

# Marskość wątroby w praktyce farmaceuty

## Liver cirrhosis in pharmaceutical practice



**mgr farm. Beata Rychlewska-Kłaput**

specjalista farmacji szpitalnej

ORCID: 0009-0008-5877-1920

DOI: 10.57591/Lek.202507.05

E-ISSN 2353-8597; ISSN 1231-028X; nr art. Lek.202507.05 © P

### Abstract

Liver cirrhosis is the advanced stage of chronic liver disease characterized by extensive fibrosis and a progressive loss of liver function. The condition is typically divided into two phases: compensated cirrhosis, in which the liver can still maintain essential physiological functions, and decompensated cirrhosis, marked by the onset of symptoms related to liver failure, including severe portal hypertension and its complications. While there have been successes in treating viral hepatitis, the incidence of cirrhosis related to alcoholism and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is increasing. This shift in disease epidemiology, coupled with polypharmacy in cirrhosis patients, poses new and complex challenges for pharmacotherapy. In cases of cirrhosis, significant changes in drug pharmacokinetics occur, leading to a higher risk of drug – drug interactions and adverse effects. Therefore, individualized pharmacotherapy and close clinical monitoring are essential. Pharmacists play a vital role in this process, supporting the medical team by analyzing factors that affect drug pharmacokinetics, assessing the adverse effects and hepatotoxic potential of medications, and helping to minimize the risk of drug interactions.

**Keywords:** liver cirrhosis, liver failure, individualized treatment, hepatotoxicity, pharmacokinetics.

### Streszczenie

Marskość wątroby to zaawansowane stadium przewlekłej choroby wątroby, w którym dochodzi do rozległego włóknienia i postępującej utraty funkcji narządu. Wyróżnia się dwie fazy: skompensowaną, gdy wątroba wciąż radzi sobie z podstawowymi funkcjami, oraz zdekompensowaną – charakteryzującą się wystąpieniem objawów niewydolności, w tym groźnego nadciśnienia wrotnego i jego powikłań. Mimo sukcesów w leczeniu wirusowych zapaleń wątroby rośnie liczba przypadków marskości spowodowanych alkoholizmem oraz niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby (NAFLD). Ta zmieniająca się epidemiologia, w połączeniu z polifarmacją u pacjentów z marskością, rodzi nowe, złożone wyzwania w farmakoterapii. W marskości dochodzi do znaczących zmian w farmakokinetyce leków, co zwiększa ryzyko wystąpienia interakcji lekowych i działań niepożądanych. Stąd też indywidualizacja farmakoterapii i uważne monitorowanie stanu pacjenta są absolutnym priorytetem. Farmaceuta odgrywa tu kluczową rolę, wspierając zespół medyczny w analizie czynników zmieniających właściwości farmakokinetyczne leków, ocenie profilu ich działań niepożądanych oraz hepatotoksyczności, a także minimalizując ryzyko interakcji.

**Słowa kluczowe:** marskość wątroby, niewydolność wątroby, indywidualizacja leczenia, hepatotoksyczność, farmakokinetyka.

## Wprowadzenie

Marskość wątroby to zaawansowane stadium przewlekłej choroby wątroby, charakteryzujące się rozległym włóknieniem i przebudową jej struktury, co prowadzi do postępującej utraty funkcji narządu.

Marskość jest chorobą o wieloletnim przebiegu, w której wyróżnia się dwie fazy:

- **marskość skompensowana (wyrównana)** – wątroba, mimo uszkodzeń, wciąż jest w stanie wykonywać swoje podstawowe funkcje; pacjenci mogą nie odczuwać żadnych objawów lub są one bardzo niespecyficzne (np. zmęczenie);
- **marskość zdekompensowana (niewyrównana)** – pojawiają się objawy niewydolności

wątroby i jej powikłań, co świadczy o znacznym pogorszeniu funkcji narządu.

Jednym z kluczowych powikłań marskości jest nadciśnienie wrotne, wynikające ze zwiększonego oporu przepływu krwi przez uszkodzoną wątrobę. Skutkuje to szeregiem poważnych konsekwencji, takich jak: wodobrzusze (gromadzenie płynu w jamie brzusznej), żylaki przełyku (ryzyko groźnych krwotoków), encefalopatia wątrobowa (zaburzenia funkcji OUN) oraz zespół wątrobowo-nerkowy (niewydolność nerek) [1,2,3,4,5].

Najczęstszymi przyczynami marskości są:

- przewlekłe wirusowe zapalenia wątroby typu B i C,
- alkoholowa choroba wątroby,
- niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (ang. *Non-alcoholic Fatty Liver Disease*, NAFLD) [6], [7].

Mimo powszechnych szczepień przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B oraz znaczących postępów w leczeniu wirusa zapalenia wątroby typu C, które skutecznie ograniczają liczbę przypadków marskości wirusowej, niepokojącym faktem jest wzrost zachorowań na marskość z powodu alkoholizmu i NAFLD.

Alkohol wciąż stanowi jedną z głównych globalnych przyczyn marskości, a jego rola jest jeszcze bardziej dominująca w krajach o wysokich dochodach. Równocześnie częstość występowania NAFLD dramatycznie rośnie. Jest to ściśle związane ze starzeniem się społeczeństwa oraz narastającą epidemią otyłości i cukrzycy, co stawia nowe wyzwania przed systemami opieki zdrowotnej [6,8].

W marskości wątroby dochodzi do istotnych zmian farmakokinetyki wielu leków, a to bezpośrednio wpływa na ich długość i moc działania, a także ma związek z zaburzeniami na poziomie interakcji leków i ich metabolitów. Pacjenci z marskością często cierpią na wiele współistniejących schorzeń, co prowadzi do polipragmazji. To z kolei drastycznie zwiększa ryzyko niebezpiecznych interakcji lekowych oraz nasilenia działań niepo-

żądanych, które w uszkodzonej wątrobie mogą być znacznie poważniejsze [9,10].

W obliczu złożonego i dynamicznie zmieniającego się obrazu klinicznego marskości wątroby wiedza farmaceuty na temat farmakokinetyki leków, potencjalnych interakcji i działań niepożądanych jest kluczowa dla zapewnienia skuteczności i bezpieczeństwa leczenia w tej grupie chorych. Ponadto farmaceuta może identyfikować pacjentów z grup ryzyka, szczególnie tych z NAFLD, otyłością czy cukrzycą, co umożliwi wczesne interwencje i potencjalne zapobieganie progresji choroby.

## Marskość wątroby a farmakokinetyka leków

Wątroba jest ośrodkiem syntezy wielu związków, takich jak żółć, czynniki krzepnięcia, hormony, cholesterol, trójglicerydy, albumina czy glikogen. Równocześnie pełni istotne funkcje metaboliczne: rozkłada hormony (np. insulinę i estrogeny) oraz neutralizuje produkty przemiany materii i toksyny, w tym leki, co umożliwia ich usunięcie z organizmu. W przypadku marskości wątroby każdy etap drogi leku w organizmie może być zmieniony [1,3,5]. Czynniki ryzyka, które wpływają na wielkość zmian farmakokinetycznych omówiono poniżej.

## Zmiany w przepływie krwi w wątrobie i zespolecia wrotno-systemowe

W postępującym włóknieniu wątroby dochodzi do znacznego utrudnienia przepływu krwi przez ten narząd oraz powstawania przecieków wrotno-systemowych, które omijają wątrobę i bezpośrednio kierują krew z przewodu pokarmowego do krążenia ogólnego. W efekcie leki podane doustnie, które zazwyczaj ulegają intensywnemu metabolizmowi w wątrobie („efekt pierwszego przejścia”), mogą teraz w dużej mierze ominąć ten fizjologiczny proces. Znacznie większa dawka aktywnego leku trafia bezpośrednio do krążenia ogólnego, co może prowadzić do niebezpiecznie wysokich stężeń we krwi i zwiększonego ryzyka toksyczności.

## Zmiany aktywności metabolicznej cytochromu P450

Enzymy cytochromu P450 (CYP 450) odpowiadają za metabolizm niemal 80% wszystkich leków. Proces ten zazwyczaj przekształca cząsteczki leków w formy bardziej rozpuszczalne w wodzie, co ułatwia ich wydalanie przez nerki.

W marskości wątroby obserwuje się zmniejszoną aktywność enzymów CYP 450, szczególnie CYP 3A4 i CYP 1A2. Skutkuje to wolniejszą eliminacją leków metabolizowanych przez te enzymy, co prowadzi do ich zwiększonego stężenia we krwi i ryzyka toksyczności.

Niektóre leki są podawane w formie nieaktywnej (jako proleki) i dopiero po metabolicznym przekształceniu w wątrobie stają się aktywne terapeutycznie. W przypadku dysfunkcji wątroby aktywacja tych leków jest zmniejszona, co z kolei oznacza, że skuteczność terapii może być obniżona.

## Hipoalbuminemia

Pacjenci z marskością wątroby często doświadczają hipoalbuminemii, czyli obniżonego poziomu albuminy w osoczu. Stan ten jest konsekwencją zarówno upośledzonej syntezy tego białka przez chorą wątrobę, jak i jego rozcieńczenia wskutek zatrzymania płynów w organizmie. Gdy stężenie albuminy spada, leki, które normalnie silnie się z nią wiążą (tj. w ponad 90%), mają większą frakcję wolną (niezwiązaną) we krwi. Najczęściej jedynie wolna frakcja leku jest aktywna farmakologicznie – oddziałuje z receptorami, wywołuje efekt leczniczy i podlega eliminacji z organizmu. Wzrost stężenia tej aktywnej frakcji może prowadzić do nadmiernego nasilenia działania leku, a tym samym do wystąpienia niepożądanych efektów.

Co więcej, w marskości często występuje wysoki poziom bilirubiny. Bilirubina, jako związek, może konkurować z niektórymi lekami o miejsca wiązania na albuminie, wypierając je. To również prowadzi do wzrostu wolnej frakcji leku i potęgowania jego działania.

## Nadciśnienie wrotne

Nadmierny opór wewnątrzwątrobowy sprawia, że krew gromadzi się w żyłach wrotnej, prowadząc w niej do zwiększonego ciśnienia, czyli tzw. nadciśnienia wrotnego.

Nadciśnienie wrotne pośrednio wpływa na farmakokinetykę leków. Ponieważ prowadzi ono do rozwoju wodobrzusza, nagromadzony w jamie brzusznej płyn zmienia objętość dystrybucji niektórych leków, a towarzyszący mu obrzęk jelit dodatkowo upośledza wchłanianie leków podawanych doustnie.

Zmiany hemodynamiczne wywołane nadciśnieniem wrotnym mogą również zaburzać przepływ krwi przez nerki. To z kolei prowadzi do zmniejszonego klirensu nerkowego leków, czyli ich wolniejszego usuwania z organizmu przez nerki [2,3,10,11,12,13].

## Optimalizacja leczenia pacjenta z marskością wątroby

Podstawowym założeniem farmakoterapii u pacjentów z marskością wątroby jest minimalizacja liczby stosowanych leków i suplementów diety (najlepiej unikanie ich przyjmowania ze względu na często nie do końca poznany skład i brak badań, które są konieczne do rejestracji każdego produktu leczniczego) oraz optymalizacja dawkowania przy uwzględnieniu następujących czynników:

- wskazań do farmakoterapii oraz tego, czy leczenie ma być długoterminowe;
- stopnia zaawansowania choroby wątroby (określany na podstawie definicji klinicznej lub modelu prognostycznego, np. skal Child-Pugh lub MELD);
- właściwości farmakokinetycznych leku;
- profilu działań niepożądanych, a w przypadkach koniecznych – rozważenia bezpieczeństwa terapii alternatywnych;
- współistniejących schorzeń, np. niewydolności nerek;
- równocześnie przyjmowanych leków – ze względu na ryzyko interakcji [10,11,14].

## Ocena funkcji wątroby

Nie ma jednej, precyzyjnej metody oceny funkcji wątroby pacjenta. Stopień jej niewydolności szacuje się na podstawie wyników badań krwi (m.in. poziom enzymów wątrobowych i bilirubiny) oraz obecnych objawów klinicznych, a także badań obrazowych, co pozwala na rozróżnienie marskości wyrównanej i niewyrównanej. Sama interpretacja badań krwi w oderwaniu od całości obrazu klinicznego często bywa niejednoznaczna. Nieprawidłowe wyniki nie zawsze odzwierciedlają faktyczny stopień uszkodzenia wątroby, a prawidłowe parametry można zaobserwować nawet w jej zaawansowanej chorobie. Co więcej, niektóre zmiany w wynikach badań mogą być niezwiązane z chorobą wątroby lub mieć charakter przejściowy. Do oceny stopnia zaawansowania niewydolności wątroby i prognozowania rokowania najczęściej stosuje się model MELD i skalę Childa-Pugha.

Model MELD (ang. *Model for End-Stage Liver Disease*) to narzędzie służące do prognozowania 3-miesięcznej śmiertelności u pacjentów ze schyłkową chorobą wątroby. Jest on kluczowy w procesie kwalifikacji do przeszczepu wątroby i ustalania kolejności na listach oczekujących. Skala MELD opiera się na obiektywnych parametrach laboratoryjnych: bilirubinie, kreatyninie, INR, a nowsze wersje (MELD-Na) uwzględniają również poziom sodu.

Skala Child-Pugh została pierwotnie stworzona do oceny ryzyka śmiertelności u pacjentów z marskością wątroby, którzy mieli przejść poważne operacje jamy brzusznej. Choć ma swoje ograniczenia jako predyktor śmiertelności, dobrze koreluje z funkcjonalną wydolnością wątroby w zakresie metabolizmu leków i przepływu krwi przez wątrobę. Ocenia takie parametry jak bilirubina, albumina oraz objawy kliniczne: wodobrzusze i encefalopatię. Jest to najczęściej stosowana klasyfikacja w charakterystykach produktów leczniczych (ChPL) do oceny stopnia upośledzenia funkcji wątroby i formułowania zaleceń dawkowania.

Należy jednak pamiętać, że stopień zaawansowania marskości nie determinuje jednoznacznie

zakresu zmian farmakokinetycznych i farmakodynamicznych, które mogą wystąpić u danego pacjenta. Dobór leków i ustalenie ich dawkowania wymaga uwzględnienia wielu czynników, zarówno związanych z pacjentem (np. zwiększenie objętości płynów ustrojowych, zaburzenia elektrolitowe, hipoalbuminemia, choroby współistniejące, interakcje), jak i z samym lekiem (np. efekt pierwszego przejścia, stopień wiązania z białkami, profil działań niepożądanych) [15,16,17,18].

## Profil działań niepożądanych

Niektóre leki powodują działania niepożądane, które są szczególnie niebezpieczne w przebiegu marskości wątroby, ponieważ nasilają objawy choroby lub prowadzą do jej powikłań.

Szczegółnej ostrożności wymagają:

- leki powodujące sedację i zaparcia (np. opioidy) – mogą pogarszać lub wywoływać encefalopatię wątrobową;
- leki zwiększające ryzyko krwawienia (np. NLPZ, leki przeciwplatekcyjne i przeciwzakrzepowe) – potęgują istniejące w marskości zaburzenia krzepnięcia;
- leki działające drażniaco na błonę śluzową przewodu pokarmowego (NLPZ, bisfosfony) – zwiększają ryzyko krwawienia z żylaków przełyku;
- leki wpływające na poziom elektrolitów – mogą nasilić objawy wodobrzusza lub wywołać encefalopatię; w tym kontekście najlepiej unikać NLPZ (które hamują wydalanie sodu i wody) oraz zwracać uwagę na zawartość sodu w stosowanych preparatach;
- leki nefrotoksyczne – zwiększają ryzyko zespołu wątrobowo-nerkowego (NLPZ, aminoglikozydy).

Zawsze należy rozważyć potencjalne ryzyko i korzyści stosowanych leków, a także monitorować stan pacjenta. Kluczowa jest obserwacja chorego pod kątem oznak dekompensacji choroby oraz poinstruowanie pacjenta, aby zgłaszał wszelkie, nawet pozornie błahe skutki uboczne, jak np. brak apetytu, nudności czy wysypki.

## Hepatotoksyczność

Hepatotoksyczność polekowa (ang. *Drug-Induced Liver Injury*, DILI), czyli uszkodzenie wątroby wywołane lekami, tradycyjnie dzieli się na dwa główne typy: wewnątrzną i idiosynkratyczną.

- Hepatotoksyczność wewnątrzna jest przewidywalna, powtarzalna i zazwyczaj zależy od dawki leku. Objawy pojawiają się stosunkowo szybko, zwykle w ciągu kilku godzin do kilku dni od przyjęcia substancji. Klasycznym przykładem jest uszkodzenie wątroby po przedawkowaniu paracetamolu i/lub alkoholu.
- Hepatotoksyczność idiosynkratyczna, choć częstsza w praktyce klinicznej, jest trudniejsza do rozpoznania. Jest bowiem nieprzewidywalna i niezależna od dawki, a czas do pojawienia się objawów jest zmienny – od kilku dni do nawet kilku tygodni.

Jeśli to tylko możliwe, należy unikać leków o działaniu hepatotoksycznym u pacjentów z już

istniejącą chorobą wątroby. Mają oni zmniejszoną rezerwę funkcjonalną tego narządu, co oznacza, że mogą doświadczyć znacznie poważniejszych konsekwencji, jeśli dojdzie do polekowego uszkodzenia wątroby. Dodatkowo pojawienie się hepatotoksyczności przy już istniejącej chorobie wątroby znacząco komplikuje proces diagnostyczny, utrudniając określenie przyczyny pogorszenia stanu wątroby.

**LiverTox** to niezwykle cenne i bezpłatne narzędzie online służące do wyszukiwania informacji na temat polekowego uszkodzenia wątroby. Jest to obszerna baza danych, stworzona i regularnie aktualizowana przez National Institutes of Health (NIH) w Stanach Zjednoczonych. Stanowi niezastąpione wsparcie w codziennej praktyce klinicznej, umożliwiając szybkie i rzetelne sprawdzenie profilu hepatotoksyczności leków oraz wybranych preparatów ziołowych i suplementów diety [11,19,20,21,22].

**Tabela 1.** Przykłady preferowanych i niezalecanych leków u pacjentów z marskością wątroby

| Grupa leków                                  | Preferowane                                                       | Niezalecane                                                                                                  |
|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Leki hipotensyjne</b>                     | blokery kanałów wapniowych<br>spironolakton<br>furosemid          | inhibitory konwertazy angiotensyny*<br>sartany*                                                              |
| <b>Leki hipolipemizujące</b>                 | cholestyramina<br>simwastatyna*, prawastatyna*,<br>rosuwastatyna* | atorwastatyna                                                                                                |
| <b>Leki przeciwcukrzycowe</b>                | insulina<br>inhibitory SGLT-2 (flozyny)                           | metformina<br>pochodne sulfonilomocznika<br>pioglitazon                                                      |
| <b>Leki przeciwbólowe</b>                    | paracetamol w maksymalnej<br>dawce dobowej do 2 g**               | kodeina<br>tramadol<br>niesteroidowe leki przeciwzapalne<br>(NLPZ), zwłaszcza selektywne<br>inhibitory COX-2 |
| <b>Leki obniżające kwasowość<br/>żołądka</b> | esomeprazol                                                       | omeprazol<br>lansoprazol                                                                                     |

\* dopuszczalne tylko w wyrównanej marskości wątroby

\*\* szczególna ostrożność w chorobie alkoholowej

## Wybór terapii dla pacjentów z marskością w praktyce

Charakterystyki produktów leczniczych (ChPL) często nie zawierają jednoznacznych zaleceń dotyczących stosowania leków u pacjentów z marskością wątroby, a rekomendacje ekspertów w tym zakresie bywają rozbieżne. Z tego powodu decyzje terapeutyczne zawsze wymagają indywidualnego podejścia i uważnego monitorowania stanu pacjenta. Poniżej przedstawiono praktyczne podsumowanie zasad indywidualizacji farmakoterapii w tej grupie chorych.

### Sposoby optymalizacji farmakoterapii pacjentów z marskością wątroby

- Minimalizowanie liczby stosowanych leków do niezbędnego minimum, a także unikanie suplementów diety, zwłaszcza reklamowanych wyłącznie w sieci. Warto rozważyć terapie działające miejscowo lub opcje nefarmakologiczne, które mogą skutecznie zmniejszyć obciążenie wątroby metabolizmem leków.
- Stosowanie najmniejszych skutecznych dawek w najdłuższych możliwych odstępach.
- Sprawdzenie właściwości farmakokinetycznych leków i możliwości ich stosowania w niewydolności wątroby:
  - leki lipofilne – przy cholestazie (zastoju żółci) ich wchłanianie może być zmniejszone;
  - leki hydrofilne – u pacjentów z wodobrzuszem mogą nie osiągać terapeutycznych stężeń we krwi, co może wymagać zwiększenia dawki;
  - leki silnie wiążące się z białkami krwi – niskie poziomy albuminy zwiększają frakcję wolnego leku, co zwiększa ryzyko działań niepożądanych;
  - leki podlegające „efektowi pierwszego przejścia” – upośledzony metabolizm w wątrobie może prowadzić do zwiększonej biodostępności po podaniu doustnym;
  - leki eliminowane na drodze metabolizmu wątrobowego – mogą osiągać wyższe stężenia we krwi i kumulować się.

- Monitorowanie działań niepożądanych leków – należy znać ich naturę i obserwować ich występowanie. W razie potrzeby zaleca się również monitorowanie stężenia leku we krwi.
- Sprawdzenie potencjalnych interakcji w ramach przeglądu lekowego.
- Unikanie leków hepatotoksycznych – z uwagi na zmniejszoną rezerwę funkcjonalną wątroby leki o wysokim potencjale hepatotoksycznym narażają pacjenta na ryzyko poważnych powikłań. Należy także unikać leków, które mogą pogorszyć przebieg niewydolności wątroby. Przykłady preferowanych i niezalecanych leków u pacjentów z marskością wątroby przedstawiono w tab. 1 [10,14,22,23,24].

### Podsumowanie

Optymalne leczenie pacjentów z marskością wątroby wymaga współpracy interdyscyplinarnego zespołu medycznego. W tym kontekście specjalistyczna wiedza farmaceuty, obejmująca właściwości leków, ich metabolizm w uszkodzonej wątrobie, potencjalne interakcje i działania niepożądane, a także doradztwo w zakresie profilaktyki (dokonywanie okresowego przeglądu leków) są kluczowe dla zapewnienia bezpieczeństwa i skuteczności terapii, szczególnie w dobie zmieniającej się epidemiologii marskości wątroby.

Nadesłano: 14-07-2025

Adres do korespondencji: redakcja@lekwpolisce.pl

#### Piśmiennictwo:

1. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Definition & Facts for Cirrhosis. Dostęp: 7 czerwiec 2025. [Online]. Dostępne na: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/liver-disease/cirrhosis/definition-facts>.
2. Sharma B., John S. Hepatic Cirrhosis. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025. Dostęp: 7 czerwiec 2025. [Online]. Dostępne na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482419/>.
3. British Liver Trust. What is cirrhosis? British Liver Trust. Dostęp: 7 czerwiec 2025. [Online]. Dostępne na: <https://britishlivertrust.org.uk/information-and-support/liver-conditions/cirrhosis/>.
4. UpToDate. Cirrhosis in adults: Overview of complications, general management, and prognosis. Dostęp: 27 marzec 2025. [Online]. Dostępne na: <https://www.uptodate.com/contents/cirrhosis-in-adults-overview-of-complications-general-management-and-prognosis>.
5. UpToDate. Cirrhosis in adults: Etiologies, clinical manifestations, and diagnosis. Dostęp: 12 czerwiec 2025. [Online]. Dostępne na: <https://www.uptodate.com/contents/cirrhosis-in-adults-etiology-clinical-manifestations-and-diagnosis>.
6. Devabhavi H., Asrani S.K., Arab J.P. i in. Global burden of liver disease: 2023 update. J. Hepatol. 2023;79(2):516-537. doi: 10.1016/j.jhep.2023.03.017.
7. Flemming J.A., Djerboua M., Groome P.A. i in. NAFLD and Alcohol-Associated Liver Disease Will Be Responsible for Almost All New Diagnoses of Cirrhosis in Canada by 2040. Hepatol. Baltim. Md. 2021;74(6):3330-3344. doi: 10.1002/hep.32032.

8. Estes C. i in. 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(4):896-904. doi: 10.1016/j.jhep.2018.05.036.
9. Food and Drug Administration. FDA's Examples of Drugs that Interact with CYP Enzymes and Transporter Systems. FDA, cze. 2025, Dostęp: 7 czerwiec 2025. [Online]. Dostępne na: <https://www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/healthcare-professionals-fdas-examples-drugs-interact-cyp-enzymes-and-transporter-systems>.
10. UpToDate. Overview of medication adjustments for adult patients with cirrhosis. Dostęp: 27 marzec 2025. [Online]. Dostępne na: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-medication-adjustments-for-adult-patients-with-cirrhosis>.
11. Medicines Learning Portal [ [www.medicineslearningportal.org](http://www.medicineslearningportal.org) ]. Dostęp: 8 czerwiec 2025. [Online]. Dostępne na: <https://filestore.medicineslearningportal.org/docs/Liver%20PDF%20v4.pdf>.
12. Idasiak-Piechocka I. i in. Effect of hypoalbuminemia on drug pharmacokinetics. *Front. Pharmacol.* 2025; 16. doi: 10.3389/fphar.2025.1546465.
13. Zhao M. i in. Cytochrome P450 Enzymes and Drug Metabolism in Humans. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(23):12808. doi: 10.3390/ijms222312808.
14. Weersink R.A. i in. Evidence-Based Recommendations to Improve the Safe Use of Drugs in Patients with Liver Cirrhosis. *Drug Saf.* 2018;41(6):603-613. doi: 10.1007/s40264-017-0635-x.
15. UpToDate. Child-Pugh classification. Dostęp: 7 czerwiec 2025. [Online]. Dostępne na: <https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=GAST/78401>.
16. Child-Pugh Score for Cirrhosis Mortality. MDCalc. Dostęp: 7 czerwiec 2025. [Online]. Dostępne na: <https://www.mdcalc.com/calc/340/child-pugh-score-cirrhosis-mortality>.
17. MELD Na (UNOS/OPTN). MDCalc. Dostęp: 7 czerwiec 2025. [Online]. Dostępne na: <https://www.mdcalc.com/calc/78/meld-score-model-end-stage-liver-disease-12-older>.
18. Calculating and using the Child-Pugh score. SPS – Specialist Pharmacy Service. Dostęp: 7 czerwiec 2025. [Online]. Dostępne na: <https://www.sps.nhs.uk/articles/calculating-and-using-the-child-pugh-score/>.
19. Andrade R. J. i in. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J. Hepatol.* 2019;70(6):1222-1261. doi: 10.1016/j.jhep.2019.02.014.
20. National Institute of Health. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Bethesda (MD). National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2012. Dostęp: 7 czerwiec 2025. [Online]. Dostępne na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>.
21. UpToDate. Drug-induced liver injury. Dostęp: 12 czerwiec 2025. [Online]. Dostępne na: <https://www.uptodate.com/contents/drug-induced-liver-injury>.
22. Angeli P. i in. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J. Hepatol.* 2018;69(2):406-460. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.024.
23. Gratacós-Ginès J., Pose E. Review of the role of statins in cirrhosis and portal hypertension. *Clin. Liver Dis.* 2023;22(2):50-57. doi: 10.1097/CLD.000000000000015.
24. UpToDate. Adjusting pain medications in adult patients with cirrhosis. Dostęp: 12 czerwiec 2025. [Online]. Dostępne na: <https://www.uptodate.com/contents/adjusting-pain-medications-in-adult-patients-with-cirrhosis>.