

HEPATOPROTEKTIVA

Editorial k článku doc. Radana Brůhy

Jiří Ehrmann

II. interní klinika LF a FN Olomouc

Klin Farmakol Farm 2006; 20: 119–120

Farmakoterapie představuje v mnoha medicínských odvětvích základ léčby a zdá se, že i v dalších letech bude její význam narůstat. Jaterní choroby však z tohoto pohledu nepatří k nejúspěšnějším. Je to zejména proto, že patogeneticky představují nesourodou skupinu. Pravdou je, že asi 2/3 všech chronických jaterních onemocnění má původ v chronické virové infekci B a C a nebo v nadměrné konzumaci alkoholu. Nicméně právě zbývající jedna třetina je tou skupinou nesourodou. Jsou to zejména metabolické poruchy (nealkoholická steatohepatitida, Wilsonova choroba, hemochromatóza), toxické jaterní poškození (zejména polékové), onemocnění s akutní a chronickou cholestázou, choroby s autoimunní etiopatogenezou a jiné, včetně tzv. kryptogenních, představující asi 10 % všech jaterních chorob (1).

Některá jaterní onemocnění jsou farmakologicky poměrně úspěšně ovlivnitelná, např. eliminací mědi u Wilsonovy choroby. Také léčba chronických virových hepatitid interferonem alfa, ribavirinem či lamivudinem výrazně zlepšila prognózu nemocných s touto chorobou (2, 3, 4, 5).

Pokrok byl v posledních letech také zaznamenán ve farmakoterapii komplikací jaterní cirhózy. Léčba ascitu nebo spontánní bakteriální peritonitidy patří mezi ty úspěšné (diuretika, antibiotika), stejně jako paliativní léčba symptomů a podpůrná farmakoterapie při cholestáze (např. kyselina ursodeoxycholová, cholestyramin, fenobarbital). Střídavě úspěšná je farmakoterapie krvácení do trávicího traktu v důsledku portální hypertenze (terlipressin, octreotid, neselektivní betablokátory) nebo léčba jaterní encefalopatie (laktulóza, ATB, větvené aminokyseliny). Málo úspěšná je zatím farmakoterapie hepatorenálního syndromu (terlipressin) (6, 7, 8, 9, 10, 11).

Specifické farmakoterapeutické postupy jsou vypracovány při intoxikaci paracetamolem (N-acetylcystein) nebo otravě muchomůrkou zelenou (medagávky G penicilinu a silymarinu) (12).

Ve farmakoterapii jaterních onemocnění se však již po staletí objevuje řada původně zcela nedefinovaných rostlinných preparátů, později již chemicky více či méně známých látek působících obecně na játra příznivě či ochranně. Jde o poměrně nesourodou skupinu látek nebo již preparátů, které zahrnujeme pod tzv. hepatoprotektiva či hepatotona. Někdy užívaný vý-

raz cytoprotektiva jen dokresluje komplexnost jejich předpokládaného účinku; ovlivnění intermediárního metabolismu, působení na strukturu nebo vlastnosti membrán, zvyšování rezistence vůči škodlivinám, inhibice oxidativního stresu, zlepšení regenerace jaterních buněk, ovlivňování fibroprodukce, účinek na tvorbu a vylučování žluči. Takových látek jsou dnes již tisíce a nejčastěji jsou potravinovými doplňky.

Velmi kontroverzní je však hodnocení účinnosti těchto preparátů. Řada studií potvrzuje jejich hepatoprotektivní účinek in vitro nebo v pokusu na zvířeti. Výsledky reprezentativních klinických studií však již nejsou přijímány jednoznačně. Například v anglosaské oblasti se hepatoprotektiva v užším smyslu téměř nepoužívají a jako pojem se nevyskytují ani v obsáhlých klinických učebnicích, ani ve specializovaných klinických farmakologiích. Ve střední Evropě a u nás jsou naopak poměrně užívanou skupinou léků, i když vztah lékařů k nim je ambivalentní (13, 14, 15). Podle našeho posledního „Remedia Compendium“ patří mezi hepatoprotektiva tyto látky: silymarin, acidum thioceticum, ademetonium, ornithini aspartans a phosoholipida essentialia.

V prvním pololetí roku 2005 (předpokládá se, že stejné to bylo i v pololetí druhém a prvním pololetí 2006) byla nejčastější hepatoprotektiva v ambulantní složce celé Fakultní nemocnice Olomouc předepsána v následujícím množství:

název léku	částka množství
Essentiale forte	9 677 Kč 54 balení
Essentiale forte N	201 602 Kč 1 375 balení
Flavobion	28 615 Kč 304 balení
Silygal	1 355 Kč 24 balení
Silymarin AL 50	5 910 Kč 44 balení
Simepar	87 588 Kč 1 165 balení
celkem	334 747 Kč 2 966 balení
Ursosalk a Ursosan	510 226 Kč 4 088 balení

Pokud by byla do tabulky zařazena i některá cholagoga (Isochol, Febichol) pak celková částka za tzv. hepatoprotektiva představují v rámci ambulantní složky celé FN Olomouc částku 862 992 za půl roku. To není ani 1 % celkové částky vynaložené ve FN za léky.

Je pravdou, že v privátních odborných ambulancích a praktickými lékaři jsou uvedené preparáty předepisovány častěji, ale i tak hepatoprotektiva představují marginální složku farmakoterapie. Někdo se ale může tázat, zda i tato marginální finanční položka není zbytečná.

Jednou z klíčových otázek, kterou hepatologie v současné době řeší, je možnost ovlivnění fibrogenyze. Jaterní cirhóza je proces ireverzibilní. Fibróza je podle posledních výzkumů potenciálně reverzibilní stav a intenzivně se hledají léčebné možnosti. Od léků s antifibrotickým účinkem se žádá, aby byly dobře tolerovány při dlouhodobém, často mnohaletém podávání, aby měly specifický účinek na jaterní tkáň a aby měly minimum vedlejších účinků. Některé léky již doznaly praktického uplatnění. Jsou to ty, které potlačují základní onemocnění: interferon alfa, lamivudin, ribavirin, adefovir – dipivoxil a další. Další skupinu tvoří ty, které potlačují zánět a imunitní odpověď: kortikoidy, anti-TNF-alfa, ursodeoxycholová kyselina. Do třetí skupiny léků s předpokládaným antifibrotickým účinkem patří látky s inhibičním účinkem na hvězdíkové buňky. Jsou to zejména antioxidanta (vitaminy C a E, selen, silymarin, glutathion, koenzym Q10 a další), dále některé cytokiny, jako interferon gama nebo hepatocytární růstový faktor. Čtvrtou skupinu tvoří látky stimulující apoptózu hvězdíkových buněk a do páté skupiny patří látky podporující degradaci matrix (antagonisté TGF-beta a další) (16, 17, 18).

V současné době je největším problémem studií hodnotících účinnost léčby fibrózy její monitorování. Nicméně, pokud by se potvrdil inhibiční účinek některých hepatoprotektiv na jaterní fibrogenyze, stala by se důležitou součástí farmakoterapie jaterních chorob.

prof. MUDr. Jiří Ehrmann, CSc.
II. interní klinika LF a FN Olomouc
I. P. Pavlova 6775 20 Olomouc
e-mail: ehrmanj@fnol.cz

Literatura

1. Ehrmann J, Husa P, Hauttová D. Hepatální ikterus. In Ehrmann J. a kolektiv. Ikterus Diferenciální diagnostika. Grada 2003; ISBN 80-247-0506-0: 119–202.
2. Husa P. Současná terapie chronické infekce virem hepatitidy B. In Husa P. Virové hepatitidy. Galén 2005; ISBN 80-7262-304-4: 115–141.
3. Stránský J. Léčba virové hepatitidy B. In Stránský J. Virová hepatitida B. Grada 2001; ISBN 80-247-0243-6: 98–154.
4. Urbánek P. Léčba chronické virové hepatitidy C interferonem alfa. In Urbánek P. Infekce virem hepatitidy C. Galén 2004; ISBN 80-7262-262-5: 199–209.
5. Horák J. Autoimunitní hepatitida. In Horák J, Střiteský J. Chronické hepatitidy. Grada 1999; ISBN 80-7169-775-3: 105–112.
6. Mareček Z. Wilsonova choroba. Galén 1996: 107 s.
7. Lata J, Dítě P, Hůlek P, Krajina A, Král V, Šafka V. Portální hypertenze při jaterní cirhóze a její důsledky. GAAN, Plzeň 2000; ISBN 80-238-5236-1: 99 s.
8. Lebrech D, Poynard T, Hillton P, Benhamou JP. Propranolol for prevention of recurrent gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis. A controlled study. N. Engl. J. Med. 1981; 305: 1371–1374.
9. Mareček Z. Acidum chenodeoxycholicum. Remedia 1991; 1: 57–66.
10. Lata J, Dastych M jr., Šenkyřík M, Husová L, Starý K. Protektivní vliv esenciálních fosfolipidů na poškození jater úplnou parenterální výživou. Vnitřní Lék. 2001; 47: 599–603.
11. Brůha R, Mareček Z. Esenciální fosfolipidy v léčbě jaterní encefalopatie. Vnitřní Lék. 2000; 4: 199–204.
12. Šperl J. Standardní doporučené postupy v diagnostice a léčbě intoxikace houbou Amanita Phalloides. Česká hepatologická společnost 2006.
13. Ferenci P, Dragosics B, Dittrich H et al. Randomized controlled trial of silymarin treatment in patients with cirrhosis of the liver. J. Hepatol. 1989; 9: 105–113.
14. Škotová N, Krečman V. Silymarin as a potential hypocholesterolaemic drug. Physiol. Res. 1998; 47: 1–7.
15. Bauer V. Liečiva používané v profylaxii a terapii chorob vyvolaných „oxidatívnym stresom“. Slovakoforma revue 1997; VII, 2: 38–44.
16. Friedman SL. Liver fibrosis – from bench to bedside. J. Hepatol. 2003; 38, Suppl. 1: 38–53.
17. Ehrmann J. Léčba alkoholického poškození jater. In Ehrmann J jr., Schneiderka P, Ehrmann J. Alkohol a játra. Grada 2006; ISBN 80-247-1048-X: 111–133.
18. Ehrmann J jr. Syndrom non-alkoholické steatohepatitidy – NASH/NAFLD. In. Ehrmann J jr., Schneiderka P, Ehrmann J. Alkohol a játra, Grada 2006; ISBN 80-247-1048-X: 134–136.