



**VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS**

MEDICINA

KLINIKINĖS MEDICINOS INSTITUTO
GASTROENTEROLOGIJOS, NEFROUROLOGIJOS IR CHIRURGIJOS KLINIKA

Danielė Derkintytė VI kursas 3 grupė

VIENTISŲJŲ STUDIJŲ MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

**Piktnaudžiavimo alkoholiu atkryčiai po kepenų transplantacijos: literatūros
apžvalga**

Alcohol Abuse Relapse After Liver Transplantation: Literature Review

Darbo vadovas

Dr. Ilona Savlan

Katedros ar klinikos vadovas

Prof. Dr. Kęstutis Strupas

Studento elektroninio pašto adresas

daniele.derkintyte@mf.stud.vu.lt

Vilnius, 2025.

Turinys

SANTRUMPOS	3
SĄVOKOS	5
SANTRAUKA.....	6
SUMMARY	7
ĮVADAS	8
1. METODIKA	9
2. LITERATŪROS APŽVALGA	10
2.1 Indikacijos ir kontraindikacijos kepenų transplantacijai	10
2.2 Kepenų alkoholinių ligų diagnostikos kriterijai.....	12
2.3 Pirminis įtraukimo į kepenų transplantacijos sąrašą įvertinimas	14
2.4 Rizikos veiksniai	16
2.5 Alkoholinio atkryčio prognostiniai modeliai.....	18
2.5.1 Alkoholinis hepatitas ir alkoholinio atkryčio prognostiniai modeliai	19
2.6 Šešių mėnesių taisyklė	20
2.7 Medikamentinė alkoholio atkryčio prevencija	22
2.8 Nemedikamentinė alkoholio atkryčio prevencija.....	26
2.9 Alkoholio atkryčiai po kepenų transplantacijos	29
2.9.1 Alkoholio poveikis transplantato išgyvenamumui	30
3. IŠVADOS IR REKOMENDACIJOS	32
LITERATŪRA.....	33
PRIEDAI	39

SANTRUMPOS

AKL-alkoholinė kepenų liga

AVS-alkoholio vartojimo sutrikimas

AH- alkoholinis hepatitas

KTx- kepenų transplantacija

ASAT- aspartataminotransferazė

ALAT- alaninaminotransferazė

ŠF - šarminė fosfatazė

GGT – gama gliutamiltanspeptidazė

SPA – protrombino aktyvumas

INR - tarptautinis normalizuotas santykis

PT- protrombino laikas

HCV- hepatito C virusas

HBV- hepatito B virusas

CMV- Citomegalo virusas

EBV- Epšteino- Baro virusas

ŽIV- žmogaus imunodeficitu virusas

IgG- imunoglobulinas G

IgM- imunoglobulinas M

EASL- Europos kepenų ligų tyrimų asociacija

FDA- JAV Maisto ir vaistų administracija

EVA- Europos vaistų agentūra

UNOS- Jungtinis organų dalijimosi tinklas

MET- motyvacinė terapija

MI- motyvacinis interviu

KET- kognityvinė elgesio terapija

RAC- recidyvuojanti alkoholinė cirozė

CDT- alkoholio stokos transferino nustatymas

EtG- etilgliukuronidas

Peth- fosfatidiletanolis

SĄVOKOS

SAV- standartinis alkoholio vienetas (10 gramų gryno alkoholio)

RPR (angl. Rapid plasma reagin) - specifinių antigenų sifiliui nustatymas

SANTRAUKA

Magistro baigiamojo darbo tema: „Piktnaudžiavimo alkoholiu atkryčiai po kepenų transplantacijos: literatūros apžvalga“

Tyrimo tikslas. Apžvelgti ir susisteminti mokslinėje literatūroje pateikiamą informaciją apie piktnaudžiavimo alkoholiu atkryčio dažnį, atkryčio nustatymo modelius, rizikos veiksnius, prevencijos strategijas pacientams, sergantiems alkoholine kepenų liga ir laukiantiems kepenų transplantacijos.

Naudoti tyrimo metodai. Atlikta sisteminė mokslinės literatūros apžvalga naudotant PubMed, UpToDate, Google Scholar duomenų bases. Naudota ne senesnė kaip 10 metų mokslinė literatūra: sisteminės apžvalgos, metaanalizės, literatūros apžvalgos, statistiniai leidiniai, retrospektyviniai tyrimai, naujausios praktinės klinikinės gairės.

Raktažodžiai. Kepenų transplantacija, alkoholinė kepenų liga, alkoholio vartojimo sutrikimas, šešių mėnesių taisyklė, alkoholio vartojimo atkrytis.

Tyrimo rezultatai ir išvados. Žalingas alkoholio vartojimas yra pagrindinė kepenų cirozės priežastis Vakarų šalyse, todėl kasmet auga pacientų, sergančių alkoholine kepenų liga (AKL), kuriems reikalinga kepenų transplantacija (KTx), skaičius. Vis dėlto, alkoholio vartojimas po KTx pasitaiko iki 30% atvejų. Pacientai, atnaujinę alkoholio vartojimą, turi ženkliai didesnę transplantato steatozės, steatohepatito, alkoholinio hepatito ar cirozės išsivystymo riziką, palyginti su tais, kurie išlaiko abstinenciją. Taip pat pacientų, patyrusių alkoholinį atkrytį, 10 metų mirties rizika išauga daugiau nei 3 kartus palyginus su nebevartojančiais alkoholio pacientais. Siekiant atrinkti pacientus kepenų transplantacijai su mažiausia alkoholinio recidyvo rizika, svarbu įvertinti įrodytus, alkoholinį atkrytį didinančius rizikos veiksnius: gretutinį psichikos sutrikimą, trumpesnę nei 6 mėnesių abstinenciją prieš kepenų transplantaciją, socialinę izoliaciją, rūkymą bei menką bendradarbiavimą su gydytojais. Šių veiksnių bei specialių rizikos vertinimo skaičiuoklių (pvz., HRAR, MAPS, AUDIT-C, ARRA, SALT) analizė padeda atrinkti tinkamesnius kandidatus KTx, ypač tais atvejais, kai reikalinga ankstyva transplantacija, neišlaikiant 6 mėnesių abstinencijos.

SUMMARY

Master's Thesis Topic: „ Alcohol Abuse Relapse After Liver Transplantation: Literature Review “

Study aim. To review and systematize the information presented in the scientific literature regarding the frequency of alcohol abuse relapse, relapse assessment models, risk factors, and prevention strategies for patients suffering from alcoholic liver disease and awaiting liver transplantation.

Research methods. A systematic review of scientific literature was conducted using the PubMed, UpToDate, and Google Scholar databases. Scientific literature not older than 10 years was used, including: systematic reviews, meta-analyses, literature reviews, statistical publications, retrospective studies, and the latest practical clinical guidelines.

Keywords. Liver transplantation, alcohol associated liver disease, alcohol use disorder, six months rule, alcohol relapse.

Results and conclusions. Harmful alcohol consumption is the main cause of liver cirrhosis in Western countries, therefore, the number of patients suffering from alcoholic liver disease (ALD) who require liver transplantation (LTx) is growing annually. However, alcohol consumption after LTx occurs in up to 30% of cases. Patients who resume alcohol consumption have a significantly higher risk of developing graft steatosis, steatohepatitis, alcoholic hepatitis, or cirrhosis compared to those who maintain abstinence. Also, the 10-year mortality risk of patients who experienced alcohol relapse is more than 3 times higher compared to patients maintaining abstinence. To select patients for liver transplantation with the lowest risk of alcohol relapse, it is important to assess proven risk factors that increase alcohol relapse: comorbid psychiatric disorder, abstinence shorter than 6 months before liver transplantation, social isolation, smoking, and poor cooperation with physicians. Analysis of these factors and special risk assessment calculators (e.g., HRAR, MAPS, AUDIT-C, ARRA, SALT) help to select more suitable candidates for LTx, especially in cases where early transplantation, without 6 months of abstinence, is required.

IVADAS

Piktnaudžiavimas alkoholiu yra septinta pagal dažnumą ankstyvos mirties bei negalios priežastis (1). Pasaulyje iš 2,3 milijardo alkoholi vartojančių žmonių, 40% yra intensyviai geriantys, o alkoholinės kepenų ligos diagnozės skaičius jaunų žmonių tarpe vis didėja (2). Ilgalaikis alkoholio vartojimas sukelia alkoholinę kepenų ligą (AKL), kuri gali pasireikšti kaip ūminis alkoholinis hepatitas, dekompensuota kepenų cirozė arba abu šie susirgimai (3). Alkoholio vartojimo sutrikimas (AVS) yra pagrindinė kepenų cirozės etiologija Vakarų šalyse (4). Pacientų skaičius su AKL, kuriems reikia kepenų transplantacijos, kiekvienais metais auga. Vien tik Amerikos nacionalinės duomenų bazės išvados rodo pacientų su AKL, kuriems reikia KTx augimą nuo 24,2% 2002 m. iki 36,7% 2016 m. (5). Taip pat remiantis 2015 m. Eurotransplant duomenimis, į dažniausias indikacijas planinei kepenų transplantacijai buvo įtraukta alkoholinė kepenų cirozė (6). Trumpalaikiai pacientų ir transplantato išgyvenamumo rodikliai po KTx dėl AKL ir ne AKL yra panašūs (7). Dėl to KTx tampa vis svarbesniu gydymo būdu pacientams su terminalinės stadijos AKL. Tačiau 10 metų išgyvenamumas AKL grupėje ženkliai krenta (7). Tam daro įtaką piktnaudžiavimo alkoholiu atkryčiai šioje pacientų grupėje, kurie siekia tarp 10-30% (7). KTx dėl AKL tampa beprasmiška, jeigu po transplantacijos atnaujinamas alkoholio vartojimas.

AKL pacientų priežiūros bei patikimų įtraukimo į KTx modelių trūksta. Šiems pacientams dažnai yra siūlomos kitos gydymo galimybės: gliukokortikoidai, pentoksifilinas, ursodeoksicholio rūgštis, hepatoprotekciniai vaistai ir kt. (8,9). Nėra tikslių duomenų kaip dažnai pacientai, atitinkantys transplantacijos kriterijus, nesiunčiami įvertinimui dėl paciento ligos istorijoje nurodytos alkoholio vartojimo problemos (7). Taip pat dauguma KTx programų reikalauja šešių mėnesių abstinencijos laikotarpio norėdamos sumažinti alkoholinio atkryčio tikymybę, tačiau nuomonės ar šis kriterijus yra pakankamai tikslus atkryčio žymuo yra gan prieštaringos (7,10). AKL išlieka reikšminga visuomenės sveikatos problema, lemianti didėjančią KTx poreikį (2). Todėl būtina nuodugniai išanalizuoti alkoholinio atkryčio rizikos veiksnius, prevencijos ir gydymo strategijas, siekiant optimizuoti kepenų transplantacijos rezultatus.

1. METODIKA

Rengiant literatūros apžvalgą publikacijų paieška buvo atlikta naudojant tarptautinę duomenų bazės sistemą PubMed, specializuotos informacijos paieškos sistemą Google Scholar, ir UpToDate duomenų bazę. Naudoti reikšminiai žodžiai ir jų kombinacijos anglų kalba: „liver transplantation“, „alcohol associated liver disease“, „alcohol relapse“, „alcohol use disorder“, „liver graft survival“, „six months rule“.

Iš viso į literatūros apžvalgą įtraukti 58 šaltiniai anglų kalba. Naudoti ne senesni kaip 10 metų leidiniai (išskyrus tris į literatūros apžvalgą įtrauktus tyrimus, kurie yra publikuoti daugiau nei prieš dešimtmetį, jie pasirinkti dėl to, kad yra arba vieninteliai išsamiai nagrinėjantys tiriamąją problemą, arba dažniausiai cituojami literatūroje). Šaltiniams nagrinėti taikyta aprašomoji analizė.

Įtraukimo kriterijai:

1. Moksliniai straipsniai su pilno teksto prieiga;
2. Literatūros apžvalgos, sisteminės apžvalgos, metaanalizės, statistiniai leidiniai, retrospektyviniai tyrimai, naujausios praktinės klinikinės gairės;
3. Naujausia literatūra, publikuota per pastaruosius 10 metų (senesni darbai įtraukti tik išimtiniais atvejais, jei jie laikomi esminiais nagrinėjamai temai);

Atmetimo kriterijai:

1. Moksliniai straipsniai be pilno teksto prieigos;
2. Senesni nei 10 metų leidiniai, išskyrus anksčiau paminėtus atvejus;

2. LITERATŪROS APŽVALGA

2.1 Indikacijos ir kontraindikacijos kepenų transplantacijai

Europos kepenų transplantacijų registro 2018 m. ataskaitos duomenimis iki 2016 m. iš viso buvo atliktos 146 762 kepenų transplantacijos. Vienerių ir penkių metų išgyvenamumo statistika po KTx pasiekė 86% ir 74% atitinkamai (11). Alkoholinė kepenų cirozė sudarė maždaug 40% KTx indikacijų Europos transplantacijų centruose (12). Kadangi Europoje yra didelis donorinių kepenų trūkumas bei didelis mirtingumas KTx laukiančiųjų sąraše, svarbu atrinkti pacientus, kurie atitinka KTx indikacijas, bei neturi kontraindikacijų. Pagrindinės kepenų transplantacijos indikacijos ir kontraindikacijos yra atitinkamai nurodytos **1 lentelėje** ir **2 lentelėje** (13).

1 lentelė. Indikacijos KT

Indikacijos kepenų transplantacijai
Ūminis kepenų funkcijos nepakankamumas
Kepenų cirozė su: dekompensacija (kraujavimas iš varikozinių stemplės venų, hepatinė encefalopatija, ascitas) MELD balas ≥ 15 hepatopulmoninis sindromas
Pirminiai kepenų navikai: cholangiokarcinoma hepatoceliulinė karcinoma
Įgimtos medžiagų apykaitos ligos: cistinė fibrozė šeiminė amiloidinė polineuropatija pirminė I tipo hiperoksalurija su inkstų funkcijos nepakankamumu

2 lentelė. Kontraindikacijos KT

Absoliučios kontraindikacijos	Santykinės kontraindikacijos
Aktyvūs piktybiniai ekstrahepatiniai navikai	Vartų venos trombozė
Inrahepatinė cholangiokarcinoma	Žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) infekcija
Hepatoceliulinė karcinoma neatitinkanti Milano kriterijų arba esant metastazėms	MELD balas < 15
Ryškus širdies kraujagyslių, kvėpavimo sistemos, inkstų funkcijos nepakankamumas	Ryškus ar morbidinis nutukimas ($KMI \geq 40$)
Sisteminės infekcijos, sepsis	Aktyvi psichinė liga
Priklausomybė nuo alkoholio, psichotropinių medžiagų	Amžius daugiau kaip 70 metų
Įgytas imunodeficito sindromas (AIDS)	
Paciento atsisakymas vykdyti gydytojo nurodymus arba socialinės paramos trūkumas	

2.2 Kepenų alkoholinių ligų diagnostikos kriterijai

Dažniausiai literatūroje žalingas alkoholio vartojimas apibrėžiamas kaip vartojimas daugiau nei 14 SAV per savaitę ir daugiau nei 4 SAV (apie 40 g gryno alkoholio) per parą moterims arba daugiau nei 21 SAV per savaitę ir daugiau nei 6 SAV (apie 60 g gryno alkoholio) per parą vyrams pastaruosius 12 mėnesių ar ilgiau (14). Toks intensyvus ir žalingas alkoholio vartojimas sukelia AKL. Skiriamos 3 AKL pažeidimo rūšys: steatozė, hepatitas ir cirozė (14). Klinikinės apžiūros, laboratorinių bei vaizdinių tyrimų radiniai skiriasi priklausomai nuo kepenų pažeidimo laipsnio. Pagal Amerikos kepenų ligų tyrimų asociacijos 2019 m. gaires ir UpToDate duomenis, AKL galima įtarti pagal **3 lentelėje** išvardintus klinikinius požymius (3,14).

3 Lentelė. Klinikinis AKL pasireiškimas.

Alkoholinės kepenų ligos stadija	Pacientų apžiūros radiniai
Ankstyva ligos stadija	Nepakitę
	Hepatomegalija
Kepenų cirozė	Teleangiektazijų tinklas
	Splenomegalija
	Raumenų atrofija
	Delnų eritema
	Ginekomastija (vyrams)
Dekompensuota kepenų cirozė	Ascitas
	Periferinė edema
	Gelta
	Kepenų encefalopatijos požymiai (pvz., sumišimas, miego ritmo sutrikimai)

Laboratoriniai pokyčiai būdingi AKL (3,14):

- Normalus arba vidutiniškai padidėjęs serumo aminotransferazių (AST, ALT) aktyvumas. Taip pat AST/ALT santykis >2 . Mažesnis ALT padidėjimas yra susijęs su piridoksal-6-fosfato stoka vartojantiems alkoholį pacientams;
- Padidėjęs gama-gliutamilttransferazės (GGT) aktyvumas. Dažnai padidėja gausiai vartojant alkoholį, jautresnė nei AST, bet nespecifiška alkoholio vartojimui nustatyti;
- Padidėjęs bendro bilirubino kiekis (dažnai esant dekompensuotai kepenų cirozei);
- Sumažėjęs albuminų kiekis (esant mitybos nepakankamumui ar kepenų cirozei);
- Anemija;
- Trombocitopenija;
- Leukopenija (sumažėjęs leukocitų, ypač neutrofilų, skaičius), tačiau gali būti ir leukocitozė esant alkoholiniam hepatitui;
- Makrocitozė;
- Hiponatremija;
- Padidėjęs kreatinino kiekis (esant hepatorenaliniam sindromui);

Biomarkeriai naudojami alkoholinio vartojimui nustatyti (3):

- Alkoholio stokos transferino nustatymas (CDT): specifiškesnis alkoholio vartojimui, bet mažesnio jautrumo (25-50%), gali būti klaidingai teigiamas esant sunkiai kepenų ligai be alkoholio vartojimo.
- Etilgliukuronidas (EtG): šlapimo EtG jautrumas ir specifiškumas alkoholio vartojimui siekia atitinkamai 89% ir 99%.
- Fosfatidiletanolis (PEth): fosfolipidas, susidarantis eritrocitų membranose veikiant etanoliiui. Pusinės eliminacijos laikas ~10-14 dienų dėl to gali būti naudingas lėtinio alkoholio vartojimo atveju.

Kepenų vaizdiniai tyrimai (UG, KT)- naudingi nustatant parenchiminiuosius kepenų pokyčius: steatozę, fibrozę ar pažengusią cirozę, tačiau nepatvirtina alkoholinės kepenų ligos diagnozės (14,15).

Alkoholinės kepenų ligos diagnozė paprastai nustatoma remiantis klinikiniais požymiais, laboratorinių ir kepenų vaizdinių tyrimų duomenimis ir teigiama alkoholio vartojimo anamneze, kai atmetos kitos pirminės ligos priežastys (14). Diagnostinė kepenų biopsija taikoma tiems pacientams, kuriems įtariama AKL, tačiau diagnozė išlieka neaiški net atlikus laboratorinius bei vaizdinius tyrimus (14).

2.3 Pirminis įtraukimo į kepenų transplantacijos sąrašą įvertinimas

Pacientų įtraukimui į KTx laukiančiųjų sąrašą bei kepenų ligos vertinimui naudojamos The Model for End-Stage Liver Disease (MELD) skalė (11,16). MELD balas yra apskaičiuojamas naudojant kreatinino, tarptautinio normalizuoto santykio (INR) ir bilirubino koncentracijas serume. Ši skalė padeda prognozuoti mirtingumą, pacientams su kepenų ciroze, taip pat padeda nustatyti pacientų pirmumą KTx laukiančiųjų sąrašė. Tam tikros kepenų cirozės komplikacijos, kurios didina mirtingumo be transplantacijos riziką, kaip refrakterinis hidrotoraksas, sunki encefalopatija ir hepatopulmoninis sindromas nėra įtrauktos į MELD balą (2,16). Įtraukimas į laukiančiųjų sąrašą svarstomas, kai pacientas surenka ≥ 15 MELD taškų arba, kai kartu pasireiškia komplikacijos susijusios su portine hipertenzija – ascitas, stemplės venų varikozė, hepatinė encefalopatija bei hepatorenalinis sindromas (7,17,18). Nors reikalavimai tarp skirtingų transplantacijos centrų skiriasi, pacientai privalo atlikti šiuos laboratorinius tyrimus (13,17,19):

- Bendras kraujo tyrimas;
- Kraujo grupės pagal ABO antigenus ir Rh (D) priklausomybės faktorius nustatymas;
- Albuminų koncentracija;
- Bendro bilirubino koncentracija;
- Tiesioginio bilirubino koncentracija;
- AST aktyvumas
- ALT aktyvumas
- ŠF aktyvumas;

- GGT aktyvumas;
- Fibrinogeno koncentracija;
- SPA/INR;
- ADTL;
- Kreatinino koncentracija;
- Šlapalo koncentracija;
- Šlapimo rūgšties koncentracija;
- Serumo natrio, kalio koncentracija;
- Chloridų koncentracija;
- CRB;
- Šlapimo tyrimas;

Kiti specifiniai tyrimai ir įvertinimas yra parenkami priklausomai nuo paciento amžiaus, ligos istorijos bei transplantacijos centre priimtos praktikos. Tai dažniausiai apima širdies kraujagyslių sistemos, kvėpavimo sistemos, infekcinių ligų, psichosocialinį vertinimą, patikrą dėl galimos onkologinės ligos, vakcinacijos statusą bei piktnaudžiavimą medžiagomis, sukeliančiomis priklausomybę (pvz: alkoholis, psichoaktyvios medžiagos) vertinimą (7,17). Išplėstinis pacientų įvertinimas aprašytas **4 lentelėje** (13,19).

4 lentelė. Pacientų ištyrimas kepenų transplantacijai (13,19)

Įvertinimas	Konsultacijos, tyrimai
Infekcinių ligų įvertinimas	Anti HAV, HBsAg, anti HBVs, anti HBcor, anti HCV, CMV, IgM, CMV IgG, EBV IgM, EBV IgG, HSV 1/2 IgM, HSV 1 IgG, HZV IgM, HZV IgG, TOXO IgM, TOXO IgG, anti ŽIV 1/2, RPR reakcija, tuberkuliozės reakcija; tyrimai dėl aspergiliozės, <i>Candida</i> ;
Kardiologinis įvertinimas	Dvylikos derivacijų EKG, echokardioskopija, esant indikacijų- dešinės ir kairės širdies pusės kateterizavimą;

Pulmonologinis įvertinimas	Pulsoksimetrija, plaučių funkciniai mėginiai;
Onkologinis įvertinimas	Alfa fetoproteinas, vėžio žymuo Ca 19-9, mamografija (moterims per 40 metų), kolonoskopija (per 50 metų pacientams), bronchoskopija;
Instrumentiniai tyrimai	Pilvo organų sonoskopija, pilvo ir retroperitoninio tarpo kraujagyslių dvigubas skenavimas, diagnostinė ezofagogastroduodenoskopija, krūtinės ląstos rentgenoskopija, pilvo dubens srities angiografija, kontrastinė KT;
Psichiatrinis įvertinimas	Narkotinių medžiagų šlapime nustatymas, psichiatrinės ligos nustatymas, sutrikimų dėl narkotikų, alkoholio vartojimo nustatymas; psichologo konsultacija;
Papildoma konsultacija	Ginekologo/ urologo, neurologo bei odontologo konsultacija;
Imunologiniai tyrimai prieš kepenų transplantaciją	Limfocitotoksinų nustatymas, ŽLA tipavimas;

2.4 Rizikos veiksniai

Kepenų transplantacija pacientams, sergantiems AVS ir AKL, yra sudėtingas procesas, reikalaujantis kruopščios kandidatų atrankos. Pagrindinis šio atrankos proceso tikslas – sumažinti pooperacinio alkoholio vartojimo recidyvo riziką bei maksimaliai užtikrinti transplantuoto organo funkcionavimą ir ilgalaikį išlikimą (20). Alkoholio atkryčio dažnis po KTx svyruoja nuo 10 % iki 30 %, todėl ypač svarbu iš anksto nustatyti pagrindinius alkoholio atkryčio rizikos veiksnius (7). Dažniausi literatūroje nurodomi rizikos veiksniai yra – socialinės paramos stoka, nustatytas gretutinis psichikos sveikatos sutrikimas, šeiminė alkoholio priklausomybės anamnezė, trumpesnė < 6 mėn. abstinencijos trukmė prieš transplantaciją (4,7).

2019 m. metaanalizėje buvo vertintas alkoholio atkryčio dažnis ir alkoholio vartojimo atkrytį prognozuojantys veiksniai po KTx. Apibendrinti alkoholio atkryčio rizikos veiksniai ir jų statistinis reikšmingumas pateiktas **4 lentelėje** (21). Rezultatai parodė, kad gretutinis psichikos sutrikimas ($p < 0,05$), trumpesnė nei 6 mėnesių abstinencija prieš transplantaciją ($p < 0,05$), nevedusio statusas ($p < 0,05$) ir rūkymas ($p < 0,05$) buvo reikšmingai susiję su alkoholio vartojimu po KTx. Nors psichikos sutrikimai didina alkoholio recidyvo riziką, šiame tyrime nustatyta, kad depresija nebuvo reikšmingas alkoholio vartojimą prognozuojantis veiksnys ($p > 0,05$) (21). Šie rezultatai neprieštarauja ir kitų tyrimų išvadoms. 2019 m. retrospektyvinio tyrimo metu buvo išskirti šie statistiškai reikšmingi nepriklausomi rizikos veiksniai, susiję su alkoholiniu atkryčiu po KTx: rūkymas ($p = 0,006$), socialinė iziacija (skyrybos, partnerio netektis, nevedęs/netekėjusi) ($p = 0,002$), bei nesilaikymas reguliarių vizitų grafiko pas gydytoją, bendradarbiavimo su gydytoju stoka ($p < 0,0001$) (22).

4 lentelė. Alkoholio atkryčio rizikos veiksniai adaptuota pagal Chuncharunee et al. (21)

Rizikos veiksniai	N	ŠS	95%PI	Egger testas (P- value)	P reikšmė
Amžius <50 m.	6	1.16	0.43 - 3.15	0.55	> 0.05
Lytis (vyriška)	23	0.89	0.69 - 1.11	0.43	> 0.05
Nevedusio statusas	14	1.84	1.39 - 2.43	0.57	< 0.05
Socialinės paramos stoka	5	1.78	0.72 - 4.38	0.18	> 0.05
Žemas socioekonominis statusas	3	0.99	0.15 - 6.50	0.28	> 0.05
Bedarbis	10	1.33	0.93 - 1.89	0.74	> 0.05
Šeiminė alkoholio priklausomybės anamnezė	7	1.49	0.94 - 2.36	0.50	> 0.05
Rūkymas	9	1.72	1.21 - 2.46	0.69	< 0.05
Nelegalių medžiagų vartojimas	8	1.06	0.48 - 2.34	0.71	> 0.05

Priklausomybė nuo alkoholio	4	1.22	0.43 - 3.40	0.15	> 0.05
HRAR balas ≥ 3	4	2.93	0.30 - 28.64	0.18	> 0.05
Abstinencija <6 mėn.	20	2.76	2.10 - 3.61	0.02	< 0.05
Reabilitacijos programa	11	1.10	0.59 - 2.04	0.71	> 0.05
Psichikos sutrikimas	9	3.46	1.87 - 6.39	0.02	< 0.05
Depresija	3	2.13	0.49 - 9.25	0.60	> 0.05

N- tyrimų skaičius, ŠS- šansų santykis, PI –pasikliautinasis intervalas, HRAR- high risk alcohol relapse scale/ didelės alkoholio atkryčio rizikos skalė

2.5 Alkoholinio atkryčio prognostiniai modeliai

Siekiant prognozuoti alkoholio vartojimo atkrytį po KTx pacientams, sergantiems AVS ir AKL, buvo pasiūlytos skirtingos balų skaičiuoklės ir įrankiai. Tokie įrankiai kaip Mičigano alkoholizmo atrankos skalė (MAPS), didelės alkoholio atkryčio rizikos (HRAR- *High-Risk Alcoholism Relapse*) skalė, AUDIT-C (*The Alcohol Use Disorders Identification test*), alkoholio atkryčio rizikos vertinimo skalė ARRA (*The Alcohol Relapse Risk Assessment*), ir ilgalaikio alkoholio nevartojimo po kepenų transplantacijos SALT (*The Sustained Alcohol use post-Liver Transplant*) skalė neatsižvelgia į paciento abstinencijos trukmę bet apjungia įvairius individualius veiksnius, siekiant sudaryti rizikos profilius, padedančius atrinkti pacientus į laukiančiųjų sąrašą (20,23). Alkoholinio atkryčio skaičiuoklių turinys yra detaliai aprašytas **4 lentelėje (priedas)**. Taip pat svarbūs atrankos testai neįtraukti į lentelę, padedantys nustatyti alkoholizmo diagnozę -CAGE (*Cut down-Annoyed-Guilty-Eye opener*), MAST (*Michigan Alcohol Screening Test*) (24,25). Šių įvairių vertinimo įrankių naudojimas padeda objektyviau įvertinti individualią atkryčio riziką ir atrinkti pacientus kepenų transplantacijai.

MAPS skalė buvo sukurta remiantis alkoholio priklausomybės literatūros apžvalga skirta kandidatams į kepenų transplantaciją (20). HRAR skalė iš pradžių buvo pasiūlyta atkryčio prognozei dar netransplantuotų pacientų populiacijoje, tačiau vėliau buvo pritaikyta pacientams ankstyvoje remisijoje siekiant juos įtraukti į kepenų transplantacijos laukiančiųjų sąrašą be 6 mėnesių abstinencijos

laikotarpio (20). Alkoholio vartojimo sutrikimo identifikavimui ir pacientų atrankai buvo sukurtas AUDIT-C klausimynas (20,26). ARRA buvo sukurtas naudojant regresijos analizę su 25 rizikos veiksniais ir nustatant devynis iš jų, kurie stipriai koreliuoja su alkoholio atkryčiu po KTx (20,27). SALT skalė buvo sukurta atlikus retrospektyvią prieinamų rizikos veiksnių apžvalgą, siekiant įvertinti atkryčio riziką recipientams, sergantiems alkoholiniu hepatitu (20,28).

2021 m. sisteminės apžvalgos rezultatai parodė, kad šie įrankiai pateikia konkrečius alkoholio atkryčio rizikos balus, tačiau neužtenka duomenų šias skaičiuokles naudoti kaip vienintelę ankstyvo įtraukimo į KTx sąrašą priemonę (20). Šios studijos metu nebuvo nustatytas konkretus maksimalus balas, rekomenduojantis pacientų pašalinimą iš kandidatų į kepenų transplantaciją sąrašo, tačiau didesnės neigiamos prognozinės vertės, nustatytos naudojant HRAR, AUDIT-C, ARRA ir SALT skales, galėtų padėti atrinkti mažesnės rizikos pacientus, esant ribotam abstinencijos laikui. Žemesni balai šiuose skaičiuoklėse gali padėti įtraukti sunkiai sergančius pacientus į laukiančiųjų sąrašą, nepaisant dažnai praktikuojamo standartinio 6 mėnesių abstinencijos laikotarpio. Taigi, žemesni rizikos balai šiose skalėse suteikia galimybę individualizuoti sprendimus ir atrinkti tinkamus kandidatus transplantacijai anksčiau, nei leistų griežta 6 mėnesių taisyklė.

2.5.1 Alkoholinis hepatitas ir alkoholinio atkryčio prognostiniai modeliai

Šios skaičiuoklės (HRAR, MAPS, AUDIT-C, ARRA, SALT) yra įtrauktos į Europos kepenų ligų tyrimų asociacijos EASL 2024 metų klinikinės praktikos gaires ir yra rekomenduojamos atrinktiems pacientams, sergantiems sunkiu ūminiu alkoholiniu hepatitu, nereaguojantiems į medikamentinį gydymą, kuriems reikia apsvarstyti ankstyvą KTx, be kurios smarkiai išauga mirties rizika (20,29). Nors ūminis alkoholinis hepatitas buvo laikomas kontraindikacija kepenų transplantacijai, pagal EASL klinikinės gaires 6 mėnesių abstinencijos taisyklė netaikoma šiai pacientų grupei dėl didelio mirtingumo be KTx, kuris gali siekti iki 70–80 % (29).

2019 m. tyrimo rezultatai parodė, kad pacientų, kuriems buvo pasiūlyta ankstyva kepenų transplantacija dėl alkoholinio hepatito, vidutinė gyvenimo trukmė pailgėjo iki 6,55 metų, palyginti su 1,46 metais pacientams, kuriems buvo pasiūlyta atidėti kepenų transplantaciją (30). Tačiau alkoholio vartojimo atnaujinimas po KTx reikšmingai sumažina ankstyvosios transplantacijos teikiamą naudą.

Šioje studijoje, pacientų, kurie po transplantacijos vėl atnaujino alkoholio vartojimą, vidutinis išgyvenamumas siekia tik 3,6 metus, tuo tarpu alkoholio nevartojančių pacientų – 10,8 metų (30).

Todėl itin svarbu išsamiai įvertinti pacientų rizikos veiksnius ir taikyti balų skaičiavimo sistemas, kurios integruoja įvairius individualius rodiklius, siekiant optimizuoti kandidatų atranką kepenų transplantacijai. Nors šiuo metu turimos skaičiuoklės nepasižymi pakankamu diagnostiniu tikslumu, kad būtų naudojamos kaip vienintelis sprendimų priėmimo kriterijus, žemesnės šių skaičiuoklių vertės (išskyrus MAPS, kadangi didesnis balas koreliuoja su sumažėjusia alkoholinio atkryčio tikimybe) gali būti naudingos identifikuojant pacientus su mažesne alkoholinio atkryčio rizika (20,29).

2.6 Šešių mėnesių taisyklė

Aktyvus alkoholio vartojimas yra kontraindikacija KTx dėl to daugelyje transplantacijos centrų yra privalomas šešių mėnesių abstinencijos laikotarpis prieš įtraukiant pacientą į KTx sąrašą. 6 mėnesių abstinencijos laikotarpis suteikia laiko pacientų įtraukimui į priklausomybės ligų gydymo programas, padeda atrinkti pacientus su mažesnia atkryčio rizika, kai kuriais atvejais duoda laiko atsistatyti kepenų funkcijai po ilgalaikio hepatotoksinio poveikio ir net išvengti transplantacijos (6,15,23,12). 6 mėnesių taisyklė prieš KTx pirmą kartą buvo pritaikyta 1997 m. Jungtinio organų dalijimosi tinkle (UNOS) siekiant atrinkti pasirengusius transplantacijai pacientus su AKL (4). Tačiau naujausios Amerikos ir Europos kepenų ligų tyrimų asociacijų gairės, taip pat UNOS ir Prancūzijos konsensuso konferencija teigia, kad griežta 6 mėnesių abstinencijos taisyklė neturėtų būti laikoma absoliučia sąlyga ar vieninteliu transplantato paskirstymo veiksniu (4). Pacientams, sergantiems ūminiu alkoholiniu hepatitu, nereaguojantiems į medikamentinį gydymą ir negalintiems laukti standartinio 6 mėnesių abstinencijos laikotarpio prieš kepenų transplantaciją, 2024 m. EASL klinikinės praktikos gairėse rekomenduojama atrankos metu atidžiai įvertinti kitus individualius prognostinius rizikos veiksnius (29). Vertinama ar pacientas pasižymi palankiais abstinenciją po KTx prognozuojančiais rodikliais (pvz: mažesnis HRAR, SALT skalių rezultatais), vertinama, ar pacientas kritiškai suvokia savo būklę, ar anksčiau buvo kepenų dekompensacija, ar nustatyti gretutiniai psichikos sveikatos sutrikimai, ar egzistuoja stiprus šeimos palaikymo tinklas (29). Atsižvelgiant į tai, kad pacientų atranka kepenų transplantacijai reikalauja individualizuoto požiūrio, integruojant psichosocialinius aspektus ir

klinikinius rodiklius, vis dar trūksta vienareikšmių išvadų dėl šešių mėnesių abstinencijos taisyklės klinikinio pagrįstumo ir koreliacijos su alkoholio vartojimo rizika po kepenų transplantacijos.

Anksčiau minėtos 2019 m. metaanalizės duomenimis trumpesnė pretransplantacinė abstinencijos trukmė yra reikšmingas alkoholio vartojimo recidyvo po KTx rizikos veiksnys (20). Kita retrospektyvinė studija, analizavusi 102 pacientus su AKL, kuriems reikalinga KTx, įtraukė tik tuos pacientus, kurie atitiko 6 mėnesių abstinencijos kriterijų (31). Tyrimo rezultatai parodė, kad 5 metų bendras išgyvenamumas po KTx tarp AKL pacientų buvo 91 %, palyginti su 83 % tarp pacientų, kuriems KTx buvo atlikta dėl kitų indikacijų. Statistiškai reikšmingo skirtumo tarp grupių nenustatyta ($p = 0,460$). Šie duomenys rodo, kad 6 mėnesių abstinencijos taisyklė yra vertingas prognostinis rodiklis, padedantis užtikrinti palankius ilgalaikius rezultatus po KTx. Ji ne tik susijusi su geresniu išgyvenamumu, bet ir su mažesne alkoholio vartojimo recidyvo tikimybe (31).

Net taikant šešių mėnesių abstinencijos reikalavimą, tyrimai rodo, kad 10–30 % pacientų, sergančių AKL, po KTx vis tiek atnaujina žalingą alkoholio vartojimą (7). Dabartiniai tyrimai rodo silpnėjančią asociaciją tarp šešių mėnesių abstinencijos reikalavimo ir kliniškai reikšmingo atkryčio dažnio sumažėjimo bei geresnių pacientų baigčių po KTx (7). 2017 metais atlikta retrospektyvinė studija, kurioje buvo siekiama įvertinti alkoholio vartojimą po KTx. Iš 109 tirtų pacientų žalingas alkoholio vartojimas buvo nustatytas 16 pacientų (14,7%), iš kurių 7 mirė nuo alkoholinio hepatito (12). Epizodinis alkoholio vartojimas buvo nustatytas 29 pacientams (27%). Nors 5, 10 ir 15 metų išgyvenamumo rodikliai AKL grupėje buvo aukštesni, lyginant su pacientais, kuriems kepenų transplantacija atlikta dėl kitos etiologijos kepenų pažeidimo, šie skirtumai nepasiekė statistinio reikšmingumo ($p=0,066$, $p=0,063$, $p=0,075$) (12). Taigi, šioje studijoje 6 mėnesių abstinencijos laikotarpio prognostinė vertė buvo ribota (12). Kitas 2018 m. atliktas retrospektyvinis tyrimas apžvelgė 46 pacientus, kuriems atlikta kepenų transplantacija dėl ūminio alkoholinio hepatito be 6 mėnesių abstinencijos laikotarpio, ir 34 pacientus, sergančius alkoholine kepenų ciroze, kuriems transplantacija atlikta pagal standartinius protokolus, reikalaujančius bent 6 mėnesių abstinencijos (32). AH grupės pacientų abstinencijos trukmės mediana buvo 50,5 dienos prieš transplantaciją, palyginti su 486 dienomis cirozės grupėje ($p<0,001$). Taip pat AH grupėje MELD balai buvo didesni tiek įtraukiant į laukiančiųjų sąrašą, tiek transplantacijos metu (35,5 vs 25, $p<0,001$; 32,5 vs 28, $p<0,001$) (32). Demografiniai rodikliai kaip lytis, rasė, šeimyninė padėtis, alkoholio vartojimo pradžios amžius, psichikos ligų anamnezė, šeiminė alkoholio vartojimo anamnezė, paros alkoholio suvartojimas,

alkoholio vartojimo atnaujinimas po reabilitacijos tarp grupių nesiskyrė. Vienerių metų transplantato išgyvenamumas buvo panašus tarp AH ir alkoholinės kepenų cirozės grupių. Bendras alkoholio vartojimo atsinaujinimas cirozės grupėje buvo 24%, AH grupėje – 28% ($p=0,8$). Žalingas alkoholio vartojimas atsinaujino 17% AH grupėje ir 12% tarp alkoholinės kepenų cirozės grupės pacientų ($p=0,5$). Ankstyva kepenų transplantacija esant AH, net ir nesilaikant 6 mėnesių abstinencijos taisyklės, užtikrina puikius 1 metų rezultatus, panašius į tuos, kurie stebimi pacientams, kuriems transplantacija atlikta po 6 mėnesių abstinencijos. Kepenų transplantacija išlieka gyvybę gelbstančiu gydymo būdu pacientams su AH, kurių mirtingumas siekia iki 80% be šios intervencijos (29,32)

Kepenų transplantacija išlieka pagrindine intervencija, kuri reikšmingai prailgina gyvenimo trukmę, pacientams su terminalinės stadijos AKL, bei pacientams su ūminiu alkoholiniu hepatitu, kuriems nepadeda medikamentinis gydymas (33). Plačiai taikomos 6 mėnesių taisyklės, kaip pagrindinio atkryčio žymens, prognostinė vertė ribota, tačiau šis laikotarpis suteikia laiko kepenų funkcijai atsistatyti ir gali padėti išvengti nereikalingos kepenų transplantacijos (4). 6 mėnesių abstinencijos laikotarpis turėtų būti vertinamas kartu su kitais atkryčio rizikos žymenimis, siekiant geriausio KTx rezultatų. Toks kompleksinis požiūris leidžia optimizuoti gydymo rezultatus ir sumažinti pooperacinio atkryčio riziką.

2.7 Medikamentinė alkoholio atkryčio prevencija

Siekiant išanalizuoti farmakoterapijos efektyvumą AVS gydymui, svarbi giluminė AVS neurobiologinių mechanizmų samprata. AVS būdingas alkoholio vartojimo kontrolės praradimas. Tai lydi motyvuotą elgesį reguliuojančių smegenų sričių (vidurinių smegenų, limbinės sistemos, prefrontalinės žievės) pokyčiai. Žalingą alkoholio vartojimą lemia teigiamo ir neigiamo pastiprinimo mechanizmų disreguliacija (24). Alkoholio pastiprinimą daugiausia veikia dopaminas, opioidai, GABA ir endokanabinoidai (24,34). Neigiamas pastiprinimas susijęs su glutamato sistemos aktyvacija bei GABA perdavimo slopinimu. Dauguma AVS medikamentų veikia stiprindama arba slopindama šias sistemas (24). Todėl tikslus šių neurobiologinių taikinių ir jų sąveikos supratimas yra būtina sąlyga kuriant naujus bei optimizuojant esamus farmakoterapinius metodus AVS gydyti.

JAV Maisto ir vaistų administracija (FDA) yra patvirtinusi tris vaistus alkoholio vartojimo sutrikimui (AVS) gydyti- disulfiramą, akamprosata, naltreksoną, o Europos vaistų agentūra (EVA) – dvi pagrindines medikamentines AVS gydymo galimybes- nalmefeną ir akamprosata (35,36). Jeigu gydymo tikslas yra absoliuti abstinencija dažniausiai skiriamas disulfiramas. Jei siekama sumažinti alkoholio vartojimą dažniau pasirenkama akamprosato arba naltreksono terapija (34). Šie vaistai nesukelia nuotaikos pokyčių, pripratimo ar priklausomybės ir neveikia kaip pakaitinė terapija alkoholiui, skirtingai nei metadonas opioidų priklausomybės atveju. Tolerancija, arba poreikis didinti dozę, ilgalaikio vartojimo metu nesivysto, taip pat nutraukus medikamentų vartojimą neatsiranda poreikis vėl vartoti alkoholį (35). AKL pacientų grupėje su Child-Pugh C (dekompensuota kepenų cirozė) kepenų pažeidimu dažniausiai skiriamas akamprosatas, pacientams, turintiems Child-Pugh B (ryškus kepenų funkcijos sutrikimas) kepenų pažeidimą, taip pat svarstoma ir naltreksono galimybė (34).

Pirmasis FDA patvirtintas vaistas alkoholio priklausomybės sindromo gydymui yra disulfiramas. Šio preparato veikimo mechanizmas pagrįstas alkoholio atmetimo skatinimu organizme. Disulfiramo sukeliamas acetaldehido dehidrogenazės (ALDH) fermento slopinimas sąlygoja acetaldehido kaupimąsi, dėl ko pasireiškia nepageidaujamas disulfiramo poveikis. Nepageidaujamos vaisto reakcijos apima: tachikardiją, dispnėją, tachipnėją, hiperemiją, nerimą, panikos atakas, galvos skausmą, pykinimą ir vėmimą (3,35,37). Disulfiramą pradedama skirti nuo 250 mg/parą ir didinama iki 500 mg/parą iki dviejų savaičių, vėliau palaikomoji dozė siekia apie 250 mg/parą (34).

Disulfiramo tyrimų rezultatai gan prieštaringi. Dažniausiai cituojamas disulfiramo tyrimas buvo atliktas Veteranų Administracijos (Veterans Administration) 1980-aisiais metais (38). Šis aklas, placebo kontroliuojamas atsitiktinių imčių tyrimas nenustatė statistiškai reikšmingo alkoholio vartojimo skirtumo tarp pacientų, vartojančių 250 mg/parą, 1 mg/parą disulfiramo arba placebo (37,38). Tačiau 2017 m. metaanalizė, apimanti 156 atsitiktinių imčių kontroliuojamus tyrimus su daugiau nei 27 000 dalyvių, parodė, jog prižiūrimas gydymas disulfiramu yra viena iš veiksmingiausių farmakologinių intervencijų. Palyginus su placebo, disulfiramas parodė reikšmingą veiksmingumą palaikant abstinenciją ($p < 0,05$) bei mažinant alkoholio vartojimą ($p < 0,05$) (17). Nors disulfiramas gali padėti nutraukti alkoholio vartojimą, pagal klinikinės praktikos gaires jis netinka AKL pacientų grupei, kadangi vaistas yra metabolizuojamas kepenyse ir turi hepatotoksinį poveikį (34,35,37).

Akamprosatas, centrinio poveikio taurino analogas, yra vienas iš FDA ir EVA patvirtintų vaistų alkoholio priklausomybės gydymui (35,36). Esama literatūra rodo, kad akamprosatas veikia glutamato ir netiesiogiai moduliuoja GABA receptorių transmisiją (34,36). Nustatyta, kad pasikartojantys gausaus alkoholio vartojimo ir abstinencijos ciklai sutrikdo žmogaus neuroninio jaudinimo (pvz., veikiant per glutamato neurotransmisiją) ir slopinimo (pvz., veikiant per GABA receptorius) pusiausvyrą. Manoma, kad šis gliutamaterginis hiperaktyvumas yra susijęs su potraukiu alkoholiui, o akamprosatas šį poveikį sumažina (35). Įprasta akamprosato dozė yra 666 mg tris kartus per parą, tačiau asmenims su inkstų funkcijos nepakankamumu (kai kreatinino klirensas 30 - 50 ml/min), rekomenduojama pradinė 333 mg dozė tris kartus per parą (34). Šis medikamentas, skirtingai nuo disulfiramo, pasižymi palankiu saugumo profiliu pacientams, turintiems kepenų funkcijos nepakankamumą, nes daugiausia išskiriamas per inkstus dėl to tinka AKL pacientų grupei (36). Dažniausi nepageidaujami akamprosato vartojimo reiškiniai yra viduriavimas, nervingumas ir nuovargis, kurie mažėja ilgiau vartojant vaistą (34).

Akamprosato tyrimų rezultatai rodo reikšmingą alkoholinio atkryčio tikimybės mažėjimą. Metaanalizė, apimanti 27 atsitiktinių imčių kontroliuojamus tyrimus, kuriuose akamprosato gydymo trukmė svyravo nuo 6 iki 12 mėnesių, parodė statistiškai reikšmingą bet kokio alkoholio atkryčio tikimybės sumažėjimą ($p < 0,05$), palyginti su placebo (35,40). 2020 metų metaanalizė, apimanti maždaug 2300 alkoholio vartojimą nutraukusių pacientų, parodė, kad akamprosatas reikšmingai padidino ilgalaikės abstinencijos šansus, lyginant su placebo, po 12 mėnesių ($p < 0,05$) (41). Taigi pagrindinė klinikinės akamprosato taikymo sritis yra visiškos abstinencijos pasiekimas ir palaikymas.

Naltreksonas, vienas iš FDA patvirtintų vaistų, yra konkurencinis opioidų antagonistas, turintis ypatingą afinitetą μ -receptoriams, todėl vartojant šią medžiagą yra slopinama atlygio sistema ir malonumo pojūtis, patiriamas po alkoholinio vartojimo (42). Naltreksono šalutiniai poveikiai yra pykinimas, galvos skausmas ir galvos svaigimas, kurie sumažėja ilgiau vartojant vaistą (34). Naltreksonas gali sukelti hepatoceliulinį pažeidimą, kai vartojamas didesnėmis nei rekomenduojamos dozėmis, ir yra kontraindikuotinas asmenims su ūminiu hepatitu arba kepenų funkcijos nepakankamumu (35). Naltreksonas gali būti skiriamas *per os* arba injekcijomis į raumenį. Intramuskulinės injekcijos skiriamos kas keturias savaites po 380 mg, o *per os* pradedama nuo 50 mg/parą ir didinama iki 100 mg/parą (34).

Alkoholio vartojimo sutrikimo klinikinių tyrimų metaanalizės parodė, kad geriamas naltreksonas reikšmingai sumažina alkoholio vartojimą, palyginti su placebo (34). 2023 metų

metaanalizė atskleidė, kad naltreksono vartojimas 50 mg/parą, lyginant su placebo, buvo susijęs su sumažėjusia bet kokio alkoholio atkryčio rizika (16 tyrimų, $n = 2347$) ($p < 0,05$), sumažėjusia sunkaus alkoholio atkryčio rizika (23 tyrimai, $n = 3170$; ($p < 0,05$)), sumažėjusiu dienų, kada vartojamas alkoholis, procentu (15 tyrimų, $n = 1992$; ($p < 0,05$)) ir sumažėjusiu dienų, kada vartojamas didelis alkoholio kiekis, procentu (7 tyrimai, $n = 624$; ($p < 0,05$)) (43). Taigi naltreksono skyrimas padeda sumažinti alkoholio vartojimą arba nutraukti gausaus alkoholio vartojimo ciklą.

Opioidų antagonistas nalmefenas yra EVA patvirtintas vaistas alkoholio priklausomybės sindromo gydymui (36). Nalmefenas yra panašus į naltreksoną, tačiau jis stipriau jungiasi prie platesnio opioidų receptorių potipių spektro (35). Nalmefeno farmakologinis veikimo mechanizmas pagrįstas jo selektyvia opioidų receptorių moduliacija: susilpnina su alkoholio vartojimu susijusius malonius pojūčius bei sumažina disforiją, lydinčią alkoholio abstinenciją (44). Nalmefenas nėra vartojamas kasdien, jis vartojamas 2 valandas prieš numatomą gausaus alkoholio vartojimo situaciją (35). Dažniausios nepageidaujamos reakcijos yra galvos svaigimas, pykinimas, nuovargis, galvos skausmas, miego sutrikimas, vėmimas, hiperhidrozė, padidėjęs apetitas ir tachikardija (36).

Klinikiniuose tyrimuose su AVS turinčiais pacientais nustatyta, kad nalmefenas yra gerai toleruojamas, veiksmingas vaistas alkoholio priklausomybės sindromo gydymui (34). 2017 metų tyrime, kuriame 64,6% pacientų su AVS taip pat turėjo ir nustatytą psichiatrinį sutrikimą, vartojant nalmefeną statistiškai reikšmingai sumažėjo bendro alkoholio suvartojimo, intensyvių gėrimo dienų skaičius bei nustatytas potraukio alkoholiui rodiklių sumažėjimas ($p < 0,001$) (45). Taigi, nalmefeno skyrimas tinka pacientams ir su gretutiniais psichiatriniais sutrikimais.

Pagal EASL 2024 metų klinikines praktikos gaires pacientams po kepenų transplantacijos su AVS turėtų būti taikomos integruotos farmakologinės priemonės alkoholio potraukiui mažinti (29). Disulfiramo, akamprosato, naltreksono ir nalmefeno tikslas yra atkurti pažeistų dėl nesaikingo alkoholio vartojimo neurofiziologinių procesų funkciją, slopinti potraukį alkoholio vartojimui. Vis dėlto, nors šie vaistai veikia svarbius neurobiologinius taikinius ir mažina potraukį, jie ne visada pašalina visas priklausomybę palaikančias psichologines ar socialines priežastis. Todėl medikamentinis AVS gydymo būdas nėra taikomas kaip monoterapija. Būtent dėl priklausomybės kompleksiskumo ir siekiant paveikti kuo daugiau jos aspektų, reikalingas platesnis požiūris. Siekiant geriausių rezultatų yra taikomas kompleksinis AVS gydymo bei alkoholinio atkryčio prevencijos modelis, jungiantis medikamentines ir nemedikamentines, elgesį moduliaujančias terapijas (35). Toks integruotas požiūris

leidžia paveikti tiek neurobiologinius priklausomybės mechanizmus vaistais, tiek elgesio bei psichologinius veiksnius, taip didinant ilgalaikės remisijos tikimybę.

2.8 Nemedikamentinė alkoholio atkryčio prevencija

Su alkoholine priklausomybe susiję elgesio ir psichikos sutrikimai, dar vadinami alkoholio vartojimo sutrikimais, paveikia apie 10% Europos populiacijos (22). Viena iš alkoholio vartojimo sutrikimų pasekmių yra alkoholinė kepenų liga (AKL), kuri, kaip minėta anksčiau, gali progresuoti į kepenų cirozę ir yra viena dažniausių kepenų transplantacijos indikacijų (22). Alkoholio vartojimo sutrikimo ir alkoholinės kepenų ligos išsivystymą lemia kompleksinė sąveika tarp paciento aplinkos, psichosocialinių ir genetinių veiksnių (46). Pacientai, kuriems diagnozuota AKL ir AVS, turi didesnę psichologinio distreso, gretutinių ligų, finansinių sunkumų, gyvenamosios vietos praradimo ir mirtingumo riziką, palyginti su bendra populiacija (47). Psichosocialinė intervencija padeda spręsti psichologinius, paciento elgsenos veiksnius, keisti įpročius lemiančius alkoholio vartojimą ir tolimesnį ligos progresavimą. Šios intervencijos gali padėti sumažinti alkoholio vartojimą, pasiekti bei palaikyti abstinenciją taikant jas atskirai arba derinant su farmakoterapija. Šiai pacientų grupei nevisada galima taikyti medikamentinį gydymą dėl kai kurių preparatų hepatotoksiškumo (pvz: disulfiramo) dėl to nemedikamentinė intervencija sudaro svarbią gydymo dalį (35,48). Dažniausiai nurodomos šios psichosocialinės intervencijos AVS gydymui (49–51):

- Motyvacinė terapija (MET)
- Motyvacinis interviu (MI)
- Savitarpio pagalbos grupės: 12 žingsnių programa
- Kognityvinė elgesio terapija (KET)
- Trumpalaikis konsultavimas

Pirminėje sveikatos priežiūros įstaigoje dažniausiai pradedama nuo trumpalaikio konsultavimo, kurį sveikatos priežiūros specialistas gali taikyti medicininio vizito metu. Ši intervencija yra skirta pacientui šviesti apie probleminį alkoholio vartojimą, didinti motyvaciją keisti elgesį ir stiprinti įgūdžius, padedančius spręsti probleminio alkoholio vartojimo klausimus (24). Trumpalaikis konsultavimas susideda iš (24):

1. Alkoholio vartojimo įvertinimo: šiame etape specialistas renka informaciją apie paciento alkoholio vartojimo elgseną, taikomi klausimynai (pvz: AUDIT testas);
2. Tikslų nustatymas: siūlyti pacientui mažinti alkoholio vartojimą, aptarti keliamą žalą;
3. Elgesio modifikavimo metodai: nustatyti didelės rizikos pacientus, sukurti įveikos strategijas, veiksmų planą, kuriuos pats pacientas būtų pasirengęs vykdyti;
4. Suteikti informaciją apie savipagalbos galimybes;
5. Tolesnis stebėjimas: alkoholio vartojimo dienoraštis, tolesnių vizitų ir konsultacijų telefonu paskyrimas;

Pirminės sveikatos priežiūros įstaigose atlikti tyrimai patvirtina trumpalaikių intervencijų naudą mažinant alkoholio vartojimą. Nors trumpalaikių intervencijų nepakanka esant labai dideliam alkoholio vartojimui ar priklausomybei, tai yra pirmas etapas AVS gydyme (24). Po trumpalaikio konsultavimo yra parenkamos kitos psichodinaminės intervencijos bei medikamentinės intervencinės priemonės.

Motyvacinis interviu – tai moksliniais įrodymais pagrįsta metodika naudojama priklausomybių gydymui, skatinanti keisti elgesį, padedanti pacientui išanalizuoti priežastis lemiančias alkoholio vartojimą (49). Motyvacinis interviu yra veiksminga priemonė mažinanti alkoholio vartojimą iki vienerių metų po intervencijos. Tačiau, lyginant su įprastu gydymu ar kita aktyvia psichodinamine terapija (pvz., psichoedukacija, atvejo vadyba), trumpalaikis ir ilgalaikis poveikis alkoholio vartojimui panašus (49). Motyvacinė terapija yra dar viena intervencija padedanti kovoti su priklausomybe alkoholiui ir išvengti atkryčių (49). Metaanalizė, lyginusi įvairias psichoterapijos formas, taikomas alkoholio vartojimo sutrikimui gydyti, nustatė, kad motyvacinė terapija buvo veiksmingesnė už įprastinį gydymą pagal abstinencijos dienų procentinę dalį (49). Savitarpio pagalbos grupės apima dvylikos žingsnių programas, tokias kaip anoniminiai alkoholikai (AA), bei kitus panašius pagalbos modelius (49). Jos dažnai taikomos kaip papildoma alkoholio vartojimo sutrikimo gydymo priemonė. Nors šios grupės gali skirtis savo struktūra, jų pagrindinis tikslas – skatinti pacientus siekti abstinencijos per grupinį dalijimąsi patirtimi ir tarpusavio palaikymą. Klinikiniai tyrimai, vertinantys dvylikos žingsnių programų efektyvumą, parodė didėjančią pacientų dalyvavimą šiose programose, o daugumos tyrimų duomenys atskleidė, kad toks įsitraukimas yra susijęs su geresniais alkoholio vartojimo mažinimo ir abstinencijos rodikliais (49). Kognityvinė elgesio terapija (KET) yra struktūrizuota, į tikslą orientuota psichoterapijos forma taip pat naudojama priklausomybių gydymui

(49). KET siekia padėti pacientams, turintiems alkoholio vartojimo sutrikimą, keisti elgesio modelius, didinančius polinkį vartoti (49). Kiekviena iš šių psichodinaminių intervencijų turi savitų ypatumų, kurios yra pagrįstos klinikiniais stebėjimais.

2016 m. sisteminėje apžvalgoje buvo siekiama įvertinti psichosocialinių intervencijų veiksmingumą palaikant abstinenciją pacientams, sergantiems AKL (52). Šios studijos rezultatai parodė, kad derinant medicininę priežiūrą su KET buvo pasiekti palankiausi rezultatai, lemiantys reikšmingai mažesnį alkoholio vartojimo recidyvo dažnį (32,7% KET grupėje, palyginti su 75% kontrolinėje grupėje, $p = 0,03$). Taip pat taikant KET, motyvacinę terapiją ir kompleksinę medicininę priežiūrą, dvejų metų laikotarpiu, lėmė reikšmingą abstinencijos padidėjimą (74% intervencijos grupėje, palyginti su 48% kontrolinėje grupėje, $p = 0,02$) (52). 2023 m. atliktoje sisteminėje apžvalgoje buvo siekiama įvertinti psichosocialinių intervencijų veiksmingumą matuojant tiek alkoholio vartojimo mažinimą, tiek visišką abstinenciją pacientams, sergantiems AKL ir AVS (50). Įtrauktos psichosocialinės intervencijos, rekomenduojamos AVS gydymui (motyvacinė terapija (MET), motyvacinis interviu (MI), 12 žingsnių programa, kognityvinė elgesio terapija (KET), atvejų valdymas, konsultavimas ir psichoedukacija). Statistinis reikšmingumas buvo pastebėtas viename iš tyrimų, lyginant MET su paramos grupėmis ir atvejų valdymą su standartine kontrole, kurią sudarė tik nukreipimas į ambulatorines paslaugas. Nustatytas reikšmingas išgertų gėrimų ($p = 0,003$), gėrimo dienų ($p = 0,004$) skaičiaus sumažėjimas. Bendras psichosocialinių intervencijų poveikis abstinencijos rezultatams buvo statistiškai reikšmingas naudojant MET ($p = 0,024$), arba derinant MET su KET ($p = 0,02$), taip pat paramos grupes (AA) ($p < 0,05$) (50).

Nors klinikinėje praktikoje dažnai rekomenduojama kombinuoti medikamentinę ir psichosocialinę intervenciją AVS gydymui, sisteminių apžvalgų, nagrinėjančių jų veiksmingumą, skaičius yra ribotas (51,53,53,54). 2018 m. atliktas tyrimas vertino naltreksono poveikį, kombinuojant jį su psichoterapija AVS gydymui. Rezultatai parodė, kad naltreksono gydymas yra veiksmingas mažinant alkoholio vartojimą tačiau psichoterapijos pridėjimas prie naltreksono nedavė reikšmingos papildomos naudos pacientams su AVS (51,54). Kitas 2018 m. tyrimas vertino medikamentinį AVS gydymą, kombinuojant su psichosocialinėmis intervencijomis. Rezultatai parodė, kad vien psichoterapija nebuvo susijusi su didesniu abstinencijos dažniu gydymo ($p > 0,05$) metu, tačiau farmakoterapija buvo pranašesnė ir turėjo didesnę abstinencijos dažnį, palyginti su kontroline grupe gydymo metu ($p < 0,05$) (55). Nustatyta, kad atvejų valdymas kartu su psichoterapija ir farmakoterapija yra susiję su didžiausiu abstinencijos dažniu gydymo metu (55). 2020 m. tyrimas vertino medikamentų,

patvirtintų alkoholio vartojimo sutrikimo gydymui, poveikį kombinuojant juos tik su kognityvine elgesio terapija (KET) (53). Rezultatai parodė KET ir farmakoterapijos kombinacijos pranašumą palyginti su įprasta priežiūra, tačiau įrodymai dėl KET pridėjimo kaip papildomos intervencijos prie įprastos priežiūros ir farmakoterapijos buvo nevienareikšmiai (53). Šių tyrimų rezultatai yra prieštaringi. Remiantis dviejų tyrimų duomenimis, psichologinės intervencijos pridėjimas prie farmakologinės terapijos nepakeitė rezultatų, pasiektų vien tik farmakologine intervencija ir tik viena metaanalizė parodė priešingą rezultatą (51,53–55).

Visiems pacientams, sergantiems alkoholio vartojimo sutrikimu (AVS), turėtų būti siūloma dalyvauti tam tikroje psichosocialinėje intervencijoje, bent trumpalaikėje intervencijoje ar savitarpio pagalbos grupėje. Klinikiniai tyrimai neparodė reikšmingo vienos intervencijos pranašumo prieš kitas, tačiau MET, KET ir paramos grupės turi geriausius rezultatus (50,56). Nors klinikiniai tyrimai patvirtina psichosocialinių intervencijų, lyginant su kontroline grupe efektyvumą, tačiau ar medikamentinio gydymo kombinavimas su psichosocialinėmis intervencijomis duoda pranašumą nėra iki galo atsakyta, tyrimų rezultatai nevienareikšmiai (7,51).

2.9 Alkoholio atkryčiai po kepenų transplantacijos

Kepenų transplantacija atkuria fiziologinę kepenų funkciją, panaikina galutinės stadijos kepenų ligos komplikacijas, pagerina pacientų išgyvenamumą ir gyvenimo kokybę, tačiau alkoholiniai atkryčiai ženkliai mažina ilgalaikę transplantacijos sėkmę (4). Remiantis literatūros apžvalgų ir metaanalizių rezultatais, bet kokio alkoholio vartojimo recidyvo ir intensyvaus alkoholio vartojimo recidyvo dažnis po KTx siekia atitinkamai 22% ir 14% per vidutinį 4- 6 metų laikotarpį ir tik 20–50 % pacientų patys prisipažįsta apie didesnę ar mažesnę alkoholio vartojimą (4,21). Ilgalaikio blaivumo tikimybė išauga tik po 5 metų absoliučios abstinencijos (4.). Literatūroje alkoholio vartojimui apibūdinti po kepenų transplantacijos vartojami keli terminai (7,22):

- Epizodinis vartojimas („slips“)- nedažnas nedidelio alkoholio kiekio vartojimas, po kurio nedelsiant imamas priemonių abstinencijai atkurti.
- Intensyvus alkoholio vartojimas arba alkoholio vartojimas dideliais kiekiais- daugiau nei 40 g gryno alkoholio suvartojimas per parą, keturių ar daugiau standartinių

alkoholio vienetų (SAV) suvartojimas per vieną dieną, arba alkoholio vartojimas mažiausiai keturias dienas iš eilės.

2.9.1 Alkoholio poveikis transplantato išgyvenamumui

Vienerių metų išgyvenamumas po kepenų transplantacijos (KTx) dėl alkoholinės kepenų ligos (AKL) yra ne mažesnis nei sergant kitos etiologijos kepenų ligomis ir siekia 93% (22). Taip pat yra duomenų rodančių, kad AKL pacientai turi geresnius 5 ir 10 metų išgyvenamumo rodiklius, palyginti su HCV infekuotais pacientais, net ir alkoholio vartojimo atnaujinimo po kepenų transplantacijos atveju (33). Vis dėlto, atnaujinus alkoholio vartojimą transplantato praradimo rizika didėja (22,57). Žalingas alkoholio vartojimas po KTx yra susijęs su iki 61% padidėjusia transplantato atmetimo rizika, reikšmingai neigiamai veikiančia ilgalaikę transplantacijos sėkmę (4).

2016 metais atliktame tyrime stebėti 369 pacientai, kuriems įvykdyta KTx dėl alkoholinės kepenų ligos (58). Po kepenų transplantacijos 75 % pacientų alkoholį vartojo nuolat, o 25 % – epizodiškai. Sunkus alkoholio vartojimo atkrytis pasireiškė 73 (20 %) iš jų. Histologinis vertinimas buvo atliktas 56 pacientams iš šios grupės: recidyvuojanti alkoholinė cirozė (RAC) diagnozuota 32 %, transplantato steatozė 87%. Nustatyta, kad steatozės laipsnis buvo reikšmingai didesnis tiems pacientams, kurie aktyviai vartojo alkoholį metus iki biopsijos ($p < 0,001$). Taip pat aktyvus alkoholio vartojimas metus iki biopsijos buvo reikšmingai susijęs su dažnesniais steatohepatito požymiais ($p < 0,001$). Statistinė analizė parodė, kad jaunesnis pacientų amžius kepenų transplantacijos metu (≤ 50 metų; $p = 0,01$) ir ankstyvas sunkaus alkoholio vartojimo atkrytis (per pirmuosius 3 metus po KTx; $p = 0,02$) buvo reikšmingai susiję su RAC išsivystymu po atkryčio. Šios studijos rezultatai rodo, kad sunkus alkoholio atkrytis dažniausiai įvyksta pirmaisiais metais po kepenų transplantacijos ir sukelia pagreitėjusią, sunkią transplantato pažaidą (58). Vis dėlto, pacientų išgyvenamumas reikšmingai nesiskyrė priklausomai nuo to, ar išsivystė RAC (58). Šie rezultatai neprieštarauja ir 2019 metų tyrimo išvados- transplantato pažaida buvo dažnesnė pacientams, patyrusiems atkrytį, tačiau bendras išgyvenamumas dėl to nepakito (22). Taip pat buvo nustatyti du nepriklausomi transplantato pažaidos rizikos veiksniai: epizodinis vartojimas (šansų santykis [ŠS] = 12,7; $p = 0,0005$) ir intensyvus alkoholio vartojimas (ŠS = 36,6; $p < 0,0001$) po KTx (22). 2018 metais atlikta metaanalizė apžvelgė septynių tyrimų duomenis apie alkoholio vartojimo atkrytį po kepenų transplantacijos (15). Nustatytas bendras

pacientų alkoholinio atkryčio paplitimas buvo 26,3 %. Metinis bet kokio alkoholio vartojimo atkryčio dažnis siekė 4,7 %, o intensyvaus vartojimo – 2,9 %. Palyginus pacientus, patyrusius atkrytį, su tais, kurie alkoholio nevartojo, atkryčio grupėje nustatyta reikšmingai didesnė transplantato pažaidos rizika. Transplantato steatozės rizika buvo 4,1 karto didesnė ($p < 0,05$), steatohepatito – 4,5 karto didesnė ($p < 0,05$), alkoholinio hepatito – 9,3 karto didesnė ($p < 0,05$), o pažengusios fibrozės ar cirozės – 8,4 karto didesnė ($p < 0,05$) alkoholi vartojusioje grupėje. Recidyvuojanti alkoholinė cirozė nustatyta 9 % pacientų, kuriems atlikta biopsija. Nors reikšmingo skirtumo 5 metų išgyvenamumui tarp atkrytį patyrusių ir alkoholio nevartojusių grupių nenustatyta, pacientų, patyrusių atkrytį, mirties rizika per 10 metų stebėjimo laikotarpį buvo daugiau nei 3 kartus didesnė palyginus su alkoholio nevartojusia grupe ($p < 0,05$). Transplantato pažeidimas lėmė apie 20 % visų mirčių stebėjimo laikotarpiu po KTx. Kitos dažnos mirties priežastys buvo ekstrahepatiniai piktybiniai navikai bei širdies ir kraujagyslių sistemos komplikacijos (15). Literatūroje taip pat nurodomos dažniausios mirties priežastys pacientams, kurie toliau vartojo alkoholį po KTx, yra širdies ir kraujagyslių sistemos komplikacijos bei onkologija, o ne tiesiogiai alkoholio sukeltas kepenų pažeidimas (33).

Nors trumpalaikis pacientų išgyvenamumas po kepenų transplantacijos dėl AKL gali reikšmingai nesiskirti nepriklausomai nuo alkoholio vartojimo atkryčio, tyrimai vienareikšmiškai rodo, jog alkoholio vartojimas po KTx sukelia sunkią ir dažnai progresuojančią transplantato pažaidą (nuo steatozės iki recidyvuojančios cirozės) bei yra susijęs su ženkliai (daugiau nei 3 kartus) didesne ilgalaikio (10 metų) mirtingumo rizika (15,58).

3. IŠVADOS IR REKOMENDACIJOS

- Pagrindiniai rizikos veiksniai, didinantys alkoholio atkryčio po KTx tikimybę, yra: gretutinis psichikos sutrikimas ($p < 0,05$), trumpesnė nei 6 mėnesių abstinencija prieš transplantaciją ($p < 0,05$), socialinė izoliacija (skyrybos, partnerio netektis, nevedusio statusas) ($p < 0,05$), rūkymas ($p < 0,05$), bei bendradarbiavimo su gydytoju stoka ($p < 0,05$).
- Mažesni HRAR, AUDIT-C, ARRA, SALT skaičiuoklių įverčiai kartu su rizikos veiksnių įvertinimu gali padėti atrinkti mažesnės alkoholinio atkryčio rizikos kandidatus kepenų transplantacijai, ypač jeigu reikalinga ankstyva kepenų transplantaciją be kurios smarkiai išauga mirties rizika.
- Alkoholio atkryčiai po kepenų transplantacijos siekia iki 30%. Pacientai atnaujinantys alkoholio vartojimą po kepenų transplantacijos turi 4,1 karto didesnę transplantato steatozės riziką ($p < 0,05$), 4,5 karto didesnę steatohepatito riziką ($p < 0,05$), 9,3 karto didesnę alkoholinio hepatito riziką ($p < 0,05$) ir 8,4 karto didesnę transplantato cirozės riziką ($p < 0,05$) palyginus su alkoholio nebevartojančiais pacientais. Taip pat pacientų, patyrusių alkoholinį atkrytį, mirties rizika per 10 metų yra daugiau nei 3 kartus didesnė palyginus su abstinenciją išlaikančiais pacientais.

LITERATŪRA

1. Griswold MG, Fullman N, Hawley C, Arian N, Zimsen SRM, Tymeson HD, ir kt. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*. 2018 m. rugsėjis;392(10152):1015–35.
2. Terrault NA, Francoz C, Berenguer M, Charlton M, Heimbach J. Liver Transplantation 2023: Status Report, Current and Future Challenges. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023 m. liepos;21(8):2150–66.
3. Crabb DW, Im GY, Szabo G, Mellinger JL, Lucey MR. Diagnosis and Treatment of Alcohol-Associated Liver Diseases: 2019 Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2020 m. sausio;71(1):306–33.
4. Marroni CA. Management of alcohol recurrence before and after liver transplantation. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2015 m. rugsėjis;39:S109–14.
5. Ntandja Wandji LC, Ningarhari M, Lassailly G, Dharancy S, Boleslawski E, Mathurin P, ir kt. Liver Transplantation in Alcohol-related Liver Disease and Alcohol-related Hepatitis. *J Clin Exp Hepatol*. 2023 m. sausio;13(1):127–38.
6. Jochmans I, Van Rosmalen M, Pirenne J, Samuel U. Adult Liver Allocation in Eurotransplant. *Transplantation*. 2017 m. liepos;101(7):1542–50.
7. Scott L Friedman. Liver transplantation for alcohol-associated liver disease. UpToDate[Prieiga per internetą]. 2024 m. sausio 31 d. [žiūrėta 2024 m. spalio 28 d.]; Adresas: <https://www.uptodate.com/contents/liver-transplantation-for-alcohol-associated-liver-disease>
8. Scott L Friedman. Management and prognosis of alcoholic hepatitis. UpToDate [Prieiga per internetą]. 2023 m. rugpjūčio 17 d.; Adresas: <https://www.uptodate.com/contents/management-and-prognosis-of-alcoholic-hepatitis>
9. Singal AK, Mathurin P. Diagnosis and Treatment of Alcohol-Associated Liver Disease: A Review. *JAMA*. 2021 m. liepos 13 d.;326(2):165.
10. Mathurin P, Lucey MR. Liver transplantation in patients with alcohol-related liver disease: current status and future directions. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 m. gegužės;5(5):507–14.

11. Müller PC, Kabacam G, Vibert E, Germani G, Petrowsky H. Current status of liver transplantation in Europe. *Int J Surg*. 2020 m. spalio;82:22–9.
12. Zeair S, Cyprys S, Wiśniewska H, Bugajska K, Parczewski M, Wawrzynowicz-Syczewska M. Alcohol Relapse After Liver Transplantation: Younger Women Are at Greatest Risk. *Ann Transplant*. 2017 m.;22:725–9.
13. Mahmud N. Selection for Liver Transplantation: Indications and Evaluation. *Curr Hepatol Rep*. 2020 m. rugsėjo;19(3):203–12.
14. Friedman SL, Reau N, Robson KM. Clinical manifestations and diagnosis of alcohol- associated steatosis and cirrhosis. UpToDate [Prieiga per internetą].Inc; 2024 liepos 16 d.[žiūrėta 2025 m. balandžio 8 d.]. Adresas: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-alcohol-associated-steatosis-and-cirrhosis>
15. Kodali S, Kaif M, Tariq R, Singal AK. Alcohol Relapse After Liver Transplantation for Alcoholic Cirrhosis—Impact on Liver Graft and Patient Survival: A Meta-analysis. *Alcohol Alcohol*. 2018 m. kovo 1 d.;53(2):166–72.
16. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J Hepatol*. 2016 m. vasario;64(2):433–85.
17. Dove ML, Brown SR, Lindor DK, Robson MK. Liver transplantation in adults_ Patient selection and pretransplantation evaluation. UpToDate [Prieiga per internetą]. 2023 gegužės 15 d. [žiūrėta 2025 m. balandžio 8 d.] Adresas: <https://www.uptodate.com/contents/liver-transplantation-in-adults-patient-selection-and-pretransplantation-evaluation>
18. Simonetto DA, Liu M, Kamath PS. Portal Hypertension and Related Complications: Diagnosis and Management. *Mayo Clin Proc*. 2019 m. balandžio;94(4):714–26.
19. Fatima I, Jahagirdar V, Kulkarni AV, Reddy R, Sharma M, Menon B, ir kt. Liver Transplantation: Protocol for Recipient Selection, Evaluation, and Assessment. *J Clin Exp Hepatol*. 2023 m. rugsėjo;13(5):841–53.
20. Shenoy A, Dienstag A, Dienstag P, Ford L, Schubert E, Wankoff M, ir kt. Scoring systems to assess relapse risk in alcohol use disorder presenting for early liver transplantation: A systematic review. *Gen Hosp Psychiatry*. 2021 m. rugsėjo;72:23–30.

21. Chuncharunee L, Yamashiki N, Thakkestian A, Sobhonslidsuk A. Alcohol relapse and its predictors after liver transplantation for alcoholic liver disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* 2019 m. gruodžio;19(1):150.
22. Skladany L, Adamcova Selcanova S, Koller T. Alcohol Use Relapse Following Liver Transplantation for Alcoholic Liver Disease. *Ann Transplant.* 2019 m. birželio 18 d.;24:359–66.
23. Houston K, Duong N, Sterling RK, Asgharpour A, Bullock S, Weinland S, ir kt. Utility of scores to predict alcohol use after liver transplant: Take them with a grain of salt. *Liver Transpl.* 2024 m. gruodžio;30(12):1281–8.
24. Leggio L, Lee MR. Treatment of Alcohol Use Disorder in Patients with Alcoholic Liver Disease. *Am J Med.* 2017 m. vasario;130(2):124–34.
25. Moore AA, Kuerbis A, Sacco P, Chen GI, Garcia MB. Screening and Assessment of Unhealthy Alcohol Use in Older Adults. Kuerbis A, Moore AlisonA, Sacco P, Zanjani F, sudarytojai. *Alcohol and Aging* [Prieiga per internetą]. Cham: Springer International Publishing; 2016 [žiūrėta 2025 m. balandžio 8 d.]. p. 169–80. Adresas: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-47233-1_11
26. Bush K. The AUDIT Alcohol Consumption Questions (AUDIT-C)An Effective Brief Screening Test for Problem Drinking. *Arch Intern Med.* 1998 m. rugsėjo 14 d.;158(16):1789.
27. Rodrigue JR, Hanto DW, Curry MP. The Alcohol Relapse Risk Assessment: A Scoring System to Predict the Risk of Relapse to Any Alcohol Use after Liver Transplant. *Prog Transplant.* 2013 m. gruodžio;23(4):310–8.
28. Lee BP, Vittinghoff E, Hsu C, Han H, Therapondos G, Fix OK, ir kt. Predicting Low Risk for Sustained Alcohol Use After Early Liver Transplant for Acute Alcoholic Hepatitis: The Sustained Alcohol Use Post–Liver Transplant Score. *Hepatology.* 2019 m. balandžio;69(4):1477–87.
29. Samuel D, De Martin E, Berg T, Berenguer M, Burra P, Fondevila C, ir kt. EASL Clinical Practice Guidelines on liver transplantation. *J Hepatol.* 2024 m. gruodžio;81(6):1040–86.
30. Lee BP, Samur S, Dalgic OO, Bethea ED, Lucey MR, Weinberg E, ir kt. Model to Calculate Harms and Benefits of Early vs Delayed Liver Transplantation for Patients With Alcohol-Associated Hepatitis. *Gastroenterology.* 2019 m. rugpjūčio;157(2):472–480.e5.

31. Kawaguchi Y, Sugawara Y, Yamashiki N, Kaneko J, Tamura S, Aoki T, ir kt. Role of 6-month abstinence rule in living donor liver transplantation for patients with alcoholic liver disease. *Hepatol Res*. 2013 m. lapkričio;43(11):1169–74.
32. Weeks SR, Sun Z, McCaul ME, Zhu H, Anders RA, Philosophie B, ir kt. Liver Transplantation for Severe Alcoholic Hepatitis, Updated Lessons from the World's Largest Series. *J Am Coll Surg*. 2018 m. balandžio;226(4):549–57.
33. Obed A. Six month abstinence rule for liver transplantation in severe alcoholic liver disease patients. *World J Gastroenterol*. 2015 m.;21(14):4423.
34. Holt RS, Saon JA, Swenson S, Friedman M. Alcohol use disorder_ Pharmacologic management . UpToDate.[Prieiga per internetą]. 2024 rugsėjo 3 d. [žiūrėta 2025 m. balandžio 2 d.]; Adresas: <https://www.uptodate.com/contents/alcohol-use-disorder-pharmacologic-management>
35. Mason B. Alcohol Use Disorder: The Role of Medication in Recovery. *Alcohol Res Curr Rev*. 2021 m.;41(1):07.
36. Stokłosa I, Więckiewicz G, Stokłosa M, Piegza M, Pudło R, Gorczyca P. Medications for the Treatment of Alcohol Dependence—Current State of Knowledge and Future Perspectives from a Public Health Perspective. *Int J Environ Res Public Health*. 2023 m. sausio 19 d.;20(3):1870.
37. Lanz J, Biniarz-Harris N, Kuvaldina M, Jain S, Lewis K, Fallon BA. Disulfiram: Mechanisms, Applications, and Challenges. *Antibiotics*. 2023 m. kovo 6 d.;12(3):524.
38. Fuller RK. Disulfiram Treatment of Alcoholism: A Veterans Administration Cooperative Study. *JAMA*. 1986 m. rugsėjo 19 d.;256(11):1449.
39. Brewer C, Streel E, Skinner M. Supervised Disulfiram's Superior Effectiveness in Alcoholism Treatment: Ethical, Methodological, and Psychological Aspects. *Alcohol Alcohol*. 2017 m. sausio 7 d.;alcalc;agw093v2.
40. Jonas DE, Amick HR, Feltner C, Bobashev G, Thomas K, Wines R, ir kt. Pharmacotherapy for Adults With Alcohol Use Disorders in Outpatient Settings: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2014 m. gegužės 14 d.;311(18):1889.

41. Cheng HY, McGuinness LA, Elbers RG, MacArthur GJ, Taylor A, McAleenan A, ir kt. Treatment interventions to maintain abstinence from alcohol in primary care: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2020 m. lapkričio 25 d.;m3934.
42. Ray LA, Green R, Roche DJO, Magill M, Bujarski S. Naltrexone effects on subjective responses to alcohol in the human laboratory: A systematic review and meta-analysis. *Addict Biol*. 2019 m. lapkričio;24(6):1138–52.
43. McPheeters M, O'Connor EA, Riley S, Kennedy SM, Voisin C, Kuznacik K, ir kt. Pharmacotherapy for Alcohol Use Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA*. 2023 m. lapkričio 7 d.;330(17):1653.
44. Martín-Blanco A, Patrizi B, Soler J, Gasol X, Elices M, Gasol M, ir kt. Use of nalmefene in patients with comorbid borderline personality disorder and alcohol use disorder: a preliminary report. *Int Clin Psychopharmacol*. 2017 m. liepos;32(4):231–4.
45. Di Nicola M, De Filippis S, Martinotti G, De Risio L, Pettorruso M, De Persis S, ir kt. Nalmefene in Alcohol Use Disorder Subjects with Psychiatric Comorbidity: A Naturalistic Study. *Adv Ther*. 2017 m. liepos;34(7):1636–49.
46. Stickel F, Moreno C, Hampe J, Morgan MY. The genetics of alcohol dependence and alcohol-related liver disease. *J Hepatol*. 2017 m. sausio;66(1):195–211.
47. Johnson E, Ghosh SM, Daniels VJ, Wild TC, Tandon P, Hyde A. Clinicians' perspectives and perceived barriers to caring for patients with alcohol use disorder and cirrhosis. *Addict Sci Clin Pract*. 2022 m. vasario 9 d.;17(1):9.
48. Subramaniyan V, Chakravarthi S, Jegasothy R, Seng WY, Fuloria NK, Fuloria S, ir kt. Alcohol-associated liver disease: A review on its pathophysiology, diagnosis and drug therapy. *Toxicol Rep*. 2021 m.;8:376–85.
49. Saxon AJ, McKay JR, Stein MB, Friedman M, Swenson S. Alcohol use disorder: Psychosocial management. *UpToDate*. [Prieiga per internetą]. 2024 kovo 20 d. [žiūrėta 2025 m. balandžio 3 d.]; Adresas: <https://www.uptodate.com/contents/alcohol-use-disorder-psychosocial-management>

50. Hemrage S, Brobbin E, Deluca P, Drummond C. Efficacy of psychosocial interventions to reduce alcohol use in comorbid alcohol use disorder and alcohol-related liver disease: a systematic review of randomized controlled trials. *Alcohol Alcohol*. 2023 m. rugsėjo 9 d.;58(5):478–84.
51. Agabio R, Camposeragna A, Saulle R, Krupchanka D, Leggio L, Minozzi S. Combined pharmacological and psychosocial interventions for alcohol use disorder. Cochrane Drugs and Alcohol Group, sudarytojas. *Cochrane Database Syst Rev* [Prieiga per internetą]. 2023 m. kovo 8 d. [žiūrėta 2025 m. balandžio 2 d.];2023(3). Adresas: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD015673>
52. Khan A, Tansel A, White DL, Kayani WT, Bano S, Lindsay J, ir kt. Efficacy of Psychosocial Interventions in Inducing and Maintaining Alcohol Abstinence in Patients With Chronic Liver Disease: A Systematic Review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016 m. vasario;14(2):191-202.e4.
53. Ray LA, Meredith LR, Kiluk BD, Walthers J, Carroll KM, Magill M. Combined Pharmacotherapy and Cognitive Behavioral Therapy for Adults With Alcohol or Substance Use Disorders: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2020 m. birželio 19 d.;3(6):e208279.
54. Ahmed R, Kotapati VP, Khan AM, Hussain N, Hussain M, Dar S, ir kt. Adding Psychotherapy to the Naltrexone Treatment of Alcohol Use Disorder: Meta-analytic Review. *Cureus* [Prieiga per internetą]. 2018 m. rugpjūčio 6 d. [žiūrėta 2025 m. balandžio 2 d.]; Adresas: <https://www.cureus.com/articles/13583-adding-psychotherapy-to-the-naltrexone-treatment-of-alcohol-use-disorder-meta-analytic-review>
55. Gao J, Cao J, Guo T, Xiao Y. Association between alcoholic interventions and abstinence rates for alcohol use disorders: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018 m. gruodžio;97(50):e13566.
58. Holt SR, Saxon AJ, Swenson S, Friedman M. Alcohol use disorder: Treatment overview.UpToDate.[Prieiga per internetą]. 2024 rugsėjo 12d. [žiūrėta 2025 m. balandžio 6 d.]; Adresas: <https://www.uptodate.com/contents/alcohol-use-disorder-treatment-overview>
57. Dumortier J, Dharancy S, Cannesson A, Lassailly G, Rolland B, Pruvot FR, ir kt. Recurrent Alcoholic Cirrhosis In Severe Alcoholic Relapse After Liver Transplantation: A Frequent and Serious Complication. *Am J Gastroenterol*. 2015 m. rugpjūčio;110(8):1160–6.
58. Erard-Poinsot D, Guillaud O, Hervieu V, Thimonier E, Vallin M, Chambon-Augoyard C, ir kt. Severe alcoholic relapse after liver transplantation: What consequences on the graft? A study based on liver biopsies analysis. *Liver Transpl*. 2016 m. birželio;22(6):773–84.

PRIEDAI

4 lentelė. Alkoholio atkryčio vertinimo skalės. Adaptuota pagal Shenoy et al.(20)

Balų skaičiuoklė	Modelis ir praktinis pritaikymas	Rizikos faktorių vertinimas	Balai	Balų interpretacijos rekomendacijos.
MAPS	Priemonė, skirta atkryčio prognozavimui pacientams, turintiems priklausomybę ir laukiantiems kepenų transplantacijos. Rizikos veiksniai identifikuoti remiantis priklausomybės literatūros analize.	Alkoholizmo pripažinimas Pacientas ir šeima Tik pacientas Tik šeima Nė vienas Prognoziniai rodikliai Papildomos veiklos Elgesio pasekmės Viltis/Savivertė Reabilitacijos ryšys Socialinis stabilumas Nuolatinis darbas Stabili gyvenamoji vieta Gyvena ne viena Stabili santuoka	 4 3 2 1 3/1 3/1 3/1 3/1 1 1 1 1	<u>Bendras balų intervalas: 5–20</u> Didesnis balas koreliuoja su sumažėjusia alkoholinio atkryčio tikimybe

HRAR	Remiantis didelės apimties pacientų duomenų analize, identifikuoti trys kintamieji, skirti alkoholizmu sergančių pacientų atkryčio ir laiko iki jo prognozavimui.	Intensyvaus alkoholio vartojimo trukmė (metais) <11, 11–25, >25 Išgeriamų alkoholinių gėrimų skaičius per dieną <9, 9–17, >17 Ankstesnių stacionarinio gydymo dėl alkoholizmo atvejų skaičius 0, 1, >1	0-2 0-2 0-2	<u>Bendras balų intervalas: 0-6</u> <4: maža atkryčio rizika ≥4: didelė atkryčio rizika
AUDIT-C	Trijų klausimų atrankos įrankis, kurio validumas buvo patikrintas lyginant su ilgesne, 12 klausimų skale, siekiant identifikuoti pacientus, kurie rizikingai vartoja alkoholį arba kurie serga alkoholio vartojimo sutrikimu.	Kaip dažnai per pastaruosius metus vartojote alkoholinius gėrimus? Niekada, kartą per mėnesį, 2–4 kartus per mėnesį ar rečiau, 2–3 kartus per savaitę, > 4 kartus per savaitę Kiek standartinių alkoholinių vienetų išgeriate	0-4 0-4	<u>Bendras balų intervalas: 0-12</u> 0-3: maža rizika 4-5: vidutinė rizika 6-7: didelė rizika 8-12: kritinė rizika

		eilinę dieną, kai geriate ? nė vieno, 1 arba 2, 3 arba 4, 5 arba 6, 7–9, 10 ar daugiau Kaip dažnai per dieną išgeriate 6 ar daugiau standartinių alkoholio vienetų ? niekada, rečiau nei kartą per mėnesį, kartą per mėnesį, kartą per savaitę, kasdien arba beveik kasdien	0-4	
ARRA	Sukurtas remiantis 25 žinomais alkoholio atkryčio rizikos veiksniais parinktais pagal Beth Israel Deaconess ligoninėje atliktą tyrimą su priklausomybę alkoholiui turinčiais pacientais, kuriems buvo atlikta kepenų transplantacija.	1. Hepatoceliulinės karcinomos nebuvimas 2. Priklausomybė nuo tabako 3. Alkoholio vartojimas po kepenų ligos diagnozės nustatymo	0-9	<u>Bendras balų intervalas: 0-9</u> 0: minimali rizika 1-3: maža rizika 4-6: vidutinė rizika 7-9: didelė rizika
SALT	Sukurtas remiantis pacientų su alkoholiniu hepatitu alkoholio atkryčio duomenimis.	1. >10 gėrimų per dieną 2. ≥2 ankstesni nesėkmingi reabilitacijos bandymai	+4 +4	<u>Bendras balų intervalas: -0–11</u> <5: maža rizika ≥5: didelė rizika

		3. Anamnezėje ankstesni teisiniai klausimai, susiję su alkoholiu	+2	
		4. Anamnezėje (ne kanapių) narkotinių medžiagų vartojimas	+1	