

HEPATOPROTEKTIVA

Radan Brůha

IV. interní klinika 1. LF UK a VFN

Pojmem hepatoprotektiva označujeme látky, které mohou mít příznivý vliv na regeneraci jaterních buněk či na zpomalení některých patologických procesů při akutních i chronických jaterních chorobách. Existuje mnoho látek, u kterých byly takové účinky prokázány v experimentu, praktické využití je omezeno na několik preparátů.

Kyselina ursodeoxycholová má příznivé účinky u pacientů s primární biliární cirhózou i s jinými cholestatickými jaterními chorobami. Je základním lékem těchto chorobných stavů. Podobné účinky může mít S-adenosyl methionin.

Velmi populární jsou různé rostlinné přípravky a výtažky. Praktické využití má silymarin, který má antioxidační vlastnosti a může zpomalovat proces fibrotizace.

Dalším používaným preparátem jsou esenciální fosfolipidy, které mohou urychlit regeneraci poškozených buněčných membrán.

Kontrolované klinické studie prokázaly účinnost ursodeoxycholové kyseliny; všechny ostatní uvedené preparáty se používají na základě sporných výsledků poměrně malých či nekontrolovaných studií a na základě lokálních i osobních zkušeností.

Klíčová slova: hepatoprotektiva, fibrotizace, jaterní cirhóza, poškození jater.

HEPATOPROTECTIVES

Hepatoprotectives are substances with potential positive effect on liver cell regeneration or to slowing of pathological processes in chronic liver diseases. These effects were confirmed in experimental studies with many substances; nevertheless the clinical use is limited.

Ursodeoxycholic acid possess the positive effect in patients with primary biliary cirrhosis or other cholestatic diseases. This is a treatment of choice in this indication. Similar effect can be attributed to S-adenosyl methionine.

Recently many herbal extracts are very popular. In practical use is silymarin, which can slow down the fibrotic process by antioxidant characteristics.

Another substance is essentielle phospholipid, which can accelerate the reparation of cell membranes.

On conclusion, randomized controlled studies confirmed the efficacy of ursodeoxycholic acid. Other medicaments are used based on controversial results of small or uncontrolled studies and based on local and personal experiences.

Key words: hepatoprotectives, fibrotisation, liver cirrhosis, liver damage.

Klin Farmakol Farm 2006; 20: 154–157

Úvod

Označení „hepatoprotektiva“ je velmi kontroverzní pojem. Nazývají se tak preparáty, které mohou určitým způsobem pozitivně ovlivňovat funkci jaterní buňky při různých jaterních chorobách. Většinou tak nemáme na mysli léky, které by měly čistě protektivní účinek na dosud zdravá játra a nejedná se ani o léky působící na eventuální prvotní příčinu jaterní choroby.

Mechanismy účinku

Lze uvažovat o několika možných oblastech účinku. Snížení oxidačního stresu může zpomalit či zastavit proces fibrotizace vedoucí ke vzniku jaterní cirhózy. O tento účinek se opírají preparáty s antioxidačními vlastnostmi typu silymarinu, vitamínu A, E a dalších. V poslední době se objevuje cesta zasáhnout do procesu fibrotizace na úrovni ovlivnění buněčných receptorů. Další možností je ovlivnění funkce poškozených membrán hepatocytů i buněčných organel. Tento mechanismus je využíván preparáty obsahujícími esenciální fosfolipidy. Konečně další možností je nahrazení některých toxických substancí látkami netoxickými – tímto mechanismem působí například kyselina ursodeoxycholová při cholestatických jaterních chorobách. Některé

látky mohou zasahovat do metabolických dějů dodáním nezbytných metabolitů – tímto mechanismem působí například S-adenosyl methionin.

Kyselina ursodeoxycholová

Jednou z nejlépe prozkoumaných látek, u které byl pozitivní efekt na některé jaterní choroby prokázán v mnoha kontrolovaných studiích, je kyselina ursodeoxycholová. Je to hydrofilní látka, která ochraňuje buněčné membrány před detergentním účinkem toxických, hydrofobních žlučových kyselin. Ursodeoxycholová kyselina zlepšuje klinické projevy, laboratorní parametry (1) a pravděpodobně i histologické změny u pacientů (2) s primární biliární cirhózou. Dále se používá u mnoha cholestatických jaterních chorob, jako jsou poléková poškození, primární sklerotizující cholangitida či alkoholické nebo virové onemocnění s cholestatickým průběhem a cholestáza v těhotenství (3). Na našem trhu jsou k dispozici preparáty Ursofalk a Ursosan, denní dávka se doporučuje 10–15 mg/kg tělesné hmotnosti/den, většinou 750–1 250 mg rozdělené do 2 denních dávek.

S-adenosyl methionin

Velké očekávání bylo vkládáno do S-adenosyl methioninu. Tato látka, donátor methylové skupiny,

je nezbytná při tvorbě glutathionu při jehož nedostatku dochází ke zvýšenému poškození buněk volnými radikály. Substituce adenomethioninu může depleci glutathionu zlepšit.

Byl prokázán příznivý vliv u akutního poškození alkoholem v experimentu na zvířeti (4), v klinické praxi nejsou výsledky tak průkazné. Zdá se, že tento preparát může mít určitý protektivní účinek při požívání alkoholu, při cholestatických jaterních chorobách a může bránit vzniku cholestázy při parenterální výživě. Na našem trhu je k dispozici preparát Transmetil v injekční či perorální formě. Doporučovaná dávka u dospělých je 10–25 mg/kg tělesné hmotnosti/den v perorálním podávání a 5–12 mg/kg tělesné hmotnosti/den v injekční formě.

Rostlinné přípravky

V poslední době jsou velmi populární různé rostlinné přípravky a výtažky. Většinou pocházejí z Číny či jiných oblastí Asie, kde se využívají již tisíce let v léčbě různých jaterních chorob. Příčin současné velké popularity těchto preparátů je mnoho – klasická medicína nezná v této podpůrné léčbě dostatečně účinné léky, mnoho lidí podléhá mylné představě, že co je „přírodní“ je zdravé a neškodné, rost-

linné preparáty jsou většinou levnější než klasické léky, jsou volně dostupné bez lékařského předpisu a jejich tradované účinky je velmi obtížné objektivně prokázat či odmítnout.

Je pravdou, že některé látky využívané klasickou medicínou mají původ v rostlinných výtažcích – například silymarin, který je součástí mnoha firemních preparátů, pochází z ostropestřce. U mnoha rostlinných přípravků či extraktů byl prokázán protektivní efekt při jaterním poškození v experimentálních studiích – krom silymarinu to bylo například u výtažků z *Psidium guajava* (kvajáva) (5), z opuncie (6) a dalších. Prokázaný pozitivní vliv v experimentu na zvířeti nebo ve tkáňové kultuře neznamena možnost okamžitého klinického využití. Cesta od takového experimentu ke klinickému využití je naopak velmi dlouhá a mnohdy vede k opačnému výsledku. Základní zásadou při léčbě těmito preparáty by měla být bezpečnost pro pacienta. U rostlinných přípravků, které nepodléhají přísným předpisům jako klasická humánní léčiva, je někdy obtížné eventuelní riziko podávání objevit. Tyto preparáty nepodléhají hlášení nežádoucích reakcí a většinou neexistují studie, které by bezpečnost posuzovaly. Tato rizika se objeví až tehdy, když se preparáty dostanou do běžného procesu zkoušení nových léčiv. Typickým příkladem je osud preparátu Liv-52.

Liv-52

Jedná se o přípravek Ayurvédské medicíny, který obsahuje několik rostlinných výtažků. Byl doporučován v prevenci a léčbě virových hepatitid, alkoholického jaterního poškození, toxických lézí a mnoha dalších jaterních chorob. Tento účinek byl zaznamenán v řadě experimentálních či klinických pozorování a nekontrolovaných studií (7). Nicméně v rozsáhlé randomizované placebem kontrolované studii hodnotící vliv podávání Liv-52 ve skupině 188 pacientů s etylickou jaterní cirhózou nebyl prokázán žádný účinek u stadia Child Pugh A a B a významně vyšší mortalita Child Pugh C pacientů léčených Liv-52 (mortalita 81 % ve srovnání s 40% mortalitou ve skupině léčené placebem). Další kvalitní studie (8) neprokázala žádný účinek tohoto preparátu ve srovnání s placebem u pacientů s alkoholickým poškozením jater. V mnoha zemích tak již není distribuce tohoto preparátu povolena.

Silymarin

Teoretický podklad má podávání silymarinu. Výtažek z ostropestřce (*Silybum marianum*) je jedním z nejdéle známých a nejčastěji užívaných přírodních preparátů v léčbě jaterních onemocnění. Aktivní složka je směsí flavonoidů – silibinu, silidianu a silichristinu, společně nazývaných silymarin.

Silymarin působí jako antioxidant díky vlivu na snížení produkce volných radikálů (9) a může bránit vazbě různých toxinů na membránové receptory hepatocytů (10). V experimentu na zvířeti byl prokázán příznivý efekt silymarinu při jaterním poškození CCl₄, paracetamolem, alkoholem či *Amanitou phalloides* (11).

V klinické praxi se silymarin používá v léčbě alkoholického jaterního poškození, akutních a chronických hepatitid a toxického poškození jater. Většina těchto indikací se však opírá o izolovanou klinická pozorování či studie diskutabilní kvality. Randomizovaná placebem kontrolovaná studie prokázala hraniční efekt silymarinu na přežití pacientů s alkoholickou jaterní cirhózou (12). V poslední době byl publikován systematický přehled a metaanalýza randomizovaných studií hodnotících silymarin v léčbě jaterních chorob (13). Bylo hodnoceno celkem 14 randomizovaných placebem kontrolovaných studií celkem s 1209 pacienty. Výsledkem je zjištění, že silymarin je velmi bezpečný a dobře tolerovaný preparát, při srovnání s placebem však nebyl prokázán vliv na přežití, histologické změny v jaterní biopsii či biochemické parametry pacientů s různými jaterními chorobami. Nebyl však studován vliv silymarinu izolovaně u chronických hepatitid a též nebyl studován účinek na zpomalení nebo zastavení fibrotizace u člověka z dlouhodobého pohledu. Zpomalení procesu fibrotizace tak nejspíše bude hlavní indikací k podávání silymarinu. Běžná dávka silymarinu je 200–480 mg/den, na našem trhu jsou k dispozici preparáty Flavobion (70 mg), Lagosa (150 mg), Legalon (140 mg), Silygal (117 mg), Silymarin AI 50 (50 mg) a Simepar (70 mg).

Esenciální fosfolipidy

Dalším preparátem jsou esenciální fosfolipidy, které jsou již přes 30 let používány v léčbě jaterních onemocnění postihujících buněčné a nitro-buněčné membrány hepatocytů (14). Jedná se o směs nenasycených mastných kyselin – především kyseliny linolové a linolenové. Jednou ze základních funkcí fosfolipidů je spoluúčast při tvorbě a ovlivnění složení buněčných membrán (15), hraje tak podstatnou roli v metabolických enzymatických procesech vázaných na membrány. Exogenní substituce fosfolipidů vede k jejich inkorporaci do membránových struktur jaterních buněk, především membrán buněčných organel, a tím k regeneraci těchto organel (16). V experimentu na zvířeti bylo pozorováno zpomalení fibrotizace při podávání těchto látek v dlouhodobém sledování při alkoholickém poškození jater (17). U pacientů byl v nevelkých či nekontrolovaných studiích pozorován příznivý vliv těchto látek na regeneraci jater-

ních buněk, snížení hodnot sérových transamináz a především subjektivní zlepšení stavu pacienta u toxického poškození jater (18, 19), polékového poškození, virové hepatitidy B (20, 21, 22) a jaterní cirhózy (23, 24). Při intravenózním podání byl v malých kontrolovaných studiích pozorován účinek na snížení projevů jaterní encefalopatie (25) či v prevenci před jaterním poškozením při parenterální výživě (26). Rozsáhlá randomizovaná studie, která by prokázala jednoznačný účinek těchto látek ať už v perorálním, nebo nitrožilním podávání však provedena nebyla a dosud publikované práce jsou tak heterogenní, že metaanalýzu nelze snadno provést. Podávání těchto látek se tak především opírá o lokální a osobní zkušenosti s touto léčbou. Na našem trhu je k dispozici preparát Essentiale f N, doporučené dávkování je 3x1 až 3x2 tbl/den.

Budoucnost

Podpůrná léčba chronických jaterních chorob bude určitě směřovat ke zpomalení či zastavení fibrotizace. Krom v dnešní době používaného silymarinu se objeví určitě mnoho preparátů, které budou cíleně zasahovat do procesu fibrotizace. V tomto procesu hrají velkou roli hvězdicové buňky, jejichž ovlivněním lze ukládání vaziva teoreticky zpomalit. Existují experimentální práce hodnotící blokádu TGFβ-1 (27), blokádu renin-angiotenzinového systému (28) nebo blokádu endotelinových A receptorů – vše s pozitivním efektem. Dalším cílem léčby může být například ovlivnění IL-6, jakožto možného mediátoru hepatoprotektivního účinku u ischemického poškození jater (29). Praktické využití některého z těchto postupů je však velmi daleko.

Závěrem je třeba konstatovat, že randomizovanými kontrolovanými klinickými studiemi opírajícími se i o řadu metaanalýz jsou prokázány hepatoprotektivní účinky kyseliny ursodeoxycholové podávané ve specifických stavech. Účinky všech ostatních v běžné praxi používaných látek jsou podloženy pouze experimentálními poznatky, nekontrolovanými klinickými pozorováními či poměrně malými kontrolovanými klinickými studiemi, které nesplňují současná přísná kritéria na zavádění nových léků. Podávání těchto preparátů se tedy většinou opírá o určité lokální i osobní zkušenosti a v neposlední řadě nelze vyloučit ani psychologický efekt léčby.

doc. MUDr. Radan Brůha, CSc.
IV. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2
e-mail: bruha@cesnet.cz

Literatura

1. Goulis J, Leandro G, Burroughs AK. Randomized controlled trials of ursodeoxycholic acid therapy for primary biliary cirrhosis: a meta-analysis. *Lancet* 1999;354:1653.
2. Pares A, Caballeria I, Rodes J et al. Long-term effects of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: results of a double-blind controlled multicentric trial. *J Hepatol* 2000;32:561.
3. Meng L-J, Reyes H, Axelson M et al. Progesterone metabolites and bile acid in serum of patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy: effect of ursodeoxycholic acid therapy. *Hepatology* 1997;26:1573.
4. Lieber CS. Alcohol and the liver: 1994 update. *Gastroenterology* 1994;106:1085.
5. Roy CK, Kamath JV, Asad M. Hepatoprotective activity of *Psidium guajava* Linn. leaf extract. *Indian J Exp Biol* 2006;44:305–311.
6. Galati FM, Mondello MR, Lauriano ER, Taviano MF, Galluzzo M, Miceli N. *Opuntia ficus indica* (L.) Mill. fruit juice protects liver from carbon tetrachloride-induced injury. *Phytother Res* 2005;19:796–800.
7. Kalab M, Krechler T. The effect of the hepatoprotective agent Liv-52 on liver damage. *Cas Lek Ces* 1997;136:758–760.
8. De Silva HA, Saparamadu PA, Thabrew MI, Pathmeswaran A, Fonseka MM, De Silva HJ. Liv 52 in alcoholic liver disease: a prospective, controlled trial. *J Ethnopharmacol* 2003;84:47–50.
9. Pietrangelo A, Borrella F, Casalgruadi G et al. Antioxidant activity of silybin in vivo during long term iron overload in rats. *Gastroenterology* 1995;109:1941–1949.
10. Tuchweber B, Sieck R, Ttost W. Prevention of silybin of phalloidin induced acute hepatotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 1979;51:265–275.
11. Faulstich H, Jahn W, Wieland T. Silybin inhibition of amatoxin uptake in the perfused rat liver. *Arzneimittelforschung* 1980;30:452–454.
12. Ferenci P, Dragosics B, Dittrich H, Frank H, Benda L, Lochs H, Meryn S, Base W, Schneider B. Randomized controlled trial of silymarin treatment in patients with cirrhosis of the liver. *J Hepatol* 1989;9:105–113.
13. Jacobs BP, Dennehy C, Ramirej G, Sapp J, Lawrence VA. Milk thistle for the treatment of liver diseases: a systematic review and metaanalysis. *Am J Med* 2002;113:506–515.
14. Maiwald L. "Essential" Phospholipids in Liver Disease. *Fortschr Med* 1986;104 (14):299–302.
15. Sherlock S, Dooley J. Diseases of the Liver and Biliary System. Ninth edition, Blackwell Scientific Publications, Oxford 1993.
16. Le Kim VD, Graf E. Tierexperimentelle Studie zur Pharmakokinetik der Essentialen Phospholipide (EPL). *Drug Research* 1976;26:1772–1982.
17. Lieber CS, De Carli LM, Mak KM, Kim CI, Leo MA. Attenuation of Alcohol-induced Hepatic Fibrosis by Polyunsaturated phosphatidylcholine. *Hepatology* 1990;12:1390–1398.
18. Katuscak I, Hendrich F, Vldar L, Valentik M, Horakova M, Lauko L. Essential Phospholipids in the Treatment of Alcohol-induced Steatosis and Hepatitis. *Cas Lek Ces* 1988;127(18):556–559.
19. Holoman J, Glasa J, Hlavaty I, Veningerova M, Prachar V, Lukacsova M. Positive effects of essential phospholipids and improvement of life style in patients with toxic liver injury. *Bratisl Lek Listy* 1998;99:75–81.
20. Jenkins PJ, Portmann BP, Edpodleston ALWF, Williams R. Use of Polyunsaturated Phosphatidylcholine in HBsAg Negative Chronic Hepatitis: Results of a Prospective Double-blind Controlled Trial. *Liver* 1982;2:77–81.
21. Hantak I, Boca M, Mikulecky M, Stancek D. Essential Phospholipids in the Treatment of Chronic Hepatitis B Virus Infection. *Vnitr Lek* 1990;36:1164–1171.
22. Visco G. Polyunsaturated Phosphatidylcholine in Association with Vitamin B Complex in the Treatment of Acute Viral Hepatitis B. Results of a Randomized Double-blind Clinical Study. *Clin Ter* 1985;114:183–188.
23. Ilic V. Efficacy of "Essential" Phospholipids in the Treatment of Acute and Chronic Disease. *Z Gastroenterol (Suppl.2)* 1991;29:25–29.
24. Kalab M, Cervinka J. Essential Phospholipids in the Treatment of Liver Cirrhosis. *Cas Lek Ces* 1983;122(9):266–269.
25. Brůha R, Mareček Z. Esenciální fosfolipidy v léčbě jaterní encefalopatie. *Vnitr Lek* 2000;46(4):199–204.
26. Lata J, Dastych M Jr, Senkyrik M, Husova M, Stary K. Protektivní vliv esenciálních fosfolipidů na jaterní poškození při parenterální výživě. *Vnitr Lek* 2001;47:599–603.
27. Nakamura T, Sakata R, Ueno T, Sata M, Ueno H. Inhibition of transforming growth factor beta prevents progression of liver fibrosis and enhance hepatocyte regeneration in dimethylnitrosamine-treated rats. *Hepatology* 2000;32:247–255.
28. Croquet V, Moal F, Veal N et al. Hemodynamic and antifibrotic effects of losartan in rats with liver fibrosis and/or portal hypertension. *J Hepatol* 2002;37:773–780.
29. Teoh N, Field J, Farrell G. Interleukin-6 is a key mediator of the hepatoprotective and pro-proliferative effects of ischaemic preconditioning in mice. *J Hepatol* 2006; in press.