

Dane dotyczące częstości występowania biegunki tłuszczowej w przebiegu samego PBC jak również innych chorób cholestatycznych wątroby są bardzo ograniczone, co częściowo może wynikać ze skomplikowanej procedury badania, w tym konieczności uzyskania stolca z 72-godzinnej zbiórki poprzedzonej długotrwałą, bogatotłuszczową dietą [7]. W jednej z publikacji poruszających kwestię biegunki tłuszczowej u chorych z PBC, wykazano zależność pomiędzy zaawansowaniem histopatologicznym PBC a występowaniem biegunki tłuszczowej ($p < 0,005$). U żadnego z pacjentów w stadium 1. i 2. biegunka ta nie występowała, natomiast obserwowano ją u większości chorych w stadium 3. i 4., przy czym wydalanie tłuszczu w ilości > 35 g na dobę wykazano u prawie połowy z tych chorych. Stwierdzono również korelację pomiędzy rosnącym stężeniem bilirubiny w surowicy krwi oraz niskim stężeniem kwasów żółciowych w świetle jelita a nasileniem wydalania tłuszczu w kale (odpowiednio: $r = 0,88$; $p < 0,001$ i $r = -0,82$; $p < 0,001$) [9].

Ponadto, gromadzące się w przewodzie pokarmowym tłuszcze, podobnie jak zmniejszona podaż kwasów żółciowych, w sposób złożony i wielokierunkowy wpływają na mikroflorę jelitową, zmieniając jej skład [10]. Sugeruje się ponadto wpływ nadmiernego przerostu bakteryjnego na pojawienie się biegunki tłuszczowej u chorych z PBC [8]. Z drugiej strony, występujące u niektórych chorych zaparcia, również wiąże się z zaburzeniem składu mikrobioty jelitowej, jak też ze zmniejszeniem stymulacji perystaltyki jelitowej wynikającej z niedoboru kwasów żółciowych [4].

Dotychczas nie wykazano zależności pomiędzy wydzielaniem lipazy a wystąpieniem biegunki tłuszczowej u chorych z PBC, a jej nieznacznie obniżone stężenie w świetle dwunastnicy prawdopodobnie wynika z mniejszej stymulacji wydzielania wynikającej z mniejszej podaży kwasów żółciowych do światła jelita [6].

NIEDOŻYWIENIE

Zaburzenie trawienia i wchłaniania tłuszczów jest jednym z najważniejszych powikłań przewlekłej cholestazy. W warunkach fizjologicznych, utworzone dzięki działaniu kwasów żółciowych micelle, zawierające kwasy tłuszczowe, monoglicerydy, fosfolipidy i cholesterol, transportowane są do mikrokosmków części dystalnej dwunastnicy i jelita czczego i tam wchłaniane. Następnie w enterocytach produkty te są ponownie estryfikowane do trójglicerydów (TG) i wraz z fosfolipidami, cholesterolem i apolipoproteinami tworzą chylomikrony, które przez układ limfatyczny docierają do krwioobiegu i do tkanek. Natomiast kwasy żółciowe są wydzielane z enterocytów do światła jelita, ponownie uczestnicząc w procesie emulsyfikacji tłuszczów i ich wchłaniania. W trakcie przejścia przez jelito cienkie, kwasy żółciowe biorą udział w 4–6 takich cyklach [6, 7].

Zaburzenie opisanego procesu, spowodowane niedoborem kwasów żółciowych prowadzi do zmniejszenia wchłaniania tłuszczów oraz witamin rozpuszczalnych w tłuszczach przyczyniając się do niedożywienia i stopniowej utraty masy ciała. Materiałem energetycznym stają się kwasy tłuszczowe, a aktywacja procesu ich β -oksydacji prowadzi do wolno postępującego ubytku tkanki tłuszczowej. Ponadto, sama marskość wątroby będąc stanem nadmiernego katabolizmu również predysponuje do niedożywienia i wynikających z niego powikłań, w tym sarkopenii, przy czym zaburzenia metaboliczne towarzyszące marskości wątroby wykraczają daleko poza zaburzenia gospodarki tłuszczowej [11]. W przebiegu zaawansowanych chorób wątroby pojawiają się również nudności, wzdęcia, uczucie pełności, które wpływają na wielkość spożywanych posiłków i niedostateczną podaż energii.

Niewiele jest publikacji dotyczących niedożywienia w przebiegu PBC jak też innych cholestatycznych chorób wątroby. W badaniu Wicks i wsp., które zostało przeprowadzone w latach 90., przed rutynowym wprowadzeniem kwasu ursodeoksycholowego (UDCA) do leczenia chorych z PBC, cechy niedożywienia stwierdzone m.in. na podstawie pomiarów obwodu ramienia i grubości fałdu skórno-żółciowego zaobserwowano u 32,5% pacjentów, z których 69,2% miało rozpoznaną marskość wątroby [12]. W badaniu tym zwrócono również

uwagę na znaczny spadek kaloryczności posiłków spożywanych przez chorych z PBC wraz z postępem choroby. Należy wspomnieć, że Zalecenia Europejskiego Towarzystwa Badań nad Wątrobą (*European Association for the Study of the Liver* – EASL) dotyczące żywienia w przewlekłych chorobach wątroby, wskazują na dwa kryteria szczególnie związane z ryzykiem niedożywienia: BMI < 18,5 kg/m² oraz zaawansowaną marskość wątroby (*Child-Pugh C*) [13]. Zatem niedożywienie obserwowane u chorych z PBC, szczególnie w późniejszych stadiach choroby może być wypadkową zarówno zaburzeń w trawieniu i wchłanianiu tłuszczów, jak również niewystarczającego spożycia substancji odżywczych oraz wzmożonego katabolizmu wynikającego z marskości wątroby.

Niestety, podobnie jak niewiele jest publikacji oceniających częstość występowania biegunki tłuszczowej oraz niedożywienia w PBC, tak również nieliczne są badania oceniające wpływ kwasu ursodeoksycholowego na zmniejszenie ilości wydalanego tłuszczu. W badaniu Savioli i wsp. dotyczącym małej grupy pacjentów z marskością wątroby o różnej etiologii, po dwutygodniowym stosowaniu UDCA w dawce 300 mg na dobę obserwowano zmniejszenie ilości wydalanego tłuszczu z 14,7 g do 10,6 g na dobę jak również spadek częstości zgłaszanych objawów dyspeptycznych [14]. Aktualnie, biorąc pod uwagę rutynowe stosowanie UDCA w dawce 13–15 mg/kg masy ciała, czyli średnio trzykrotnie większej niż we wspomnianym badaniu, wydaje się prawdopodobne, że częstość występowania biegunki tłuszczowej oraz spowodowanego nią niedożywienia u chorych z PBC powinna być relatywnie mała.

ZABURZENIA METABOLIZMU WITAMIN ROZPUSSZCZALNYCH W TŁUSZCZACH

Micelle utworzone przez kwasy żółciowe, biorą również udział w transporcie rozpuszczalnych w tłuszczach witamin (A, D, E i K), umożliwiając ich wchłanianie w jelicie cienkim. Jednak zgodnie z dostępnymi wynikami badań niedobór tych witamin staje się istotny klinicznie dopiero w stadium schyłkowej marskości wątroby lub przy długotrwałej żółtacze i jest zjawiskiem rzadkim w przebiegu PBC [15]. W badaniu Phillips i wsp. niedobór witamin A, D, E i K stwierdzono odpowiednio

u 33,5%, 13,2%, 1,9% i 7,8% chorych z PBC, przy czym jedynie stopień niedoboru witaminy A korelował z większym zaawansowaniem histopatologicznym PBC oraz wyższym stężeniem cholesterolu całkowitego [15]. Pomiar stężenia metabolitów witaminy A wydaje się również obiecującym badaniem mogącym w przyszłości zastąpić 72-godzinny test wydalania tłuszczu z kałem, ponieważ wykazano, że wchłanianie witaminy A odzwierciedla stan wchłaniania tłuszczów w przypadkach ciężkiej malabsorpcji [16]. Osteodystrofia w przebiegu PBC nazywana osteodystrofią wątrobową jest efektem zarówno osteopenii i osteoporozy (zaburzenie tworzenia kości) jak również osteomalacji (zaburzenie mineralizacji) a jej częstość szacuje się na ok 30–40% [17]. Patogeneza osteodystrofii wątrobowej nie została w pełni wyjaśniona, jednak sugeruje się raczej wpływ hiperbilirubinemii oraz kwasów żółciowych na osteoblasty i proces osteogenezy niż samego niedoboru witaminy D [18, 19].

Zgodnie z zaleceniami EASL, poza suplementacją witaminy D oraz wapnia w ramach profilaktyki osteoporozy, nie jest zalecana rutynowa kontrola stężenia, jak też rutynowa suplementacja witamin A, E i K u chorych z PBC i innymi cholestazycznymi chorobami wątroby. Decyzje o takim postępowaniu powinny być rozważane indywidualnie. Wskazane jest natomiast dożylne lub podskórne, profilaktyczne podanie witaminy K u chorych z ciężką cholestazą przed zabiegami inwazyjnymi lub w przypadku krwawienia [20, 21].

DYSLIPIDEMIA

Dyslipidemia oraz jej patogeneza u pacjentów z PBC jest odmienna od spotykanej w przebiegu innych chorób. Początkowo, na wczesnych etapach choroby, obserwuje się wzrost stężenia lipoprotein o wysokiej gęstości (*high-density* lipoprotein – HDL). W miarę postępu choroby, wzrastają stężenia: cholesterolu całkowitego (*total cholesterol* – TC), fosfolipidów (PhLs), kwasów tłuszczowych oraz lipoproteiny o niskiej gęstości (*low-density lipoprotein* – LDL) jak również pojawia się nieprawidłowa lipoproteina X (Lp-X). Jednocześnie, stężenie trójglicerydów pozostaje niskie lub nieznacznie zwiększone [22, 23]. Około 75–80% cho-

rych z PBC ma stwierdzoną hipercholesterolemię w momencie diagnozy [24, 25].

Utrzymanie homeostazy cholesterolu w organizmie człowieka opiera się na jego sprawnym wchłanianiu, transporcie pomiędzy tkankami obwodowymi a wątrobą oraz usuwaniu z krążenia obwodowego. Jego zawartość we krwi jest zwiększana poprzez wchłanianie z jelit (pokarm, kwasy żółciowe) jak również syntezę wewnątrzwątrobową oraz wydzielanie do krwi w postaci lipoprotein VLDL i LDL. Wątroba produkuje około 1 g cholesterolu na dobę, inne tkanki również go wytwarzają jednak w niewystarczającej ilości, stąd muszą pobierać potrzebny cholesterol z produkowanych w wątrobie LDL. HDL transportuje nadmiar cholesterolu z tkanek i krwi do wątroby, gdzie jest on przetwarzany i wydalany. Redukcja stężenia cholesterolu odbywa się dzięki wychwytywaniu przez wątrobę LDL i HDL oraz poprzez biosyntezę kwasów żółciowych, która jest głównym szlakiem usuwania cholesterolu z organizmu. W ciągu doby, u dorosłego człowieka około 500 mg cholesterolu ulega przemianie do kwasów żółciowych, z których część jest tracona z kałem [26].

Wykazano, że u pacjentów z PBC niskie stężenie kwasów żółciowych w przewodzie pokarmowym oraz zaburzenie procesu tworzenia miceli i absorpcji cholesterolu indukuje kompensacyjne zwiększenie jego wewnątrzwątrobowej syntezy oraz zmniejszony wychwyt LDL przez receptory w wątrobie. Ponadto, gromadzące się w hepatocytach kwasy żółciowe oraz ich regurgitacja do krążenia obwodowego powoduje aktywację jądrowych receptorów farnesoidowych X (FXR) w enterocytach jelita krętego i zwiększone wydzielanie czynnika wzrostu fibroblastów (*fibroblast growth factor 19* – FGF-19). Czynniki te aktywują receptory FGFR-4 w wątrobie powodując supresję 7- α -hydroksylazy (CYP7A1) i zmniejszenie wytwarzania kwasów żółciowych *de novo* z ich prekursora czyli cholesterolu. Mechanizm ten oparty na zasadzie ujemnego sprzężenia zwrotnego jest głównym regulatorem biosyntezy kwasów żółciowych w organizmie człowieka i chroni wątrobę przed ich toksycznym działaniem. FXR obecne w hepatocytach również biorą udział w mechanizmie zahamowania produkcji kwasów żółciowych. Należy wspomnieć, iż odkrycie receptorów farnesoidowych X w 1999 r. miało duże znaczenie w kontekście zrozumienia roli kwasów żółciowych

w metabolizmie lipidów oraz ich potencjalnego wpływu na choroby metaboliczne, w tym choroby wątroby, cukrzycę czy otyłość [27]. Zatem zarówno zmniejszona produkcja kwasów żółciowych jak również zwiększona synteza cholesterolu w wątrobie oraz zmniejszone jego wydalanie spowodowane mniejszą podażą żółci do światła jelita, przyczyniają się do wzrostu stężenia cholesterolu całkowitego we krwi [28–31]. W opublikowanym ostatnio badaniu dotyczącym chorych z PBC wykazano, że hipercholesterolemia definiowana jako stężenie cholesterolu przekraczające 200 mg/dL jest związana z gorszym rokowaniem w tej grupie chorych, w tym z większym ryzykiem powikłań, transplantacji wątroby oraz zgonu bezpośrednio związanego z chorobą wątroby [32].

LIPOPROTEINY

Za początkowy wzrost stężenia HDL w przebiegu PBC odpowiada prawdopodobnie krążący we krwi inhibitor lipazy wątrobowej, który powoduje zmniejszenie jej aktywności i zahamowanie katabolizmu trójglicerydów wchodzących w skład HDL [33]. W badaniu Zhang i wsp. wykazano wyższe stężenia HDL u chorych z PBC w porównaniu z chorymi z innymi przewlekłymi chorobami wątroby oraz osobami zdrowymi [34]. W miarę postępu choroby stężenie HDL obniża się, chociaż nadal pozostaje wysokie. Natomiast przyczyn wzrostu stężenia LDL jest wiele, w tym zmniejszenie ilości prawidłowo funkcjonujących hepatocytów a co za tym idzie receptorów wychwytyjących LDL [29]. Jednak zaburzenia gospodarki lipidowej obserwowane u chorych z PBC są znacznie bardziej złożone i w wielu przypadkach wynikają z pojawienia się lipoprotein o zaburzonej strukturze.

W warunkach fizjologicznych zarówno trójglicerydy jak też fosfolipidy, cholesterol i kwasy tłuszczowe nie mogą występować w wodnym środowisku jakim jest krew w formie monomerów. Do tego potrzebują micelarnych lub lamelarnych, jednowarstwowych struktur – lipoprotein (HDL, LDL, VLDL). Są one utworzone przez fosfolipidy posiadające części hydrofilowe i hydrofobowe, pomiędzy którymi lokalizują się duże cząsteczki wolnego (nieestryfikowanego) cholesterolu (około 30% TC), jak również apoproteiny, które pełnią funkcję „znaczników” umożliwiających

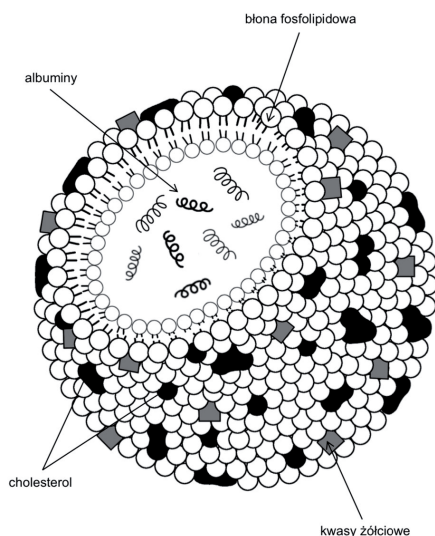
rozpoznawanie lipoprotein przez receptory na powierzchni komórek. Z kolei estryfikowany (związany z kwasami tłuszczowymi) cholesterol oraz trójglicerydy, znajdują się w rdzeniu lipoprotein (około 70% TC) [35].

Żółć jest także środowiskiem wodnym, w którym występuje cholesterol, a za jego transport również odpowiadają micelarne lub lamelarne struktury, jednak o budowie odmiennej od tych występujących w osoczu. Główna różnica polega na tym, że oprócz fosfolipidów są one zbudowane z kwasów żółciowych, a funkcję apoprotein pełnią w nich albuminy. Taki sposób „rozpuszczenia” cholesterolu zapobiega jego precypitacji jak również chroni nabłonek dróg żółciowych przed toksycznym działaniem kwasów żółciowych. Utrzymanie odpowiednich stężeń wszystkich lipidów w żółci jak również odpowiedniego stosunku fosfolipidów do kwasów żółciowych zapobiega wytrącaniu się cholesterolu, a w konsekwencji rozwojowi kamicy żółciowej [4, 26, 36].

Zachodzące w przebiegu PBC zjawisko regurgitacji kwasów żółciowych do krążenia obwodowego znacząco zaburza opisany wyżej fizjologiczny proces transportu cholesterolu w postaci lipoprotein. Wolne kwasy żółciowe, których stężenie może nawet 100-krotnie przekraczać normę działają w krwi jak detergent i w celu neutralizacji są początkowo wiązane przez albuminy. Jednak w momencie wysycenia miejsc wiążących na albuminie, zaczynają łączyć się z lipoproteinami osocza (głównie LDL i HDL), a w wysokich stężeniach również ze składnikami błon komórkowych krwinek oraz śródbłonek naczyń. Łącząc się z fosfolipidami i cholesterolem tworzą struktury micelarne i lamelarne podobne do tych obserwowanych w żółci. Oddziaływanie wolnych kwasów żółciowych na błony komórkowe zaburza ich integralność oraz właściwości mechaniczne, wpływa na funkcję białek błonowych takich jak transportery, receptory czy enzymy, może zakłócać również kluczowe procesy komórkowe: transport jonów czy sygnalizację komórkową. Wzrost stężenia lipoprotein jest więc również mechanizmem chroniącym błony komórkowe przed degradacją lipidową i uszkodzeniem białek spowodowanym przez kwasy żółciowe [4, 22, 37–39]. W odpowiedzi na przenikanie do krwi kwasów żółciowych pojawia się również lipoproteina X.

LIPOPROTEINA X

Jest ona uważana za nieprawidłową wersję LDL. Zbudowana jest głównie z nieestryfikowanego cholesterolu (22%), fosfolipidów (66%) i albumin (6%), które stanowią jej rdzeń oraz w minimalnej ilości: trójglicerydów, estrów cholesterolu i kwasów żółciowych (Ryc. 1). Lp-X nie ma struktury miceli – w mikroskopie elektronowym uwidoczniło ją w postaci lamelarnych, wielowarstwowych pęcherzyków o średnicy 30-70 nm tworzących rulony [40, 41]. Zawiera apolipoproteiny E oraz C w małych ilościach, nie zawiera natomiast apolipoproteiny B.



RYC. 1. Lipoproteina X

Apolipoproteina B jest ligandem dla receptorów LDL, przez co, pomimo podobieństwa do LDL, lipoproteina ta nie podlega wychwyto- wi przez swoje dla LDL receptory w wątrobie, a co za tym idzie nie hamuje aktywności reduktazy HMG-CoA. Zatem wewnątrzwątrobową syntezę cholesterolu zachodzi pomimo jego wysokiego stę- żenia we krwi [22, 42]. Brak Apo-B w strukturze lipoproteiny X może wynikać z potrzeby usunięcia nadmiaru cholesterolu i kwasów żółciowych z orga- nizmu chorych z cholestazą z pominięciem wątro- by, która jest niewydolna. Zatem stężenie choleste- rolu całkowitego w PBC rośnie również za sprawą pojawienia się Lp-X, która ma gęstość podobną do LDL i przy rutynowym oznaczeniu lipidów obie te lipoproteiny nie są rozróżniane [43].

Lp-X pojawia się nie tylko w przebiegu PBC, ale również w cholestazie wewnątrz i zewnątrz- wątrobowej o innych przyczynach jak również w przypadku niedoboru acetylotransferazy le- cytynowo-cholesterolowej (LCAT) oraz po dożylnym podaniu preparatów lipidowych. Mechanizm oraz miejsce jej powstawania nie zostały w pełni wyjaśnione. Najprawdopodobniej lipoproteiny te są formowane w wątrobie, pozakomórkowo, wewnątrz kanalików żółciowych przy udziale ka- nalikowego transportera fosfatydylocholine Mdr2 glikoproteiny P [44, 45].

Uważa się, że zjawisko regurgitacji lipoprotein żółciowych do krążenia obwodowego ma głów- ny wpływ na pojawienie się Lp-X. Wykazano, że lipoproteiny pochodzące z żółci, w warunkach *in vitro*, po dodaniu surowicy lub albumin przekształ- cają się w struktury podobne do Lp-X, natomiast Lp-X inkubowana z kwasami żółciowymi, zmienia się w lipoproteinę o strukturze typowo żółciowej. Wiadomo również, że do utrzymania struktury lipoproteiny-X niezbędny jest określony stosu- nek albumin do kwasów żółciowych [46]. Sugeru- je się również, że w przebiegu PBC przenikające do krwi wolne kwasy żółciowe, niezwiązane przez lipoproteiny, mogą indukować tworzenie Lp-X poprzez łączenie z fosfolipidami i cholesterolem na zasadzie neutralizacji detergentu jakim są kwasy żółciowe. Proces ten wymaga zwiększonej syntezy zarówno fosfolipidów (z kwasów tłuszczo- wych) jak też wolnego cholesterolu, a taki efekt odnośnie fosfolipidów i kwasów tłuszczowych za- obserwowano u chorych z cholestazą [47]. Prawdopodobnie, istnieje też możliwość redystrybucji kwasów żółciowych pomiędzy lipoproteinami. Wniosek taki wysunięto na podstawie szybkiego spadku stężenia kwasów żółciowych w obrębie Lp-X z ok 1–3% jak w lipoproteinach żółciowych do < 0,01% [47].

Katabolizm lipoproteiny-X prawdopodobnie odbywa się w nerkach i w układzie siateczkowo- śródbłonkowym śledziony, jednak dokładny me- chanizm tego zjawiska nie został wyjaśniony [43]. Wykazano też możliwość kumulacji Lp-X w ner- kach z rozwojem przewlekłej glomerulopatii [48]. Lipoproteina X może również powodować zespół nadlepkości (*hyperviscosity syndrome*) z towarzy- szącą hyponatremią oraz groźne incydenty zatoro- wo-zakrzepowe, w tym zakrzepicę żyły centralnej siatkówki z utratą wzroku [49, 50].



FOT. 1. Kępki żółte na powiekach pacjentki z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych.

KĘPKI ŻÓLTE

Dyslipidemia, w tym wysokie stężenie cholesterolu całkowitego (zazwyczaj > 1000 mg/dL) oraz Lp-X są związane z pojawieniem się kępek żółtych inaczej żółtaków (*xanthelasma*, *xanthoma*) w postaci pojedynczych lub mnogich, jasnożółtych grudkowatych zmian [51]. Zwykle lokalizują się one na powiekach (Fot. 1), rzadziej na dłoniach oraz w miejscach narażonych na ucisk takich jak łokcie, kolana, pośladki ale także sporadycznie w narządach wewnętrznych, np. w żołądku. Składają się z komórek piankowatych powstałych z przeładowanych lipidami makrofagów [52, 53]. Występują one u mniej niż 10% chorych z PBC, ulegają regresji wraz z poprawą hiperlipidemii oraz po transplantacji wątroby [22, 49].

RYZIKO SERCOWO-NACZYNIOWE

Dostępne wyniki badań nie wskazują na to aby towarzysząca PBC dyslipidemia wpływała na zwiększenie ryzyka sercowo-naczyniowego. W jednym z badań, przeprowadzonym na 930 pacjentach z PBC nie stwierdzono zwiększonego ryzyka zawału serca, udaru czy też przemijającego ataku niedokrwiennego (*Transient Ischemic Attack* – TIA) w tej grupie chorych [25]. Pacjentów z PBC badano również pod kątem subklinicznej miażd-

życy, wykorzystując pomiar USG grubości błony środkowej i wewnętrznej tętnicy szyjnej (*intima-media thickness* – IMT), nie stwierdzając związku pomiędzy hipercholesterolemią towarzyszącą PBC a subkliniczną miażdżycą [54]. Metaanaliza przeprowadzona przez Liang i wsp. również wykazała brak różnicy w częstości występowania choroby wieńcowej u pacjentów z i bez PBC, natomiast udary oraz niewydolność serca, występowały u chorych z PBC nawet rzadziej niż w populacji generalnej [55]. Jedną z potencjalnych przyczyn tego zjawiska może być istotnie wyższe stężenie adiponektyny we krwi chorych z PBC, która jest znanym czynnikiem kardioprotekcyjnym, w porównaniu z osobami z hiperlipidemią bez cholestazy [56]. Ponadto, podkreśla się znaczenie stężenia HDL jako czynnika predykcyjnego powikłań miażdżycowych. Lipoproteina A1, główne białko HDL, promuje wyrzut cholesterolu z adipocytów oraz hamuje jego akumulację w ścianach naczyń, tym samym hamując procesy miażdżycowe. HDL pobudza również ekspresję mRNA lipokalin w częściowo zróżnicowanych adipocytach, zwiększając ich stężenie we krwi. Lipokaliny wywierają natomiast wpływ na makrofagi uniemożliwiając ich przekształcenie w komórki piankowate i zapobiegając tym samym miażdżycy [34]. Wykazano również, że sama Lp-X wykazuje działanie przeciwmiażdżycowe w PBC zapobiegając oksydacji LDL oraz utrzymując homeostazę śródbłonnków. Ponadto, Lp-X są dużymi lipoproteinami, trzy-

krotnie większymi od LDL co uniemożliwia ich przenikanie do ścian tętnic [57]. Zwiększenie ryzyka sercowo-naczyniowego ma natomiast miejsce przy współwystępowaniu PBC i zespołu metabolicznego jak również innych niezależnych czynników ryzyka chorób układu krążenia [58]. Jest to istotne ponieważ zespół metaboliczny może występować nawet u 30% chorych z PBC [59].

STŁUSZCZENIE WĄTROBY

W badaniu Zhang i wsp. oceniono stopień stłuszczenia wątroby na podstawie wartości CAP w badaniu FibroScan. Wykazano, że pacjenci z PBC mieli najniższy stopień stłuszczenia nie tylko wśród chorych z przewlekłymi chorobami wątroby ale również niższy niż osoby zdrowe [34]. Przyczyna tego zjawiska nie jest w pełni wyjaśniona i najprawdopodobniej jest złożona, począwszy od zaburzeń wchłaniania tłuszczów z przewodu pokarmowego, zaburzeń metabolizmu wolnych kwasów tłuszczowych w hepatocytach pod wpływem wspomnianego wyżej czynnika FGF-19 czy też zahamowania glukoneogenezy w wątrobie oraz uwrażliwienia komórek na insulinę na skutek wysokiego stężenia lipokalin [34]. W jednym z badań wykazano jednak, że współistnienie stłuszczenia wątroby związanego z dysfunkcją metaboliczną (*metabolic dysfunction – associated steatotic liver disease – MASLD*) pogarsza rokowanie u pacjentów z PBC. Osoby z MASLD prezentowały również odmienny, niekorzystny profil lipidowy [60].

LECZENIE DYSLIPIDEMII

Kwestia leczenia zaburzeń lipidowych w przebiegu PBC jest kontrowersyjna z uwagi na obawy dotyczące hepatotoksyczności leków hypolipemizujących, jak również niejednoznaczne określenie ryzyka płynącego z obserwowanej dyslipidemii. Z tego prawdopodobnie wynika ostrożność w zaleceniach EASL i Amerykańskiego Towarzystwa Badań nad Wątrobą (*American Association for the Study of the Liver Diseases – AASLD*), w których rutynowe stosowanie leków hypolipemizujących nie jest zalecane. Natomiast należy je rozważyć u chorych ze współistniejącym zespołem metabo-

licznym lub innymi czynnikami ryzyka np. cukrzycą lub pierwotną hipercholesterolemią [20, 61].

Sugeruje się, że każdy pacjent z PBC powinien być oceniony pod kątem tradycyjnych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych (palenie papierosów, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, BMI) jak również powinien mieć wykonany pełny panel lipidowy z uwzględnieniem apolipoproteiny B. W przypadku tej grupy chorych jest to istotne ponieważ rutynowo wykonywane badanie LDL nie różnicuje LDL i Lp-X, a lipoproteina Apo-B wykazuje linową zależność ze stężeniem LDL, nie występuje natomiast w strukturze Lp-X [62].

Wykazano, że statyny będące inhibitorami reduktazy HMG-CoA są skuteczne w leczeniu dyslipidemii towarzyszącej PBC oraz bezpieczne nawet przy nieprawidłowych wartościach enzymów wątrobowych [58, 63, 64]. W jednym z badań u chorych z PBC otrzymujących simwastatinę w dawce 40 mg na dobę obserwowano spadek stężenia cholesterolu całkowitego o 34% w ciągu 30 dni [65]. Ponadto, opublikowana niedawno metaanaliza wykazała, że stosowanie statyn u chorych z przewlekłymi chorobami wątroby prawdopodobnie jest związane z zahamowaniem progresji choroby oraz mniejszym ryzykiem dekomensacji i zgonu [66]. Należy jednak zwrócić uwagę, że są to leki wydalone z żółcią, co w stanie znacznej cholestazy może wiązać się z ryzykiem osiągnięcia przez nie stężeń toksycznych [67]. Zaleca się również ostrożność w stosowaniu statyn u chorych ze zdekomensowaną marskością wątroby [66].

Drugą skuteczną i bezpieczną opcją w leczeniu dyslipidemii u chorych z PBC są fibraty, które pozwalają obniżyć stężenie cholesterolu całkowitego, trójglicerydów oraz cholesterolu nie-HDL [63]. Fibraty działają silnie hypolipemizująco i antycholestatycznie poprzez aktywację receptorów PPAR (*peroxisome proliferator-activated receptors*) jak również wpływ modulujący na mechanizmy związane z produkcją żółci co podnosi ich wartość w kontekście leczenia chorych z PBC [68]. W jednym z badań, w którym oceniono skuteczność połączenia UDCA z fenofibratem lub bezafibratem, po 48 tygodniach leczenia, obserwowano spadek aktywności ALP w przypadku obu połączeń, jak również obniżenie stężenia LDL, który to efekt był wyraźniejszy w przypadku fenofibratu [69].

Kwas ursodeoksycholowy jest drugorzędowym, hydrofilowym kwasem żółciowym występującym w żółci ludzi i innych ssaków, wykazu-

jącym wielokierunkowe działanie w cholestatycznych chorobach wątroby, w tym działanie immunomodulacyjne, żółciopędne oraz cytoprotekcyjne i antyapoptotyczne wobec hepatocytów i cholangiocyty. Pomimo, że UDCA zwiększa absorpcję cholesterolu z przewodu pokarmowego, po jego włączeniu obserwuje się obniżenie stężenia cholesterolu całkowitego oraz LDL we krwi, bez wpływu na stężenie HDL oraz TG [70].

Kwas obeticholowy jest półsyntetyczną pochodną kwasu chenodeoksycholowego a także selektywnym, silnym agonistą wspomnianych wyżej receptorów FXR w wątrobie i enterocytach, 100-krotnie silniejszym niż naturalne kwasy żółciowe. Zwiększając produkcję FGF-19, zmniejsza produkcję kwasów żółciowych, a stymulując BSEP (*bile salt export pump*) – poprawia wydzielanie żółci. Jednak wpływ na profil lipidowy u chorych z PBC może być niekorzystny, ponieważ obserwowano obniżenie stężenia HDL i cholesterolu całkowitego, a także wzrost stężenia LDL [71].

W leczeniu zespołu nadlepkkości związanego z Lp-X i jego powikłań wykonuje się plazmaferezę, chociaż dane dotyczące skuteczności takiego postępowania są ograniczone [40]. Efekt działania statyn polegający na zwiększeniu ekspresji receptorów dla LDL powoduje, że są one nieskuteczne w leczeniu hipercholesterolemii związanej z Lp-X ponieważ nie jest ona wychwytywana przez receptory dla LDL w wątrobie [67].

PODSUMOWANIE

Zaburzenia lipidowe towarzyszące PBC mają unikalny charakter i wpisane są w obraz choroby, jednak ich dokładna charakterystyka, patogeneza jak również zależności pomiędzy poszczególnymi grupami lipidów wciąż pozostawiają wiele do wyjaśnienia. Szczególnie istotne jest szczegółowe zbadanie skutków dyslipidemii jak również wyraźne określenie wskazań do rozpoczęcia leczenia oraz bezpieczeństwa i skuteczności stosowanych leków.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów

PIŚMIENNICTWO

1. Lleo A, Marzorati S, Anaya JM et al. Primary biliary cholangitis: a comprehensive overview. *Hepatol Int* 2017; 11: 485-499.
2. Flisiak R, Pelszyska M, Prokopowicz D et al. High concentration of antimitochondrial antibodies predicts progressive primary biliary cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 5706-5709.
3. Chen R, Tang R, Ma X et al. Immunologic Responses and the Pathophysiology of Primary Biliary Cholangitis. *Clin Liver Dis* 2022; 26: 583-611.
4. Ahmed M. Functional, Diagnostic and Therapeutic Aspects of Bile. *Clin Exp Gastroenterol* 2022; 15: 105-120.
5. Aseem SO, Hylemon PB, Zhou H. Bile Acids and Biliary Fibrosis. *Cells* 2023; 12: 792.
6. Ros E, García-Pugés A, Reixach M et al. Fat digestion and exocrine pancreatic function in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1984; 87: 180-187.
7. Omer E, Chiodi C. Fat digestion and absorption: Normal physiology and pathophysiology of malabsorption, including diagnostic testing. *Nutr Clin Pract* 2024; 39: 6-16.
8. DiBaise JK, Paustian FF. Steatorrhea and weight loss in a 72-year-old man: primary biliary cirrhosis? Celiac disease? Bacterial overgrowth? What else? *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2226-2230.
9. Lanspa SJ, Chan AT, Bell JS 3rd et al. Pathogenesis of steatorrhea in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1985; 5: 837-842.
10. Han W, Huang C, Zhang Q et al. Alterations in gut microbiota and elevated serum bilirubin in primary biliary cholangitis patients treated with ursodeoxycholic acid. *Eur J Clin Invest* 2022; 52: e13714.
11. Traub J, Reiss L, Aliwa B et al. Malnutrition in Patients with Liver Cirrhosis. *Nutrients* 2021; 13: 540.
12. Wicks C, Bray GP, Williams R. Nutritional assessment in primary biliary cirrhosis: the effect of disease severity. *Clinical Nutrition* 1995; 14: 29-34.
13. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol* 2019; 70: 172-193.
14. Salvioli G, Carati L, Lugli R. Steatorrhea in cirrhosis: effect of ursodeoxycholic acid administration. *J Int Med Res* 1990; 18: 289-297.
15. Phillips JR, Angulo P, Petterson T et al. Fat-soluble vitamin levels in patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2745-2750.
16. Raman M, Fenton T, Crotty P et al. A novel method to identify fat malabsorption: the Serum Retinyl Palmitate Test. *Clin Chim Acta* 2015; 438: 103-106.
17. Solerio E, Isaia G, Innarella R et al. Osteoporosis: still a typical complication of primary biliary cirrhosis? *Dig Liver Dis* 2003; 35: 339-346.
18. Janes CH, Dickson ER, Okazaki R et al. Role of hyperbilirubinemia in the impairment of osteoblast proliferation associated with cholestatic jaundice. *J Clin Invest* 1995; 95: 2581-2586.

19. Danford CJ, Trivedi HD, Papamichael K et al. Osteoporosis in primary biliary cholangitis. *World J Gastroenterol* 2018; 24: 3513-3520.
20. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2017; 67: 145-172.
21. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009; 51: 237-267.
22. Miida T, Hirayama S. Controversy over the atherogenicity of lipoprotein-X. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2019; 26: 117-123.
23. Galoosian A, Hanlon C, Zhang J et al. Clinical Updates in Primary Biliary Cholangitis: Trends, Epidemiology, Diagnostics, and New Therapeutic Approaches. *J Clin Transl Hepatol* 2020; 8: 49-60.
24. Longo M, Crosignani A, Battezzati PM et al. Hyperlipidaemic state and cardiovascular risk in primary biliary cirrhosis. *Gut* 2002; 51: 265-269.
25. Solaymani-Dodaran M, Aithal GP, Card T et al. Risk of cardiovascular and cerebrovascular events in primary biliary cirrhosis: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2784-2788.
26. Sato R. Recent advances in regulating cholesterol and bile acid metabolism. *Biosci Biotechnol Biochem* 2020; 84: 2185-2192.
27. Makishima M, Okamoto AY, Repa JJ et al. Identification of a nuclear receptor for bile acids. *Science* 1999; 284: 1362-1365.
28. Ahoussoubemey Mele A, Mahmood R, Ogbuagu H et al. Hyperlipidemia in the Setting of Primary Biliary Cholangitis: A Case Report and Review of Management Strategies. *Cureus* 2022; 14: e31411.
29. Gylling H, Färkkilä M, Vuoristo M et al. Metabolism of cholesterol and low- and high-density lipoproteins in primary biliary cirrhosis: cholesterol absorption and synthesis related to lipoprotein levels and their kinetics. *Hepatology* 1995; 21: 89-95.
30. Fiorucci S, Cipriani S, Baldelli F et al. Bile acid-activated receptors in the treatment of dyslipidemia and related disorders. *Prog Lipid Res* 2010; 49: 171-185.
31. Inagaki T, Choi M, Moschetta A et al. Fibroblast growth factor 15 functions as an enterohepatic signal to regulate bile acid homeostasis. *Cell Metab* 2005; 2: 217-225.
32. Zheng L, Tian S, Yang C et al. Hypercholesterolemia Is Associated With Dysregulation of Lipid Metabolism and Poor Prognosis in Primary Biliary Cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2024; 22: 1265-1274.e19.
33. Hiraoka H, Yamashita S, Matsuzawa Y et al. Decrease of hepatic triglyceride lipase levels and increase of cholesteryl ester transfer protein levels in patients with primary biliary cirrhosis: relationship to abnormalities in high-density lipoprotein. *Hepatology* 1993; 18: 103-110.
34. Zhang Y, Hu X, Chang J et al. The liver steatosis severity and lipid characteristics in primary biliary cholangitis. *BMC Gastroenterol* 2021; 21: 395.
35. Deng S, Xu Y, Zheng L. HDL Structure. *Adv Exp Med Biol*. 2022; 1377: 1-11.
36. Li T, Chiang JY. Regulation of bile acid and cholesterol metabolism by PPARs. *PPAR Res* 2009; 2009: 501739.
37. Zhou Y, Maxwell KN, Sezgin E et al. Bile acids modulate signaling by functional perturbation of plasma membrane domains. *J Biol Chem* 2013; 288: 35660-35670.
38. Li T, Hasan MN, Gu L. Bile acids regulation of cellular stress responses in liver physiology and diseases. *eGastroenterology* 2024; 2: e100074.
39. Billington D, Evans CE, Godfrey PP et al. Effects of bile salts on the plasma membranes of isolated rat hepatocytes. *Biochem J* 1980; 188: 321-327.
40. Kattah L, Gómez A, Gutiérrez S et al. Hypercholesterolemia Due to Lipoprotein X: Case Report and Thematic Review. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes* 2019; 12: 1179551419878687.
41. Zhao Y, Wang S, Liang S et al. Clinical laboratory characteristics of patients with obstructive jaundice accompanied by dyslipidemia. *Clin Biochem* 2021; 94: 42-47.
42. Crook MA. Lipoprotein X: clinical implications. *Ann Clin Biochem*. 2013; 50: 93-94.
43. Fellin R, Manzato E. Lipoprotein-X fifty years after its original discovery. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2019; 29: 4-8.
44. Felker TE, Hamilton RL, Havel RJ. Secretion of lipoprotein-X by perfused livers of rats with cholestasis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1978; 75: 3459-3463.
45. Elferink RP, Ottenhoff R, van Marle J et al. Class III P-glycoproteins mediate the formation of lipoprotein X in the mouse. *J Clin Invest* 1998; 102: 1749-1757.
46. Manzato E, Fellin R, Baggio G et al. Formation of lipoprotein-X. Its relationship to bile compounds. *J Clin Invest* 1976; 57: 1248-1260.
47. Heimerl S, Boettcher A, Kaul H et al. Lipid profiling of lipoprotein X: Implications for dyslipidemia in cholestasis. *Biochim Biophys Acta* 2016; 1861: 681-687.
48. Lynn EG, Choy PC, Magil A et al. Uptake and metabolism of lipoprotein-X in mesangial cells. *Mol Cell Biochem* 1997; 175: 187-194.
49. Petrie E, Hoppmann NA, Wilcox CM et al. Gastric Xanthomatosis Secondary to Lipoprotein X in Primary Biliary Cholangitis. *J Investig Med High Impact Case Rep* 2022; 10: 23247096221089488.
50. Ćwiklińska A, Mickiewicz A, Kowalski R et al. Detection of Lipoprotein X (LpX): A challenge in patients with severe hypercholesterolaemia. *J Med Biochem* 2020; 39: 283-289.
51. Sorokin A, Brown JL, Thompson PD. Primary biliary cirrhosis, hyperlipidemia, and atherosclerotic risk: a systematic review. *Atherosclerosis* 2007; 194: 293-299.
52. Lian Z, Saeed A, Peng X et al. Monocyte phenotyping and management of lipoprotein X syndrome. *J Clin Lipidol* 2020; 14: 850-858.
53. Suzuki L, Hirayama S, Fukui M et al. Lipoprotein-X in cholestatic patients causes xanthomas and promotes foam cell formation in human macrophages. *J Clin Lipidol* 2017; 11: 110-118.
54. Allocca M, Crosignani A, Gritti A et al. Hypercholesterolaemia is not associated with early atherosclerotic lesions in primary biliary cirrhosis. *Gut* 2006; 55: 1795-1800.

55. Liang Y, Li J, Zhang Z et al. Extrahepatic conditions of primary biliary cholangitis: A systematic review and meta-analysis of prevalence and risk. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2024; 48: 102321.
56. Floreani A, Variola A, Niro G et al. Plasma adiponectin levels in primary biliary cirrhosis: a novel perspective for link between hypercholesterolemia and protection against atherosclerosis. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1959-1965.
57. Chang PY, Lu SC, Su TC et al. Lipoprotein-X reduces LDL atherogenicity in primary biliary cirrhosis by preventing LDL oxidation. *J Lipid Res* 2004; 45: 2116-2122.
58. Suraweera D, Fanous C, Jimenez M et al. Risk of Cardiovascular Events in Patients with Primary Biliary Cholangitis - Systematic Review. *J Clin Transl Hepatol* 2018; 6: 119-126.
59. Floreani A, Cazzagon N, Franceschet I et al. Metabolic syndrome associated with primary biliary cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2015; 49: 57-60.
60. Hernández-Pérez M, Riado D, Pena E et al. The overlap with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease negatively affects outcomes of primary biliary cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2024; 60: 613-619.
61. Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J et al. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2019; 69: 394-419.
62. Ballantyne CM, Raichlen JS, Cain VA. Statin therapy alters the relationship between apolipoprotein B and low-density lipoprotein cholesterol and non-high-density lipoprotein cholesterol targets in high-risk patients: the MERCURY II (Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin) trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 626-632.
63. Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J et al. Primary biliary cholangitis: 2021 practice guidance update from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2022; 75: 1012-1013.
64. Russo MW, Hoofnagle JH, Gu J et al. Spectrum of statin hepatotoxicity: experience of the drug-induced liver injury network. *Hepatology* 2014; 60: 679-686.
65. Del Puppo M, Galli Kienle M, Crosignani A et al. Cholesterol metabolism in primary biliary cirrhosis during simvastatin and UDCA administration. *J Lipid Res* 2001; 42: 437-441.
66. Kim RG, Loomba R, Prokop LJ et al. Statin Use and Risk of Cirrhosis and Related Complications in Patients With Chronic Liver Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15: 1521-1530.e8.
67. Nemes K, Berg F, Gylling H et al. Cholesterol metabolism in cholestatic liver disease and liver transplantation: From molecular mechanisms to clinical implications. *World J Hepatol* 2016; 8: 924-932.
68. Ghonem NS, Assis DN, Boyer JL. Fibrates and cholestasis. *Hepatology* 2015; 62: 635-643.
69. Wah-Suarez MI, Danford CJ, Patwardhan VR et al. Hyperlipidaemia in primary biliary cholangitis: treatment, safety and efficacy. *Frontline Gastroenterol* 2019; 10: 401-408.
70. Poupon RE, Ouguerram K, Chrétien Y et al. Cholesterol-lowering effect of ursodeoxycholic acid in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1993; 17: 577-582.
71. Nevens F, Andreone P, Mazzella G et al. A Placebo-Controlled Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis. *N Engl J Med* 2016; 375: 631-643.

Choroba wątroby u dzieci związana z korekcją wady serca w postaci krążenia Fontana

Pediatric liver disease associated with the correction of a heart defect in the form of Fontan circulation

Agata Zientarska, Kamila Ludwikowska,
Leszek Szenborn

Katedra i Klinika Pediatrii i Chorób Infekcyjnych,
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich
we Wrocławiu

ADRES DO KORESPONDENCJI: dr n.med. Agata Zientarska, email: aa.zientarska@gmail.com

STRESZCZENIE

Zabieg Fontana to paliatywna metoda leczenia ciężkich, wrodzonych wad serca prowadząca do wytworzenia krążenia w modelu serca jednokomorowego – krew żylna z obwodu płynie bezpośrednio do tętnic płucnych, z pominięciem mięśnia sercowego. Operację przeprowadza się u dzieci kilkuletnich, znacznie poprawiając ich rokowanie i umożliwiając przeżycie do około 30 roku życia i dłużej. W tym czasie u dzieci i młodych dorosłych rozwijają się powikłania zmodyfikowanego systemu krążenia, w tym przewlekła choroba wątroby związana m.in. z biernym przekrwieniem narządu. Prowadzi ona do postępującego zwłóknienia i marskości wątroby a niejednokrotnie do rozwoju raka wątrobowokomórkowego. Powstaje konieczność sprawowania nad chorymi interdyscyplinarnej opieki specjalistycznej, w tym hepatologicznej, od najmłodszych lat. Postępująca choroba wątroby u dziecka z odmienną fizjologią może narażać na pewne trudności diagnostycznych i terapeutycznych.

SŁOWA KLUCZOWE: choroba wątroby związana z krążeniem Fontana, dzieci, przewlekła choroba wątroby, rak wątrobowokomórkowy

ABSTRACT

The Fontan procedure is a palliative method of treating severe congenital heart defects, creating a single-chamber heart circulation – venous blood from the periphery flows directly to the pulmonary arteries, bypassing the heart muscle. The operation is performed in children who are several years old, significantly improving their prognosis and enabling them to survive until about 30 years of age and beyond. During this time, children and young adults develop complications of the modified circulatory system, including chronic liver disease associated with, among other things, passive congestion of the organ. It leads to progressive fibrosis and cirrhosis of the liver and often to the development of hepatocellular carcinoma. From the youngest years, it is necessary to provide interdisciplinary specialist care for patients, including hepatology. Progressive liver disease in a child with different physiology may pose specific diagnostic and therapeutic difficulties.

Zabieg Fontana został po raz pierwszy opisany w 1971 roku jako postępowanie paliatywne u dzieci z atrezią zastawki trójdzielnej. Obecnie, ta przełomowa w kardiologii dziecięcej procedura, jest szeroko stosowana również w innych wadach serca, najczęściej przy hipoplazji lewego serca. Zabieg Fontana jest wykonywany najczęściej między 2. a 4. rokiem życia i jest procedurą wieńczącą serię zabiegów mających na celu wytworzenie sztucznego modelu krążenia, tzw.

krążenia Fontana. W układzie tym serce pompuje natlenowaną krew do krążenia systemowego, skąd żyłą główną dolną i górną dostaje się ona prosto do krążenia płucnego, z pominięciem serca. Zabieg zapobiega sinicy, jednak krążenie płucne ma wówczas charakter bierny. Ponieważ brakuje „aktywnej pompy” przekazującej krew żylną do krążenia płucnego, krążenie Fontana charakteryzuje się wzrostem ośrodkowego ciśnienia żylnego (ciśnienia Fontana) i przewlekłym przekrwieniem

biernym narządów. Dodatkowym problemem jest przewlekła hipoksja tkanek. Oba te czynniki są podejrzane o wywołanie przewlekłej choroby wątroby związanej z krążeniem Fontana (*Fontan Associated Liver Disease – FALD*).

Zabiegi kardiochirurgiczne prowadzące ostatecznie do wytworzenia krążenia Fontana mają charakter paliatywny, ale poprawa technik operacyjnych znacznie poprawiła rokowanie chorych. W ostatnich latach obserwujemy zarówno wzrost liczby osób żyjących z krążeniem Fontana jak i wydłużenie czasu ich przeżycia. Szacuje się, że w 2020 roku na każdy milion populacji przypadało 66 osób po zabiegu Fontana, z czego około 55% powyżej 18. roku życia. Statystycznie ponad 80% pacjentów z krążeniem Fontana osiągnie wiek 30 lat, w którym u wszystkich widoczne są długofalowe konsekwencje zmodyfikowanego modelu krążenia. W Polsce opieka nad chorymi po zabiegu Fontana nie jest centralnie skoordynowana, nie wiadomo więc dokładnie, ilu takich chorych jest w naszym kraju. Wieloośrodkowe badanie Warchoł-Celińskiej i wsp. z 2023 roku zgromadziło 8 wysokospecjalistycznych ośrodków kardiologicznych (5 dla dorosłych i 3 opiekujących się nastolatkami), włączając w sumie 398 chorych.

Problem choroby wątroby związanej z krążeniem Fontana jest stosunkowo nowy, ale w ostatnich 5 latach odnotowano znaczący wzrost liczby publikacji na ten temat. Badania pokazują, że 30 lat po zabiegu 43% chorych będzie miało pełnoobjawową marskość wątroby, co wskazuje na zasadność opieki hepatologicznej już w grupie pacjentów opieki pediatrycznej.

DLACZEGO TRZEBA DIAGNOZOWAĆ I MONITOROWAĆ TYCH PACJENTÓW?

Na FALD składa się szerokie spektrum zmian strukturalnych, czynnościowych i klinicznych, które zachodzą w wątrobie wskutek zmian w układzie krążenia. Pierwsze zmiany w strukturze wątroby definiowane jako istotny wzrost sztywności wątroby w kolejnych pomiarach elastograficznych oraz wzrost punktacji w skali MELD-XI, obserwowane są w ciągu średnio 5 lat od operacji. Badania na pacjentach, którzy przebyli zabieg Fontana co najmniej 10 lat wcześniej wykazały, że w biopsji wątroby wszyscy mają wykładniki włóknienia

wątroby definiowane jako depozyty kolagenu. Wraz z upływem czasu każdy pacjent z krążeniem Fontana rozwija przewlekłą chorobę wątroby, niejednokrotnie prowadzącą w konsekwencji do marskości i konieczności przeszczepu (zwykle już w wieku dorosłym, jako przeszczep serce-wątroba). Dodatkowo zdecydowanie częściej pacjenci ci rozwijają raka wątrobowokomórkowego, również w przypadkach bez marskości wątroby. Kolejnymi czynnikami przyspieszającymi rozwój FALD może być stosowanie hepatotoksycznych leków kardiologicznych (jak np. amiodaron), a także częstsze niż w populacji ogólnej występowanie zakażeń HCV i HBV. Oczekiwanie na osiągnięcie dorosłości, by zacząć się zajmować już zaawansowanymi postaciami uszkodzenia wątroby u tych pacjentów działa na ich niekorzyść. Nie jesteśmy w stanie leczyć zaburzeń wynikających ze specyfiki krążenia Fontana, ale możemy poszukiwać dodatkowych czynników i procesów, które przyspieszają rozwój trwałego uszkodzenia wątroby (np. zmniejszyć następstwa cholestazy stosując kw. ursodeoksycholowy). Dodatkowo pacjenci, którzy odpowiednio wcześniej dowiadują się o nieuchronnym procesie uszkodzenia wątroby, mają szansę przygotować się psychicznie i prowadzić optymalny styl życia. Wczesne zrozumienie złożoności zaburzeń wynikających z krążenia fontanowskiego, nie tylko jako problemu kardiologicznego, może mieć korzystny wpływ na zmniejszenie tempa pogarszania się funkcji wielu narządów i polepszenia jakości życia.

Monitorowanie pacjentów z krążeniem Fontana wymaga współpracy interdyscyplinarnej i pozwala na wczesne wykrycie ujawniających się nieprawidłowości. Dzięki temu można w optymalnych terminach wykonać potrzebne badania inwazyjne (np. gastroscopia w poszukiwaniu żylaków przełyku czy biopsja wątroby).

JAK DOCHODZI DO ROZWOJU FALD?

W patofizjologii FALD bierze udział kilka mechanizmów związanych ze zmodyfikowanym krążeniem:

- **Przekrwienie bierne wątroby** – główny czynnik sprawczy rozwoju FALD. Żyłę wątrobową przenoszą wysokie ośrodkowe ciśnienie żyłne na naczynia zatokowe powodując ich posze-

rzenie i obrzęk okołozatokowy. Wzrost ciśnienia uszkadza delikatny śródbłonek naczyń, w następstwie czego poprzez szlaki sygnałów komórkowych dochodzi do stymulacji zapalnej okolicznych komórek gwiaździstych. Komórki te przekształcają się w miofibroblasty i doprowadzają do rozwoju zwłóknienia wątroby.

- **Hipoksja** – wysokie ośrodkowe ciśnienie żyłne (OCŻ) obniża efektywność buforową tętnic wątrobowych i w sytuacji zwiększonego zapotrzebowania na tlen przepływ nie zwiększa się wystarczająco, prowadząc do niedokrwienia narządu.
- **Status prozakrzepowy** – zwolniony przepływ w poszerzonych naczyniach zatokowych sprzyja tworzeniu mikrozakrzepów, co z kolei prowadzi do stopniowego rozwoju zwłóknienia wątroby. Kolejnym mechanizmem sprzyjającym zaburzeniom zakrzepowym jest czerwienica wtórna do przewlekłej hipoksji. Depozyty fibryny w naczyniach zatokowych jako dowody na zwiększoną aktywność prozakrzepową w tych naczyniach wykazywane były zarówno u ludzi jak i na modelach zwierzęcych.
- **Zastój limfy** – zastój w krążeniu limfatycznym jest ogólnoustrojowym problemem u chorych po zabiegu Fontana, prowadząc do powikłań takich jak enteropatia z utratą białka, czy odlewowe zapalenie oskrzeli (z ang. *plastic bronchitis*). W obrębie wątroby nadmiar limfy gromadzący się w przestrzeniach Dissego sprzyja nadmiernej produkcji kolagenu i postępowi włóknienia.
- **Układowy stan zapalny** – zwiększona przepuszczalność jelit u chorych z krążeniem Fontana prowadzi do przetrwałego mikro stanu zapalnego w organizmie, sprzyjając włóknieniu wątroby, nerek i serca w końcowym stadium choroby.
- **Inne czynniki** – wśród pacjentów po zabiegu Fontana obserwuje się częstsze, niż w populacji ogólnej, występowanie zakażeń HBV i HCV. Istotną rolę w rozwoju choroby wątroby może odgrywać również hepatotoksyczność niektórych ze stosowanych przez pacjentów leków (np. amiodaronu).

JAK OKREŚLIĆ STOPIEŃ ZWŁÓKNIENIA WĄTROBY U CHORYCH Z KRĄŻENIEM FONTANA?

Dotychczas nie opracowano klasyfikacji stopnia zaawansowania FALD. Wyjątkowa natura tej choroby powoduje, że klasyczne markery biochemiczne, radiologiczne, histologiczne, czy kliniczne bywają nieadekwatne do stanu jej zaawansowania i mogą prezentować rozbieżne wyniki. Proponuje się na przykład, by za kryterium zaawansowanej choroby wątroby przyjąć punktację VAST (ang. *Varices, Ascites, Splenomegalia, Thrombocytopenia*) >1, gdzie pacjent otrzymuje po 1 punkcie za stwierdzenie: 1) żylaków przełyku, 2) wodobrzusza, 3) splenomegalii i 4) trombocytopenii. Uzyskany wynik wykorzystuje się między innymi przy kwalifikacji chorych do transplantacji serca i wątroby. Punktacja ta wykrywa pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby, której obecność nie budzi wśród klinicystów już żadnych wątpliwości. Na tym etapie FALD jest również nie do odróżnienia od marskości wątroby o innych etiologiach. Jak zatem określić stopień zwłóknienia na początkowych etapach choroby wątroby związanej z krążeniem Fontana?

- **Biopsja wątroby** – wykonanie biopsji wątroby u dziecka przewlekle leczonego przeciwzakrzepowo może nastręczać trudności. Dlatego też kwalifikacji pacjentów z krążeniem Fontana do biopsji należy dokonywać ostrożnie, biorąc jednak pod uwagę, że zabieg pozostaje złotym standardem diagnostycznym do oceny zaawansowania FALD. Ryzyko krwawienia u dzieci i młodych dorosłych poddanych przezskórnej biopsji wątroby oceniono w jednym badaniu na 7,8%. W przypadku biopsji przezżylną ryzyko powikłań u tych chorych szacuje się na 3,2%. Wybierając technikę biopsji warto wziąć pod uwagę, że nieco bezpieczniejszą biopsję przezżylną można wykonać w trakcie cewnikowania serca, minimalizując ilość procedur, jakim poddawane jest dziecko. Z drugiej strony, zmiany włókniste w FALD są najbardziej wyrażone podtorebkowo, a dojście przezskórne umożliwia pobranie większych bioptatów przy użyciu grubszej igły, należy więc wziąć pod uwagę nieco większą czułość biopsji przezskórnej. Bez względu na wskazania do biopsji wątroby są kwalifikacją do przeszczepu serca oraz podejrzenie nakłada-

nia się choroby wątroby o jakiejkolwiek innej etiologii. W biopsjach u dzieci, pobranych krótko po zabiegu Fontana, obserwuje się istotnie zmienioną architekturę zrazików, poszerzenie zatok, zwłóknienie okołozatokowe bez istotnego stanu zapalnego parenchymy. Zmiany histologiczne zachodzą głównie w części centralnej zrazików, a nie obwodowej, okołowrotnej. Obszary zwłóknienia nie są rozłożone równomiernie w obrębie narządu a niejednorodne utkanie tkanki włóknistej może sprzyjać zafałszowaniu wyników biopsji w zależności od lokalizacji uzyskanego miąższu. Z tego powodu, jeśli to możliwe, sugeruje się próbę uzyskania materiału z co najmniej dwóch różnych podejść. Biopsję przezżylną można w razie potrzeby w bezpieczny sposób połączyć z cewnikowaniem serca, czy żył wątrobowych w trakcie jednej procedury. Dla maksymalnego ujednolicenia wyników histopatologicznych, European Association for The Study of the Liver we współpracy z European Reference Network on Rare Liver Diseases (EASL-ERN) w swoich zaleceniach z 2023 roku proponują system punktacji oparty na 4 skalach – zmodyfikowanej Metavir, zmodyfikowanej Ishaka, Congestive Hepatic Fibrosis Score i 3-stopniowej skali do określania przekrwienia narządowego. Dopiero ocena biopsjatu z użyciem wszystkich 4 skal daje klinicyście maksymalnie wiarygodny obraz zaawansowania choroby, integrujący zmiany w centralnych częściach zrazika i zwłóknienie okołowrotne. Jest to jednak słaba rekomendacja o niskiej sile dowodów, co dowodzi konieczności dalszych poszukiwań bardziej obiektywnej skali oceny zaawansowania histologicznego FALD.

- **Elastografia** – użyteczność ultrasonograficznych metod elastografii wątroby do oceny FALD jest ograniczona ze względu na wyższą wyjściową sztywność wątroby pacjentów z krążeniem Fontana, obserwowaną u dzieci już od pierwszych dni po zabiegu. Pomiary sztywności, w tym przypadku, zawyżone są nie przez zwłóknienie wątroby, a przez zastój w jej naczyniach. W tej wyjątkowej grupie chorych, bez względu na wydolność układu krążenia obserwuje się słabą korelację między elastografią fali poprzecznej czasu rzeczywistego (*shear wave elastography*) a elastogra-

fią dynamiczną impulsową jednowymiarową (*transient elastography* – TE), co sugeruje niską użyteczność kliniczną omawianych technik dla jednorazowej oceny włóknienia narządu. Badania na dorosłych pacjentach, porównujące ocenę sztywności wątroby z wynikami biopsji, wskazują na niską wartość diagnostyczną TE, z niską korelacją z faktycznym stopniem zwłóknienia wątroby. Oceniona tą techniką sztywność wątroby jest podobnie mocno zawyżona u dorosłych chorych z klinicznymi wykładnikami marskości, jak i bez nich. Ewaluacja badań przeprowadzonych na grupie dzieci – średnio 11 lat po zabiegu Fontana – wykazała, że sztywność wątroby oceniona techniką TE w porównaniu do biopsji wątroby może wskazywać u nich zarówno na przeszacowanie, jak i niedoszacowanie stopnia zwłóknienia wątroby. Brakuje badań oceniających progresję włóknienia w obrazie elastograficznym w długotrwałej obserwacji. Doświadczenia własne autorów sugerują, że powtarzane badania elastograficzne mogą charakteryzować się większą użytecznością kliniczną w monitorowaniu pacjenta, niż pojedyncze badanie. Nadzieje na bardziej wiarygodne wyniki daje elastografia rezonansu magnetycznego (MRE), metoda jeszcze mało dostępna w Polsce, ale zyskująca uznanie na świecie. W badaniu Poterucha i wsp. w grupie 50 młodych dorosłych z krążeniem Fontana, sztywność określona tą techniką korelowała ze zwłóknieniem wątroby określonym histopatologicznie, a także z czasem od operacji, ośrodkowym ciśnieniem żylnym, stężeniem GGTP, punktacją MELD, poziomem kreatyniny i oporem naczyń płucnych. W blisko 4-letniej obserwacji 70 chorych z medianą wieku 25 lat w momencie elastografii rezonansu magnetycznego, wyższa sztywność wątroby określona tą metodą wiązała się z gorszymi parametrami hemodynamicznymi (skutkującymi potrzebą zintensyfikowania leczenia diuretycznego czy kwalifikacją do transplantacji serca), wyższymi wartościami enzymów wątrobowych i gorszym stanem klinicznym chorych. Wyniki dotychczasowych badań sugerują szczególną zasadność wykonania biopsji wątroby u pacjentów ze sztywnością określoną w MRE > 4,4 kPa (na podstawie grupy 38 pacjentów, mediana wieku 21 lat), lub > 5 kPa

(grupa 49 chorych, mediana wieku 17,8 lat). Niestety, wciąż brakuje danych, aby uznać tę metodę za jednoznacznie wiarygodną, zwłaszcza w grupie pediatrycznej.

- **Markery biochemiczne** – najczęstszym odchyleniem w badaniach laboratoryjnych chorych z krążeniem Fontana jest miernie podwyższona aktywność GGTP, obserwowana u znacznego odsetka dzieci oraz nawet u >85% dorosłych. Wzrost markerów cholestazy nie koreluje z większym zaawansowaniem choroby wątroby w tej grupie chorych. Z czasem dochodzi do umiarkowanego wzrostu stężenia bilirubiny pośredniej, co może wynikać zarówno z biernego przekrwienia wątroby i pogorszenia jej wydolności jak i niedokrwienia dróg żółciowych, hemolizy czy toksycznego działania przyjmowanych leków. Aktywność aminotransferaz jest rzadko zwiększona u chorych z FALD, wzrasta u nich raczej przejściowo w związku z ostrymi stanami kardiologicznymi, odzwierciedlając uszkodzenie niedokrwienne i martwicę hepatocytów. Niski poziom osoczowych albumin może wynikać zarówno bezpośrednio z niewydolności wątroby, jak i z powikłań krążenia Fontana takich jak enteropatia z utratą białka, niedożywienie, czy wyniszczenie. Pomiar znormalizowanego czasu protrombinowego (INR) wśród pacjentów przyjmujących leczenie przeciwkrzepliwie nie odzwierciedla funkcji białkotwórczej wątroby. Interpretacji INR jako wykładnika funkcji wątroby, można dokonywać ewentualnie w sytuacji długotrwałej obserwacji u pacjentów, u których nie doszło do zmiany terapii przeciwkrzepliwiej a zaobserwowano wyraźne zwiększenie INR – należy wówczas wziąć pod uwagę dekompensację funkcji wątroby. Spośród pojedynczych parametrów służących ocenie hepatologicznej, najbardziej użyteczny klinicznie, zarówno u

dorosłych jak i dzieci, wydaje się być poziom płytek krwi, odzwierciedlający hipersplenizm wynikający z wysokiego ciśnienia wrotnego. W związku z powyższym, część skal używanych w codziennej praktyce hepatologicznej (MELD, *Child-Pugh*) jest niewiarygodna w grupie pacjentów po zabiegu Fontana. Pewne znaczenie, jako bardziej specyficznym badaniom, przypisuje się testom takim jak APRI czy FIB-4, jednak tylko w populacji dorosłej, bowiem wśród dzieci dotychczas nie potwierdzono korelacji uzyskanej punktacji z histopatologicznym zaawansowaniem włóknienia.

- **Wykładniki radiologiczne** – badacze są zgodni, że klasyczne wykładniki radiologiczne zaawansowanej choroby wątroby, takie jak niejednorodna echostruktura czy guzkowato zmieniona krawędź mogą być obserwowane u chorych krążeniem Fontana na niemal każdym etapie choroby, również przy nieobecności zwłóknienia. Dlatego regularne kontrole ultrasonograficzne oraz metoda rezonansu magnetycznego, są użyteczne głównie do oceny charakteru guzków wątroby jako *screening* onkologiczny.

Obecnie nie dysponujemy żadną pojedynczą techniką pozwalającą w nieinwazyjny sposób określić zwłóknienie wątroby u pacjentów po zabiegu Fontana. W 2024 roku, na podstawie wieloośrodkowych badań na 217 chorych z krążeniem Fontana, z medianą wieku 27,9 lat, a więc wysokim odsetkiem (47,9%) chorych z ciężką marskością wątroby, zaproponowano skalę oceny zwłóknienia wątroby FonLiver. Łączy ona wyniki elastografii fali poprzecznej i liczbę płytek krwi w sposób istotnie korelujący z wynikami biopsji wątroby. Szersze zastosowanie skali FonLiver w praktyce klinicznej, zwłaszcza u pacjentów pediatrycznych, z mniejszym zaawansowaniem choroby wątroby, wymaga dalszych badań.

TABELA 1. Szacowane ryzyko istotnego zwłóknienia wątroby chorych z FALD w zależności od sztywności wątroby ocenionej metodą elastografii fali poprzecznej oraz od liczby płytek krwi.

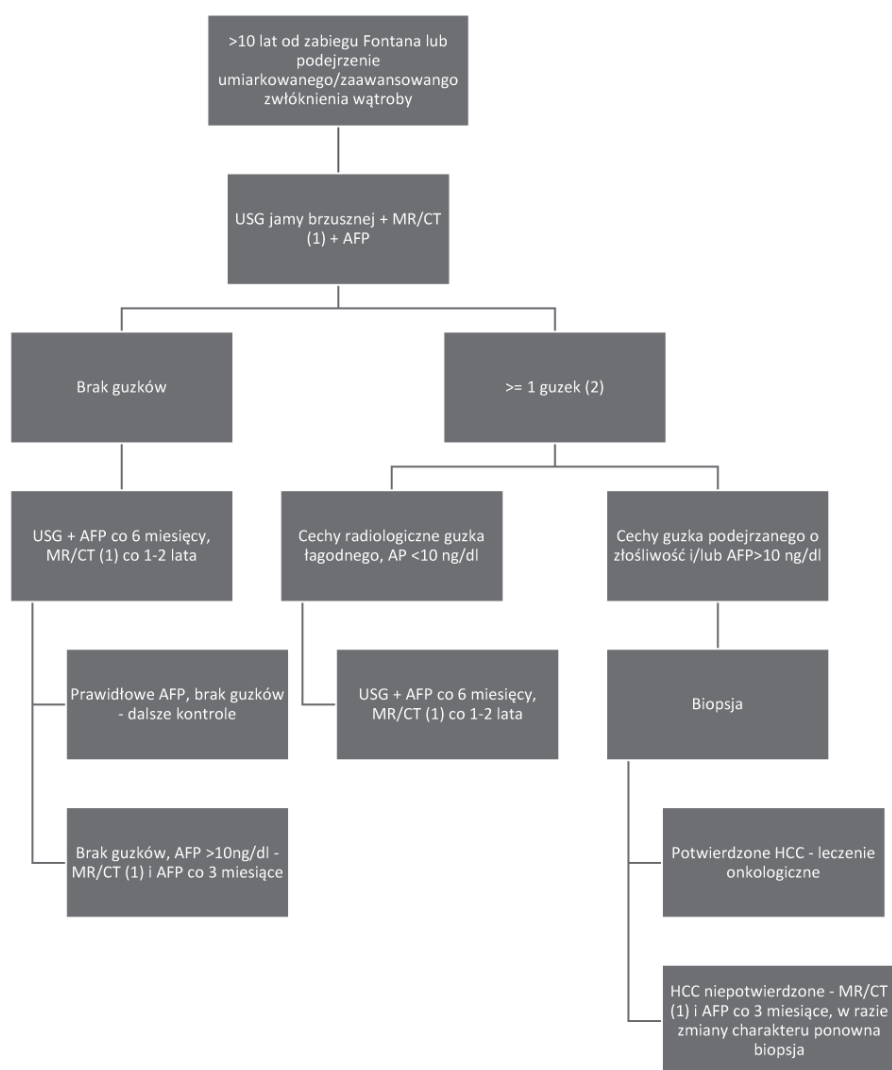
	Sztywność wątroby (kPa)				
Liczba płytek krwi (x 10 ^ 9)	<15		15-25	25-35	<35
	>150	9%	35%	48%	85%
	110 – 150	17%	50%	65%	92%
	<110	25%	62%	74%	95%

SCREENING W KIERUNKU HCC

Skumulowana częstość rozwoju raka wątrobowo-komórkowego u osób >20 lat po zabiegu Fontana została określona na 3,9%, tj. znacznie powyżej ryzyka populacyjnego. Przypadki tego nowotworu opisywano nawet u 12-letnich dzieci z FALD, bez dodatkowych znanych czynników ryzyka. Analiza 65 przypadków HCC wykazała, że w około 30% HCC rozwija się u pacjentów z krążeniem Fontana bez współistniejącej marskości wątroby. EASL-ERN wytycznych z 2023 roku sugeruje roz-

poczęcie regularnego *screeningu* w kierunku HCC 10 lat po zabiegu Fontana.

Podstawową przesiewową metodą oceny struktury wątroby pozostaje badanie USG w połączeniu z oznaczeniem poziomu alfafetoproteiny (AFP). Ze względu na silnie niejednorodną echostrukturę narządu, nieodzowne jest okresowe poszerzanie diagnostyki obrazowej o badanie wielofazowe tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego z kontrastem (najlepiej – MR z kontrastem). Schemat diagnostyczny zaproponowany przez EASL-ERN prezentuje Rycina 1.



RYСУNEK 1. Schemat ewaluacji guzków wątroby jako *screening* HCC u pacjentów z FALD, wg rekomendacji EASL-ERN 2023. 1) Wielofazowe CT/MR z kontrastem; preferowane MR z kontrastem; 2) Optymalne postępowanie z guzkami <1cm wykazującymi radiologiczne cechy HCC nie zostało jednoznacznie określone, zalecane podejście multicyscyplinarne. HCC– rak wątrobowokomórkowy, MR – rezonans magnetyczny, CT – tomografia komputerowa, AFP – alfa-fetoproteina

TABELA 2. Radiologiczne cechy guzków wątroby u pacjentów z FALD, wg EASL-ERN 2023.

Guzki łagodne	Guzki podejrzane o złośliwość
- Małe (<1cm), dobrze ograniczone, mnogie, położone obwodowo; - W MR z kontrastem wzmocnienie w fazie tętniczej, które staje się izointensywne z otaczającą parenchymą w fazie wrotnej; - Homogenne we wszystkich sekwencjach MR; - Umiarkowana izo- hipo- hiper- intensywność w obrazach T1 i 2; - W późnej fazie hepatocytarnej obraz MR izo- do hiperintensywnego w porównaniu do otaczającej parenchymy; - Stabilne wymiary w trakcie <i>follow-upu</i>.	- Duże (>1cm) i nieregularne; - W MR z kontrastem wzmocnienie w fazie tętniczej, z wplukiwaniem w fazie wrotnej lub opóźnionej żyłnej; - Wysoka intensywność sygnału T1 ze spadkiem w przeciwfazie oraz hipointensyny lub heterogenne sygnał w sekwencji T2; - Hipointensywność sygnału w porównaniu z otaczającą parenchymą w fazie wątrobowo-żółciowej; - Zwiększenie rozmiarów w trakcie <i>follow-upu</i> (50% po mniej niż 6 miesiącach lub 100% po ponad 6 miesiącach).

CO MOŻEMY ZROBIĆ?

Podstawą opieki nad chorymi z krążeniem Fontana jest opieka kardiologiczna. FALD, jako następstwo zaburzeń krążenia, ze strony hepatologów wymaga przede wszystkim poradnictwa w zakresie profilaktyki i leczenia innych chorób wątroby (np. wirusowych chorób wątroby), czujnej obserwacji i leczenia ewentualnych powikłań. Wszyscy pacjenci z krążeniem fontanowskim powinni mieć wykonane badania laboratoryjne w kierunku zakażeń wirusami hepatotropowymi: wirusowym zapaleniem wątroby typu A (WZW A), typu B (WZW B) i typu C (WZW C). Należy dążyć do uodpornienia niezakażonych wcześniej pacjentów przeciwko WZW B z oceną odpowiedzi poszczepiennej oraz przeciwko WZW A oraz do terapii WZW C w razie stwierdzenia zakażenia. Zasadne wydaje się także monitorowanie statusu immunologicznego dotyczącego zakażeń wirusami wtórnie hepatotropowymi, tj. cytomegalowirusem (CMV) i wirusem Epsteina Bara (EBV) oraz edukacja w zakresie zasad higieny i profilaktyki nieswoistej. Zwiększenie aktywności aminotransferaz u pacjentów z krążeniem fontanowskim nie zwalnia z zachowania czujności i diagnostyki w kierunku innych możliwych chorób wątroby, tj. autoimmunizacyjne zapalenie wątroby, niedobór alfa-1-antytrypsyny, czy choroba Wilsona. Terapia wodobrzusza czy żyłaków przełyku podlega tym samym zasadom, co u chorych z marskością wątroby o każdej innej etiologii – z tą różnicą, że wszelkie leki o działaniu na układ krążenia, jak

np. beta-blokery, należy włączać w ścisłym porozumieniu z kardiologiem prowadzącym.

Preparatem o prawdopodobnej skuteczności w opóźnianiu skutków hepatologicznych krążenia Fontana wydaje się być kwas ursodeoksycholowy (UDCA). W jednośrodkowej obserwacji 220 chorych będących około 25 lat po zabiegu Fontana, u 113 z nich zastosowano UDCA w dawce od 150 do 600 mg/dobę. Po 3 miesiącach terapii, w grupie badanej istotnie obniżyły się aktywności ALAT, ASPAT i GGTP. W 5-letniej obserwacji, zapadalność na HCC w grupie pacjentów stosujących UDCA wynosiła 5,6%, podczas gdy u pozostałych chorych z FALD – 24,2%. Rezultaty te bez wątpienia wymagają dalszych, pogłębionych badań.

W najbardziej zaawansowanym stadium choroby, pacjenci podlegają kwalifikacji do transplantacji serca (HT) i/lub serca i wątroby (CHLT). Wieloośrodkowe badania porównawcze wskazały na przewagę CHLT zarówno w obserwacji rocznego przeżycia (93% vs. 74%) jak i 5-letniego przeżycia (86% vs. 52%) nad samym HT. Wyższa wyjściowa punktacja VAST wiązała się z większą śmiertelnością, wskazując na krótsze przeżycie chorych po CHLT z przedzabiegową punktacją VAST ≥ 2 . Częstotliwość wykonywania łącznych przeszczepów serca i wątroby rośnie w Stanach Zjednoczonych. Mamy nadzieję, że w najbliższych latach ta metoda leczenia będzie dostępna dla chorych również w Polsce.

ZAGADNIENIA DO DALSZYCH BADAŃ

Ze względu na wciąż relatywnie małą populację chorych po zabiegu Fontana w Polsce i na świecie, wiele zagadnień związanych z opieką nad nimi wciąż wymaga doprecyzowania. EASL-ERN sugeruje zasadność wielośrodkowych badań nad kwestiami takimi jak poszukiwanie lepszych metod nieinwazyjnej oraz inwazyjnej oceny zaawansowania FALD, rolę limfografii w diagnostyce chorych, określenie optymalnych punktów odcięcia dla wyników elastografii wątroby chorych z FALD, rolę elastografii śledziony (zyskującej powoli uznanie w ocenie nadciśnienia wrotnego u chorych z przewlekłą chorobą wątroby o innych etiologiach), wartość predykcyjną oceny przepływów w naczyniach wątroby, benefity antykoagulacji u chorych zaawansowaną FALD, czułość i specyficzność oceny USG w diagnostyce HCC, walidacja algorytmów *screeningu* w kierunku HCC, czy wybór optymalnej terapii HCC dla tych chorych.

Wyjątkowość krążenia Fontana wyróżnia chorych z FALD spośród pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby o innej etiologii. Opieka nad tymi chorymi powinna być multidyscyplinarna i opierać się na współpracy kardiologów, hepatologów, gastroenterologów, chirurgów, radiologów i pediatrów. Adekwatna opieka hepatologiczna, oprócz kardiologicznej, pozostaje jednak kluczowa dla długotrwałego przeżycia tych pacjentów w najlepszej możliwej jakości życia. Nie bójmy się sprawowania opieki hepatologicznej nad dziećmi z krążeniem Fontana, nie wstydzmy się problemów w interpretacji ich wyników badań, bo na obecnym etapie wiedzy więcej jest pytań, niż odpowiedzi.

PIŚMIENNICTWO

- Fontan F, Baudet E (1971) Surgical repair of tricuspid atresia. *Thorax* 26:. <https://doi.org/10.1136/thx.26.3.240>
- Téllez L, Payancé A, Tjwa E, et al. (2023) EASL-ERN position paper on liver involvement in patients with Fontan-type circulation. *J Hepatol* 79:. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.07.013>
- Rychik J, Atz AM, Celermajer DS, et al. (2019) Evaluation and Management of the Child and Adult with Fontan Circulation: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation* 140:E234–E284. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000696/ASSET/2C6F7B80-8444-4369-8F65-F97214F86BCF/ASSETS/GRAPHIC/E234FIG08.JPG>
- Warchol-Celińska E, Mazurek-Kula A, Gładysz-Pie-strzynska P, et al. (2023) Current practice of care for adolescent and adult patients after Fontan surgery in Poland. *Polish Heart Journal (Kardiologia Polska)* 81:960–968. <https://doi.org/10.33963/KP.A2023.0178>
- Pundi K, Pundi KN, Kamath PS, et al. (2016) Liver Disease in Patients After the Fontan Operation. *Am J Cardiol* 117:456–460. <https://doi.org/10.1016/J.AMJCARD.2015.11.014>
- Agnoletti G, Ferraro G, Bordese R, et al. (2016) Fontan circulation causes early, severe liver damage. Should we offer patients a tailored strategy? *Int J Cardiol* 209:60–65. <https://doi.org/10.1016/J.IJCARD.2016.02.041>
- Goldberg DJ, Surrey LF, Glatz AC, et al. (2017) Hepatic Fibrosis Is Universal Following Fontan Operation, and Severity is Associated With Time From Surgery: A Liver Biopsy and Hemodynamic Study. *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease* 6:e004809. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.004809>
- Kendall TJ, Stedman B, Hacking N, et al. (2008) Hepatic fibrosis and cirrhosis in the Fontan circulation: a detailed morphological study. *J Clin Pathol* 61:504–508. <https://doi.org/10.1136/JCP.2007.052365>
- Lightsey JM, Rockey DC (2017) Current concepts in ischemic hepatitis. *Curr Opin Gastroenterol* 33:158–163. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000355>
- Simonetto DA, Yang H yin, Yin M, et al. (2015) Chronic passive venous congestion drives hepatic fibrogenesis via sinusoidal thrombosis and mechanical forces. *Hepatology* 61:648–659. <https://doi.org/10.1002/HEP.27387>
- Jeong J, Tanaka M, Iwakiri Y (2022) Hepatic lymphatic vascular system in health and disease. *J Hepatol* 77:206–218. <https://doi.org/10.1016/J.JHEP.2022.01.025>
- Rodríguez de Santiago E, Téllez L, Garrido-Lestache Rodríguez-Monte E, et al. (2020) Fontan protein-losing enteropathy is associated with advanced liver disease and a proinflammatory intestinal and systemic state. *Liver Int* 40:638–645. <https://doi.org/10.1111/LIV.14375>
- Elder RW, McCabe NM, Hebson C, et al. (2013) Features of portal hypertension are associated with major adverse events in Fontan patients: The VAST study. *Int J Cardiol* 168:3764. <https://doi.org/10.1016/J.IJCARD.2013.06.008>
- Srinivasan A, Guzman AK, Rand EB, et al. (2019) Percutaneous liver biopsy in Fontan patients. *Pediatr Radiol* 49:342–350. <https://doi.org/10.1007/S00247-018-4311-9>
- Borquez AA, Silva-Sepulveda J, Lee JW, et al. (2021) Transjugular liver biopsy for Fontan associated liver disease surveillance: Technique, outcomes and hemodynamic correlation. *Int J Cardiol* 328:83–88. <https://doi.org/10.1016/J.IJCARD.2020.11.037>
- Schwartz MC, Sullivan LM, Glatz AC, et al. (2013) Portal and sinusoidal fibrosis are common on liver biopsy after Fontan surgery. *Pediatr Cardiol* 34:135–142. <https://doi.org/10.1007/S00246-012-0402-9>

17. Munsterman ID, Duijnhouwer AL, Kendall TJ, et al. (2019) The clinical spectrum of Fontan-associated liver disease: Results from a prospective multimodality screening cohort. *Eur Heart J* 40:1057–1068. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy620>
18. Shahid MU, Frenkel Y, Kuc N, et al. (2024) Transfemoral-Transcaval Liver Biopsy (TFTC) and Transjugular Liver Biopsy (TJLB) in Patients with Fontan-Associated Liver Disease (FALD). *Cardiovasc Intervent Radiol* 47:875–882. <https://doi.org/10.1007/S00270-024-03761-6>
19. DiPaola FW, Schumacher KR, Goldberg CS, et al. (2017) Effect of Fontan operation on liver stiffness in children with single ventricle physiology. *Eur Radiol* 27:2434–2442. <https://doi.org/10.1007/S00330-016-4614-X>
20. Gill M, Mudaliar S, Prince D, et al. (2023) Poor correlation of 2D shear wave elastography and transient elastography in Fontan-associated liver disease: A head-to-head comparison. *JGH Open* 7:690–697. <https://doi.org/10.1002/JGH3.12967>
21. Bütikofer S, Greutmann-Yantiri M, Gubler C, et al. (2023) Determinants of Advanced Liver Fibrosis in Adult Patients After Fontan Palliation: Usefulness of Ultrasound Transient Elastography. *Can J Cardiol* 39:1338–1345. <https://doi.org/10.1016/J.CJCA.2023.04.019>
22. Shin YR, Kim SU, Lee S, et al (2022) Noninvasive surrogates are poor predictors of liver fibrosis in patients with Fontan circulation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 164:1176–1185.e3. <https://doi.org/10.1016/J.JTCVS.2021.12.028>
23. Bulut OP, Bailey SS, Bhat DP (2024) Accuracy of elastography versus biopsy in assessing severity of liver fibrosis in young Fontan patients. *Cardiol Young*. <https://doi.org/10.1017/S1047951124025241>
24. Manduca A, Bayly P V., Ehman RL, et al. (2021) MR elastography: Principles, guidelines, and terminology. *Magn Reson Med* 85:2377–2390. <https://doi.org/10.1002/MRM.28627>
25. Poterucha JT, Johnson JN, Qureshi MY, et al (2015) Magnetic Resonance Elastography – A Novel Technique for Detection of Hepatic Fibrosis and Hepatocellular Carcinoma After the Fontan Operation. *Mayo Clin Proc* 90:882. <https://doi.org/10.1016/J.MAYOCP.2015.04.020>
26. Alsaied T, Possner M, Lubert AM, et al. (2019) Relation of Magnetic Resonance Elastography to Fontan Failure and Portal Hypertension. *Am J Cardiol* 124:1454–1459. <https://doi.org/10.1016/J.AMJCARD.2019.07.052>
27. Sethasathien S, Leemasawat K, Sittiwangkul R, et al. (2025) Magnetic resonance elastography is useful to determine the severity of liver fibrosis according to liver biopsy in post-fontan patients. *Int J Cardiovasc Imaging* 41:.. <https://doi.org/10.1007/S10554-024-03276-8>
28. Silva-Sepulveda JA, Fonseca Y, Vodkin I, et al. (2019) Evaluation of Fontan liver disease: Correlation of transjugular liver biopsy with magnetic resonance and hemodynamics. *Congenit Heart Dis* 14:600–608. <https://doi.org/10.1111/CHD.12770>
29. Smaś-Suska M, Skubera M, Wilkosz T, et al. (2019) Noninvasive assessment of liver status in adult patients after the Fontan procedure. *Pol Arch Intern Med* 129:181–188. <https://doi.org/10.20452/PAMW.4452>
30. Hilscher MB, Johnson JN, Cetta F, et al. (2017) Surveillance for liver complications after the Fontan procedure. *Congenit Heart Dis* 12:124–132. <https://doi.org/10.1111/CHD.12446>
31. Rychik J, Goldberg D, Rand E, et al. (2013) End-organ consequences of the Fontan operation: liver fibrosis, protein-losing enteropathy and plastic bronchitis. *Cardiol Young* 23:830–839. <https://doi.org/10.1017/S1047951113001650>
32. Emamaullee J, Khan S, Weaver C, et al (2021) Non-invasive biomarkers of Fontan-associated liver disease. *JHEP Rep* 3:.. <https://doi.org/10.1016/J.JHEPR.2021.100362>
33. Jarasvaraparn C, Thoe J, Rodenbarger A, et al. (2024) Biomarkers of fibrosis and portal hypertension in Fontan-associated liver disease in children and adults. *Dig Liver Dis* 56:1335–1342. <https://doi.org/10.1016/J.DLD.2023.12.017>
34. Téllez L, Rincón D, Payancé A, et al (2024) Non-invasive assessment of severe liver fibrosis in patients with Fontan-associated liver disease: The VALDIG-EASL FONLIVER cohort. *J Hepatol* 0: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.09.005>
35. Hitawala AA, Gopalakrishna H, Mironova M, et al. (2024) Meta-analysis: Incidence of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in patients with Fontan palliation. *Aliment Pharmacol Ther* 59:1020–1032. <https://doi.org/10.1111/APT.17952>
36. Maeda A, Shibata SC, Okitsu K, et al (2015) Pain Management With Bilateral Continuous Thoracic Paravertebral Block in a Patient With Fontan-Associated Hepatocellular Carcinoma Undergoing Hepatectomy. *Reg Anesth Pain Med* 40:718–719. <https://doi.org/10.1097/AAP.0000000000000316>
37. Rodriguez De Santiago E, Téllez L, Guerrero A, Albillos A (2021) Hepatocellular carcinoma after Fontan surgery: A systematic review. *Hepatol Res* 51:116–134. <https://doi.org/10.1111/HEPR.13582>
38. Kogiso T, Ogasawara Y, Taniai M, et al. (2024) Impact of ursodeoxycholic acid treatment on Fontan-associated liver disease. *J Gastroenterol*. <https://doi.org/10.1007/S00535-024-02168-X>
39. Lewis MJ, Reardon LC, Aboulhosn J, et al. (2023) Clinical Outcomes of Adult Fontan-Associated Liver Disease and Combined Heart-Liver Transplantation. *J Am Coll Cardiol* 81:2149–2160. <https://doi.org/10.1016/J.JACC.2023.03.421>
40. Gibiino G, Garcovich M, Ainora ME, Zocco MA (2019) Spleen ultrasound elastography: state of the art and future directions – a systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 23:4368–4381. https://doi.org/10.26355/EURREV_201905_1794

ISSN 1730-5039



9 771730 503000

heparegen
Timonacium

UrsoPol
Acidum ursodeoxycholicum

WĄTROBA W CENTRUM NASZEJ UWAGI



RÓŻNE PYTANIA TA SAMA ODPOWIEDŹ

 **EPCLUSA[®]**
sofosbuwir/welpataswir



Charakterystyka Produktu Leczniczego EPCLUSA.



Materiał nie przedstawia rzeczywistych pacjentów.
Ma na celu zobrazowanie przykładowych profili osób kwalifikujących się do leczenia produktem EPCLUSA.

PL-EPC-0232. Data przygotowania: 10.2023



Włącz funkcję aparatu w swoim telefonie i skieruj obiektyw na kod QR w celu zeskanowania. Kliknij w powiadomienie, które się pojawi, i odczytaj ChPL produktu EPCLUSA.

Produkt EPCLUSA jest wskazany do stosowania w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (pWZW C) u pacjentów w wieku 3 lat i starszych¹. Pełna informacja o leku znajduje się w Charakterystyce Produktu Leczniczego EPCLUSA, 1. Charakterystyka Produktu Leczniczego EPCLUSA.



GILEAD
Creating Possible

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
ul. Postępu 17A, 02-676 Warszawa
tel. +48 22 262 87 02