Hepatoprotektiva a jejich využití ve všeobecné praxi

doc. MUDr. Bohumil Seifert, Ph.D.

Ústav všeobecného lékařství 1. LF UK, Praha

Hepatoprotektiva jsou širokou skupinou přírodních látek s předpokládaným pozitivním, ochranným a regeneračním účinkem na jaterní buňku. Vyznačují se s velmi dobrou tolerancí a bezpečnostním profilem, osvědčeným tisíciletým užíváním. Účinnost některých hepatoprotektiv, např. silymarinu nebo vitaminu E, je dobře literárně podložena. Účinnost a role dalších potenciálně hepatoprotektivních látek je předmětem lékařských výzkumů na celém světě. V moderní hepatologii, která je zaměřena především na účinnou kauzální léčbu chronických hepatitid a dalších klinických jednotek, je postavení hepatoprotektiv oslabené. Jiná je situace ve všeobecné praxi, kde se praktický lékař setkává s pacienty v různých fázích jaterních onemocnění. Pečuje o osoby s různou životosprávou, chronickou medikací, metabolickým syndromem, nadváhou nebo diabetem 2. typu. Mezi těmito pacienty je vysoká prevalence jaterních poruch, steatózy a steatohepatitidy, onemocnění s potenciálně progresivním průběhem, pro které neexistuje jednoduché terapeutické řešení. U těchto pacientů mohou být užitečnou součástí komplexních přístupů léčiva z oblasti komplementární a alternativní medicíny, jak dokazuje příklad hepatoprotektiv.

Klíčová slova: hepatoprotektiva, jaterní onemocnění, NAFLD, silymarin, vitamin E, kofein.

Hepatoprotectives and their use in general practice

Hepatoprotectives are a large group of natural compounds with a presumed positive, protective, and regenerative effect on the liver cell. They are characterized by very good tolerance and safety profile, corroborated by thousands of years of use. The efficacy of some hepatoprotectives, such as silymarin or vitamin E, is well evidenced in the literature. The efficacy and role of other potentially hepatoprotective agents have been the subject of medical research all over the world. In modern hepatology, primarily aimed at effective causal treatment of chronic hepatitis and other clinical entities, the position of hepatoprotectives is weakened. In the general practice setting where the general practitioner (GP) encounters patients with various stages of liver disease, the situation is different. The GP is in charge of the care of individuals with varied lifestyles, chronic medication, metabolic syndrome, overweight, or type 2 diabetes. These patients have a high prevalence of hepatic disorders, steatosis, and steatohepatitis, i.e. diseases with a potentially progressive course for which there is no simple therapeutic solution. In these patients, drugs from the field of complementary and alternative medicine can be a useful part of comprehensive approaches, as is the case with hepatoprotectives.

Key words: hepatoprotectives, liver disease, NAFLD, silymarin, vitamin E, caffeine.

Úvod

Hepatoprotektiva jsou širokou skupinou přírodních látek, dnes většinou volně prodejných fytofarmak, s velmi dobrou tolerancí a bezpečnostním profilem, s předpokládaným pozitivním, ochranným a regeneračním účinkem na jaterní buňku. V osmdesátých letech minulého století byla tato farmaka velmi populární a patřila

mezi nejvíce předepisované léky vůbec. Mimo jiné z toho důvodu, že pro mnohé stavy, provázené poruchou jater, byla jedinou alternativou k doporučení správné životosprávy. Mezi tradiční hepatoprotektiva s prokázaným účinkem patří silymarin, výtažek z rostliny ostropestřec, nebo vitamin E. Účinek byl doložen i u řady dalších látek, jako jsou andrographolid, curcumin,

phyllantin, glycyrrhizin (1). Účinnost a role dalších potenciálně hepatoprotektivních látek je předmětem současných výzkumů.

Hepatologie zaznamenala na přelomu století obrovský rozvoj. Preventivní opatření změnila epidemiologii hepatitid. K zásadnímu obratu došlo v léčbě chronických hepatitid, kde je k dispozici účinná kauzální léčba. Autoimunní hepatitidy

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

doc. MUDr. Bohumil Seifert, Ph.D., bohumil.seifert@lf1.cuni.cz

Ústav všeobecného lékařství 1. LF UK, Albertov 7, 120 00 Praha 2

Cit. zkr: Med. praxi 2019; 16(1): 20–22

Článek přijat redakcí: 16. 12. 2018

Článek přijat k publikaci: 18. 1. 2019

umíme léčit imunosupresí. Ursodeoxycholová kyselina se uplatňuje při cholestáze a primární biliární cirhóze. Léčba se soustřeďuje na oddálení a zabránění komplikací cirhózy. Stoupá počet transplantací jater; mezi roky 2015 a 2017 stoupl jejich počet v České republice o 30 % a přesáhl počet 200 za rok.

Přes tyto úspěchy význam jaterních onemocnění narůstá. Podle českých statistik roste počet úmrtí na onemocnění jater. Více jak 2 000 osob zemře na následky cirhózy jater. Nejčastějším nádorem trávicího traktu zůstává kolorektální karcinom, ale jeho výskyt klesá, na rozdíl od stoupající incidence nádoru jater, pankreatu a jícnu. V roce 2015 byl v České republice diagnostikován nádor jater u 974 osob a 755 osob na nádor jater zemřelo (2).

Příčinou chronického onemocnění jater v rozvinutém světě nejsou jen infekce nebo nádory jater, ale daleko běžnější stavy, jako je nealkoholické ztučnění jater (NAFLD – *non alcoholic fatty liver disease*) a toxické poškození jater, mezi které patří zejména onemocnění jater související s alkoholem (ALD – *alcohol-related liver disease*) a polékové poškození

jater. Jedná se o stavy, které se obvykle rozvíjejí po dlouhou dobu skrytě, bez příznaků, a mohou se u části nemocných projevit až jako progresivní jaterní onemocnění s komplikacemi, portální hypertenzí nebo jaterním selháním. Lékaře na tyto stavy mohou, ale nemusí upozornit abnormality v jaterních testech, případně nález ztučnění jater na břišní sonografii. Odhadovaná prevalence NAFLD v euroatlantických zemích je 20–30 %. Pravděpodobnost NAFLD roste s přítomností obezity (prevalence 55–74 %), metabolického syndromu a diabetu 2. typu.

V roce 2018 vydala Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP suplementum k Doporučenému postupu Gastroenterologie, na téma Abnormální jaterní testy (3). Častou příčinou abnormalit v jaterních testech a zprvu reverzibilního poškození jater jsou léky; paracetamol, hypolipidemika, blokátory kalciových kanálů, antibiotika, psychofarmaka, nesteroidní antiflogistika, antikonvulziva nebo hormonální antikoncepce. Pro případ polékového nebo jinou toxou způsobeného poškození je jaterní buňka vybavena značným regeneračním potenciálem,

takže stav se může po eliminaci noxy normalizovat. U metabolicky podmíněných hepatopatií je situace složitější. Stav vyžaduje komplexní úpravu životního stylu, zahrnující dietu a změnu pohybového režimu, případně intervenci dalších rizikových faktorů.

Přes extenzivní výzkum zaměřený na vysvětlení patofyziologie NAFLD a ALD, účinná cílená léčba nebyla dosud objevena. Pro pokročilé stavy můžeme kromě výše uvedených intervencí nabídnout jen léčbu steroidy. Ukazuje se, že k poruše jaterní buňky, která zahrnuje akumulaci tuku, mitochondriální dysfunkci a porušení oxidativní rovnováhy (4), vede více patofyziologických cest. Z toho vyplývá, že se těžko podaří nalézt jedinečné terapeutické agens, které zajistí efektivní léčbu vedoucí k zástavě progresu hepatické steatózy (5). Bude potřeba kombinace více látek, zasahujících do různých patofyziologických dějů.

Role a význam hepatoprotektiv

Výše uvedená zjištění se odráží v rostoucím vědeckém zájmu o mechanismus účinku přírodních hepatoprotektiv. Předmětem zkoumání se

stala zejména v sedmdesátých letech minulého století. Moderní výzkum dokázal zčásti popsat způsob účinku těchto látek na funkci jaterní buňky. Účinek zahrnuje: silný antioxidační potenciál, indukci antioxidačních enzymů, stimulaci aktivity hemoxygenázy-1, inhibici produkce oxidu dusnatého a inhibici apoptózy hepatocytu (1).

Mechanismus hepatoprotekce je důsledkem mnohotného efektu přírodních látek. Na trhu jsou k dispozici přípravky, které kombinují různé účinky vedoucí k posílení a regulaci jaterního, gastrointestinálního i imunitního systému (6).

Jednou z látek s prokázaným hepatoprotektivním účinkem je **silymarin**, tradiční přípravek získávaný z rostliny *Ostropestřec mariánský* (*Silybum marianum*). Používání silymarinu pro léčbu jaterních onemocnění má nejméně dvoutisíciletou tradici. První lékařské záznamy s doporučením silymarinu pocházejí z lékařských spisů antického Řecka a starověké Číny. Ve skutečnosti se jedná o směs sedmi látek, tzv. flavonoligandů, z nichž silybin je biologicky nejaktivnější látkou, zodpovědnou za 75 % efektu. Silymarin působí na jaterní buňku několika způsoby; má antioxidační, protizánětlivý a protivirový účinek, stabilizuje permeabilitu buněčné membrány, stimuluje regenerační buněčné pochody a omezuje ukládání kolagenních vláken, jehož důsledkem může být cirhóza (7). Popsané je i anticholestatický a choleretický efekt silymarinu. Některé práce ukazují i na schopnost silymarinu ovlivnit metabolismus nádorové buňky (8, 9). O vědeckém zájmu o tuto látku svědčí fakt, že v databázi PUBMED je k nalezení 700 publikací z posledních pěti let. Zároveň patří silymarin mezi 10 nejpopulárnějších přírodních produktů prodávaných ve Spojených státech.

Cholin a inositol jsou součástí buněčných membrán a předpokládá se, že hrají roli v regeneraci jaterní buňky a v redukci ukládání lipidů.

Cholin a methionin spolu vytváří tzv. glutathion, přirozený antioxidant, který se podílí na regeneraci jaterní buňky.

Esenciální fosfolipidy jsou důležitou komponentou buněčných membrán a hrají významnou roli v biologických systémech. Jejich zdrojem jsou také přírodní látky. Jejich hepatoprotektivní účinek byl popsán před mnoha lety.

V roce 2022 uplyne 100 let od popsání **vitaminu E**. Postupně byly odhalovány různé role a účinky této látky. Vitamin E byl identifikován jako antioxidant rozpustný v tucích, byla odhalena jeho role v homeostáze, imunomodulaci, kardiovaskulární prevenci, jeho protialergický efekt a konečně jeho terapeutický efekt u NAFLD (10).

Přírodních látek, které mají hepatoprotektivní potenciál a jsou aktuálně předmětem vědeckých zkoumání, je celá řada. Patří mezi ně i **koфеin** a některé další látky obsažené v kávě. Podle současných poznatků (11) má efekt antioxidační, antifibrotický a antikarcinogenní, a zvyšuje citlivost k inzulinu. Limituje genetickou expresi klíčových enzymů syntézy mastných kyselin, autofagii, stres endoplazmatického retikula, redukuje množství prozánětlivých cytokinů a fibrogenézi.

Hepatoprotektiva na českém trhu

Aktuálně je na českém trhu více jak 25 přípravků obsahujících přírodní látky s potenciálně pozitivním účinkem na jaterní buňku. Většinou jsou nabízené jako potravinové doplňky, některé jako volně prodejné léky (OTC) a v jednom případě vydání léku vyžaduje lékařský recept. OTC přípravky obsahují silymarin, resp. esenciální fosfolipidy jako jedinou látku. U potravinových doplňků se jedná o silymarin samotný nebo v kombinaci. V přípravku Lipovitan Duo doplňují účinek silymarinu další látky; cholin, methionin,

inositol, vitamin E a vitaminy skupiny B. Užívá se 1 tableta denně.

Možnosti praktického lékaře v léčbě jaterních poruch

Praktický lékař se podílí na prevenci a včasné diagnostice jaterních onemocnění a provází pacienty i během jejich léčby na specializovaných pracovištích. Pacienti s chronickými hepatitidami, se stavy hrozící nebo již probíhající přestavby jaterní tkáně i pacienti s primárními nebo sekundárními nádory jater, často spontánně využívají možnosti komplementární a alternativní medicíny a často se o používání hepatoprotektiv radí s praktickými lékaři.

Zároveň praktický lékař pečuje o osoby s různou životosprávou, chronickou medikací, metabolickým syndromem, nadváhou nebo diabetem 2. typu. Mezi těmito pacienty je vysoká prevalence jaterních poruch, zejména zmíněných NAFLD a ALD, onemocnění s potenciálně progresivním průběhem, pro které neexistuje jednoduché terapeutické řešení.

U postižení souvisejících s alkoholem praktický lékař trvá na abstinenci. U podezření z působení jiné noxy, např. léku, zajistí nebo doporučí její eliminaci. Doporučí dietu s omezením kalorického příjmu, tučných jídel, cukrů a uhlohydrátů a navrhne plán pravidelné pohybové aktivity. Zdraví jater podpoří také všemi dalšími intervencemi parametrů metabolického syndromu; léčbou hyperlipidemie, hyperurikemie, kompenzací diabetu 2. typu a léčbou arteriální hypertenze.

U těchto pacientů mohou být užitečnou součástí komplexního léčebného přístupu přípravky z oblasti komplementární a alternativní medicíny, jak dokazuje příklad hepatoprotektiv.

LITERATURA

1. Ghosh N, Ghosh R, Mandal V, Mandal SC. Recent advances in herbal medicine for treatment of liver disease (Review). *Pharmaceutical Biology* 2011; 49(9): 970–988.
2. www.svod.cz
3. Urbánek P, Seifert B. Abnormální jaterní testy. Suplementum, Doporučený postup pro praktického lékaře, SVL ČLS JEP 2018.
4. Ferramosca A, Di Giacomo M, Zara V. Antioxidant dietary approach in treatment of fatty liver. New insights and updates (Review) *World Journal of Gastroenterology* 2017; 23(23): 4146–4157.

5. Singh S, Osna NA, Kharbanda KK. Treatment options for alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease: A review. *World Journal of gastroenterology* 2017; 23(36): 6549–6570.
6. Seeff LB, Lindsay KL, Bacon BR, Kresina TF, Hoofnagle JH. Complementary and Alternative Medicine in Chronic Liver Disease, *Hepatology* 2001; 34(3).
7. Bahmani M, Shirtzad H, Rafieian S, Rafieian-Kopaei M. *Silybum marianum*: Beyond Hepatoprotection, *Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine* 2015; 20(4): 292–301.
8. Abenavoli, Milic N. Silymarin for Liver disease in Thera-

- pies and antioxidants, in *Liver Pathophysiology*, 2017: 621–631.
9. Karimi G, Vahabzadeh M, Lari P, Moshiri M. "Silymarin", a Promising Pharmacological Agent for Treatment of Diseases, *Iran J Basic Med Sci*, 2011; 14(4): 308–317.
10. Galli F, Azzi A, Birringer M, et al. Vitamin E: Emerging Aspects and new directions. *Free Radical Biology & Medicine* 2017; 102: 16–36. Dostupné z: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Rashedinia%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23492971
11. Szantová M, Durkovicova Z. Káva jako hepatoprotektivní faktor, *Vnitřní lékařství* 2016; 62(12): 990–997.