

Účelná farmakoterapie jaterních chorob v běžné praxi

doc. MUDr. Radan Brůha, CSc.

IV. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

V posledních letech se farmakoterapie jaterních chorob posouvá od symptomatických postupů k cílené léčbě. V léčbě by se měly používat postupy podložené relevantními klinickými studiemi. Tuto podmínku nesplňuje většina populárních hepatoprotektiv. V klinické praxi se krom virových hepatitid lze nejčastěji setkat s pacienty s alkoholovou jaterní chorobou, nealkoholovým ztukovatěním jater, chronickými cholestatickými nemocemi a s komplikacemi jaterní cirhózy. Základem léčby alkoholového i nealkoholového jaterního postižení jsou režimová opatření, u chronické cholestázy má přínos kyselina ursodeoxycholová. V léčbě jaterní cirhózy zlepšují prognózu pacienta i kvalitu života farmakologická prevence krvácení z varixů, prevence infekcí a léčba ascitu diuretiky. Účinek různých látek s antioxidačními či jinými protektivními vlastnostmi nebyl u jaterních chorob dostatečně prokázán.

Klíčová slova: alkoholová jaterní choroba, hepatoprotektiva, cholestáza, jaterní cirhóza, NASH.

Effective drug therapy of liver diseases in general practice

Pharmacotherapy of liver diseases moves from symptomatic treatment toward the specific treatment. Only methods based on relevant clinical studies should be used. This condition does not fill previously widely prescribed "hepatoprotectives". Apart from viral hepatitis, in clinical praxis we usually deal with alcoholic liver disease, non alcoholic steatohepatitis, chronic cholestatic syndromes and complications of liver cirrhosis. Basic treatment in alcoholic and non alcoholic liver disease is life style changes and diet, in the treatment of chronic cholestasis ursodeoxycholic acid is used. In the treatment of liver cirrhosis pharmacologic prevention of variceal bleeding, prevention of infections and diuretic treatment of ascites improve prognosis and quality of life. The effect of many supportive medicaments with antioxidant or other protective properties was not proved.

Key words: alcoholic liver disease, hepatoprotectives, cholestasis, liver cirrhosis, NASH.

Med. praxi 2012; 9(10): 379–381

V běžné ambulantní praxi se lze často setkat s pacienty trpícími různými jaterními chorobami. Ještě začátkem devadesátých let minulého století bylo hlavním léčebným opatřením u těchto pacientů podávání tzv. hepatoprotektivních látek a dodržování tzv. „jaterní diety“. Taková léčba nebyla podložena žádnými validními studiemi a nebyla cílena na samou příčinu jaterní choroby nebo ovlivnění případných komplikací. Jednou z mála výjimek byla např. léčba Wilsonovy choroby cheláty nebo léčba autoimunní hepatitidy kortikoidy. V posledních desetiletích došlo k velkému vývoji jednak nových preparátů a jednak poznatků o chronické léčbě pacientů s jaterními chorobami.

Cílem této práce je podat stručný přehled farmak, která se používají v běžné ambulantní praxi. Stranou je tak ponechána léčba různých akutních stavů řešených při hospitalizaci, léčba virových hepatitid, která probíhá ve specializovaných centrech, onkologická léčba a léčba vzácnějších například hereditárních onemocnění. V běžné praxi se u pacientů s jaterními chorobami nejčastěji vyskytují tyto situace:

1. Alkoholová choroba jater
2. Nealkoholové ztukovatění jater (NAFLD – non-alcoholic fatty liver disease)

3. Chronická cholestatická onemocnění
4. Léčba komplikací jaterní cirhózy

Alkoholová choroba jater

Zásadním léčebným opatřením je absolutní abstinence alkoholu. Za této podmínky může dojít k regresi onemocnění, zlepšení prognózy pacienta, k zastavení procesu fibrotizace a k poklesu portální hypertenze (1). Farmakologická léčba velký význam nemá. Velmi populární bývalo podávání silymarinu, esenciálních fosfolipidů a různých vitaminových přípravků, většinou pro jejich „antioxidační“ vlastnosti. Klinický efekt těchto preparátů však nebyl nikdy prokázán (2). Prognózu pacientů naopak může zlepšit dostatečná výživa, ke které lze využít perorální nutriční přípravky (3).

Nealkoholové ztukovatění jater (NAFLD) a nealkoholová steatohepatitida (NASH)

Širší označení NAFLD v sobě zahrnuje jak prostou steatózu, tak zánětlivé postižení či pokročilejší fáze jaterních onemocnění. Rozlišení mezi prostou steatózou a steatohepatitidou (NASH) je nezbytné, neboť prostá steatóza je považována za benigní onemocnění, naproti tomu

NASH přechází až u 20 % nemocných do stadia jaterní cirhózy a je spojena s významně vyšší mortalitou. NAFLD je jaterní manifestací metabolického syndromu, který se dále projevuje dyslipidemií, centrální obezitou, hypertenzí a inzulinovou rezistencí. Právě inzulinová rezistence je patofyziologickým podkladem nealkoholové steatózy a její ovlivnění je předmětem mnoha léčebných postupů. Nejdůležitějším opatřením je změna životního stylu vedoucí k redukci hmotnosti (4). To vede ke zlepšení inzulinové rezistence i ke zlepšení histologického nálezu v játrech.

Byla zkoumána řada inzulin-senzitivujících léků. Z nich se nejslibněji jeví tiazolidinediony (především pioglitazon), které mohou zlepšit steatózu i hodnoty jaterních testů, ale vedou k nárůstu hmotnosti. V nedávno publikované studii byl srovnáván vitamin E, pioglitazon a placebo v léčbě NASH u téměř 250 pacientů bez diabetu (5). Pioglitazon stejně jako vitamin E sice vedl k částečnému zlepšení steatózy a jaterních testů, ale ke zlepšení samotné steatohepatitidy došlo jen u pacientů léčených vitaminem E. Vzhledem k rozporupným výsledkům i ke skutečnosti, že glitazony nemají ve své indikaci léčbu NASH, nelze je pro běžnou praxi v této

indikaci doporučit nad rámec léčby diabetu či klinických studií (6).

Další z inzulinsenzitivujících léků – metformin byl také zkoušen s rozporupnými výsledky. Některé dřívější studie popisovaly pokles aminotransferáz u pacientů s NASH léčených metforminem oproti pouhým dietním opatřením (7), na základě poslední metaanalýzy však lze říci, že podávání metforminu spolu se změnou životního stylu nezlepší ani jaterní histologii ani hodnoty jaterních testů při srovnání se samotnou změnou životního stylu (8). V léčbě NASH jej tak nelze doporučit nad rámec standardní léčby diabetu. Citlivost k inzulinu také zvyšují n-3 polynenasycené mastné kyseliny (PUFA), které mohou zlepšovat NASH u pacientů (9).

Bylo publikováno několik studií hodnotících léčbu různými preparáty s anti-TNF alfa účinky. Při podávání pentoxifylinu pacientům s NASH může dojít k poklesu hodnot AST a ALT a částečně i ke zlepšení histologického skóre (10). Tyto závěry se však opírají o malé, ne příliš kvalitní studie a podávání tohoto preparátu v běžné praxi též nelze zatím doporučovat.

Zkoušely se i různé antioxidanty, určitý účinek na zlepšení jaterních testů i histologického nálezu byl popsán u vitamínu E; vyšší dávkování tohoto vitamínu je však spojeno se zvýšenou mortalitou, a tak i tento léčebný postup čeká zhodnocení v dlouhodobějších studiích.

Žádný efekt v léčbě NASH nebyl prokázán u sylimarinu, ursodeoxycholové kyseliny, ani statinů. Shrnutím poznatků o medikamentózní léčbě NASH je konstatování, že nejúčinnějším postupem je nefarmakologické ovlivnění tělesné hmotnosti spolu se změnou životního stylu. Pro standardní a dlouhodobé podávání jakýchkoli léků nemáme dostatek údajů.

Chronická cholestatická onemocnění

V praxi se setkáváme s primární biliární cirhózou (PBC) a primární sklerózující cholangitidou (PSC).

U pacientů s **PBC** je standardním postupem podávání ursodeoxycholové kyseliny (UDCA) v dávce 13–15 mg/kg/den. To vede ke zlepšení biochemických parametrů, histologických nálezů a snižuje riziko úmrtí či jaterní transplantace ve srovnání s placebem (11). Metaanalýzy zahrnující studie s nižším či krátkodobým podáváním UDCA žádný benefit oproti placebu neprokázaly (12). Pro léčbu PBC je též používán s-adenosylmethionin. Zkoušelo se mnoho jiných léků (azathioprin, kortikoidy, metotrexát, silymarin, kolchicin aj.). U žádného z nich nebyl zatím u PBC

prokázán příznivý efekt a jejich rutinní podávání mimo klinické studie nelze doporučovat.

V léčbě **PSC** se používá též UDCA. Ve studiích srovnávajících dávky kolem 15–20 mg/kg/den UDCA oproti placebu bylo nalezeno určité zlepšení biochemických parametrů, stupně fibrózy, cholangiografických nálezů u léčených pacientů, byla pozorována tendence k prodloužení přežití bez transplantace jater (13) a snížení prevalence nádorů tlustého střeva i cholangiocelulárního karcinomu. Naopak vysoké dávkování UDCA (28–30 mg/kg/den) vedlo ke zhoršení mortality, většímu výskytu nežádoucích účinků a vyššímu výskytu kolorektálních neoplazií ve srovnání s placebem (14). V léčbě PSC bylo dále zkoušeno mnoho dalších preparátů ať už samostatně, nebo v kombinaci s UDCA (metotrexát, kortikoidy, mykofenolát, antibiotika, kolchicin, tacrolimus aj.), ale žádná tato léčba není v současné době používána v běžné praxi mimo klinické studie.

Na základě výše uvedených skutečností nelze dát jednoznačné doporučení pro léčbu UDCA v indikaci PSC; většina našich pracovišť však tento preparát v léčbě PSC podává. V každém případě by se neměla podávat vysoká dávka kolem 30 mg/kg/den.

Obě cholestatické choroby jsou často provázány pruritem. V této indikaci se často používá UDCA, ale neexistují vědecky podložená fakta, prokazující její účinnost. Lékem volby u pruritu by měl být cholestyramin v dávce 4 g/den či jiné pryskyřice. Toto doporučení naráží na současnou nedostupnost těchto preparátů na našem trhu. Lékem druhé volby u pruritu je Rifampicin v dávce 150–600 mg/den. Při jeho podávání je třeba velmi pečlivě monitorovat jaterní testy.

Léčba komplikací jaterní cirhózy

Prevence spontánní bakteriální peritonitidy. Spontánní bakteriální peritonitida (SBP) je závažnou komplikací u pacientů s jaterní cirhózou a ascitem (15). Etiologicky se na vzniku SBP podílejí z 90 % gram-negativní bakterie ze střevního lumen. Vzhledem k vysokému riziku rekurence SBP musí být všichni pacienti po skončení léčby akutní SBP zařazeni do programu preventivní léčby – dlouhodobé antibiotické léčby. Nejvíce zkušeností je s podáváním norfloxacinu v dávce 400 mg/den, který snižuje riziko rekurence SBP v průběhu 1 roku z 68 % na 20 %, další možností je podávání ciprofloxacinu v dávce 750 mg/týden nebo trimethoprim-sulfamethoxazolu v dávce 480 mg/den vždy 5 dní v týdnu. Toto chemoterapeutikum je v poslední době vhodné z důvodu zvýšeného rozvoje rezistence

na fluorochinolony. Tato léčba musí být buď celoživotní, do transplantace jater, nebo do vymizení ascitu (16). Z praktického hlediska lze připustit změnu antibiotického režimu po určité době (měsíce), studie hodnotící takovýto postup však neexistuje.

Prevence krvácení z jícnových varixů.

Krvácení z jícnových varixů je jedním z nejzávažnějších stavů pacientů s jaterní cirhózou a portální hypertenzí a je příčinou úmrtí přibližně u 1/3 pacientů s jaterní cirhózou. Prevence krvácení u pacientů s rizikovými varixy je v současné době nezbytná. Za rizikové pacienty se považují (17):

1. pacienti po předchozím krvácení z varixů (*sekundární prevence krvácení*)
2. pacienti s tzv. „velkými“ varixy nebo s „rizikovými znameními“ na sliznici varixů, kteří ještě nekrváceli (*primární prevence krvácení*)

Pro farmakologické snížení portální hypertenze se využívají neselektivní betablokátory, které působením na beta₂ receptory ve splachnickém řečišti působí jako vazokonstriktory a snižují tak přítok krve do portální žíly. Podáváním těchto léků se snižuje riziko recidivy krvácení z varixů z 68 % na 44 % a riziko prvního krvácení z 25 % na 15 % v průběhu 2 let sledování. Léčba musí být celoživotní. Pro preventivní léčbu se v zahraničí užívá propranolol a nadolol. Vzhledem k tomu, že tyto preparáty nejsou v ČR v současné době k dispozici, používá se u nás metipranolol či carvedilol. Pro metipranolol však neexistuje studie, prokazující účinek srovnatelný s propranololem či nadololem. O carvedilolu je známo, že krátkodobě může snižovat portosystémový gradient (HVPG – hepatic venous pressure gradient) dokonce výrazněji než ostatní betablokátory a jeho efekt na snížení rizika krvácení byl již popsán i v dlouhodobé studii.

Z praktického hlediska lze tedy u indikovaných pacientů doporučit postupně titrovat maximální možnou dávku neselektivního betablokátoru (metipranolol, carvedilol). Metipranolol je třeba užívat rozděleně alespoň do 4denních dávek. V případě, že je k dispozici katetrizace jaterních žil, pak provést změřeni HVPG před i po zahájení léčby a v případě nespokojivé odpovědi přidat nitráty (isosorbid 5-mononitrát). Tato léčba by měla být celoživotní, v určitých situacích je alternativou či doplňkem farmakologického postupu endoskopické ošetření varixů.

Léčba ascitu. Většina pacientů s ascitem odpoví na ambulantní léčbu. Lékem volby je spironolacton v dostatečné dávce při respektování kontraindikací (běžná dávka je 100–200 mg/den,

Tabulka 1. Příklady nejčastěji používaných léků v léčbě jaterních chorob v ambulantní praxi

Preparát	Indikace	Dávkování
Ursodeoxycholová kyselina, tbl a 250 mg	PBC	13–15 mg/kg/den ve dvou denních dávkách
	PSC	15–20 mg/kg/den ve dvou denních dávkách
Metipranolol (Trimepranol®) tbl a 10 mg	Prevence krvácení z jícnových varixů	Dle tolerance, ve 4denních dávkách
Carvedilol	Prevence krvácení z jícnových varixů	Dle tolerance, ve 2denních dávkách. Většinou 2 × 6,25 až 2 × 12,5 mg
Norfloxacin tbl a 400 mg	Prevence SBP	1 tbl denně
Ciprofloxacin tbl a 500 mg	Prevence SBP	1 tbl denně s vynecháním víkendu
Spironolacton (Verospiron®) tbl a 100 mg	Léčba ascitu	1 až 4 tbl denně
Furosemid tbl a 40 mg	Léčba ascitu	1 až 4 tbl denně

maximálně až 400 mg/den); před nasazením dalších diuretik je vhodné vyčkat na terapeutickou odpověď (několik dnů). Dalším diuretikem v řadě je furosemid, běžná dávka je 40 mg/den. Pokud lze, podává se vždy v kombinaci se spironolactonem, v maximální dávce až 160 mg furosemidu/den (18). Mimo farmakologické léčby jsou v léčbě ascitu nutná režimová opatření, především restrikce příjmu soli. Antagonické V2 receptorů (tzv. aquaretika) nesplnily v klinických studiích očekávání.

Podpurná léčba jaterních chorob

K podpurné léčbě se na mnoha pracovištích používají různé preparáty s antioxidačními či jinými protektivními účinky, vitaminové přípravky a další. Jedná se například o silymarin, esenciální fosfolipidy, s-adenosyl metionin, různé přírodní preparáty apod. Účinky těchto 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. Součástí léčby chronických cholestatických onemocnění musí naopak být prevence kostní choroby (vápenník, vitamin D, případně další preparáty používané v léčbě osteoporózy).

V budoucnu bude podpurná léčba chronických jaterních chorob spíše směřovat ke zpomalení či zastavení fibrotizace (19).

Podpořeno: IGA MZČR NT 11247 a NT 12290.

Literatura

1. Tilg H, Day C. Management strategies in alcoholic liver disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007; 4: 24–34.
2. Jacobs BP, Dennehy C, Ramirez 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.
3. Plauth M, Cabré E, Riggio O, Assis-Camilo M, Pirlich M, Kondrup J. DGEM (German Society for Nutritional Medicine), Ferenci P, Holm E, Vom Dahl S, Müller MJ, Nolte W, ESPEN (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition). ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Liver disease. *Clin Nutr* 2006; 25: 285–294.
4. Bellentani S, Dalle Grave R, Suppini A, Marchesini G. Behavior therapy for nonalcoholic fatty liver disease: the need for a multidisciplinary approach. *Hepatology* 2008; 47: 746–754.
5. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, et al. Pioglitazone, Vitamin E, or Placebo for Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010; 362: 1675–1685.
6. Mahady SE, Webster AC, Walker S, Sanyal A, George J. The role of thiazolidinediones in non-alcoholic steatohepatitis – a systematic review and meta analysis. *J Hepatol* 2011; Apr 14 [Epub ahead of print].
7. Bugianesi E, Gentilecore E, Manini R, Natale S, Vanni E, Villanova N, et al. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1082–1090.
8. Musso G, Bambino R, Cassader M, Pagano G. A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010; 52: 79–104.
9. Spadaro L, Magliocco O, Spampinato D, Piro S, Oliveri C, Alagona C, et al. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liv Dis* 2008; 40: 194–199.
10. Li W, Zheng L, Sheng C, Cheng X, Qing L, Qu S. Systematic review on the treatment of pentoxifylline in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Lipids in Health and Disease* 2011; 10: 49.
11. Shi J, Wu C, Lin Y, Chen YX, Zhu L, Xie WF. Long-term effects of mid-dose ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1529–1538.

12. Gong Y, Huang ZB, Christensen E, Gluud C. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 16(3): CD000551.

13. Olsson R, Boberg KM, de Muckadell OS, et al. High-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: a 5-year multicenter, randomized, controlled study. *Gastroenterology* 2005; 129: 1464–1472.

14. Lindor KD, Kowdley KV, Luketic VAC, Harrison ME, McCashland T, et al. High dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2009; 50: 808–814.

15. Rimola A, Garcia-Tsao G, Navasa M, Piddock LJV, Planas R, et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. *J Hepatol* 2000; 32: 142–153.

16. Alaniz C, Regal RE. Spontaneous Bacterial Peritonitis: A Review of Treatment Options. *Pharmacy and Therapeutics* 2009; 34: 204–210.

17. de Franchis R, Baveno V Faculty. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2010; 53: 762–768.

18. Gines P, Angeli P, Lenz K, Moller S, Moore K, et al. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010; 53: 397–417.

19. Popov Y, Schuppan D. Targeting liver fibrosis: strategies for development and validation of antifibrotic therapies. *Hepatology* 2009; 50: 1294–1306.

Článek přijat redakcí: 14. 8. 2012

Článek přijat k publikaci: 15. 9. 2012

doc. MUDr. Radan Brůha, CSc.

IV. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha
bruha@cesnet.cz

