

Michał Kazimierz Chojnicki¹, Maciej P. Bura², Anna Średniawa³, Anna Suska³,
Mikołaj Bartoszkiewicz⁴, Wojciech Leppert^{5,6}

¹Katedra Biologii i Ochrony Środowiska, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Polska

²Oddział Chorób Zakaźnych, Hepatologii i Nabytych Niedoborów Odporności w Poznaniu, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Polska

³Wydział Lekarski, Jagielloński Uniwersytet Medyczny, Kraków, Polska

⁴Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Poznań, Polska

⁵Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Poznań, Polska

⁶Zakład Badań nad Jakością Życia, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk, Polska

Opieka paliatywna nad chorym ze zdekompensowaną marskością wątroby Palliative care of patient with decompensated liver cirrhosis

Streszczenie

W artykule przedstawiono przypadek chorego z rakiem wątrobowokomórkowym, u którego doszło do dekompensacji marskości wątroby. Opisano skuteczne postępowanie leczenia bólu oraz kontroli objawów dekompensacji marskości wątroby. Z uwagi na niewydolność wątroby opieka nad chorymi na nowotwory wymaga większego nadzoru nad leczeniem objawowym i niejednokrotnie powoduje konieczność rezygnacji ze stosowania niektórych leków. Jeszcze więcej uwagi zaleca się podczas terapii o charakterze paliatywnym chorych ze zdekompensowaną marskością wątroby. Schematy leczenia dekompensacji marskości wątroby obejmują wiele leków, które nie są stosowane w codziennej praktyce klinicznej w medycynie paliatywnej. Zastosowanie ich u opisanego chorego zapewniło zdecydowaną poprawę skuteczności terapii objawów takich jak świąd, encefalopatia wątrobowa czy narastające wodobrzusze. Jednocześnie wystąpiły istotne przeciwwskazania do zastosowania leków, których użycie byłoby możliwe u chorych bez marskości wątroby.

Palliat Med Pract 2018; 12, 1: 59–63

Słowa kluczowe: marskość wątroby, rak wątrobowokomórkowy, świąd skóry, opieka paliatywna, opieka u schyłku życia

Abstract

In this article a case of a patient with decompensated liver cirrhosis in whom an effective pain management was introduced with a significant reduction of pruritus intensity was submitted. Because of the liver insufficiency the care for cancer patients require a more intense monitoring regarding symptomatic treatment and sometimes causes necessity of resignation from some drugs administration. Even more caution is required during palliative treatment of patients diagnosed with decompensated liver cirrhosis. Schemes of the treatment of decompensated liver cirrhosis comprise many drugs, which are not being used in everyday clinical practice in palliative medicine. The application of these drugs in a depicted patient provided a significant improvement in efficacy of symptom management. Concurrently significant contraindications appeared for the use of drugs, which could be used in patients without liver cirrhosis.

Palliat Med Pract 2018; 12, 1: 59–63

Key words: liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma, pruritus, paliative care, end-of-life-care

Adres do korespondencji: Michał Kazimierz Chojnicki
Katedra Biologii i Ochrony Środowiska, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Polska
e-mail: mchojnicky@gmail.com

Wstęp

W ostatnich latach zwraca się uwagę na konieczność objęcia opieką paliatywną pacjentów ze schyłkową niewydolnością wątroby (*end-stage liver disease*) [1–3]. Udowodnione zostały korzyści, jakie ta grupa otrzymuje po otoczeniu opieką przez zespoły hospicjum [3, 4]. Marskość wątroby równie często współwystępuje z chorobami onkologicznymi, wymuszając zarówno zmiany w stosowanych schematach terapeutycznych, jak również celowane leczenie objawowe. Niewydolność wątroby — towarzysząca dekompensacji marskości wątroby, definiowana jako upośledzenie funkcji wydzielniczej oraz zdolności metabolicznej wątroby — może pojawić się *de novo* u pacjentów objętych opieką paliatywną oraz być obecna już w czasie rozpoznania choroby nowotworowej. Marskość wątroby występuje także w przebiegu toksycznego uszkodzenia narządu — wówczas najczęstszym czynnikiem etiologicznym jest nadużywanie alkoholu lub przewlekłe stosowanie niektórych leków, na przykład metotreksatu, metyldopy czy amiodaronu. Marskość narządu występuje również w przebiegu chorób wirusowych i metabolicznych wątroby.

Rak wątrobowokomórkowy (HCC, *hepatocellular carcinoma*) jest jednym z najpoważniejszych powikłań marskości wątroby. Mimo że zdecydowanie częściej występuje w marskości o etiologii wirusowej, zapadalność na HCC znacząco rośnie również w innych przypadkach [5]. Pośrednio o częstości zaawansowanej niewydolności wątroby w Polsce informuje wartość współczynnika umieralności dla raka wątrobowokomórkowego, który w ostatnich latach wyniósł 16,7 przypadków na 100 tysięcy mieszkańców w ciągu roku [6]. Wydaje się więc, że chorzy z narastającą niewydolnością wątroby w przebiegu dekompensującej się marskości tego narządu stanowią istotny odsetek wśród pacjentów objętych opieką paliatywną.

Opis przypadku

Sześćdziesięcioletni mężczyzna został skierowany do hospicjum domowego przez lekarza rodzinnego z powodu nasilającego się bólu zlokalizowanego w prawym podżebrzu. Dwa tygodnie wcześniej pacjent był hospitalizowany w celu diagnostyki zażółcenia powłok, utraty masy ciała i narastającego spowolnienia psychoruchowego. W trakcie pobytu w szpitalu u chorego stwierdzono hipoalbuminemię (2,5 g/dl; norma 3,5–5 g/dl), małopłytkowość (PLT — 75 k/l), obniżony wskaźnik protrombinowy (INR — 2,5) oraz hiperbilirubinemię (bilirubina — 3,5 mg/dl; norma 0,3–1,2 mg/dl). W tomografii komputerowej stwierdzono guz wiel-

kości 6 cm w segmencie 7. wątroby (prawy płąt). Guz uwidoczniono w fazie tętnicznej, do wyflukiwania kontrastu dochodziło w fazie opóźnionej. Ponadto występowały: hipersplenizm (wymiar śledziony w osi długiej — 16 cm), poszerzona żyła wrotna z rozwiniętym krążeniem obocznym i ziarnista struktura wątroby. Z uwagi na stan ogólny pacjenta nie wykonano biopsji guza wątroby. Wysokie stężenie alfafetoproteiny (AFP > 10 000 IU/ml, norma laboratoryjna 0–4 IU/ml) oraz charakterystyczny dla HCC obraz guzów w tomografii komputerowej umożliwiły ustalenie rozpoznania.

Pacjent od 16 lat pozostawał pod opieką poradni hepatologicznej z powodu marskości wątroby. Prawdopodobnie doszło do niej pod wpływem narażenia na toksyny zawarte w opryskach roślin, przy których pacjent pracował. Według przedstawionej dokumentacji medycznej chorego badano ultrasonograficznie co 12 miesięcy (ostatnie USG wykonano 10 miesięcy przed rozpoznaniem guza) oraz okresowo oznaczano stężenie AFP. W trakcie dotychczasowej opieki nie wystąpił epizod dekompensacji marskości wątroby.

Podczas pierwszej wizyty lekarza hospicjum domowego odnotowano zażółcenie powłok ciała i twarówek, mierne wodobrzusze oraz nieznaczne obrzęki kończyn dolnych. Na skórze klatki piersiowej widoczne były liczne pajęczki naczyniowe. Chory prezentował grubofaliste drżenie dłoni, typowe dla encefalopatii wątrobowej. Lekarz hospicjum domowego określił stan ogólny chorego według skali aktywności Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) na 3 punkty, a według skali Karnofsky'ego — na 50 punktów. Pacjent zgłaszał ból zlokalizowany w prawym podżebrzu o silnym natężeniu (wg skali numerycznej [NRS, *Numeric Rating Scale*] = 7), nasilający się w czasie ruchu, oraz znaczne osłabienie, uniemożliwiające samodzielne poruszanie się po mieszkaniu. Lekarz badający pacjenta nie stwierdził powiększonej wątroby ani nie opisał bólu w trakcie badania przedmiotowego. Opiekunowie zwrócili uwagę na narastającą senność, okresowe splątanie oraz spowolnienie psychoruchowe. Dodatkowo odnotowano zaburzenia rytmu dnia i nocy oraz zaparcia (ostatnie wypróżnienie przed 5 dniami). Przed wizytą chory pobierał następujące leki: Hepatil 3 × 1 tabletki, paracetamol 3 × 500 mg, tramadol + paracetamol do 3 × 1 tabletki, estazolam 2 mg na noc, doraźnie ibuprofen 400 mg do dawki dobowej 1200 mg. Jednocześnie chory zgłaszał największą ulgę w bólu po zażyciu ibuprofenu.

Podczas pierwszej wizyty lekarz hospicjum domowego rozpoznał zdekompensowaną marskość wątroby z nakładającym się bólem spowodowanym przez ucisk guzów wątroby na ścianę klatki piersiowej.

Interwencja terapeutyczna

Zlecone zostały następujące leki:

Ryfaximina 400 mg	3 × dziennie
Lactuloza 30 ml	3 × dziennie
L-ornityna 3 g	3 × dziennie
Spironolakton 100 mg	1 × dziennie popołudniu
Furosemid 40 mg	1 × dziennie
Fentanyl 12 µg/godz.	Zmiana plastra co 72 godziny
Metoclopramid 10 mg	3 × dziennie
Pantoprazol 40 mg	1 × rano
Paracetamol 1 g	3 × dziennie
Sertralina 50 mg	1 × rano.

Zalecono codzienne pomiary ciśnienia tętniczego z intencją ewentualnego zmniejszenia dawek diuretyków w przypadku hipotonii i pomiary masy ciała w celu sprawdzenia skuteczności redukcji wodobrzusza. W ciągu 24 godzin od wdrożenia suplementacji ornityną senność w znacznym stopniu ustąpiła. Uzyskano regularne wypróżnienia. Pacjent zwiększył aktywność fizyczną, czemu towarzyszyło zwiększenie natężenia bólu. Zdecydowano o zwiększeniu dawki fentanylu do 25 µg/godz., jednocześnie wprowadzając krótko działający fentanyl drogą donosową w dawce 50 µg/godz. w razie występowania bólów przebijających. Ponadto chory zgłosił ustąpienie świądu skóry. Pomimo braku pomiarów masy ciała lekarz w trakcie kolejnej wizyty określił napięcie powłok brzusznych jako mniejsze.

Pacjent zmarł po 12 tygodniach od objęcia opieką zespołu hospicjum domowego, podczas których dobrze kontrolowano objawy. W 2 ostatnich tygodniach nastąpiło stopniowe narastanie osłabienia połączone z wzmożoną sennością. Pacjent sporadycznie stosował fentanyl w aerozolu wodnym podawany drogą donosową.

Omówienie

Autorzy opisują skuteczne wdrożenie leczenia dekompensacji marskości wątroby z jednoczesną zmianą leczenia przeciwbólowego u chorego z rozpoznaniem pierwotnego nowotworu wątroby. Dekompensacja marskości wątroby wiąże się z upośledzeniem funkcji wydzielniczej i metabolicznej narządu oraz ograniczeniem w zakresie zdolności do produkcji między innymi białek czynników krzepnięcia, transportowych i bioregulatorowych [1]. Funkcje metaboliczne wątroby — to jest oksydacja/redukcja lub hydroliza z wykorzystaniem enzymów cytochromu P-450, jak i również sprzęganie z kwasem glukuronowym, octowym, siarkowym,

glutaminowym, glicyną lub glutationem — ulegają znacznemu upośledzeniu, co wiąże się z nagromadzeniem w organizmie leków lub ich metabolitów [1].

Marskość wątroby stanowi konsekwencję rozwoju przewlekłego zapalenia tego narządu, którego przyczyną może być przewlekłe wirusowe zapalenie, wieloletnia ekspozycja na związki toksyczne lub choroby autoimmunologiczne [7].

U opisywanego pacjenta do marskości wątroby doszło po zawodowej ekspozycji na środki ochrony roślin, które chory rozpyłał bez odpowiedniego zabezpieczenia. Stan ten jest końcowym etapem przebudowy wątroby. Wcześniej jej fazami zmian są kolejne stopnie zwłóknienia, które można ocenić za pomocą biopsji wątroby lub metodami elastograficznymi. Należy podkreślić, że upośledzenie metabolizowania leków przeciwbólowych przebiega równoległe z niewydolnością wydzielniczą wątroby. U pacjentów z różnym stopniem zwłóknienia wątroby, a nawet z marskością wątroby z zachowanymi prawidłowymi wskaźnikami krzepliwości i stężeniem albumin nie ma konieczności specjalnego doboru leków. W przypadku opisywanego pacjenta o znacznej niewydolności metabolicznej wątroby świadczy zarówno obniżony wskaźnik protrombinowy, jak i istotne obniżenie stężenia albumin.

Leczenie dekompensacji marskości wątroby

O dekompensacji marskości wątroby u opisywanego chorego świadczy obecność encefalopatii wątrobowej i wodobrzusza. Jako jedną z przyczyn encefalopatii wątrobowej podaje się upośledzenie wiązania amoniaku, który stanowi metabolit rozkładu białek i powstaje jako produkt endogeny lub jest wytwarzany przez florę bakteryjną jelit. W opisywanej sytuacji, poza zastosowaniem suplementacji asparagianem ornityny w dawce 3 × dziennie 3 g, zdecydowano o redukcji flory bakteryjnej jelit z wykorzystaniem niewchłaniającego się z przewodu pokarmowego antybiotyku — ryfaksyminy. Istnieją dowody, że zastosowanie leków osmotycznych w leczeniu zaparc znacznie zmniejsza wchłanianie amoniaku z przewodu pokarmowego. Poza laktulozą takie zastosowanie znajdują również makrogole. Rekomendacje europejskie i amerykańskie wskazują, że wykorzystanie leków osmotycznie czynnych oraz ryfaksyminy powinno być pierwszą interwencją w leczeniu encefalopatii wątrobowej. Dane dotyczące aspartanu ornityny nie są jednoznaczne. Pomimo udowodnionej roli doustnych preparatów w redukcji stężenia amoniaku zalecane jest podawanie dożylnie, które w warunkach domowych jest niemożliwe [8, 9].

Jako leczenie diuretyczne zalecono spironolakton 100 mg i furosemid 40 mg, podawane 1 × na dobę. Jednocześnie zwrócono uwagę na możliwość wystąpienia powikłania pod postacią hipotensji. Leczenie wodobrzusza w przebiegu marskości wątroby powinno być oparte na spironolaktonie. Efekt terapeutyczny pojawia się jednak dopiero po kilku tygodniach stosowania leku, co — szczególnie u pacjentów w opiece paliatywnej — może nie być satysfakcjonujące. Wdrażając leczenie diuretykami pętlowymi, trzeba zwrócić szczególną uwagę na czynność nerek, która może ulec pogorszeniu. Również hipoalbuminemia jest czynnikiem ograniczającym skuteczność leczenia furosemidem.

Częstym objawem u pacjentów z żółtaczką cholestatyczną jest świąd skóry. Objaw ten występuje zwłaszcza u osób z pierwotną chorobą dróg żółciowych, jednak bywa obecny również w przypadku żółtaczki mechanicznej. Opiswany jest także jako jeden z możliwych objawów u pacjentów ze zwłóknieniem wątroby na tle przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby B i C. Etologia świądu jest złożona. Poza świądotwórczym działaniem złogów kwasów żółciowych, prowadzących do degranulacji mastocytów i uwalniania histaminy, zwraca się uwagę na rolę endogennych opioidów [10]. Europejskie wytyczne dotyczące leczenia świądu w pierwotnych chorobach dróg żółciowych w pierwszym rzucie leczenia zalecają stosowanie kwasu ursodeoksycholowego oraz cholesteraminy [11]. W przypadku cholesteraminy zwraca się uwagę na zaburzenia wchłaniania tłuszczu oraz rytmu defekacji, co może być problemem u wyniszczonych pacjentów opieki paliatywnej. Rola endogennych opioidów w występowaniu świądu jest potwierdzona skutecznością leków będących agonistami receptorów opioidowych. W dość licznych badaniach udokumentowano skuteczność doustnego naltrexonu, będącego agonistą receptora μ [12]. Potencjalne działanie hepatotoksyczne naltrexonu uniemożliwia jednak jego przewlekłe stosowanie. Stosowanie naltrexonu powinno być szczególnie ostrożne u pacjentów z ostrą niewydolnością wątroby. Taka rozważa jest również wskazana w stosowaniu skutecznego leku przeciwświądowego jakim jest ryfampicyna [13].

U opisywanego pacjenta z zadowalającym efektem zastosowano sertralinę 50 mg. Czas działania nie został dotąd opublikowany, jednak obserwacje własne autorów wskazują, że efekt terapeutyczny występuje zazwyczaj w ciągu kilkudziesięciu godzin, co umożliwia ewentualną zmianę leczenia. Mayo wykazała, że pełną skuteczność sertraliny osiągnięto przy większych dawkach (75–100 mg), jednak z powodu wątrobowego metabolizmu tego leku zaleca się rozpoczynanie od dawek mniejszych, nawet 25 mg, z obserwacją możliwych działań niepożądanych [14].

Postępowanie przeciwbólowe

U chorych z upośledzoną czynnością metaboliczną wątroby stosowanie analgetyków według drabiny analgetycznej WHO powinno zostać istotnie zmodyfikowane [15]. Z uwagi na możliwe upośledzenie czynności nerek bezwzględnie należy unikać stosowania niesterydowych leków przeciwzapalnych. Dodatkowym problemem farmakologicznym jest niedobór albumin, który ma wpływ na ilość dostępnego leku, co w przypadku stosowania tak wielu preparatów może mieć podstawowe znaczenie.

Środkiem pierwszego wyboru w leczeniu bólu o niewielkim nasileniu jest paracetamol [1]. Dzięki upośledzeniu enzymów cytochromu P-450 środek ten jest wiązany z kwasem glukuronowym oraz siarkowym, co prowadzi do wytworzenia nietoksycznych metabolitów wydalanych z moczem. Ze względu na mniejszą aktywność CYP2E1 szlak prowadzący przez utlenienie do hepato- i nefrotoksycznego NAPQI (N-acetylo-p-benzochinonimina) odgrywa mniejszą rolę w metabolizmie paracetamolu u chorych z marskością wątroby. W powszechnej świadomości pacjentów oraz personelu medycznego paracetamol jest słusznie kojarzony z działaniem hepatotoksycznym, co w sytuacji pacjentów z marskością wątroby może prowadzić do niesłusznego unikania tego leku i zwiększenia narażenia na ból. Dlatego należy wyjaśnić pacjentowi i opiekunom bezpieczne przewlekłe stosowanie leku w dawkach do 3 g na dobę [16].

Wątrobowy metabolizm opioidów opiera się zarówno na oksydacji przez enzymy cytochromu P-450, jak i wiązaniu z kwasem glukuronowym [1]. U chorych z zaburzeniami czynności wątroby ta ostatnia grupa opioidów (morfina i buprenorfina) wydaje się być preferowana w porównaniu do opioidów metabolizowanych głównie drogą enzymów cytochromu P-450 ze względu na większą ilość enzymów niezbędnych do właściwego przebiegu procesu glukuronidacji. Opioidy, których aktywność u chorych z marskością wątroby jest większa niż u osób zdrowych, to między innymi fentanyl, co wynika z upośledzenia metabolizmu, który prowadzi do kumulacji aktywnego związku macierzystego (metabolity fentanylu nie wykazują aktywności analgetycznej) [17]. Opioidy o niewielkim metabolizmie wątrobowym, na przykład metadon, u chorych z marskością wątroby są w mniejszym stopniu wydzielane z żółcią, co powoduje nagromadzenie aktywnego leku. Dodatkową trudność sprawiają efekty leków obserwowane u chorych z obniżonym stężeniem albumin, które stanowią nośnik między innymi fentanylu. Klirens leków może być również podwyższony w przypadku upośledzenia wydzielania z żółcią, przykładowo buprenorfina [18].

W opisywanym przypadku zastosowanie fentanylu przeskórno u pacjenta z zażółceniem powłok skór-

nych i świadem skóry wiązało się z ryzykiem mimowolnego zdarzenia plastra. Istnieją jednak doniesienia, że przeskórna postać buprenorfiny może zredukować świąd związany z cholestazą w przebiegu niektórych postaci marskości wątroby [19].

Innym rozwiązaniem może być zastosowanie krótko działającego tramadolu lub oksykodonu. Leczenie preparatami o zmodyfikowanym czasie uwalniania (retard) w przypadku morfiny oraz oksykodonu może wiązać się z kumulacją dawek i nie jest zalecane. Skuteczność przeskórnej postaci fentanylu u pacjentów ze zdekompensowaną marskością wątroby nie została opisana. Wątpliwości budzić może ciężka hipalbuminemia, mająca wpływ na dostępność leku. Dotychczasowe dane o bezpieczeństwie i skuteczności zebrane w trakcie zabiegów przeszczepu wątroby wskazują, że jest to jeden z możliwych leków u pacjentów z marskością wątroby [20].

Podsumowanie

W opisywanym przypadku lekarz hospicjum domowego stanął przed dwoma problemami klinicznymi: bólem o dużym nasileniu oraz narastającymi objawami dekompensacji marskości wątroby. Wdrożone leczenie, po niewielkich modyfikacjach, okazało się skuteczne, zapewniło pacjentowi dobrą jakość życia przy stosunkowo niewielkich objawach niepożądanych. Ważną interwencją była rezygnacja z niesterydowych leków przeciwzapalnych, których stosowanie u pacjentów z marskością wątroby powinno być bardzo ograniczone. Część leków (sertralina) zastosowano poza oficjalnymi wskazaniami zawartymi w charakterystyce produktów leczniczych, jednak ich skuteczność była poparta licznymi doniesieniami literaturowymi. Pomimo wątpliwości dotyczących doboru silnego opioidu oraz obaw związanych z hipalbuminemią, świądem skóry i znacznym zażółceniem powłok, fentanyl w postaci przeskórnej okazał się skuteczny.

Piśmiennictwo

- Soleimanpour H, Safari S, Shahsavari Nia K, et al. Opioid drugs in patients with liver disease: a systematic review. *Hepat Mon.* 2016; 16(4): e32636, doi: [10.5812/hepatmon.32636](https://doi.org/10.5812/hepatmon.32636), indexed in Pubmed: 27257423.
- Pierre V, Johnston CK, Ferslew BC, et al. Population pharmacokinetics of morphine in patients with nonalcoholic steatohepatitis (nash) and healthy adults. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2017; 6(5): 331–339, doi: [10.1002/psp4.12185](https://doi.org/10.1002/psp4.12185), indexed in Pubmed: 28417561.
- Baumann AJ, Wheeler DS, James M, et al. Benefit of early palliative care intervention in end-stage liver disease patients awaiting liver transplantation. *J Pain Symptom Manage.* 2015; 50(6): 882–886.e2, doi: [10.1016/j.jpainsymman.2015.07.014](https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2015.07.014), indexed in Pubmed: 26303186.
- Boyd K, Kimbell B, Murray S, et al. Living and dying well with end-stage liver disease: time for palliative care? *Hepatology.* 2012; 55(6): 1650–1651, doi: [10.1002/hep.25621](https://doi.org/10.1002/hep.25621), indexed in Pubmed: 22290640.
- Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, et al. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology.* 2004; 127(5 Suppl 1): S35–S50, doi: [10.1053/j.gastro.2004.09.014](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.09.014), indexed in Pubmed: 15508101.
- Krajowy Rejestr Nowotworów. <http://onkologia.org.pl/dane-metodologia/> (2016).
- Juszczak J. Choroby wątroby. In: Juszczak J. ed. *Interna Szczeklika. Medycyna Praktyczna, Kraków* 2016: 1111–1114.
- Bai M, Yang Z, Qi X, et al. L-ornithine-L-aspartate for hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013; 28(5): 783–792, doi: [10.1111/jgh.12142](https://doi.org/10.1111/jgh.12142), indexed in Pubmed: 23425108.
- Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology.* 2014; 60(2): 715–735, doi: [10.1002/hep.27210](https://doi.org/10.1002/hep.27210), indexed in Pubmed: 25042402.
- Tajiri K, Shimizu Y. Recent advances in the management of pruritus in chronic liver diseases. *World J Gastroenterol.* 2017; 23(19): 3418–3426, doi: [10.3748/wjg.v23.i19.3418](https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i19.3418), indexed in Pubmed: 28596678.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol.* 2009; 51(2): 237–267, doi: [10.1016/j.jhep.2009.04.009](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.04.009), indexed in Pubmed: 19501929.
- Mansour-Ghanaei F, Taheri A, Froutan H, et al. Effect of oral naltrexone on pruritus in cholestatic patients. *World J Gastroenterol.* 2006; 12(7): 1125–1128, doi: [10.3748/wjg.v12.i7.1125](https://doi.org/10.3748/wjg.v12.i7.1125), indexed in Pubmed: 16534857.
- Bachs L, Parés A, Elena M, et al. Effects of long-term rifampicin administration in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology.* 1992; 102(6): 2077–2080, doi: [10.1016/0016-5085\(92\)90335-v](https://doi.org/10.1016/0016-5085(92)90335-v), indexed in Pubmed: 1587427.
- Mayo MJ, Handem I, Saldana S, et al. Sertraline as a first-line treatment for cholestatic pruritus. *Hepatology.* 2007; 45(3): 666–674, doi: [10.1002/hep.21553](https://doi.org/10.1002/hep.21553), indexed in Pubmed: 17326161.
- Imani F, Motavaf M, Safari S, et al. The therapeutic use of analgesics in patients with liver cirrhosis: a literature review and evidence-based recommendations. *Hepat Mon.* 2014; 14(10): e23539, doi: [10.5812/hepatmon.23539](https://doi.org/10.5812/hepatmon.23539), indexed in Pubmed: 25477978.
- Saab S, Konyon PG, Viramontes MR, et al. Limited knowledge of acetaminophen in patients with liver disease. *J Clin Transl Hepatol.* 2016; 4(4): 281–287, doi: [10.14218/JCTH.2016.00049](https://doi.org/10.14218/JCTH.2016.00049), indexed in Pubmed: 28097095.
- Haberer JP, Schoeffler P, Couderc E, et al. Fentanyl pharmacokinetics in anaesthetized patients with cirrhosis. *Br J Anaesth.* 1982; 54(12): 1267–1270, doi: [10.1093/bja/54.12.1267](https://doi.org/10.1093/bja/54.12.1267), indexed in Pubmed: 7171414.
- Cone EJ, Gorodetzky CW, Youssefnejad D, et al. The metabolism and excretion of buprenorphine in humans. *Drug Metab Dispos.* 1984; 12(5): 577–581, indexed in Pubmed: 6149907.
- Reddy L, Krajnik M, Zyllicz Z. Transdermal buprenorphine may be effective in the treatment of pruritus in primary biliary cirrhosis. *J Pain Symptom Manage.* 2007; 34(5): 455–456, doi: [10.1016/j.jpainsymman.2007.08.001](https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2007.08.001), indexed in Pubmed: 17900853.
- Jin SJ, Jung JY, Noh MH, et al. The population pharmacokinetics of fentanyl in patients undergoing living-donor liver transplantation. *Clin Pharmacol Ther.* 2011; 90(3): 423–431, doi: [10.1038/clpt.2011.133](https://doi.org/10.1038/clpt.2011.133), indexed in Pubmed: 21814196.