



Wątroba w badaniach klinicznych

TABLETKI NA WATROBĘ

 prof. dr hab.n.med. Marek Woynarowski





Soja



Ostropest

Karczoch





A
W

Fosfolipidy z nasion **sojowych** zawierające (3-sn-fosfatydylocholinę 300 mg). Lek roślinny stosowany w chorobach wątroby. Zmniejsza dolegliwości wątrobowe spowodowane: nieprawidłową dietą, działaniem substancji toksycznych oraz zapaleniem wątroby.



Suplement diety Hepatil dzięki zawartości **choliny**, wspomaga pracę wątroby oraz przyczynia się do właściwego metabolizmu tłuszczów.



Esselive forte jest lekiem zawierającym fosfolipidy z nasion soi, których składnikiem jest polienylofosfatydylocholina. Preparat wspomaga leczenia zaburzeń czynnościowych wątroby, dróg żółciowych oraz kamicy żółciowej.

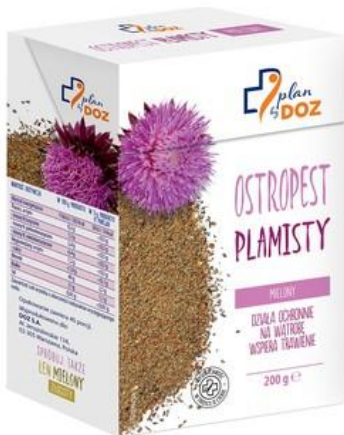


Kora szakłaka amerykańskiego (54 mg) wpływa na prawidłowe działanie jelit, wspiera oczyszczanie organizmu oraz wspomaga ochronę wątroby.

O
R
K



100 mg wyciągu suchego z **łuski ostropestu plamistego**, wspomaga w dolegliwościach występujących po przebyciu ostrych i przewlekłych chorób wątroby.



Ostropest plamisty (Silybum marianum) działa ochronnie na wątrobę – pomaga chronić jej komórki przed działaniem wolnych rodników i czynników zewnętrznych. Wpływa korzystnie na utrzymanie fizjologicznych funkcji oczyszczających wątroby. Dodatkowo wspiera trawienie, pomaga utrzymać zdrowie serca. Przyczynia się także do utrzymania prawidłowego poziomu cukru we krwi.



240,0 mg suchego ekstraktu z **ostropestu plamistego** (Frukt. Cardui mariae) odpowiadającego 150 mg sylimaryny w przeliczeniu na sylibinę. Lek chroniący wątrobę przed działaniem związków toksycznych, pobudza jej zdolność regeneracyjną, utrudnia przenikanie czynników hepatotoksycznych do wnętrza komórek wątroby, stabilizuje i normalizuje funkcje komórek wątrobowych.



Suplement diety przyczynia się do utrzymania prawidłowego funkcjonowania wątroby oraz utrzymania prawidłowego poziomu cholesterolu we krwi.

Skład: cholina, wyciąg z karczocha, cykorii i zielonej herbaty



Cholina - Pomaga w prawidłowym funkcjonowaniu wątroby. Wyciąg z ziela karczocha przyczynia się do prawidłowego funkcjonowania przewodu pokarmowego, wspiera detoksykację, stymuluje wydzielanie soków trawiennych oraz pomaga w utrzymaniu zdrowej wątroby.

Wyciąg z korzenia cykorii wspomaga trawienie i pomaga w utrzymaniu zdrowej wątroby.

Wyciąg z ostryżu długiego zapobiega gromadzeniu się tłuszczu. Mate pochodząca z liści ostrokrzewu paragwajskiego (*Ilex paraguariensis*) przyczynia się do rozkładu lipidów i pomaga w utrzymaniu prawidłowej masy ciała.



Lek zawierający kompozycję kwasu dehydrocholowego z dodatkiem wyciągu z czarnej rzodwki, o działaniu zwiększającym objętość wydzielanej żółci (żółciopędnym) oraz przyspieszającym jej transport do dwunastnicy.



Suplement diety stanowiący doskonałe wsparcie dla Twojej wątroby. Produkt zawiera L-asparaginan L-ornityny, cholinę oraz cynk.



Pobudza czynność wydzielniczą wątroby, działa ochronnie na wątrobę. Zmniejsza objawy infekcji bakteryjnych, wirusowych i wpływu substancji szkodliwych. Preparat pomocniczo stosowany w celu zmniejszenia poziomu cholesterolu.

Capparis spinosae cortex, 65mg, Cichorii intybus semen 65mg, Solani nigri herba 32mg, Terminaliae arjunae cortex 32mg, Cassiae occidentalis semen 16mg, Achilleae millefolii semen 16mg, Tamarix gallicae herba 16mg, Mandur Bhasma 32mg.



suplement diety, zawierający w swoim składzie kompozycje naturalnych terpenów wzbogaconych olejem z ostropestu plamistego i olejem eterycznym z kminku zwyczajnego.

Wspiera pracę wątroby i pomaga chronić jej komórki. Przyczynia się do prawidłowej produkcji żółci. Wspiera fizjologiczną zdolność wątroby do eliminacji szkodliwych substancji z organizmu.

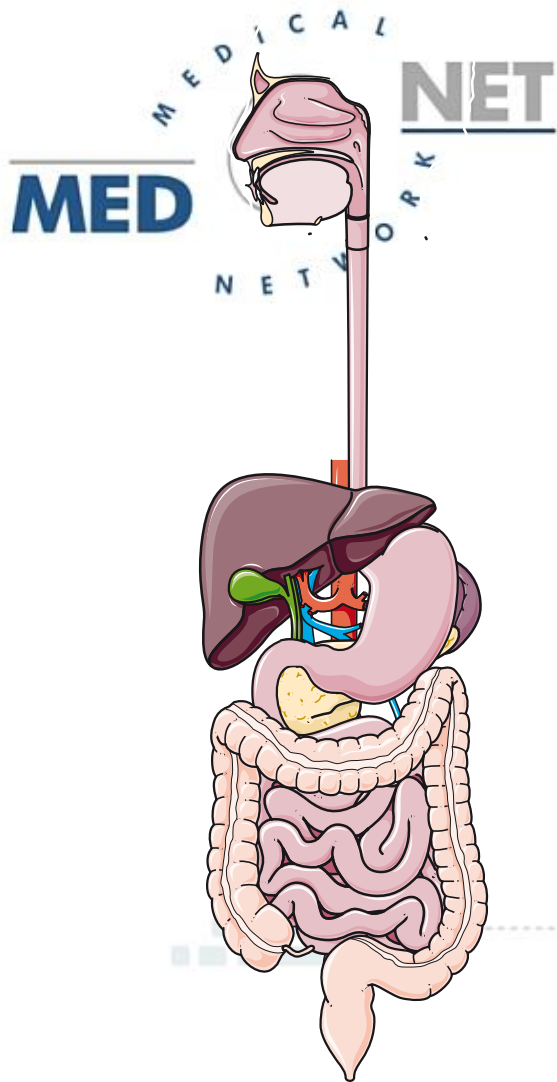


suplement diety przeznaczony dla osób dorosłych i dzieci powyżej 7 roku życia.

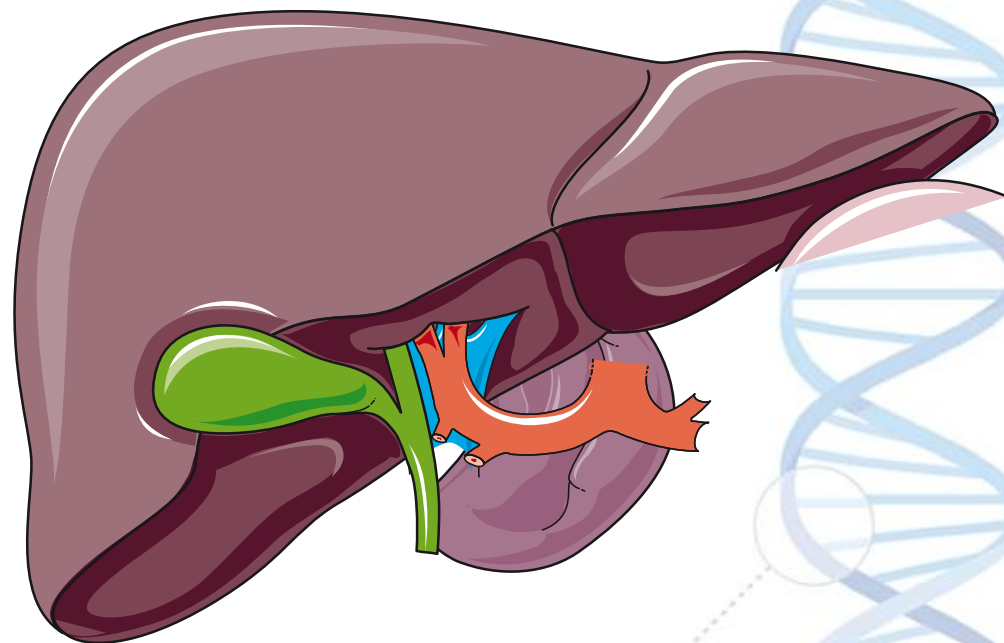
Skład: cholina, L-ornityna, Vit B1, B2, B6



Grupa	Przedstawiciele	Wskazania
Leki żółciopędne	Kwas URSODEZOKSYCHOLOWY Kwas NORURSODEZOKSYCHOLOWY	Cholestazy
Steroidy	ENCORTON BUDESONID	Choroby autoimmunizacyjne
Leki immunomodulujące	AZATHIOPRYNA TACROLIMUS CYKLOSPORYNA MYKOFENOLAN MOFETILU	Choroby autoimmunizacyjne Przeszczepienie wątroby
Leki przeciwwirusowe	INTERFERON LAMIWUDINA ADEFOVIR RYBAWIRYNA SOFOSBUVIR GRAZOPREWIR	Przewlekłe wirusowe zapalenia wątroby
Leki przeciwnowotworowe	SORAFENIB	Rak wątrobowo komórkowy

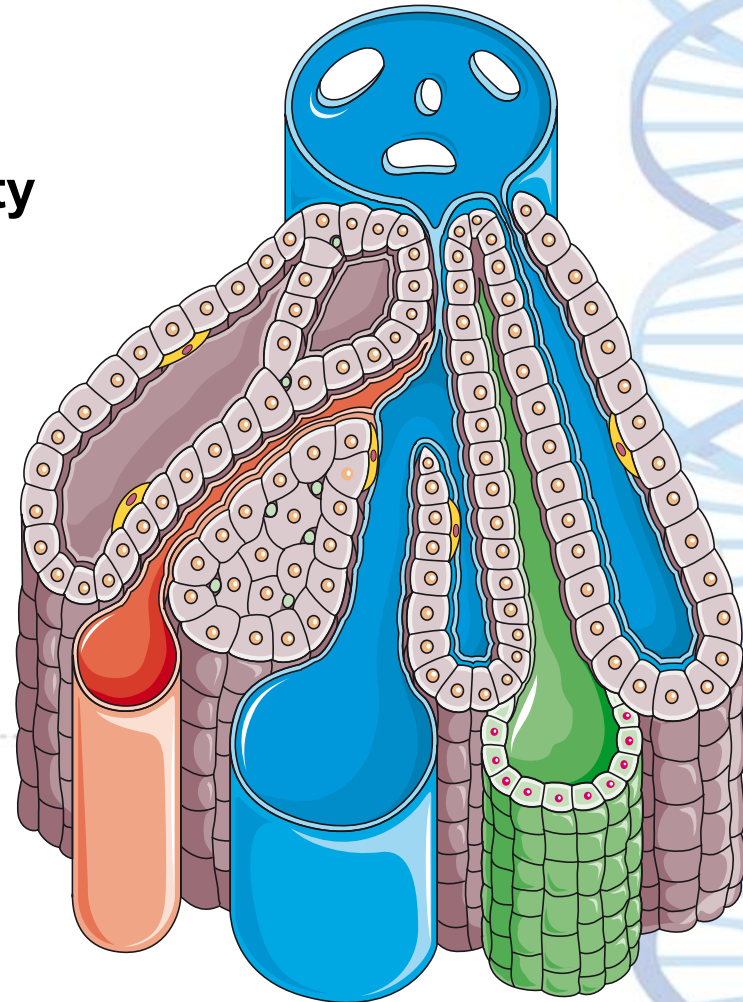


Anatomia i lokalizacja wątroby



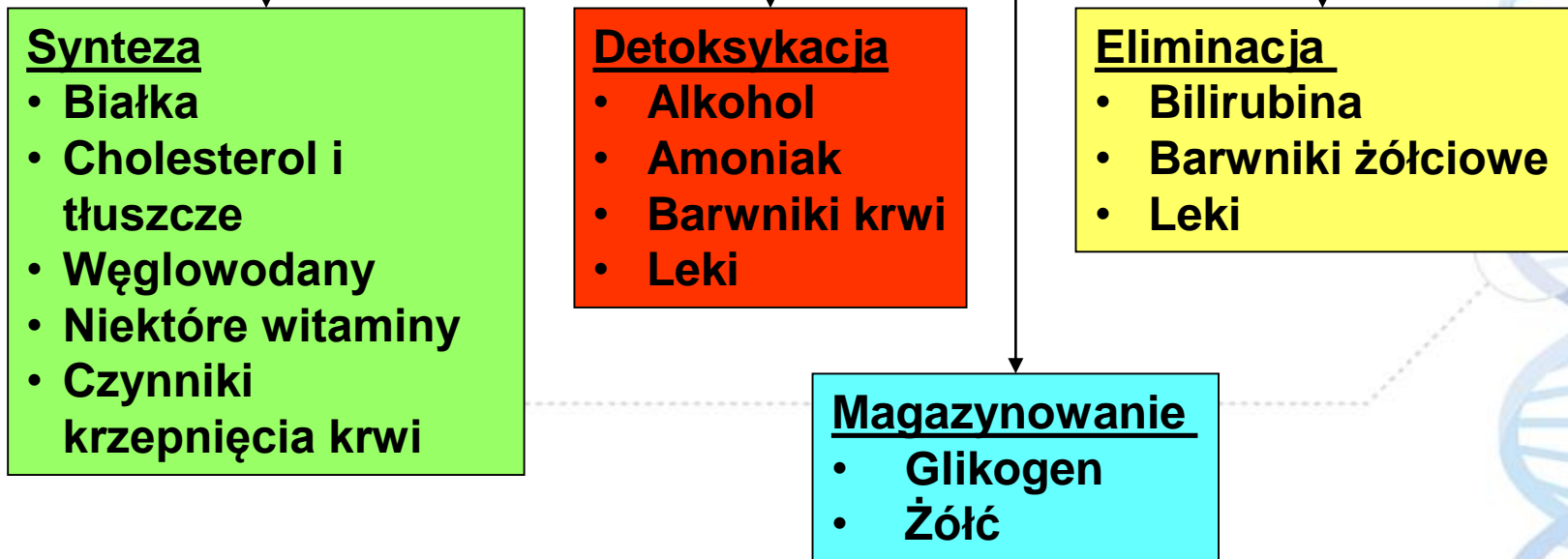
Budowa mikroskopowa wątroby

- Komórki wątrobowe = hepatocyty
- Komórki kanalików żółciowych
- Komórki naczyń krwionośnych
- Komórki tkanki łącznej



Funkcje wątroby

Centrum metabolizmu organizmu



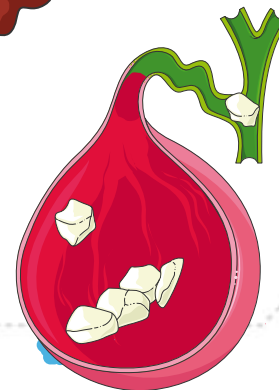
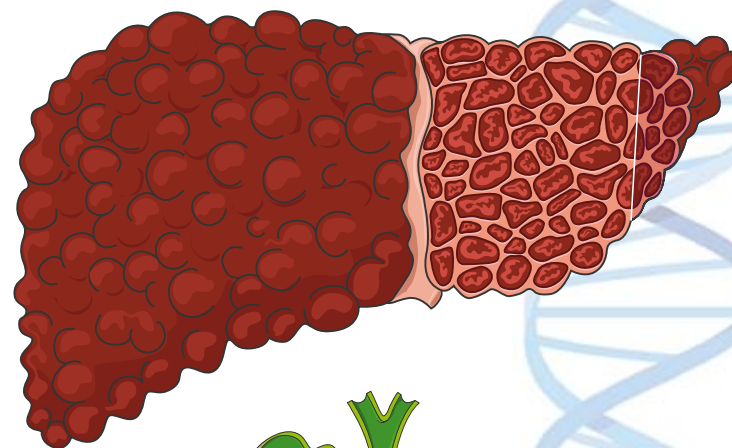
Testy oceniające wątrobę

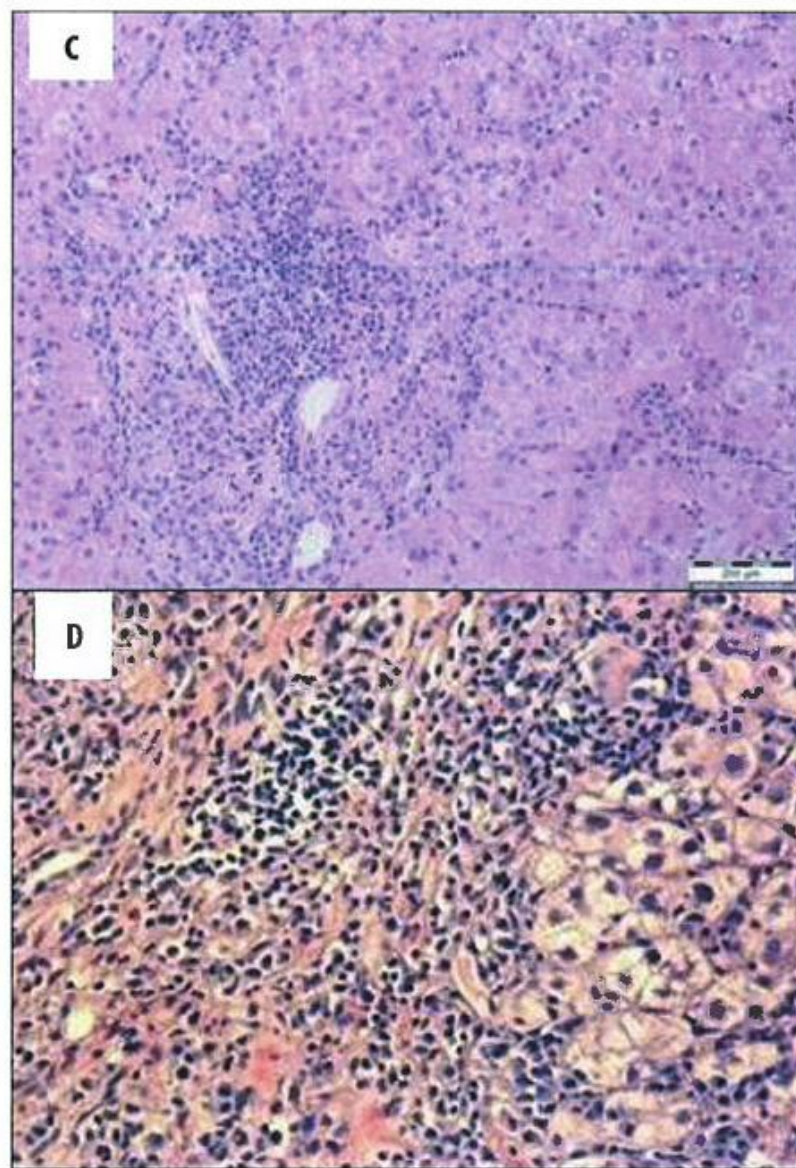
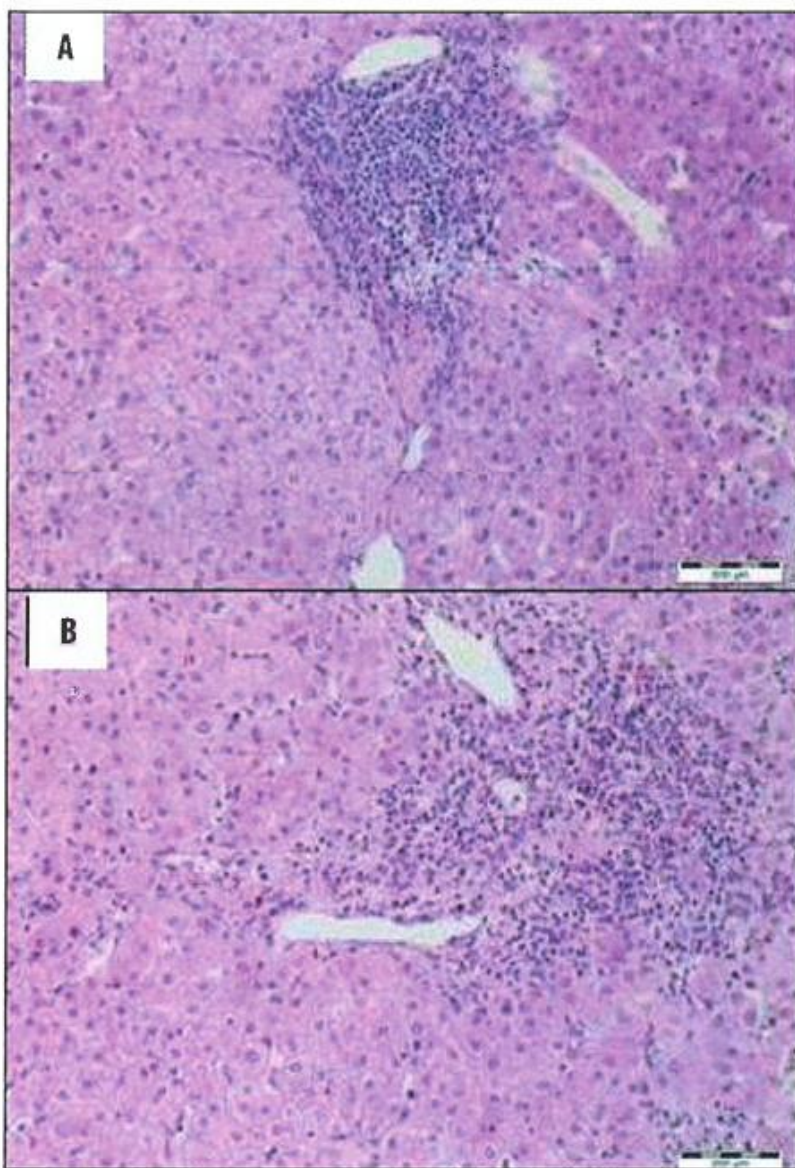


Badania <u>obrazowe</u> oceniające miąższ wątroby	USG Tomografia komputerowa Rezonans magnetyczny Biopsja wątroby Elastografia
Badania <u>obrazowe</u> czynności miąższu wątroby	Scyntygrafia
Badania laboratoryjne czynności wątroby	Aminotransferaza alannowa (ALAT (GPT)) Aminotransferaza asparaginianowa (AspAT, GOT) Gammaglutamylotranspeptydaza (GGTP) Bilirubina Białko całkowite Albuminy Czas protrombinowy (INR)

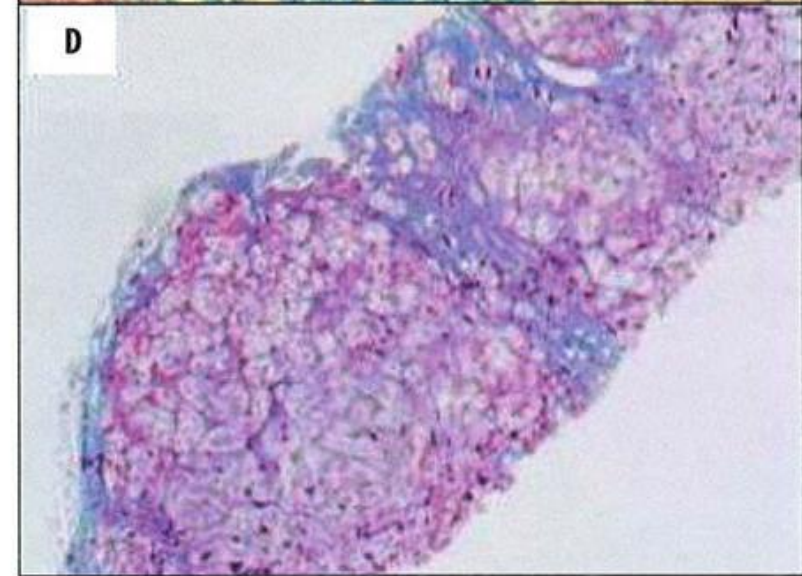
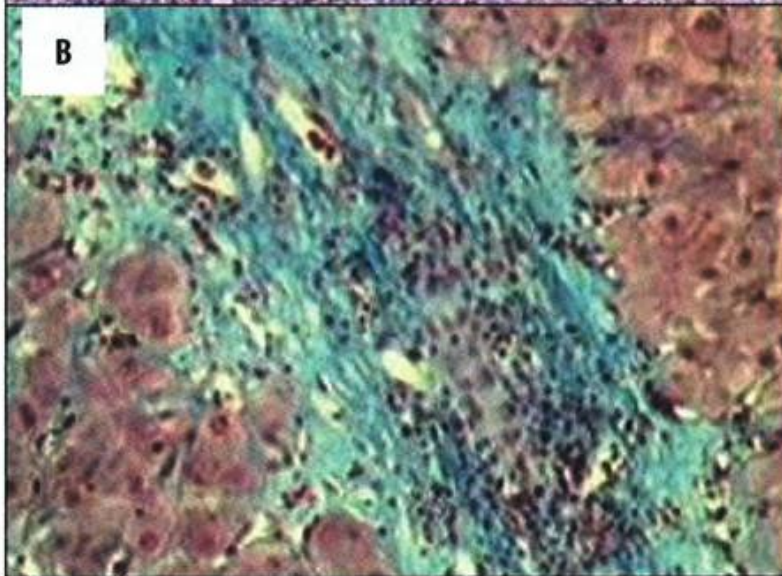
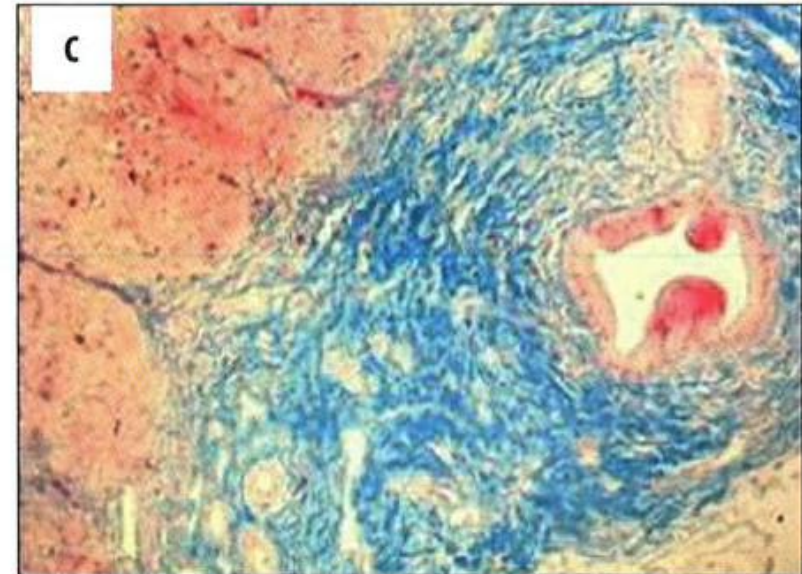
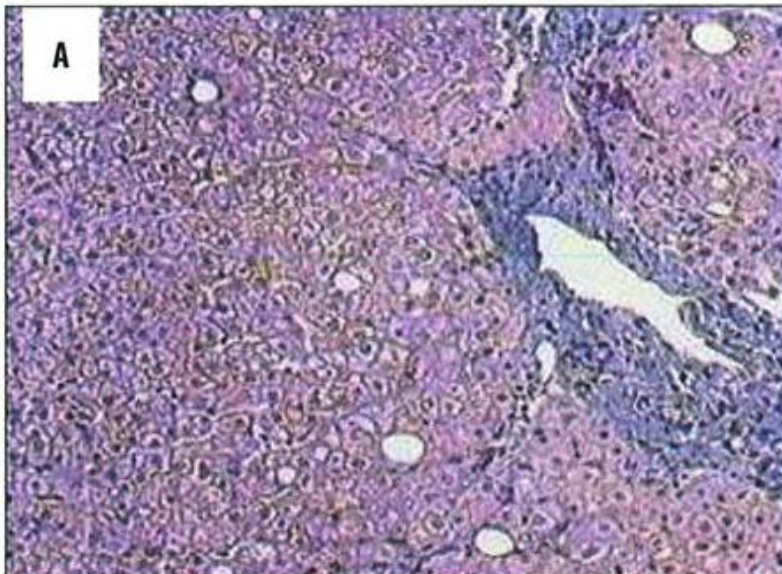
Choroby wątroby

Choroby mięszu	Zapalenia wątroby Marskość wątroby nowotwory
Choroby dróg żółciowych	Kamica żółciowa PSC Nowotwory



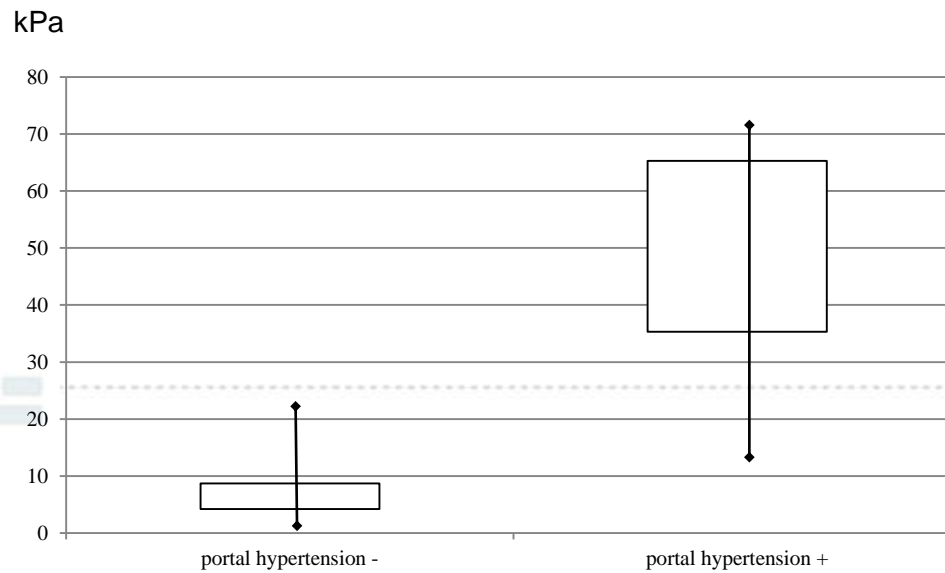


Rycina 5. Aktywność zapalna (grading) oceniona w skali Battsa i Ludwiga: (A) grading = 1, (B) grading = 2, (C) grading = 3, (D) grading = 4.



Rycina 6. Zaawansowanie zmian włóknistych (staging) oceniona w skali Batts'a i Ludwiga: **(A)** staging = 1, **(B)** staging = 2, **(C)** staging = 3, **(D)** staging = 4

Elastografia u pacjentów z Autoimmunizacyjnym zapaleniem wątroby



Endoskopowa cholangiografia wsteczna





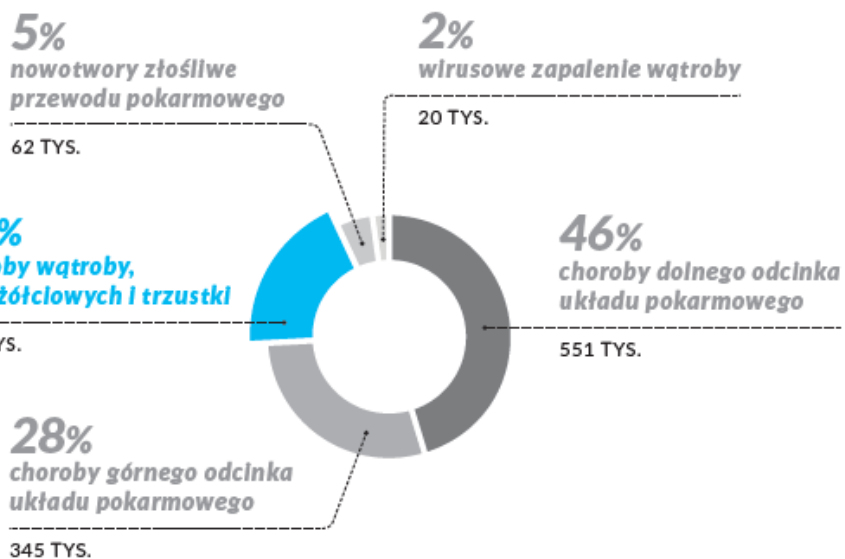
EFEKTYWNE DZIAŁANIE PRZEZ MAPOWANIE

Mapy potrzeb zdrowotnych: wnioski i rekomendacje

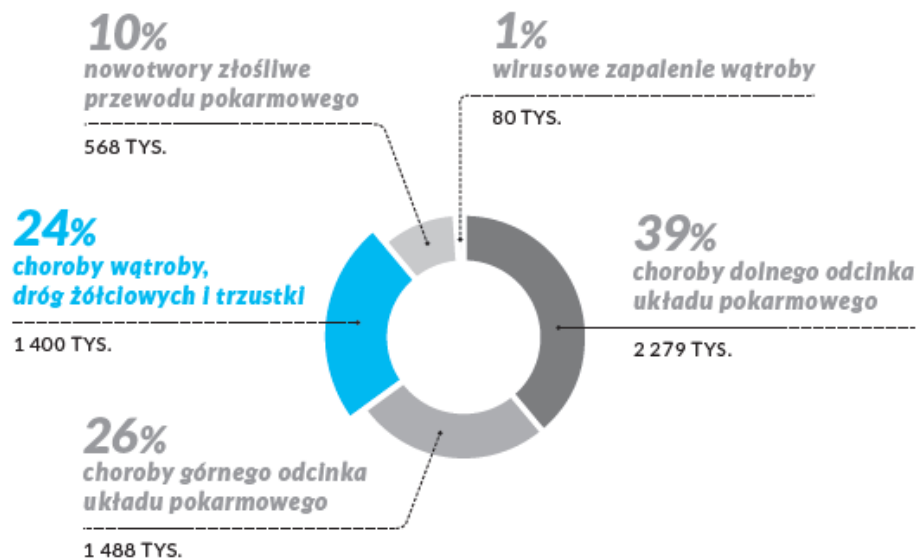


Choroby wątroby, dróg żółciowych i trzustki (z wyłączeniem nowotworów złośliwych i niezłośliwych)

LICZBA HOSPITALIZACJI



LICZBA OSOBODNI





EFEKTYWNE DZIAŁANIE PRZEZ MAPOWANIE

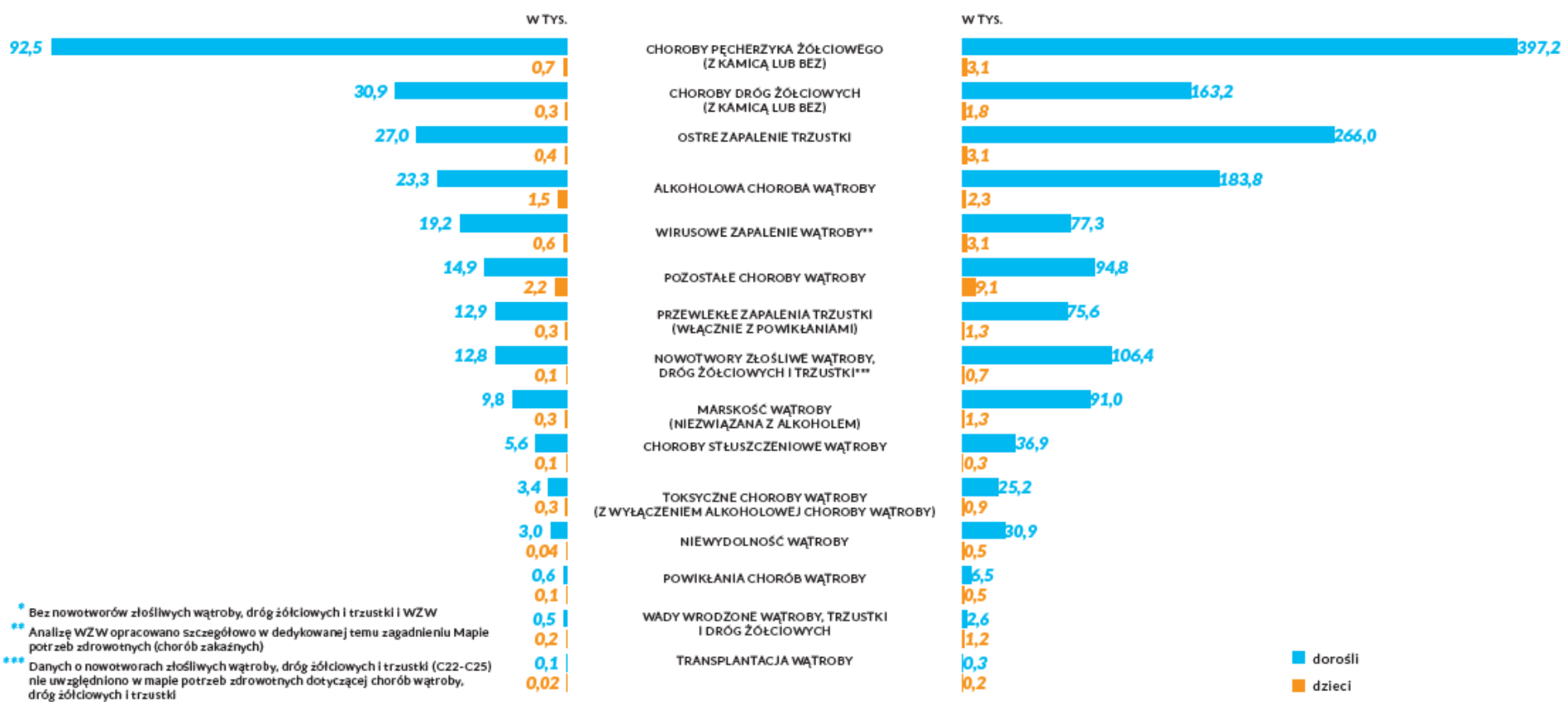
Mapy potrzeb zdrowotnych: wnioski i rekomendacje

Choroby wątroby, dróg żółciowych i trzustki (z wyłączeniem nowotworów złośliwych i niezłośliwych)



231 tys.*
HOSPITALIZACJI

1 400 tys.*
OSOBODNI



* Bez nowotworów złośliwych wątroby, dróg żółciowych i trzustki i WZW
 ** Analizę WZW opracowano szczegółowo w dedykowanej temu zagadnieniu Mapie potrzeb zdrowotnych (chorób zakaźnych)
 *** Danych o nowotworach złośliwych wątroby, dróg żółciowych i trzustki (C22-C25) nie uwzględniono w mapie potrzeb zdrowotnych dotyczącej chorób wątroby, dróg żółciowych i trzustki

 dorośli
 dzieci

Objawy choroby wątroby

- **Wiele chorób wątroby przebiega przez lata bez żadnych objawów klinicznych bądź też prezentuje się wyłącznie poprzez nieprawidłowe badania laboratoryjne**
- **Żółtaczka = zażółcenie skóry**
- **Wodobrzusze lub obrzęki**
- **Zaburzenia krzepnięcia krwi i krwawienia**
- **Zmiany naczyniowe na skórze**
- **Żylaki przełyku**
- **Zmiana wielkości i twardości wątroby**
- **Powiększenie śledziony**
- **Zaburzenia ze strony ośrodkowego układu nerwowego od zaburzeń zachowania do śpiączki włącznie**
- **Bóle brzucha**



Przykładowe badania kliniczne w chorobach wątroby

1. Szczepionki przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B
2. Leczenie przewlekłych wirusowych zapaleń wątroby typu B
3. Leczenie przewlekłych wirusowych zapaleń wątroby typu C
4. Leczenie autoimmunologicznych zapaleń wątroby
5. Leczenie chorób dróg żółciowych (PSC/PBC)
6. Leczenie stłuszczenia wątroby
7. Leczenie nadciśnienia wrotnego
8. Przeszczepienia wątroby



Czego unikają sponsorzy badań w badaniach klinicznych nie dotyczących chorób wątroby:

Pacjentów z nieprawidłową czynnością wątroby definiowaną jako aktywność ALAT N razy powyżej normy	Podwyższenia aktywności ALAT świadczy o zwiększonym rozpadzie komórek wątrobowych
Pacjentów nadużywających alkohol	Alkohol jest silną substancją hepatotoksyczną i jego nadużywanie zagraża włóknieniem i marskością wątroby
Pacjentów z zakażeniem wirusami HBV lub HCV	Wirusy powodują stan zapalny, zwiększony rozpad hepatocytów i włóknienie wątroby

PRZEWLEKŁE ZAPALENIE WĄTROBY (PZW) TO TRWAJĄCY PONAD 6 MIESIĘCY ZESPÓŁ OBJAWÓW:

• klinicznych



Brak typowych objawów !!!!

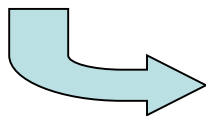
- żółtaczka,
- bóle brzucha
- hepato/hepatosplenomegalia
- pajęczki skórne

• laboratoryjnych



- ALAT- norma lub ↑↑
- Bilirubina - norma lub ↑
- Czas protrombinowy -norma lub ↑
- Białko całkowite- ↓norma lub ↑
- γ-globuliny -norma lub ↑↑↑

• patomorfologicznych



- Aktywność zmian zapalnych -
grading
- Zaawansowanie zmian włóknistych -
staging

Wirusowe zapalenia wątroby

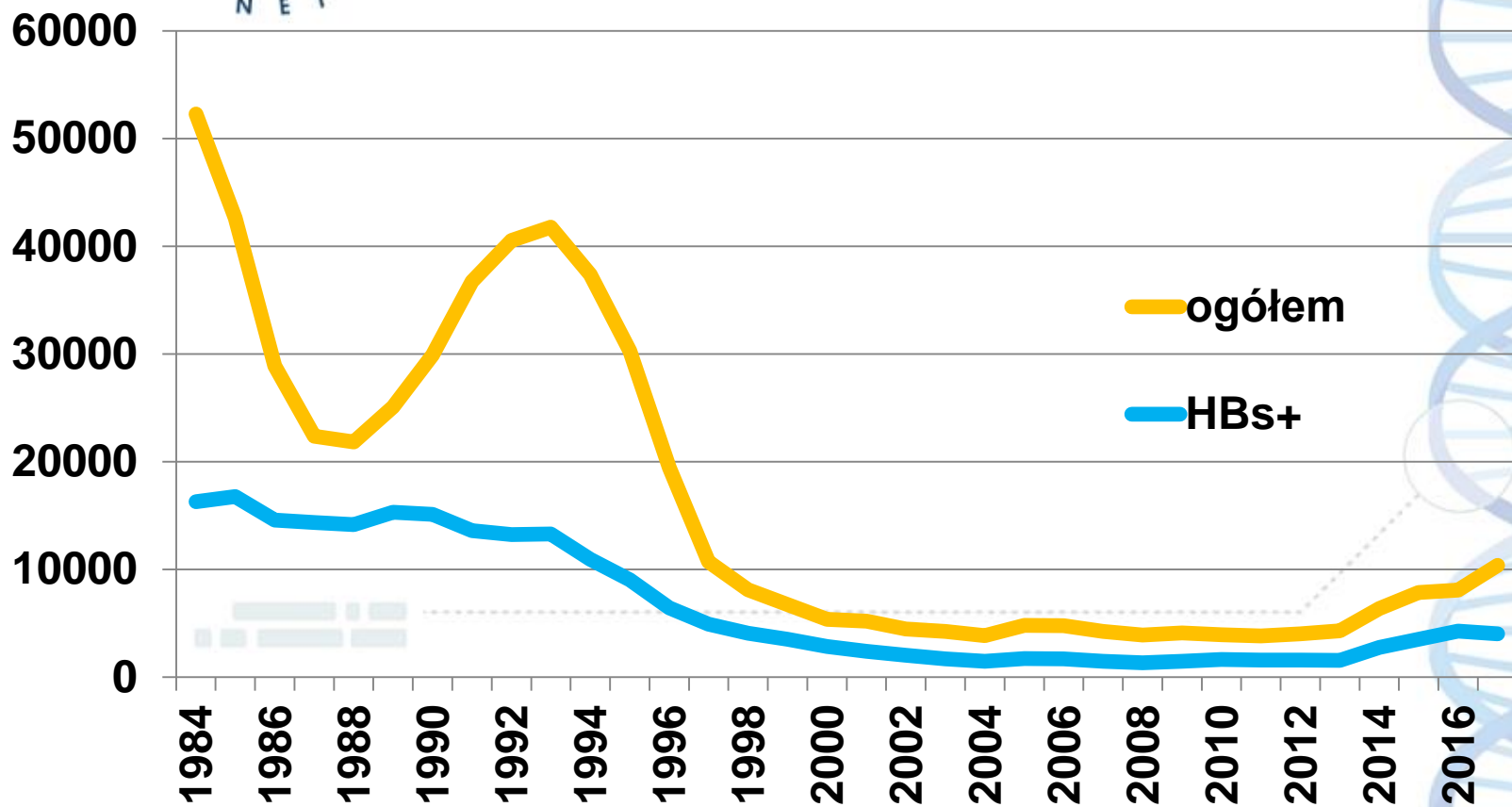
<p>Typu A</p>	<p>Przenoszony drogą pokarmową Wywoływał epidemie zachorowań bardzo dużo przypadków w krótkim czasie, nie ma formy przewlekłej Dostępne są szczepionki</p>
<p>Typ B</p>	<p>Przenoszony drogą krwi. Zakażenie ma formę ostrą i przewlekłą, może prowadzić do marskości wątroby O zakażeniu wirusem B świadczy obecność antygenu HBs lub HBV-DNA w surowicy krwi. Dostępne są szczepionki</p>
<p>Typ C</p>	<p>Przenoszony drogą krwi. Zakażenie ma głównie formę przewlekłą, może prowadzić do marskości wątroby O zakażeniu wirusem C świadczy obecność przeciwciał antiHCV lub HcV-RNA w surowicy krwi.</p>

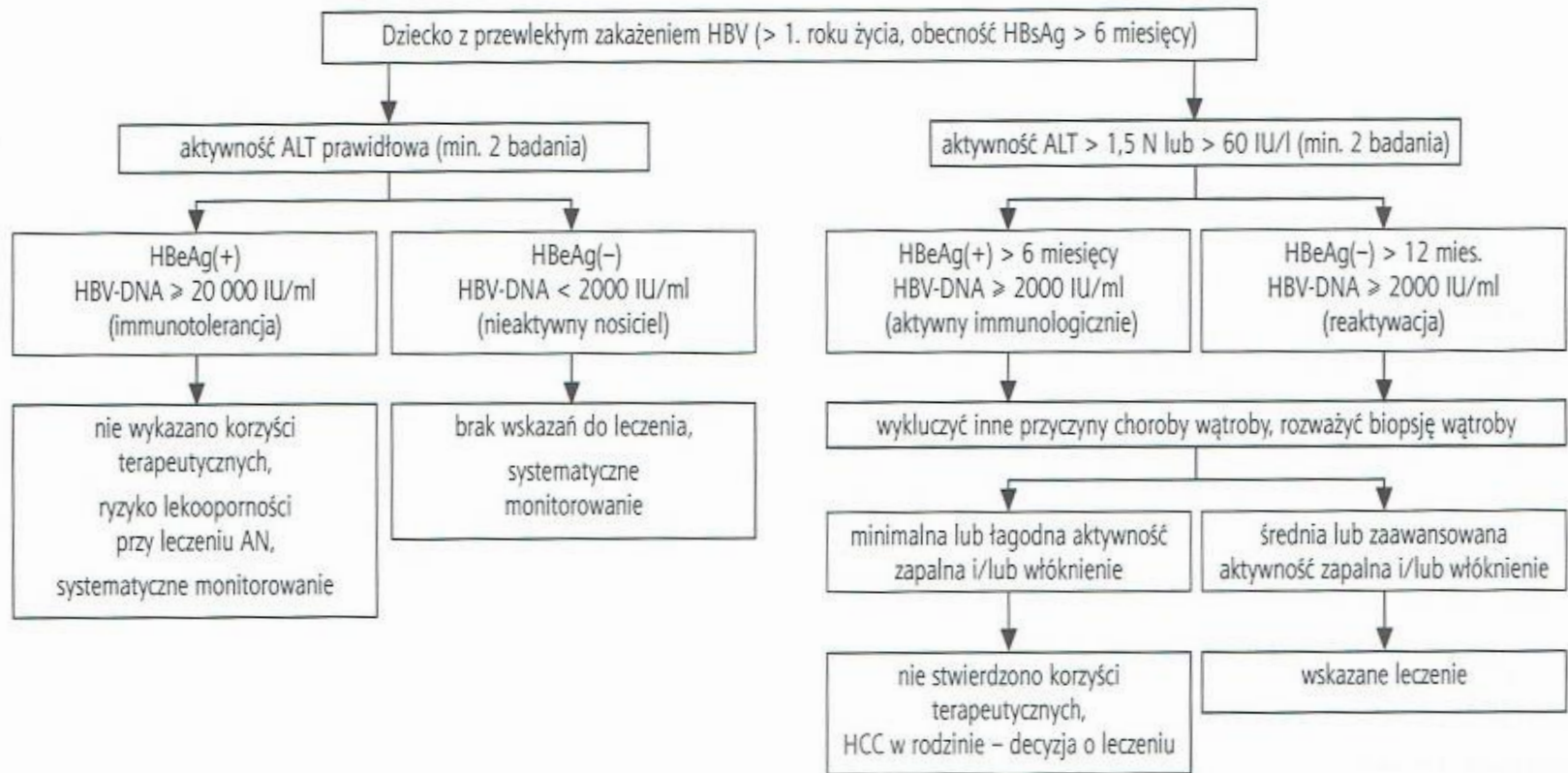
Badania wirusologiczne – serologia HBV

HBsAg	-	-	-	+	+
HBeAg	-	-	-	+	-
Anty-HBs	-	+	+/-	-	-
Anty-HBe	-	-	+/-	-	+
Anty-HBc	-	-	+	+	+
	Brak kontaktu z HBV	Stan po szczepieniu	Stan po przechorowaniu	„Aktywne” zakażenie HBV	„Nieaktywne” zakażenie HB

Badanie potwierdzające – HBV-DNA

Liczba nowych przypadków wirusowego zapalenia wątroby ogółem i HBs+ w Polsce w latach 1984 – 2017 wg rejestrów PZH





RYCINA 1. Algorytm dotyczący postępowania z dzieckiem poniżej 14. roku życia zakażonym HBV [51]



Leki zarejestrowane w EU do leczenia zakażenia HBV		
Interferony		Naturalne $\alpha 2a$, $\alpha 2b$ Pegylowany $\alpha 2a$
Analogi	Nukleozydowe	Lamiwudina (LAM) Telbiwudyna (LdT) Entekawir (ETV)
	Nukleotydydowe	Adefowir (ADV) Dizoproksyl tenofowiru (TDF) Alafenamid tenofowiru (TAF)

Nukleozyd – organiczny związek składający się z zasady azotowej połączonej z pentozą

Nukleotydyd – fosforan nukleozydu





Badania wirusologiczne – HCV

Badanie przesiewowe:

Badanie potwierdzające:

Genotypowanie

anty-HCV

HCV-RNA

Liczba nowych przypadków wirusowego zapalenia wątroby ogółem i HCV w Polsce w latach 1997 – 2017 wg rejestrów PZH

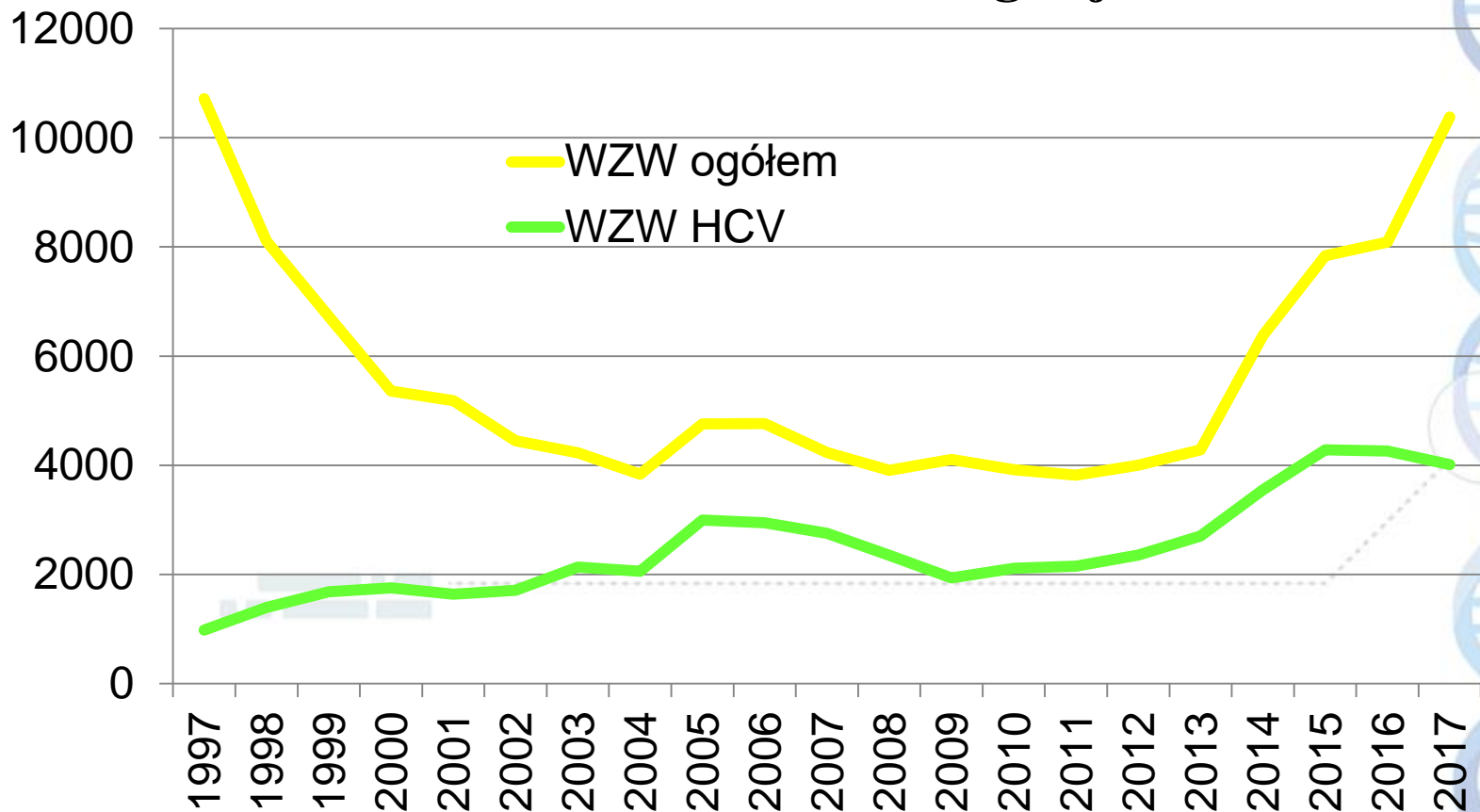




TABELA 1. Dawkowanie leków uwzględnionych w rekomendacjach (leki w grupach wymienione w kolejności alfabetycznej)

Grupy leków	Klasy	Leki	Dawka dobową
leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (<i>direct acting antivirals</i> – DAA)	inhibitory NS3 (proteazy)	glekaprewir (GLE) grazoprewir (GZR) parytaprewir (PTV) woksylaprewir (VOX)	300 mg/dobę w 1 dawce 100 mg/dobę w 1 dawce 150 mg/dobę w 1 dawce 100 mg/dobę w 1 dawce
	inhibitory NS5B (polimerazy)	dazabuwir (DSV) sofosbuwir (SOF)	500 mg/dobę w 2 dawkach 400 mg/dobę w 1 dawce
	inhibitory NS5A	daklataswir (DCV) elbaswir (EBR) ledipaswir (LDV) ombitaswir (OBV) pibrentaswir (PIB) welpataswir (VEL)	60 mg/dobę w 1 dawce 50 mg/dobę w 1 dawce 90 mg/dobę w 1 dawce 25 mg/dobę w 1 dawce 120 mg/dobę w 1 dawce 100 mg/dobę w 1 dawce
inne	rybawiryne	rybawiryne (RBV)	1000 mg przy masie ciała < 75 kg 1200 mg przy masie ciała > 75 kg



TABELA 3. Zalecane terapie pangentypowe i czas ich trwania

Terapia	GT1a	GT1b	GT2	GT3	GT4	GT5	GT6
GLE/PIB	8–12 tygodni	8–12 tygodni	8–12 tygodni	8–16 tygodni	8–12 tygodni	8–12 tygodni	8–12 tygodni
SOF/VEL/VOX	8–12 tygodni	8–12 tygodni	8–12 tygodni	8–12 tygodni	8–12 tygodni	8–12 tygodni	8–12 tygodni
SOF/VEL ± RBV	12–24 tygodni	12–24 tygodni	12–24 tygodni	12–24 tygodni	12–24 tygodni	12–24 tygodni	12–24 tygodni

„/” wskazuje na terapię złożoną z leków występujących jako jeden preparat łączony. „±” dołączenie RBV zależne od zaleceń.

TABELA 4. Zalecane terapie i czas ich trwania w zależności od genotypu wirusa

Terapia	GT1a	GT1b	GT3	GT4	GT5	GT6
OBV/PTV/r + DSV ± RBV	12–24 tygodni	8–12 tygodni				
OBV/PTV/r + RBV				12 tygodni		
SOF + DCV ± RBV			12–24 tygodni			
SOF/LDV ± RBV*	12–24 tygodni	8–24 tygodni		12–24 tygodni	12–24 tygodni	12–24 tygodni
GZR/EBR ± RBV	12–16 tygodni	12 tygodni		12–16 tygodni		

„+” wskazuje na terapię złożoną z leków występujących jako oddzielne preparaty, „/” wskazuje na terapię złożoną z leków występujących jako jeden preparat łączony, „±” dołączenie leku w zależności od zaleceń, „*” zalecane również u dzieci powyżej 12. roku życia.

Autoimmune hepatitis: A life-long disease

Weiler-Norman C: J.Hepatol 2013; 58: 5-7

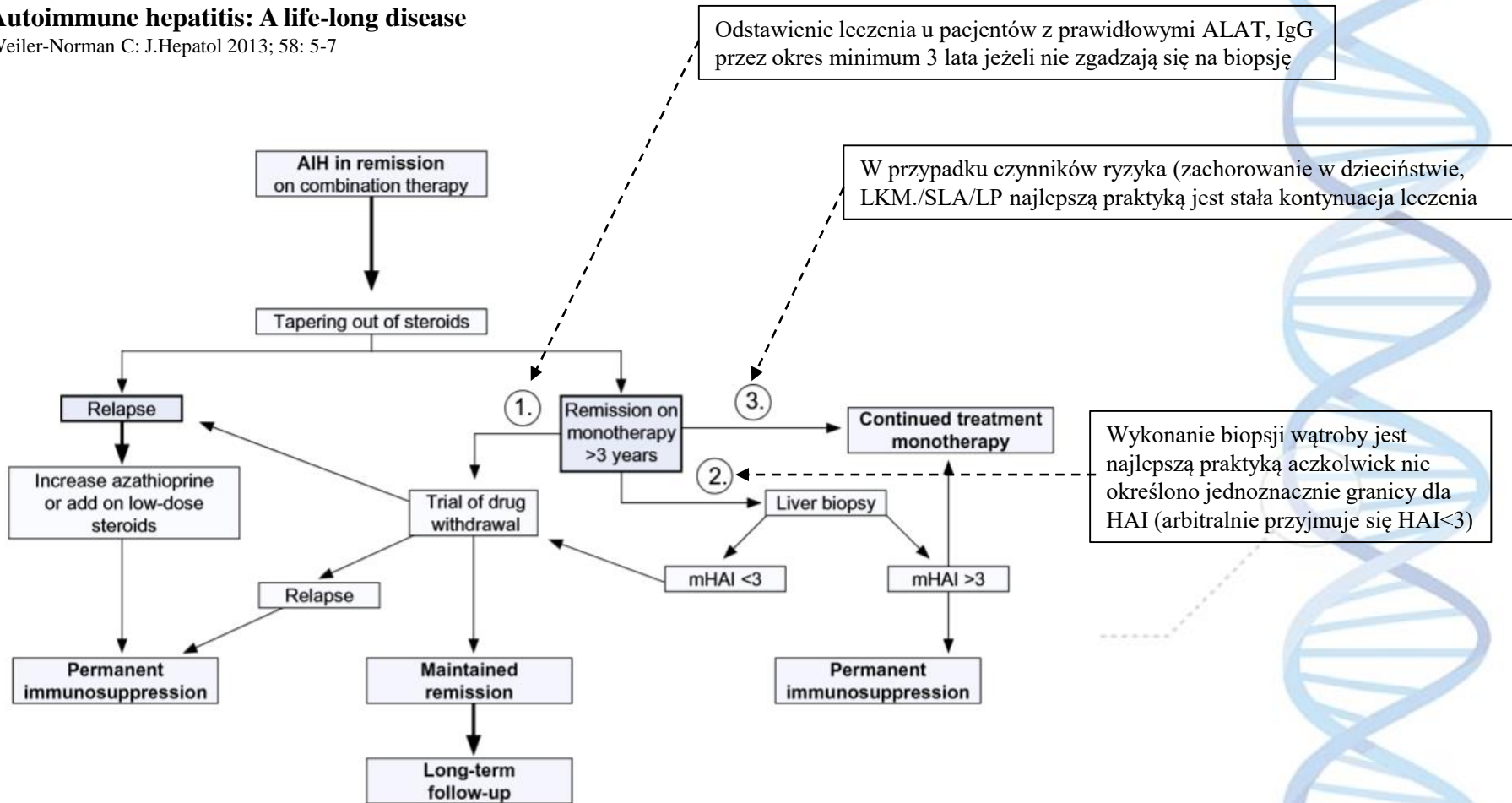




TABELA 3. Klasyfikacja BCLC oraz opcje postępowania terapeutycznego i rokowanie wg EASL-EORTC 2012 [9]

Stadium	PS	Guz	Funkcja wątroby	Postępowanie terapeutyczne	Przeżywalność
A1	0	pojedynczy < 5 cm	bez zaburzeń	chirurgiczne, RFA	5-letnie przeżycie 40-70%
A2	0	pojedynczy < 5 cm	bilirubina < 1,2 mg/dl	chirurgiczne, RFA, przeszczep	
A3	0	pojedynczy < 5 cm	bilirubina > 1,2 mg/dl	przeszczep, RFA	
A4	0	3 ogniska < 3 cm każdy		przeszczep, TACE	
B	0	wielogniskowy	Childa-Pugha A-B	TACE	11-45 miesięcy
C	1-2	przerzuty lub inwazja naczyń	Childa-Pugha A-B	sorafenib	5-11 miesięcy
D	3-4	liczne ogniska, przerzuty, inwazja naczyń	Childa-Pugha C	opieka paliatywna	< 3 miesięcy

PS (performance status) – stan sprawności chorego wg WHO (0 – sprawny, 5 – zgon), RFA (radiofrequency ablation) – termoablacja, TACE (transarterial chemoembolization) – chemoembolizacja.

RFA - RadioFrequency Ablation
TACE - TransArterial ChemoEmbolsation

