

# ХЕПАТОПРОТЕКТОРИ

## МЕХАНИЗЪМ НА ДЕЙСТВИЕ И ПОЛЗИ ОТ НАЙ-ЧЕСТО ПРИЛАГАНИТЕ ПРИ ХРОНИЧНИ ЧЕРНОДРОБНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

**д-р Десислава Любмирова, гм**

Началник на Отделение по гастроентерология и клинична хепатология, Клиника по гастроентерология, УМБАЛ "Д-р Георги Странски", гр. Плевен

**Х**роничните чернодробни заболявания (ХЧЗ) представляват съществена част от болестността в световен мащаб. ХЧЗ са и една от основните причини за смърт – счита се, че около 2 милиона смъртни случая годишно са свързани с тях<sup>[1,2]</sup>. Въпреки високоефективното лечение за хепатит В и С, броят на хронично болните е все още висок. Все повече в последните години нараства значението на неалкохолната стеатозна болест (НАСБ) като изява на метаболитния синдром. Алкохолната чернодробна болест (АЧБ) продължава да бъде с най-висока честота сред хроничните чернодробни увреждания в госта страни, сред които и България.

Настоящият обзор има за цел да коментира употребата и ползите от хепатопротективните средства, най-често прилагани в последните години при ХЧЗ с различна етиология, като се основава на отчетените антиоксидантно, противовъзпалително, регулативно действие по отношение на мастния метаболизъм, подобрение в нивата на чернодробните ензими, чернодробна хистология, редуциране на риска от първичен чернодробен рак (ПЧР) и чернодробна цироза (ЧЦ).

В световен мащаб и в България вече от госта години, с изпитан ефект в амбулаторната практика, както и в стационарни условия при интензивно болни с различна степен



на чернодробното увреждане, са урзодезоксихолева киселина (UDCA), Silymarin с неговите изомери и множество търговски наименования, L-Ornithine-L-Aspartate (LOLA), S-adenosylmethionine (SAM), както и есенциалните фосфолипиди.

### UDCA

Представлява хидрофилен стереоизомер на хенодесоксихолева киселина (една от жлъчните киселини, произвеждани в черния дроб), чийто ефект е доказан при първична билиарна цироза (ПБЦ)<sup>[3,4]</sup>. UDCA увеличава секрецията на жлъчни киселини и групи анионни молекули, като конюгати на глутатион или билирубинови глюкурониди, като повлиява холестаза, улеснява антиоксидантните процеси по няколко механизма и защитава хепатоцитите от апоптоза чрез участие във вътреклетъчните процеси, засягайки и акумулацията на мазнини.

Доказан е също имунорегулаторен и противовъзпалителен ефект<sup>[5]</sup>.

#### Клинични ефекти:

- Намалява степента на чернодробната стеатоза и стойностите на чернодробните ензими при НАСБ при дози 13-15 mg/kg/d<sup>[6]</sup>.
- Намалява лобуларното възпаление и нива на ГГТ и глюкоза при 23-28 mg/kg/d<sup>[7]</sup>.
- Подобрява вирусологичния отговор при пациенти с хроничен хепатит С и лечение с интерферон. При такива пациенти, прилагано в дневна доза от 600 mg води до редуциране на стойностите на АСАТ и АЛАТ, при 900 mg на ден редуцира стойностите на ГГТ<sup>[8]</sup>.
- Има отличен профил на безопасност. Най-често докладваният страничен ефект при високите дозировки е диарията. Нечести странични ефекти са дискомфорт, слабост, обриви и сърбеж<sup>[6,8]</sup>.

## Silimarin

Има известни антиоксидантни и противовъзпалителни свойства<sup>[9-15]</sup>. Активира антиоксидантните ензими, промотира синтез на протективни молекули, намалява образуването на свободни радикали. Известно е също, че участва в генерирането на глутатион чрез увеличаване на наличността на цистеин, от една страна, и от друга, помага за поддържане нивото на глутатион чрез стабилизиране на пермеабилитета на хепатоцитната мембрана чрез инхибиране на липидната пероксидация. Непосредствен резултат от тези механизми на действие е намаляване на степента на чернодробното възпаление.

Налице са и данни за инхибиране на възпалителните медиатори. Крайният резултат е превенция или подобрене на чернодробната фиброгенеза. Последното се осъществява и чрез преобразуването на стелатни клетки в миофибробласти. Животински и ин-витро модели показват, че силимаринът инхибира образуването на TGF- $\beta$ 1 и NF- $\kappa$ B. При плъхове с НАСБ силибининът, който е основен активен изомер на силимарина, намалява инсулиновата резистентност чрез намаляване висцералното затлъстяване, увеличава липолизата и инхибира глюконеогенезата<sup>[16]</sup>.

### Клинични ефекти:

- Проучвания при стеатоза показват ефикасност при пациенти с хистологично потвърдена диагноза – налице е сигнификантно подобрене при фиброза F0-F1, докато стеатозата не се повлиява, отчетливо е това при високо ниво на маркерите на оксидативен стрес<sup>[17,18]</sup>. Необходими са допълнителни проучвания за уточняване

на групите пациенти, при които силимарин може да бъде от най-голяма полза.

- Биохимично положителен ефект се отчита чрез намаляване на нивата на аминотрансферазите.
- Сигнификантен ефект се отчита и по отношение нивата на триглицеридите, кръвна захар на гладно, общ холестерол, както и НОМА – индекс и обиколка на талията.

## LOLA

Смес от аминокиселини, които улесняват изчистването на амоняк при пациенти с чернодробна цироза чрез увеличен синтез на урея<sup>[19]</sup>. Резултатът е увеличена антиоксидантна активност и подобрена чернодробна микроциркулация от NO, получен от L-аргинин.

### Клинични ефекти:

- Редуцират се нивата на АСАТ, АЛАТ, ГГТ, особено при пациенти с НАСБ, по-малко при цироза<sup>[20,21]</sup>.
- Пероралният прием на LOLA е асоцииран с различен микробиом и метаболитни промени при цироза. Задълбочено скорошно проучване при 15 пациенти с чернодробна цироза, при които са анализирани фекален микробиом, урина, серумен метаболом, както и маркери за чревен пермеабилитет, възпалителен и мускулен метаболизъм, лекувани поне един месец, показват значимо понижаване на нивата на IGF, което сочи връзка между патофизиологията на чернодробната енцефалопатия и мускулното здраве.
- Най-съществени ефекти на LOLA са отчетени по отношение на превенция и лечение на ЧЕ при пациенти с цироза<sup>[22]</sup>. При чернодробна

цироза загубата на метаболитен капацитет от перипорталните и перивенозни хепатоцити, заедно с развитието на портосистемно шантиране, често води до тежка хиперамониемия.

- Хепатопротективни свойства – редица проучвания при пациенти с чернодробна цироза показват, че лечението с LOLA води до сигнификантно намаление в нивата на циркулиращите трансаминази и серумно ниво на билирубин, както и подобрене в чернодробните ензими и протромбиново време, Чайлд-скор и MELD-скор, също и при чернодробна енцефалопатия при пациенти с извършени TIPSS<sup>[24]</sup>. LOLA е ефективна за профилактика на активно кървене от варици на хранопровода, както и за ОЧЕ – вторична профилактика.
- LOLA намалява нивото на амоняк в кръвта, мускулите и мозъка чрез три независими механизми:
  1. Стимулиране на преместването на амоняк чрез урейнния цикъл в хепатоцитите. L-аргинин и L-аспартат са субстрати за трансаминазите с потенциал да гоставят еквимолярни концентрации глутамат в метаболитната верига, водеща до включването на амоняк в глутамин. Тази верига работи с множество локализации, включително перивенозни хепатоцити, скелетни мускули и мозъка<sup>[23]</sup>.
  2. Превенция на хепатоцелуларното увреждане чрез производство на антиоксиданти.
  3. Превенция на сакропенията чрез защита на синтез на мускулен глутамин. Известно е, че сакропенията е асоциирана с лош изход, включително

Влошено качество на живот, поява на усложнения и намалена преживяемост преди и след чернодробна трансплантация. Затова допринася хиперамниемията чрез активиране на миостатин, за който е известно, че инхибира синтеза на мускулни протеини, което води до автофагия. LOLA в комбинация с лактулоза и рифаксимин сигнификантно намалява хиперамниемията, степента на чернодробна енцефалопатия и скъсява времето за възстановяване от ЧЕ, както и смъртността в сравнение с комбинация от лактулоза и рифаксимин<sup>[22]</sup>.

## SAM

Промените в метиониновия цикъл при стеатохепатит, цироза, ПЧР водят до намалена експресия на MAT1 и увеличена на MAT2 с последващо намаление на SAM. Последното води до НАСБ. Приложението на SAM има антагонистичен ефект при интоксикации с ацетаминофен и етанол. В експериментални условия инхибира туморния растеж при ПЧР и рак на гърдата. Намалява прогресията на колоректален рак и инхибира паранеопластичната пролиферация при ПЧР<sup>[25]</sup>.

### Клинични ефекти:

- При АЧБ патогенезата включва чернодробна стеатоза, оксидативен стрес, ацеталдехидна токсичност и възпаление, индуцирано от цитокини и хемокини. При пациенти с АЧБ дефицитът на хранителни вещества, есенциални за нормалния метионинов метабо-

лизъм, водят до реметилиране на хомоцистеин и така намаляват защитата чрез потенциране на оксидативния стрес. Двугодишно испанско проучване, при което е използван SAM – 1.2 g/d пер ос при 123 пациенти с чернодробна цироза, резултат на етилизъм, установява значително намаляване на смъртността в сравнение с плацебо групата – 16%. Според същото проучване продължителното лечение със SAM подобрява преживяемостта и при пациенти с отложена чернодробна трансплантация<sup>[26]</sup>. Липсват сериозни странични реакции.

- При НАСБ вероятно повлияването на патогенезата е чрез участие в синтеза на глутатион и фосфатидилхолин и по този начин в образуването на VLDL и експорт на триглицериди от хепатоцитите.
- При интрахепатална холестаза няколко проучвания показват, че дози 800-1600 mg/d индуцират сигнификантно намаление в биохимичните показатели за холестаза, подобрява симптомите на отпадналост и сърбеж. В систематично ревю на данните от ефекта на SAME и UDCA, поотделно и в комбинация, показват значително по-добър ефект при едновременното им назначаване<sup>[27]</sup>.

Широко приложение намират и есенциалните фосфолипиди, добити от соеви зърна, генеричен еквивалент на 3-*sn*-фосфатидилхолин, които ускоряват регенерацията на увредената чернодробна тъкан чрез включването им в хепатоцитната мембрана. Отчетени са също антиоксидантен, противовъзпалителен ефект, както и потискане на апоптозата и фиброгенезата, модулират липидния метаболизъм. Вли-

янието върху дисколидогохолитета на жлъчката се изразява в стабилизиране на колоидния жлъчен разтвор и намаляване на литогенния индекс.

Препоръчителна дозировка според кратката характеристика на Essentiale Forte е: три пъти дневно по 2 капсули (1800 mg дневно).

Клиничните ефекти са резултат на стабилизиране на хепатоцитните мембрани при чернодробна стеатоза – алкохолна и неалкохолна, стеатохепатит, холестаза и холелитиаза<sup>[28-30]</sup>.

- Отчита се редуциране на стойностите за завишените чернодробни ензими, както и показателите на мастния метаболизъм.
- Подобрене в ехографския образ на стеатозата.
- Редки странични ефекти – леки гастроинтестинални оплаквания и главоболие.

В заключение може да обобщим, че съвременната хепатология разполага с набор от хепатопротективни средства с широк спектър на положителните ефекти върху оксидативния стрес, пермеабилитета на хепатоцитната мембрана, интрахепатална холестаза и изчистване на амонияка при пациенти с ХЧЗ с различна етиология и степен на увреждане на черния дроб. Хепатопротекторите могат да бъдат използвани и в комбинации с различна продължителност и насочено приложение в зависимост от водещия патогенетичен механизъм, с отчетени множеството ползи по отношение качеството на живот и преживяемост при тези пациенти. ■

### Книгопис:

Книгописът е на разположение в редакцията!