

Marek Waluga

Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Skuteczność i bezpieczeństwo wysokich dawek kwasu ursodezoksycholowego u pacjentów z niealkoholowym zapaleniem wątroby – komentarz do badania Ratziu

Efficacy and safety of high doses of ursodeoxycholic acid in patients with nonalcoholic hepatitis – commentary on the Ratziu study

Streszczenie

Jeden z najwybitniejszych badaczy w dziedzinie hepatologii oraz niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby (*nonalcoholic fatty liver disease* – NAFLD) – Vlad Ratziu, przeprowadził randomizowane, kontrolowane badanie nad wpływem wysokich dawek kwasu ursodezoksycholowego (*high doses ursodeoxycholic acid* – HD-UDCA) na przebieg niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby (*nonalcoholic steatohepatitis* – NASH). Jego wyniki wskazują na korzystny wpływ zastosowania HD-UDCA na parametry wątrobowe i metaboliczne, a także na zmniejszenie markerów włóknienia u pacjentów z NASH, szczególnie w mniej zaawansowanym stadium. Jednocześnie wykazano, że stosowanie HD-UDCA jest bezpieczne i nie wiąże się ze zwiększeniem ilości objawów ubocznych.

Słowa kluczowe

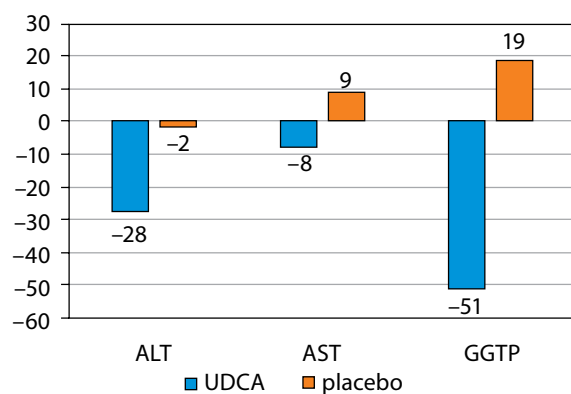
kwas ursodezoksycholowy, niealkoholowe zapalenie wątroby, hepatoprotekcja, bezpieczeństwo

Wstęp

Znaczenie badań nad niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby (*nonalcoholic fatty liver disease* – NAFLD) i jej bardziej aktywną postacią – niealkoholowym zapaleniem wątroby (*nonalcoholic steatohepatitis* – NASH) jest ogromne, gdyż choroby te dotyczą dużej części populacji świata, zwłaszcza krajów wysoko rozwiniętych. Obecnie są one najczęściej rozpoznawaną przyczyną przewlekłej choroby wątroby. Ten wzrost częstości występowania jest związany głównie z ogólnoswiatową epidemią otyłości i cukrzycy. NASH znamienne zmniejsza czas przeżycia z powodu powikłań sercowo-naczyniowych [1] i 10-krotnie zwiększa śmiertelność z powodu chorób wątroby [2–5]. Ma przebieg postępujący i może prowadzić do marskości wątroby, niewydolności tego narządu lub bezpośrednio do rozwoju raka wątrobowokomórkowego (*hepatocellular carcinoma* – HCC). Postępowanie niefarmakologiczne jest u tych chorych niewystarczające, dotąd nie było też wystarczająco skutecznego leku do leczenia NASH.

Dotychczasowe doniesienia

Przesłanką do przeprowadzenia badania Ratziu i wsp. [6] było pytanie, czy kwas ursodezoksycholowy (*ursodeoxycholic acid* – UDCA) może mieć właściwości przeciwzapalne i przeciwwłóknieniowe oraz czy może zmniejszać uszkodzenie wątroby w przebiegu NASH. Do 2010 r. nie było badań nad wpływem oraz bezpieczeństwem wysokich dawek UDCA (*high-dose UDCA* – HD-UDCA) u pacjentów z NASH. Wcześniejsze badania podstawowe wykazały, że UDCA zmniejsza przepuszczalność błony mitochondrialnej i uwalnianie enzymów hydrolytycznych z uszkodzonych hepatocytów, a także poprawia oporność na wolne rodniki tlenowe oraz



Zmiana mediany:

-44% vs 0% -19% vs 0% -62% vs +15%

Rycina 1. Redukcja średniej aktywności ALT, AST i GGTP po 12 miesiącach stosowania HD-UDCA vs placebo

ekspresję antyapoptotycznych ścieżek sygnałowych. UDCA zmniejsza także produkcję prozapalnego TNF- α u pacjentów z pierwotnym zapaleniem przewodów żółciowych (PBC, dawniej pierwotna żółciowa marskość wątroby), zmniejsza poziom osoczowy TGF- α , odnawia aktywność uszkodzonych komórek NK (*natural killer cells*) i może hamować włóknienie u pacjentów z NASH.

Wcześniejsze badania kliniczne, choć dawały niejednoznaczne wyniki, wskazywały, że UDCA obniża aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT) i γ -glutamylotranspeptydazy (GGTP) oraz zmniejsza stłuszczenie wątroby, a połączenie UDCA z witaminą E znamienne zmniejsza poziom ALT i stopień stłuszczenia.

Przebieg badania

Ratziu wraz z zespołem przeprowadził 12-miesięczne, randomizowane, kontrolowane, wieloośrodkowe (15 ośrodków francuskich) badanie obejmujące 126 pacjentów z NASH potwierdzonym na podstawie badania histopatologicznego bioptatów wątroby oraz z podwyższoną aktywnością ALT. Kryterium kwalifikacji do badania było stwierdzenie aktywności ALT > 50 IU/l przynajmniej 3-krotnie w ciągu 12 miesięcy poprzedzających włączenie do badania oraz wynik biopsji wątroby (wykonanej w ciągu 18 miesięcy poprzedzających włączenie do badania) spełniający histologiczne kryteria NASH, m.in. stłuszczenie powyżej 20% hepatocytów, zwyrodnienie balonowate hepatocytów i/lub martwica międzyzrazikowa. Pacjenci otrzymywali UDCA w wysokich dawkach (28–35 mg/kg m.c./dobę) – HD-UDCA. Pierwszym punktem końcowym badania była redukcja aktywności ALT u pacjentów leczonych HD-UDCA w porównaniu z placebo. Drugim punktem końcowym była normalizacja ALT, względne zmniejszenie wskaźników osoczowych włóknienia i zapalenia wątroby, a także bezpieczeństwo i tolerancja HD-UDCA.

Wyniki

Po 12 miesiącach leczenia w grupie otrzymującej HD-UDCA uzyskano znamienne zmniejszenie średniej aktywności ALT – o 28,3% w stosunku do wartości wyjściowych w porównaniu z redukcją o 1,6% średniej aktywności tego enzymu w grupie otrzymującej placebo ($p < 0,001$), zmniejszenie średniej aktywności aminotransferazy asparaginowej (AST) o 8% w stosunku do wartości wyjściowych vs wzrost o 9% w grupie placebo oraz zmniejszenie aktywności GGTP o 51% w stosunku do wartości wyjściowej vs wzrost o 19% w grupie placebo

(ryc. 1). Również redukcja mediany ALT była znacząca ($-43,5\%$) w porównaniu z placebo ($-0,4\%$), $p < 0,001$. Zmniejszenie mediany aktywności ALT po 12 miesiącach leczenia wynosiło w stosunku do wartości wyjściowych $33,9\%$ w grupie HD-UDCA vs $3,1\%$ w grupie placebo ($p < 0,001$).

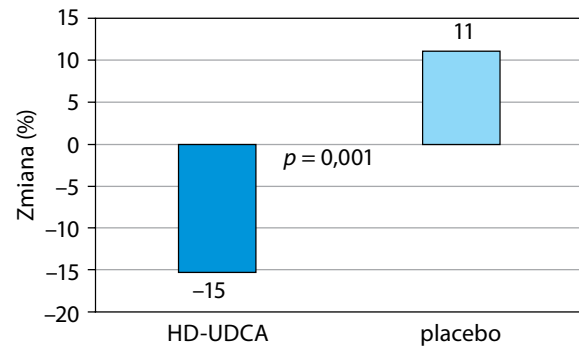
Pod koniec badania normalizację poziomu ALT (≤ 35 IU/l) uzyskano u $24,5\%$ pacjentów leczonych HD-UDCA i u $4,8\%$ pacjentów, którzy otrzymywali placebo ($p = 0,003$).

Przyjmowanie HD-UDCA znacząco obniżało poziom markerów włóknienia mierzonych FibroTestem w porównaniu z placebo ($p < 0,001$). Spadek wynosił $18,0\%$ po 6 miesiącach i $10,5\%$ po 12 miesiącach u pacjentów leczonych HD-UDCA, podczas gdy w grupie placebo odnotowano wzrost odpowiednio o $3,8\%$ i $9,6\%$ ($p < 0,006$ w obu punktach czasowych). Wydaje się, że pacjenci bez zaawansowanego włóknienia odnieśli większą korzyść z leczenia HD-UDCA. W tej grupie średnie wartości FibroTestu spadły o 15% w porównaniu ze wzrostem o $11,2\%$ w grupie placebo ($p = 0,001$) (ryc. 2). Zmiana mediany wyników FibroTestu w grupie osób z zaawansowanym włóknieniem wyniosła: $-19,7\%$ po 3 miesiącach, $-19,2\%$ po 6 miesiącach, $-18,6\%$ po 9 miesiącach i $-18,9\%$ w 12. miesiącu w grupie leczonych HD-UDCA, w porównaniu z odpowiednio 0% , $+7,3\%$, $-2,5\%$ i 0% w grupie placebo. Poprawa tych wartości nie była zależna od zmian masy ciała.

Leczenie za pomocą HD-UDCA powodowało znaczący spadek poziomu GGTP (zmiana mediany -62% vs $+15\%$ w ramieniu z placebo). Nie obserwowano istotnych różnic w aktywności fosfatazy alkalicznej (ALP), bilirubiny całkowitej i stężeniu kwasu hialuronowego pomiędzy grupami. Również w zakresie cholesterolu HDL, cholesterolu LDL, cholesterolu całkowitego i trójglicerydów nie zauważono istotnych różnic między grupami.

Wysokie dawki UDCA znacząco poprawiły kontrolę glikemii oraz wskaźniki oporności na insulinę. Zaobserwowano istotne zmniejszenie osoczowego stężenia glukozy, hemoglobiny glikozylowanej i osoczowego stężenia insuliny oraz wartości HOMA (*homeostatic model assessment scores*) w porównaniu z grupą placebo.

Większość pacjentów włączonych do badania nie zgłaszała żadnych objawów ubocznych ani przed, ani w trakcie terapii HD-UDCA, a liczba tych, u których występowały jakieś objawy, była porównywalna w grupie HD-UDCA i placebo. Zaobserwowano natomiast trend do zmniejszenia astenii i bólu



Rycina 2. Zmiana wartości markerów włóknienia mierzonych za pomocą FibroTestu (średnia, SD)

w prawym kwadrancie brzucha oraz wzdęcia u pacjentów leczonych HD-UDCA.

Podsumowanie i wnioski

Wcześniejsze badania wykazały, że zmiany aktywności ALT podczas leczenia UDCA wskazują na zmiany stopnia zapalenia, ale nie stłuszczenia czy włóknienia. Omawiane badanie Ratziu i wsp. poprzez szczegółowe badanie parametrów laboratoryjnych, zwłaszcza aktywności ALT, wskazało, że leczenie HD-UDCA zmniejsza nasilenie zmian martwiczo-zapalnych w wątrobie i może mieć działanie hepatoprotekcyjne. Autorzy sugerują ponadto, że wyższe dawki UDCA mogą powodować istotniejsze efekty biologiczne u pacjentów z NASH, widoczne bardziej niż w przypadku pacjentów z innymi chorobami. Standardowe dawki UDCA nie są silnym modulatorem receptorów TGR-5, receptorów farnazydowych X typu α lub małego partnera heterodimerowego, podczas gdy wyższe dawki UDCA mogą powodować znaczącą modulację tych receptorów jądrowych i komórkowych. Co więcej, UDCA skoniugowane z tauryną redukują stres retikulum endoplazmatycznego występujący w otyłości i poprawiają działanie insuliny w wątrobie, co pozwala odzyskiwać insulinowrażliwość i zmniejszać stopień stłuszczenia, przynajmniej w badaniach eksperymentalnych.

Stwierdzony w badaniu Ratziu i wsp. fakt lepszego działania HD-UDCA w przypadku pacjentów z mniej zaawansowanym włóknieniem jest zrozumiały, ponieważ wiadomo, że bardziej zaawansowane włóknienie jest niemal nieodwracalne. Dlatego korzyści można uzyskać głównie w mniej zaawansowanych stadiach choroby. Z drugiej strony ze względów statystyczno-epidemiologicznych jest to korzystne, ponieważ większość pacjentów z NASH ma zmiany mniej zaawansowane. Dlatego leczenie przy użyciu HD-UDCA może potencjalnie przynieść efekty w większej grupie pacjentów.

Badanie Ratziu i wsp. jest bardzo ważne w hepatologii, wskazuje na korzystny wpływ zastosowania HD-UDCA na parametry wątrobowe i metaboliczne, a także na zmniejszenie włóknienia u pacjentów z NASH, szczególnie w mniej zaawansowanym stadium. Jednocześnie wykazało, że stosowanie HD-UDCA jest bezpieczne i nie wiąże się ze zwiększeniem ilości objawów ubocznych.

Piśmiennictwo

1. Lomonaco R, Chen J, Cusi K. An endocrine perspective of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Ther Adv Endocrinol Metab* 2011; 2: 211-225.
2. Adams LA, Lymp JF, St. Sauver J i wsp. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005; 129: 113-121.
3. Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL i wsp. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006; 44: 865-873.
4. Jepsen P, Vilstrup H, Mellekjær L i wsp. Prognosis of patients with a diagnosis of fatty liver – a registry-based cohort study. *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 2101-2104.
5. Soderberg C, Stal P, Askling J i wsp. Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28-year follow-up. *Hepatology* 2010; 51: 595-602.
6. de Ledinghen V, Oberti F i wsp. A randomized controlled trial of high-dose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2011; 54: 1011-1019.

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Marek Waluga
Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii
Śląski Uniwersytet Medyczny
ul. Medyków 14
40-752 Katowice
e-mail: marekwaluga@poczta.onet.pl;
mwaluga@sum.edu.pl