

Marek Hartleb<sup>1</sup>, Ewa Wunsch<sup>2</sup>, Halina Cichoż-Lach<sup>3</sup>, Jarosław Drobnik<sup>4</sup>, Agnieszka Mastalerz-Migas<sup>5</sup>

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

<sup>2</sup>Samodzielna Pracownia Medycyny Translacyjnej, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

<sup>3</sup>Klinika Gastroenterologii z Pracownią Endoskopową, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

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

<sup>5</sup>Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

# Postępowanie z chorymi na niealkoholową stłuszczeniową chorobę wątroby (NAFLD)

– rekomendacje dla lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej. Opracowane na podstawie zaleceń Polskiej Grupy Ekspertów NAFLD

Management of patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) – recommendations for general practitioners. Based on the guidelines of the Polish Group of Experts on NAFLD

## Wstęp

Niealkoholową stłuszczeniową chorobę wątroby (*non-alcoholic fatty liver disease* – NAFLD) definiuje się jako stłuszczenie wątroby stwierdzone w badaniu histopatologicznym lub obrazowym u pacjenta z metabolicznymi czynnikami ryzyka po wykluczeniu nadużywania alkoholu (> 30 g dziennie dla mężczyzn i > 20 g dziennie dla kobiet), przyjmowania leków hepatotoksycznych oraz chorób genetycznych powodujących stłuszczenie wątroby [1]. NAFLD obejmuje szerokie spektrum nieprawidłowości histopatologicznych, od prostego stłuszczenia wątroby (*non-alcoholic fatty liver* – NAFL) do stłuszczenia z obecnością procesu uszkodzeniowo-zapalnego (*non-alcoholic steatohepatitis* – NASH), który w części przypadków prowadzi do postępującego włóknienia, a następnie marskości wątroby

i jej powikłań, w tym raka wątrobowokomórkowego (*hepatocellular carcinoma* – HCC).

Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby jest traktowana jako wątrobowa manifestacja zespołu metabolicznego i w większości przypadków towarzyszy innym objawom tego zespołu, takim jak otyłość brzuszna, cukrzyca typu 2 (*type 2 diabetes mellitus* – T2DM) i dyslipidemia.

Głównymi przeszkodami w rozpoznawaniu zaawansowanych postaci NAFLD są mała świadomość znaczenia tej choroby dla przedwczesnej umieralności z powodów wątrobowych i sercowo-naczyniowych, niedoskonałe narzędzia diagnostyczne i brak w pełni skutecznych terapii.

Powyższe powody sprawiły, że powołana 12 kwietnia 2018 r. przez Polskie Towarzystwo Gastroenterologii Grupa Ekspertów NAFLD podjęła

się opracowania wytycznych postępowania w tej chorobie we współpracy z zaproszonymi ekspertami innych specjalności. Dokument jest skróconą wersją tych wytycznych, opracowaną dla lekarzy rodzinnych i innych lekarzy pracujących w podstawowej opiece zdrowotnej, którzy stanowią bardzo istotne ogniwo we wczesnym wykrywaniu NAFLD.

### Epidemiologia

Dane na temat częstości występowania NAFLD mogą się znacznie różnić w zależności od regionu świata, metod wykrywania stłuszczenia wątroby i badanej populacji. NAFLD jest najczęstszą przyczyną podwyższonej aktywności aminotransferaz i najczęstszą chorobą wątroby w krajach rozwiniętych, w których dotyczy 17–46% mieszkańców [2, 3]. Częstość stwierdzania NAFLD wykazuje ścisłą zależność z występowaniem otyłości i zespołu metabolicznego, którego kryteria w naszym kraju spełnia 26,2% populacji, czyli ok. 8 mln ludzi [4]. NAFLD rozpoznaje się u ok. 50% osób z dyslipidemią, 69% z T2DM i nawet 90% ze wskaźnikiem masy ciała (*body mass index* – BMI) > 40 kg/m<sup>2</sup> [1, 5]. Ponadto czynnikami ryzyka wystąpienia NAFLD są płeć męska i starszy wiek, a w krajach wieloetnicznych pochodzenie latynoskie [6, 7].

Badania dotyczące częstości występowania NASH oraz zaawansowanego włóknienia wątroby na podłożu NASH dostarczają zróżnicowanych wyników. Oceny przeprowadzone na poziomie POZ pozwalają ostrożnie szacować, że NASH występuje u 15–20% pacjentów z NAFLD (5–6% populacji), a zaawansowane włóknienie łącznie z marskością u 10–15% pacjentów z NASH (0,3–0,5% populacji). Wskaźniki te w ostatnich latach wykazują tendencję wzrostową [8].

### Patogeneza i choroby współistniejące

Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby rozwija się na podłożu obwodowej i wątrobowej insulinooporności [9], która jest skutkiem nieprzewodzenia prozdrowotnego stylu życia. Zdecydowana większość pacjentów z NAFLD ma nadwagę lub otyłość i spełnia kryteria zespołu metabolicznego. Wśród pacjentów z NAFLD 90% wykazuje przynajmniej jedno zaburzenie metaboliczne, natomiast u 33% stwierdza się obecność pełnoobjawowego zespołu metabolicznego [10, 11]. Z tego powodu częstymi chorobami współistniejącymi są: stan przedcukrzycowy lub T2DM, choroba niedokrwien-

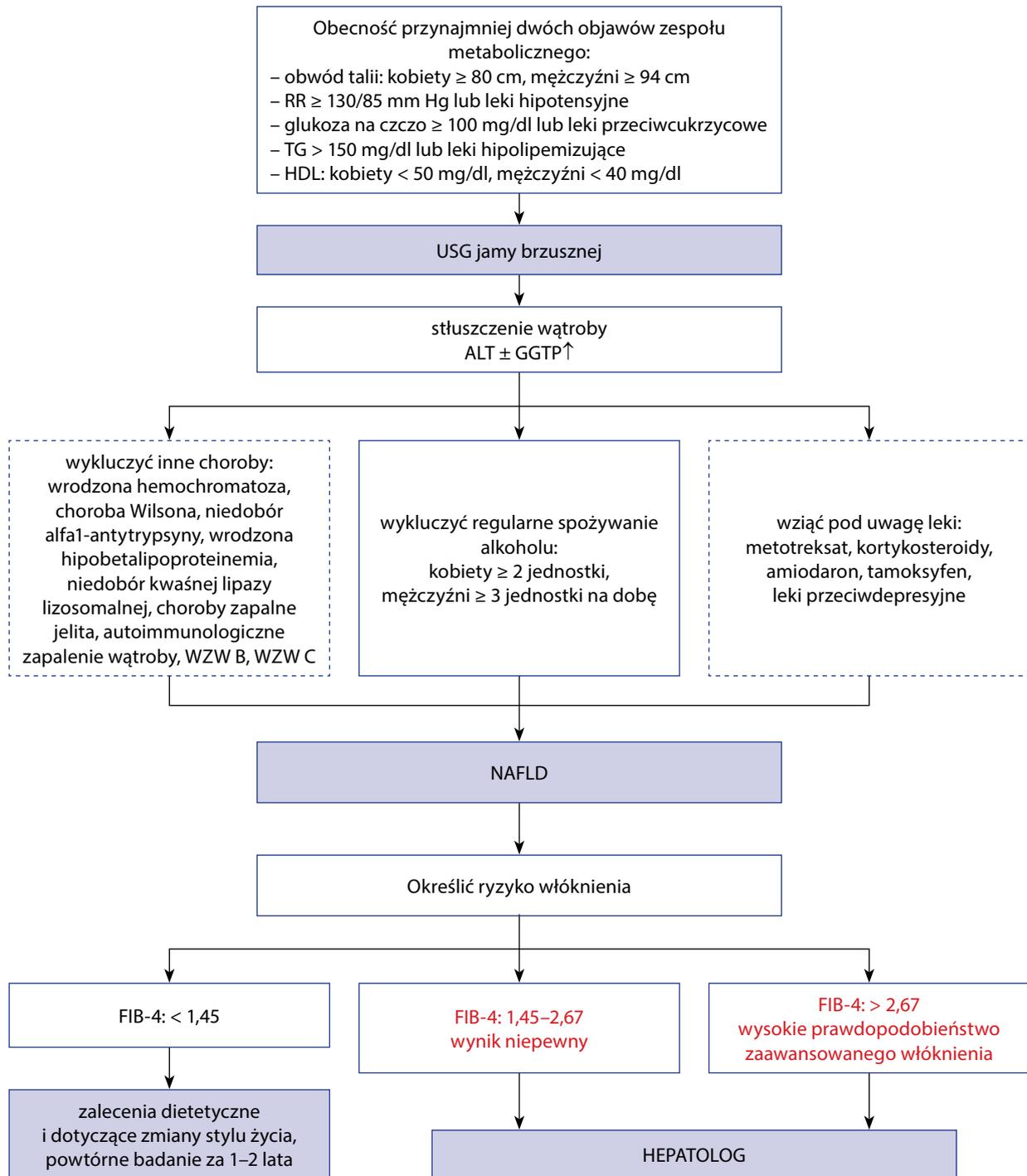
na serca i miażdżyca naczyń, hiperlipidemia oraz nadciśnienie tętnicze [1, 5–7, 12].

Choroba stłuszczeniowa, w której występuje zjawisko insulinooporności, odpowiada za wytworzenie środowiska osocznego sprzyjającego miażdżycy, z podwyższonymi stężeniami triglicerydów, glukozy, insuliny, kwasu moczowego czy homocysteiny. U chorych z NAFLD częściej stwierdza się wczesne oznaki miażdżycy niż w podobnej populacji bez stłuszczenia wątroby. Co ważniejsze, u pacjentów z NAFLD, a szczególnie z NASH, występuje przedwczesna umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych. Wśród osób z wstępnie rozpoznany NASH ogólna umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych, wątrobowych oraz nowotworowych jest przeszło dwukrotnie większa niż w populacji ogólnej [1].

U chorych z NAFLD częściej występuje hiperlipidemia (45–76%) i nadciśnienie tętnicze (32–46%), a w mniejszym stopniu niedoczynność tarczycy, zespół policystycznych jajników (*polycystic ovary syndrome* – PCOS), niewydolność przysadki, łuszczyca, osteoporoza i obturacyjny bezdech senny. Hiperlipidemia najczęściej przyjmuje postać hipertriglicerydemii, często ze zmniejszonym stężeniem HDL i prawidłowym lub zwiększonym stężeniem LDL. U osób z PCOS lub obturacyjnym bezdechem sennym stwierdza się bardziej zaawansowane postaci NAFLD niż w podobnych przypadkach u pacjentów bez tych chorób. Nadciśnienie tętnicze z kolei zwiększa dwukrotnie szybkość progresji włóknienia wątrobowego [1, 13, 14]. U chorych z NAFLD występuje też umiarkowanie zwiększona skłonność do rozwoju raka jelita grubego i raka piersi, osteoporozy oraz przewlekłej niewydolności nerek [15].

### Diagnostyka NAFLD

Stłuszczenie wątroby u dużego odsetka chorych na T2DM wykrywa się przypadkowo ze względu na brak istotnych biochemicznych, enzymatycznych i klinicznych objawów kumulacji lipidów w hepatocytach. Z drugiej strony u sporej grupy osób z rozpoznany stłuszczeniem wątroby zaburzenia metabolizmu glukozy są wykrywane z kilkuletnim opóźnieniem, a jedną z przyczyn jest ograniczanie diagnostyki do pomiaru glikemii na czczo (*fasting plasma glucose* – FPG), która w wielu przypadkach na początkowym etapie rozwoju T2DM jest prawidłowa lub jedynie nieznacznie podwyższona. Pierwszym objawem rozwijającej się T2DM jest na ogół hiperglikemia poposiłkowa, dlatego u osób



Rycina 1. Algorytm postępowania diagnostycznego u osób z NAFLD

z NAFLD należy wykonać test doustnego obciążenia glukozą lub oznaczyć odsetek hemoglobiny glikowanej ( $HbA_{1c}$ ) [16, 17].

Istnieje duża rozbieżność między szacowaną częstością występowania NAFLD a raportowaną liczbą przypadków tej choroby na poziomie POZ, ponieważ NAFLD jest przeważnie chorobą bezobjawową [18]. **Podstawowa diagnostyka powinna być oparta na ocenie czynników ryzyka, aktywności aminotransferazy alaninowej ( $ALT > 30$  IU/l u mężczyzn,  $> 19$  IU/l u kobiet) oraz obecności cech stłuszczenia wątroby w USG (ryc. 1) [5–7].**

#### Ocena stłuszczenia

Badanie USG jest najpowszechniej stosowaną metodą rozpoznawania stłuszczenia wątroby, a zarazem NAFLD, ze względu na dostępność i niski koszt. Jego czułość i swoistość w rozpoznawaniu stłuszczenia wątroby ocenia się odpowiednio na 88% i 91% [19]. Wadą USG jest niska wydolność diagnostyczna w stłuszczeniu małego stopnia oraz u osób z  $BMI > 40$   $kg/m^2$  [20, 21].

W badaniach populacyjnych akceptuje się panele *Fatty Liver Index* (FLI), *SteatoTest* lub *NAFLD Liver Fat Score* [22], oparte na łatwo dostępnych danych,

takich jak wiek, BMI, liczba płytek, aktywność aminotransferaz, stężenie albumin, obecność T2DM czy pomiar obwodu talii.

#### Ocena zapalenia

Rozpoznanie NASH ma istotne znaczenie rokownicze, bowiem po 20 latach trwania choroby jest związane z 6–9-krotnie większym ryzykiem zgonu z powodu niewydolności wątroby bądź HCC [15, 23]. Dostępne badania biochemiczne i obrazowe nie pozwalają na odróżnienie prostego stłuszczenia wątroby od NASH. Podwyższone aktywności aminotransferaz nieulegające obniżeniu po wprowadzeniu istotnych zmian stylu życia przemawiają za NASH, jednak nie stwierdza się korelacji między aktywnością tych enzymów a obrazem histopatologicznym wątroby.

#### Ocena włóknienia

Spośród parametrów histopatologicznych włóknienie wątroby ma największe znaczenie prognostyczne u chorych z NAFLD, gdyż począwszy od jego drugiego stopnia, rośnie ryzyko przedwczesnego zgonu z przyczyn wątrobowych [24, 25].

Najlepiej ocenianymi testami określającymi włóknienie u chorych z NAFLD są **APRI**, **NAFLD Fibrosis Score (NFS)**, **BARD** oraz **Fibrosis-4 (FIB-4)**. Testy te sprawdzają się zwłaszcza w odróżnianiu włóknienia zaawansowanego (F3–F4) od niezaawansowanego (F1–F2) lub jego braku (F0). Negatywna wartość predykcyjna zaawansowanego włóknienia wątroby jest dla niektórych testów wyższa od 90%, dlatego są one wykorzystywane głównie do wykluczania marskości wątroby. NFS jest dodatkowo predyktorem T2DM, a rosnące wartości tego testu w powtarzanych badaniach są związane z ryzykiem przedwczesnego zgonu [26–29].

Spośród metod opartych na ocenie właściwości fizycznych włókniejącej wątroby największym zainteresowaniem cieszą się techniki elastograficzne, umożliwiające pomiar sztywności tkankowej (*liver stiffness measurement* – LSM). Najwięcej badań u chorych z NAFLD wykonano z zastosowaniem ultradźwiękowej dynamicznej elastografii impulsowej (*vibration-controlled transient elastography* – VCTE).

### Algorytm diagnostyczny zaawansowanych postaci NAFLD

Mimo postępu w zakresie nieinwazyjnych metod wykrywających włóknienie wątroby nie ma obecnie uniwersalnego i powszechnie akceptowanego

algorytmu postępowania w wykrywaniu zaawansowanych postaci NAFLD. W wielu ośrodkach europejskich u osób z czynnikami ryzyka metabolicznego we wstępnej diagnostyce NAFLD praktykuje się korzystanie z elastografii i jednego z testów oceniających włóknienie wątroby, tzw. fibrotestów (zwykle NFS lub FIB-4). Nie zaleca się jednak powszechnego skriningu elastograficznego, gdyż badanie to może dostarczać w NAFLD wyników fałszywie pozytywnych, a więc wielu pacjentów z tą chorobą byłoby niepotrzebnie poddawanych biopsji wątroby.

Z uwagi na fakt, że wstępna diagnostyka odbywa się głównie na poziomie POZ, należy przyznać pierwszeństwo fibrotestom opartym na łatwo dostępnych danych laboratoryjnych i demograficznych. **W warunkach funkcjonowania POZ należy przyznać priorytet FIB-4**, który wymaga tylko znajomości wieku, aktywności ALT i AST oraz liczby płytek krwi. FIB-4 wykazuje również przydatność w przewidywaniu łagodnego i umiarkowanego włóknienia [30]. W celu popularyzacji FIB-4 konieczne jest stworzenie aplikacji tego testu na urządzenia mobilne. W polskiej wersji testu jest ona dostępna m.in. na stronie Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej: [www.ptmr.info.pl](http://www.ptmr.info.pl).

Zarówno pacjenci kwalifikowani do grupy wysokiego ryzyka z szacunkowym prawdopodobieństwem marskości wątroby na poziomie 30% (FIB-4 > 2,67), jak i ryzyka nieokreślonego (FIB-4 = 1,45–2,67) powinni zostać skierowani na badanie elastograficzne [31]. Osoby z NAFLD z wynikiem FIB-4 < 1,45 powinny być poddane powtórnej ocenie po upływie 1–2 lat, w zależności od współistniejących chorób z kręgu zespołu metabolicznego. Wynik elastografii wskazujący na istotne lub zaawansowane włóknienie wątroby wymaga specjalistycznej konsultacji, najczęściej z wykonaniem biopsji wątroby.

Biopsja gruboigłowa wątroby stanowi złoty standard w diagnostyce NAFLD, a o wskazaniach do jej wykonania decyduje lekarz prowadzący pacjenta na poziomie opieki specjalistycznej.

### Leczenie NAFLD

#### Zmiana stylu życia

W leczeniu NAFLD kluczowe znaczenie ma modyfikacja stylu życia polegająca na zmianie nawyków żywieniowych oraz zwiększeniu aktywności fizycznej w celu uzyskania redukcji masy ciała. Utrata masy ciała u osób z BMI > 25 kg/m<sup>2</sup> ma fundamentalne znaczenie dla redukcji stłuszczenia wątroby [32, 33]. Proces zmniejszania masy ciała powinien odbywać się stopniowo. Udowodniono, że reduk-

cja masy ciała o 5% powoduje istotne zmniejszenie stłuszczenia, lecz nie ma wpływu na włóknienie wątroby. Z kolei znacznie rzadziej osiągnąta utrata  $\geq 7\%$  wyjściowej masy ciała poprawia parametry histopatologiczne charakteryzujące NASH [32]. U osób z T2DM lub ze stanem przedcukrzycowym należy zastosować metforminę jako lek wspomagający utratę masy ciała.

Pacjenci z NAFLD powinni zostać poinformowani o konieczności zaprzestania picia alkoholu i palenia papierosów oraz o potrzebie unikania suplementów diety i leków mających niekorzystny wpływ na stłuszczenie wątroby.

### Dieta

W praktyce dąży się do zmniejszenia energetyczności diety o 30% w stosunku do całkowitego zapotrzebowania energetycznego (redukcja o 750–1000 kcal dziennie) [34, 35]. Wynikiem takiego postępowania jest redukcja masy ciała o 0,5 kg na tydzień. Diety o zbyt niskiej energetyczności, powodujące szybki ubytek masy ciała, mogą się przyczyniać do progresji zmian w wątrobie. Wyniki badań przekrojowych wskazują na pozytywną rolę diety śródziemnomorskiej w profilaktyce NAFLD i redukcji prawdopodobieństwa wystąpienia NASH. Dieta ta wywiera korzystne efekty wątrobowe nawet bez zmiany masy ciała [36–38].

### Aktywność fizyczna

Większość pacjentów z NAFLD prowadzi siedzący tryb życia, tymczasem istnieją mocne dowody naukowe, że ćwiczenia fizyczne prowadzą do zmniejszenia stłuszczenia wątroby oraz poprawy markerów laboratoryjnych uszkodzenia komórek wątrobowych [39]. Metaanaliza 19 badań klinicznych z randomizacją wskazuje na dużą skuteczność ćwiczeń aerobowych skojarzonych z leczeniem dietetycznym w normalizacji aktywności surowiczej ALT [40]. Zastosowanie progresywnego treningu siłowego prowadziło do redukcji wartości wskaźnika HOMA-IR (nawet bez istotnego wpływu na BMI), podczas gdy dieta i trening aerobowy poprawiały zarówno HOMA-IR, jak i BMI. Inna metaanaliza potwierdziła wpływ aktywności fizycznej na redukcję stłuszczenia wątroby, a największy spadek zawartości tłuszczu w wątrobie obserwowano u pacjentów otyłych. Na ogół zaleca się wykonywanie ćwiczeń aerobowych przez co najmniej 150 min tygodniowo lub zwiększenie dotychczasowego czasu przeznaczonego na aktywność fizyczną o więcej niż 60 min na tydzień. Wykazano, że zmniejszenie zawartości

lipidów w wątrobie w wyniku stosowania umiarkowanej intensywnej aktywności fizycznej następuje bez względu na czas trwania samego treningu i liczbę sesji treningowych w tygodniu [41]. W grupie osób z prawidłową masą ciała ryzyko NAFLD rośnie, gdy aktywność fizyczna nie przekracza 2 godz. tygodniowo. W tej grupie chorych rekomendowana jest systematyczna aktywność fizyczna o umiarkowanej intensywności, np. szybki chód, jazda na rowerze w regularnym tempie, pływanie czy taniec.

### Leczenie farmakologiczne

U pacjentów z prostym stłuszczeniem wątroby farmakoterapia powinna koncentrować się wyłącznie na składowych zespołach metabolicznych, czyli leczeniu T2DM, hiperlipidemii i nadciśnienia tętniczego. W leczeniu nadciśnienia tętniczego preferuje się sartany lub inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę, a w leczeniu hiperlipidemii – statyny. Zwiększona aktywność ALT nie stanowi przeciwwskazania do stosowania statyn [42]. Poważne reakcje hepatotoksyczne po statynach są bardzo rzadkie, więc nie ma potrzeby monitorowania wyników badań wątrobowych, jednak pojawienie się żółtaczki lub ponad 3-krotne zwiększenie aktywności ALT w przygodnym badaniu jest sygnałem do natychmiastowego odstawienia leku.

W przypadku **histopatologicznie potwierdzonego NASH** jedynymi lekami o potwierdzonej zdolności do regresji tego zespołu u części leczonych pacjentów są pioglitazon i witamina E stosowana w wysokich dawkach (800 IU). Pierwszy z wymienionych leków poprawia wrażliwość receptora insulinowego, a drugi zmniejsza nasilenie komórkowego stresu oksydacyjnego. Należy jednak zaznaczyć, że kwestionuje się bezpieczeństwo tych leków w warunkach długotrwałej terapii. Przed decyzją o ich włączeniu należy poinformować chorego o potencjalnych zagrożeniach, w przypadku pioglitazonu głównie o możliwości wystąpienia niewydolności serca, a w przypadku witaminy E o zwiększonym ryzyku wystąpienia raka prostaty. Poza tym żaden z tych leków nie ma istotnego wpływu na włóknienie wątroby i nie powinien być stosowany w stadium marskości.

**Leczenie NASH powinno być prowadzone w opiece specjalistycznej.**

W leczeniu tak powszechnej choroby jak NAFLD należy wziąć również pod uwagę uwarunkowania lokalne dotyczące dostępu do leków i suplementów diety niewystarczająco przebadanych w tym wskazaniu, swobody w stosowaniu leków poza wskazaniami re-

jestracyjnymi oraz regulacji prawnych w zakresie polityki marketingowej. Wszystkie te czynniki sprawiają, że w naszym kraju stosowanie tzw. hepatoprotekcyjnych leków i suplementów diety jest rozpowszechnione. Zdając sobie sprawę z trudności z szybkim zaprzestaniem tych praktyk, należy jednocześnie stwierdzić, że dostępne na rynku preparaty hepatoprotekcyjne nie mają istotnego wpływu na regresję zmian zapalnych i zwłóknieniowych w wątrobie, a więc nie są rekomendowane u chorych z NASH.

Istnieje trudna do oszacowania grupa pacjentów z NAFLD z podwyższonymi aktywnościami ALT oraz bez klinicznych i laboratoryjnych wykładników zaawansowanego włóknienia wątroby, którzy nie wyrażają zgody na biopsję wątroby i nie stosują się do zaleceń dietetycznych, natomiast we własnym zakresie stosują preparaty o potencjalnych właściwościach hepatoprotekcyjnych. Z powodu braku oferty terapeutycznej dla takich osób wydaje się rozsądne, aby przed rejestracją nowych, skuteczniejszych leków ukierunkowanych na NASH uznać za dopuszczalne stosowanie bezpiecznych terapii złożonych z preparatów o udokumentowanych efektach przeciwzapalnych, antyoksydacyjnych lub hamujących apoptozę hepatocytów. Jednocześnie należy pacjentów edukować, że stosowanie tych preparatów może mieć znaczenie wyłącznie wspomagające, a jedyną terapią o udokumentowanej skuteczności jest redukcja masy ciała.

Podstawowe fosfolipidy były oceniane u chorych z NAFLD w 14 badaniach z randomizacją (1392 chorych). Lek ten powodował znamienny spadek stężenia lipidów we krwi i aktywności ALT. Wydaje się, że ma on również korzystny wpływ na stopień stłuszczenia wątroby, jednak było ono oceniane głównie ultrasonograficznie. Lek jest w pełni bezpieczny podczas długotrwałego stosowania [43].

Ze względu na właściwości przeciwzapalne, przeciwutleniające i hamujące apoptozę kwasu ursodeoksycholowego (*ursodeoxycholic acid* – UDCA) oceniano jego przydatność również w niecholestatycznych chorobach wątroby. Wyniki badań klinicznych z UDCA w NAFLD są rozbieżne. Metaanaliza 12 badań (1160 pacjentów), w których UDCA był stosowany samodzielnie lub w połączeniu z innymi lekami przez okres od 3 miesięcy do 24 miesięcy w zakresie dawek 10–35 mg/kg m.c., wykazała zdolność tego preparatu do redukcji aktywności ALT, a w 4 badaniach opartych na histopatologii obserwowano zmniejszanie stopnia stłuszczenia wątroby [44]. Dobrze oceniono UDCA w terapii kombinowanej z witaminą E [45]. UDCA

jest lekiem w pełni bezpiecznym w warunkach terapii przewlekłej.

## NAFLD u dzieci

U dzieci NAFLD jest uwarunkowana takimi samymi czynnikami ryzyka jak u dorosłych, jednak rzadko osiąga stadia zaawansowane wymagające przeszczepienia wątroby. W ostatnim czasie podsumowano metody diagnostyki i leczenia NAFLD u dzieci zarówno w pracach poglądowych, jak i w formie wytycznych, co pozwala na sformułowanie rekomendacji, których siła jest ograniczona z uwagi na mniejszą liczbę badań niż u dorosłych [47, 48]. Częstość występowania NAFLD u dzieci szacowana jest na 3–10%, ale zwiększa się nawet do powyżej 70% u dzieci otyłych [49, 50].

Rozpoznanie opiera się na biopsji wątroby, jednak w praktyce klinicznej zabieg ten wykonywany jest ze szczególnych wskazań. Grupa robocza ESPGHAN zaproponowała diagnostykę NAFLD na podstawie czynników ryzyka (otyłość lub nadwaga), wzrostu aktywności aminotransferaz oraz cech stłuszczenia wątroby w badaniu USG przy jednoczesnym wykluczeniu innych chorób (infekcyjnych lub metabolicznych, zależnie od wieku) [51]. Ostatnio Północnoamerykańskie Towarzystwo Gastroenterologii Pediatricznej (NASPGHAN) opublikowało stanowisko ekspertów, którzy podkreślają znaczenie wzrostu ALT w przesiewie populacyjnym dla wczesnej diagnostyki NAFLD w grupach ryzyka, krytycznie oceniając przydatność USG [48].

Z pewnością istnieje potrzeba rozwijania nieinwazyjnych metod diagnostyki stłuszczenia i włóknienia wątroby u dzieci. Opracowywane są też wskaźniki włóknienia wątroby, które mają wskazywać na postępujące uszkodzenie narządu, takie jak *Pediatric NAFLD Fibrosis Index* (PNFI) czy *Pediatric NAFLD Fibrosis Score* (PNFS) [47, 52].

Podstawową metodą leczenia jest zmniejszenie oddziaływania czynników ryzyka, czyli redukcja masy ciała. Niestety, osiągnięcie pożądanego spadku masy ciała: > 10% w ciągu 2 lat leczenia, jest bardzo trudne, dlatego poszukuje się nowych leków. Obecnie ze względu na ograniczoną liczbę danych nie rekomenduje się leczenia farmakologicznego u dzieci.

## Podsumowanie – rekomendacje

1. USG rekomenduje się jako metodę badań przesiewowych ukierunkowanych na wykrywanie stłuszczenia wątroby. Obecnie nie rekomenduje się żadnego nieinwazyjnego badania w rozpoznawaniu NASH. Zaleca się wykonanie bada-

- nia USG w poszukiwaniu stłuszczenia wątroby u pacjentów z:
- » czynnikami ryzyka metabolicznego (zespół metaboliczny, nadwaga lub otyłość, T2DM),
  - » utrzymującą się podwyższoną aktywnością ALT (> 30 IU/l u mężczyzn, > 19 IU/l u kobiet).
2. U osób ze stłuszczeniem wątroby stwierdzonym w badaniu USG należy przeprowadzić diagnostykę w kierunku otyłości, T2DM, zespołu metabolicznego, hiperlipidemii, nadciśnienia tętniczego, a także ocenić ryzyko sercowo-naczyniowe.
  3. Prawidłowa aktywność aminotransferaz u osób otyłych nie wyklucza zaawansowanych postaci NAFLD, dlatego ich wartość w badaniach przesiewowych jest ograniczona.
  4. U kobiet z PCOS oraz u pacjentów z obturacyjnym bezdechem sennym należy oznaczyć aktywność aminotransferaz i wykonać USG wątroby.
  5. U pacjentów z metabolicznymi czynnikami ryzyka rekomenduje się trzypostopniową diagnostykę NAFLD:
    - » wykonanie badania USG,
    - » wykonanie testu FIB-4,
    - » zalecenie wykonania elastografii w przypadku FIB-4 > 1,45 (badanie niedostępne z poziomu POZ w ramach NFZ).
  6. U pacjentów z BMI > 25 kg/m<sup>2</sup> zaleca się redukcję BMI o co najmniej 5%, z utratą masy nie większą niż 0,5 kg na tydzień. Redukcję BMI osiąga się w wyniku zmniejszenia energetyczności diety w połączeniu z aktywnością fizyczną. Zaleca się ograniczenie energetyczności diety o 30% w stosunku do całkowitego zapotrzebowania energetycznego (redukcja o 750–1000 kcal dziennie).
  7. Zalecana aktywność fizyczna powinna mieć umiarkowane nasilenie, dostosowane do możliwości ruchowych pacjenta.
  8. Proces redukcji masy ciała u chorych z BMI > 35 kg/m<sup>2</sup> poza zaleceniami dietetycznymi może wymagać wspomagającej farmakoterapii i/lub zabiegu bariatrycznego, dlatego powinien być prowadzony w ośrodkach specjalistycznych.
  9. NAFLD z podwyższoną aktywnością aminotransferaz i hipercholesterolemią nie stanowi przeciwwskazania do stosowania statyn i/lub ezetymibu.
  10. U pacjentów z NAFLD bez włóknienia lub potwierdzonego histopatologicznie NASH leczenie farmakologiczne ogranicza się do chorób współistniejących (T2DM, hiperlipidemia, nadciśnienie tętnicze).
  11. Aktualnie nie ma wystarczająco skutecznych i bezpiecznych leków, które można bez zastrzeżeń rekomendować w przewlekłej terapii NASH. Można rozważyć zastosowanie wysokich dawek witaminy E (800 IU), a u chorych ze współistniejącą T2DM pioglitazon, jednak korzyści i ryzyko związane z terapią powinny być przedyskutowane z chorym.
  12. Szeroko stosowane w naszym kraju tzw. leki hepatoprotekcyjne, w tym pochodzenia roślinnego (preparaty ostropestu, tymonacyk, podstawowe fosfolipidy, preparaty karczocha, asparaginian ornityny), nie mają istotnego wpływu na regresję NASH i włóknienia wątroby, a więc nie mogą być rekomendowane w tych stanach.
  13. Przed rejestracją nowych leków u chorych z podwyższoną aktywnością ALT niewyrażających zgody na biopsję wątroby lub nieodnoszących sukcesu w redukcji masy ciała dopuszczalne jest stosowanie bezpiecznych terapii złożonych z preparatów o udokumentowanych działaniach hamujących stan zapalny, stres oksydacyjny lub apoptozę.
  14. U dzieci badania przesiewowe w kierunku NAFLD powinny być prowadzone w grupach ryzyka (nadwaga i otyłość) > 9. roku życia, a u młodszych w przypadku istnienia dodatkowych czynników ryzyka. Podstawowa diagnostyka powinna być oparta na określeniu czynników ryzyka, aktywności ALT oraz obecności cech stłuszczenia wątroby w USG.
  15. Leczenie NAFLD u dzieci opiera się na redukcji masy ciała poprzez odpowiednie postępowanie dietetyczne oraz zaplanowaną aktywność fizyczną w długotrwałej i systematycznej terapii. U dzieci nie stosuje się rutynowo farmakoterapii w leczeniu NAFLD. W przypadku insulinooporności można włączyć metforminę w celu leczenia zaburzeń tolerancji glukozy.

Opracowano na podstawie:

Hartleb M, Wunsch E, Milkiewicz P, Drzewoski J, Olszanecka-Glinianowicz M, Mach T, Gutkowski K, Raszeja-Wyszomirska J, Jabłkowski M, Cichoż-Lach H, Stachowska E, Socha P, Okopień B, Krawczyk M, Kajor M, Drobnik J, Lewiński A, Wójcicki M, Januszewicz A, Strojek K. Postępowanie z chorymi na niealkoholową stłuszczeniową chorobę wątroby. Zalecenia Polskiej Grupy Ekspertów NAFLD 2019. Med Prakt 2019; 10: 47-74.

## Piśmiennictwo

- Chalasan N, Younossi Z, Lavine JE i wsp. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018; 67: 328-357.
- Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 274-285.
- Younossi ZM. The epidemiology of nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis (Hoboken)* 2018; 11: 92-94.
- Kalinowski PM, Mianowana M. Zespół metaboliczny cz. II: epidemiologia zespołu metabolicznego w Polsce i na świecie. *J Educ Health Sport* 2016; 6: 466-480.
- Leite NC, Salles GF, Araujo AL i wsp. Prevalence and associated factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type-2 diabetes mellitus. *Liver Int* 2009; 29: 113-119.
- Koehler EM, Schouten JN, Hansen BE i wsp. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in the elderly: results from the Rotterdam study. *J Hepatol* 2012; 57: 1305-1311.
- Hartleb M, Baranski K, Zejda J i wsp. Non-alcoholic fatty liver and advanced fibrosis in the elderly: Results from a community-based Polish survey. *Liver Int* 2017; 37: 1706-1714.
- Estes C, Razavi H, Loomba R i wsp. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology* 2018; 67: 123-133.
- Orlik B, Handzlik G, Olszanecka-Glinianowicz M. Rola adipokin i insulinooporności w patogenezie niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby. *Postepy Hig Med Dosw* 2010; 64: 212-219.
- Benedict M, Zhang X. Non-alcoholic fatty liver disease: an expanded review. *World J Hepatol* 2017; 9: 715-732.
- 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 for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016; 64: 1388-1402.
- Pimpin L, Cortez-Pinto H, Negro F i wsp. Burden of liver disease in Europe: epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. *J Hepatol* 2018; 69: 718-735.
- Onnerhag K, Dreja K, Nilsson PM i wsp. Increased mortality in non-alcoholic fatty liver disease with chronic kidney disease is explained by metabolic comorbidities. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2019; 43: 542-550.
- Rocha ALL, Faria LC, Guimaraes TCM i wsp. Non-alcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest* 2017; 40: 1279-1288.
- Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D i wsp. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease – meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016; 64: 73-84.
- Jun DW, Kim HJ, Bae JH i wsp. The clinical significance of HbA1c as a predictive factor for abnormal postprandial glucose metabolism in NAFLD patients with an elevated liver chemistry. *Hepatogastroenterology* 2011; 58: 1274-1279.
- Matsumoto N, Arase Y, Kawamura Y i wsp. Significance of oral glucose tolerance tests in non-alcoholic fatty liver disease patients with a fasting plasma glucose level of < 126 mg/dL and HbA1c level of ≤ 6.4% in Japan. *Intern Med* 2015; 54: 875-880.
- Alexander M, Loomis AK, Fairburn-Beech J i wsp. Real-world data reveal a diagnostic gap in non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Med* 2018; 16: 130.
- Hamaguchi M, Kojima T, Itoh Y i wsp. The severity of ultrasonographic findings in nonalcoholic fatty liver disease reflects the metabolic syndrome and visceral fat accumulation. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2708-2715.
- Fishbein M, Castro F, Cheruku S i wsp. Hepatic MRI for fat quantitation: its relationship to fat morphology, diagnosis, and ultrasound. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 619-625.
- Ryan CK, Johnson LA, Germin BI i wsp. One hundred consecutive hepatic biopsies in the workup of living donors for right lobe liver transplantation. *Liver Transpl* 2002; 8: 1114-1122.
- Fedchuk L, Nascimbeni F, Pais R i wsp. Performance and limitations of steatosis biomarkers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 1209-1222.
- Younossi ZM, Stepanova M, Rafiq N i wsp. Nonalcoholic steatofibrosis independently predicts mortality in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2017; 65: 421-428.
- Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S i wsp. Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2015; 149: 389-397.
- Ekstedt M, Hagstrom H, Nasr P i wsp. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology* 2015; 61: 1547-1554.
- Sun W, Cui H, Li N i wsp. Comparison of FIB-4 index, NAFLD fibrosis score and BARD score for prediction of advanced fibrosis in adult patients with non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis study. *Hepatology* 2016; 63: 862-870.
- Chang Y, Jung HS, Yun KE i wsp. Cohort study of non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD fibrosis score, and the risk of incident diabetes in a Korean population. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1861-1868.
- European Association for Study of Liver; Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hígado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015; 63: 237-264.
- Takahashi Y, Kurosaki M, Tamaki N i wsp. Non-alcoholic fatty liver disease fibrosis score and FIB-4 scoring system could identify patients at risk of systemic complications. *Hepatology* 2015; 61: 667-675.
- Siddiqui MS, Patidar KR, Boyett S i wsp. Performance of non-invasive models of fibrosis in predicting mild to moderate fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2016; 36: 572-579.
- Tsochatzis EA, Newsome PN. Non-alcoholic fatty liver disease and the interface between primary and secondary care. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018; 3: 509-517.
- Musso G, Cassader M, Rosina F i wsp. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease

- (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Diabetologia* 2012; 55: 885-904.
33. Patel NS, Doycheva I, Peterson MR i wsp. Effect of weight loss on magnetic resonance imaging estimation of liver fat and volume in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 561-568.
  34. Haufe S, Engeli S, Kast P i wsp. Randomized comparison of reduced fat and reduced carbohydrate hypocaloric diets on intrahepatic fat in overweight and obese human subjects. *Hepatology* 2011; 53: 1504-1514.
  35. Kirk E, Reeds DN, Finck BN i wsp. Dietary fat and carbohydrates differentially alter insulin sensitivity during caloric restriction. *Gastroenterology* 2009; 136: 1552-1560.
  36. Misciagna G, Del Pilar Diaz M, Caramia DV i wsp. Effect of a low glycemic index Mediterranean diet on non-alcoholic fatty liver disease. A randomized controlled clinical trial. *J Nutr Health Aging* 2017; 21: 404-412.
  37. Aller R, Fernandez-Rodriguez C, Lo Iacono O i wsp. Consensus document. Management of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Clinical practice guideline. *Gastroenterol Hepatol* 2018; 41: 328-349.
  38. Zelber-Sagi S, Salomone F, Mlynarsky L. The Mediterranean dietary pattern as the diet of choice for non-alcoholic fatty liver disease: evidence and plausible mechanisms. *Liver Int* 2017; 37: 936-949.
  39. Kistler KD, Brunt EM, Clark JM i wsp. Physical activity recommendations, exercise intensity, and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 460-468; quiz 469.
  40. Zou TT, Zhang C, Zhou YF i wsp. Lifestyle interventions for patients with nonalcoholic fatty liver disease: a network meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018; 30: 747-755.
  41. Orzi LA, Gariani K, Oldani G i wsp. Exercise-based interventions for nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis and meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 1398-1411.
  42. Herrick C, Bahrainy S, Gill EA. Statins and the liver. *Cardiol Clin* 2015; 33: 257-265.
  43. Dajani AI, Abu Hammour AM, Zakaria MA i wsp. Essential phospholipids as a supportive adjunct in the management of patients with NAFLD. *Arab J Gastroenterol* 2015; 16: 99-104.
  44. Xiang Z, Chen YP, Ma KF i wsp. The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review. *BMC Gastroenterol* 2013; 13: 140.
  45. Pietu F, Guillaud O, Walter T i wsp. Ursodeoxycholic acid with vitamin E in patients with nonalcoholic steatohepatitis: long-term results. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012; 36: 146-155.
  46. Du J, Ma YY, Yu CH i wsp. Effects of pentoxifylline on nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 569-577.
  47. Nobili V, Socha P. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease: current thinking. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018; 66: 188-192.
  48. Vos MB, Abrams SH, Barlow SE i wsp. NASPGHAN Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: Recommendations from the Expert Committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 64: 319-334.
  49. Jimenez-Rivera C, Hadjiyannakis S, Davila J i wsp. Prevalence and risk factors for non-alcoholic fatty liver in children and youth with obesity. *BMC Pediatr* 2017; 17: 113.
  50. Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T i wsp. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics* 2006; 118: 1388-1393.
  51. Vajro P, Lenta S, Socha P i wsp. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 700-713.
  52. Alkhoury N, Mansoor S, Giammaria P i wsp. The development of the pediatric NAFLD fibrosis score (PNFS) to predict the presence of advanced fibrosis in children with nonalcoholic fatty liver disease. *PLoS One* 2014; 9: e104558.

#### Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Agnieszka Mastalerz-Migas  
Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej  
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
ul. Syrokomli 1  
51-141 Wrocław  
e-mail: agnieszka.migas@gmail.com

**PROURSAN<sup>®</sup>**  
*acidum ursodeoxycholicum* (UDCA)

Leczy zaburzenia czynności wątroby  
i dróg żółciowych

Nowe  
zarejestrowane  
wskazanie\*



\* Charakterystyka Produktu Leczniczego Poursan.  
PRO-R45-09-19

PRO.MED.PL

## **Proursan**

**Skład:** 1 kapsułka zawiera 250 mg kwasu ursodeoksycholowego. **Opis działania:** działanie kwasu ursodeoksycholowego w chorobach wątroby i dróg żółciowych polega na zastępowaniu lipofilnych, detergentopodobnych, toksycznych kwasów żółciowych przez hydrofilny i nietoksyczny kwas ursodeoksycholowy o właściwościach cytoprotekcyjnych, na poprawie czynności wydzielniczej hepatocytów oraz na regulowaniu procesów immunologicznych. **Wskazania:** Pierwotne zapalenie dróg żółciowych u pacjentów bez zdekomensowanej marskości wątroby. Leczenie chorób wątroby o różnej etiologii w przypadku braku wskazań do innych rekomendowanych terapii. Zapalenie błony śluzowej żołądka spowodowane zarzucaniem żółci. Rozpuszczanie cholesterolowych kamieni żółciowych o średnicy nie przekraczającej 15 mm, przepuszczalnych dla promieni rentgenowskich, u pacjentów, u których pomimo obecności kamieni czynność pęcherzyka żółciowego jest zachowana.. Zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych związane z mukowiscydozą u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat. **Przeciwwskazania:** Produktu leczniczego Proursan nie należy stosować u pacjentów z: ostrym zapaleniem pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych niedrożnością dróg żółciowych (niedrożność przewodu żółciowego wspólnego lub przewodu pęcherzykowego), częstymi epizodami kolki żółciowej, zwapniałymi kamieniami żółciowymi widocznymi w promieniach rentgenowskich, osłabioną kurczliwością pęcherzyka żółciowego, nadwrażliwością na kwasy żółciowe lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Produkt Proursan należy stosować pod nadzorem lekarza. Parametry czynności wątroby AspAT (GOT), A1AT(GTP) i yGT należy kontrolować co 4 tygodnie przez pierwsze 3 miesiące leczenia, a następnie co 3 miesiące. Poza identyfikacją pacjentów odpowiadających i nieodpowiadających na leczenie wśród pacjentów leczonych z powodu pierwotnego zapalenia dróg żółciowych to monitorowanie umożliwi również wczesne wykrywanie potencjalnego uszkodzenia wątroby, szczególnie u pacjentów z zaawansowanym pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych. W przypadku stosowania produktu Proursan do rozpuszczania cholesterolowych kamieni żółciowych: Z myślą o ocenie skuteczności leczenia i wczesnym wykryciu zwapnień w obrębie złogów żółciowych, należy wykonać badanie radiologiczne pęcherzyka żółciowego (cholecystografię doustną) po 610 miesiącach od rozpoczęcia leczenia, w zależności od średnicy złogów. Zdjęcia (przeładowe i po podaniu kontrastu) należy wykonać zarówno w pozycji stojącej, jak i leżącej (monitorowanie ultrasonograficzne). Produktu Proursan nie należy stosować, jeśli: pęcherzyk żółciowy jest niewidoczny na zdjęciu rentgenowskim, występują zwapnienia w obrębie złogów. Stosowanie w leczeniu zaawansowanego pierwotnego zapalenia dróg żółciowych: Bardzo rzadko obserwowano dekomensację marskości wątroby, która ulegała częściowej regresji po przerwaniu leczenia. W razie wystąpienia biegunki dawkę należy zmniejszyć, a w przypadku uporczywej biegunki leczenie należy przerwać. **Interakcje:** Produktu Proursan nie należy stosować równocześnie z kolestyraminą, kolestypolem lub lekami zubożniającymi kwas solny zawierającymi wodorotlenek glinu i (lub) inne związki glinu (tlenek glinu). Wymienione substancje wiążą kwas ursodeoksycholowy w jelicie i uniemożliwiają jego wchłanianie, co powoduje, że leczenie jest nieskuteczne. Jeśli stosowanie produktu zawierającego jedną z wymienionych substancji jest konieczne, Proursan należy przyjmować dwie godziny przed lub dwie godziny po zastosowaniu tego produktu. Proursan może nasilać wchłanianie cyklosporyny z jelita. U pacjentów leczonych cyklosporyną należy kontrolować jej stężenie we krwi, a w razie konieczności skorygować dawkę cyklosporyny. W pojedynczych przypadkach, Proursan może zmniejszać wchłanianie cyprofloksacyny. Wykazano, że kwas ursodeoksycholowy zmniejsza stężenie maksymalne w osoczu nitrendypiny. Donoszono także o interakcji ze zmniejszeniem efektu terapeutycznego dapsonu. **Ciąża i karmienie piersią:** Produktu Proursan nie należy stosować w ciąży bez wyraźnej konieczności. Kobiety w wieku rozrodczym powinny przyjmować ten produkt tylko z równoczesnym stosowaniem skutecznych metod zapobiegania ciąży. Zaleca się stosowanie metod niehormonalnych lub doustnych środków antykoncepcyjnych o niskiej zawartości estrogenu. Produktu Proursan nie należy stosować w okresie karmienia piersią. **Działania niepożądane:** często zgłaszano występowanie jasnych stolców lub biegunki podczas przyjmowania kwasu ursodeoksycholowego. Bardzo rzadko podczas leczenia pierwotnego zapalenia dróg żółciowych występował silny ból w prawym górnym kwadrancie brzucha. W bardzo rzadkich przypadkach może dojść do zwapnienia kamieni żółciowych. W trakcie leczenia ciężkiego pierwotnego zapalenia dróg żółciowych obserwowano bardzo rzadko przypadki nasilenia objawów marskości wątroby, które częściowo ustępowały po odstawieniu leku. Bardzo rzadko może wystąpić pokrzywka. **Dawkowanie:** Dawką zalecaną w rozpuszczaniu cholesterolowych kamieni żółciowych u dorosłych jest 25 kapsułek na dobę, w zależności od masy ciała (10 mg/kg mc. na dobę). Całą dawkę należy podawać jednorazowo wieczorem, przed snem. Zaleca się następujący schemat dawkowania: osoby o m. c. do 60 kg – 500 mg (2 kaps.), osoby o m.c. 60-80kg – 750 mg (3 kaps.), osoby o m. c. 80-100kg – 1000 mg (4 kaps.), osoby powyżej 100 kg – 1250 mg (5 kaps.). Długość leczenia oraz jego skuteczność zależą od wielkości kamieni żółciowych. Trwa ono od pół roku do dwóch lat. Leczenie należy przerwać, jeśli kamienie nie ulegną zmniejszeniu w ciągu roku. W zapaleniu błony śluzowej, spowodowanym zarzucaniem żółci, zaleca się stosowanie jednej kapsułki na dobę (250 mg), podawanej wieczorem przed snem. Długość leczenia w tym wskazaniu wynosi 1014 dni. W pierwotnym zapaleniu dróg żółciowych u pacjentów bez zdekomensowanej marskości wątroby stosuje się  $14 \pm 2$  mg/kg mc. Przez pierwsze 3 miesiące leczenia, produkt Proursan należy przyjmować trzy razy na dobę w dawkach podzielonych. Gdy parametry czynnościowe wątroby ulegną poprawie, dawka dobową może być przyjmowana raz na dobę wieczorem. Leczenie chorób wątroby o różnej etiologii w przypadku braku wskazań do innych rekomendowanych terapii stosuje się  $14 \pm 2$  mg/kg mc. Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 18 lat z mukowiscydozą: 20 mg/kg mc na dobę w 2-3 dawkach podzielonych. W razie konieczności dawkę można zwiększyć do 30 mg /kg mc na dobę. **Dostępne opakowania:** Proursan 250 mg x 30 kap., Proursan 250 mg x 50 kaps., Proursan 250 mg x 90 kaps., Proursan 250 mg x 100 kaps., **Pozwolenie nr 10457.** **Podmiot odpowiedzialny:** PRO. MED.Cs. Praha a.s, Telšská 377/1, Michle, 140 00 Praha 4, Republika Czeska. **Informacji udziela:** PRO.MED.PL Sp. z o.o. Aleja Korfańtego 125 A, 40-156 Katowice, www.promed.pl

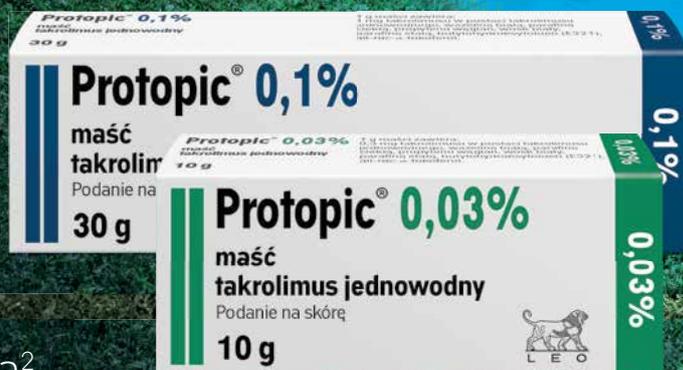


# Protopic®

(takrolimus 0.03%, 0.1% maść)

Kontrola zaostrzeń  
w atopowym  
zapaleniu skóry<sup>1</sup>

Postaw na skuteczną terapię proaktywną<sup>2</sup>



LEO®

