



Dowody na korzystne działanie fosfolipidów niezbędnych oparte na danych rzeczywistych u pacjentów z niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby

Igor Maev, MD, PhD, Dr. Med. Sci., Chavdar Pavlov, MD, PhD, Dr. Med. Sci., Kirill M Starostin, MD i Branko Popovic, MD

Fosfolipidy niezbędne (ang. essential phospholipids, EPL) należą do grupy leków hepatoprotekcyjnych i ich stosowanie jest zalecane w rosyjskich wytycznych w leczeniu niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby (ang. non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD). Wyniki prowadzonego na szeroką skalę badania obserwacyjnego potwierdzają słuszność tego zalecenia w oparciu o zadowolenie z leczenia, poprawę parametrów w badaniu ultrasonograficznym i normalizację aktywności enzymów wątrobowych.

Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby: choroba związana ze stylem życia

Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (ang. non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) jest najczęściej występującą chorobą wątroby na świecie i dotyczy około 37% dorosłych w Rosji. NAFLD jest uważana za objaw wątrobowy zespołu metabolicznego, który obejmuje otyłość, dyslipidemię, nadciśnienie tętnicze i cukrzycę typu 2. W przypadku braku leczenia NAFLD może rozwinąć się do niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby (ang. nonalcoholic steatohepatitis, NASH), marskości wątroby lub raka wątrobowokomórkowego. Światowa Organizacja Gastroenterologii zaleca podejście niewykorzystujące wielu zasobów w diagnostyce NAFLD, które obejmuje nieinwazyjne metody, takie jak badanie ultrasonograficzne i oznaczanie aktywności enzymów wątrobowych. Obecnie stosowanie EPL jest zalecane jako jedna z opcji leczenia w kilku krajach, w tym Rosji, na Łotwie, w Polsce i Chinach [1–4].

Duże zadowolenie z leczenia EPL

W badaniu MANPOWER, rosyjskim badaniu obserwacyjnym, wzięło udział 2843 pacjentów z NAFLD. Pacjenci ci otrzymywali EPL (1800 mg/dobę) przez 24 tygodnie jako leczenie wspomagające standardową terapię i występowała u nich co najmniej jedna z czterech chorób współistniejących: otyłość, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca typu 2 i hipercholesterolemia [5–7]. U 80%

pacjentów występowały co najmniej dwie inne choroby metaboliczne oprócz NAFLD. Najczęściej występującymi chorobami współistniejącymi były nadwaga/otyłość (81%) i hipercholesterolemia (75%). Wielu pacjentów otrzymywało leki w celu leczenia tych chorób współistniejących. Alarmujące było to, że 15% pacjentów z cukrzycą nie otrzymywało żadnych innych leków oprócz EPL, a 40% pacjentów z nadwagą/otyłością nie otrzymywało odpowiedniego leczenia. W odniesieniu do leczenia tych pacjentów za pomocą EPL, większość (82%) lekarzy była wyjątkowo zadowolona (22%) lub bardzo zadowolona (60%). Zadowolenie pacjentów z leczenia EPL również było bardzo duże (82%). 6-miesięczny współczynnik stosowania się do zaleceń dotyczących leczenia EPL oszacowano na 90,5% [5].

Znaczna poprawa w badaniu USG i w zakresie parametrów krwi

Wyniki badania ultrasonograficznego u pacjentów z NAFLD również uległy znaczącej poprawie, w szczególności w zakresie echogeniczności i struktury wątroby – w porównywalnym stopniu we wszystkich grupach pacjentów z chorobami współistniejącymi (patrz **Tab. 1**). Na początku badania hiperechogeniczność wątroby stwierdzono u 84,0% pacjentów, a heterogeniczną strukturę wątroby u 62,9%. Po 24 tygodniach stwierdzono znaczącą poprawę w zakresie hiperechogeniczności wątroby u 68,3% pacjentów (95% przedział ufności [CI] 66,6% do 70,1%) oraz struktury

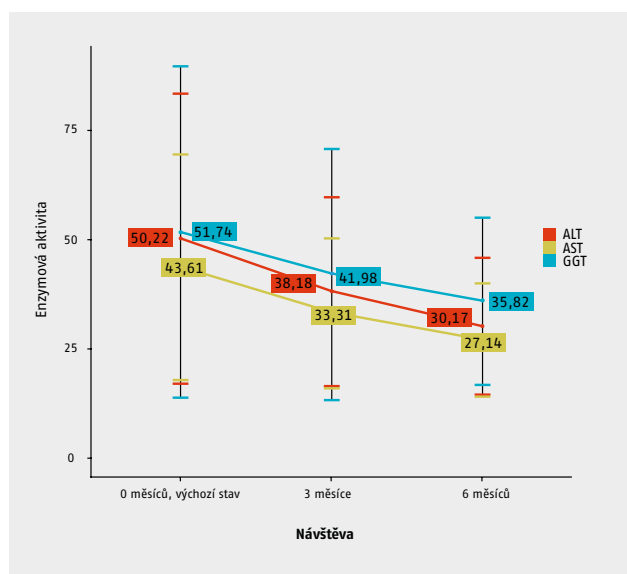
Evid Self Med 2022;2:220107 | <https://doi.org/10.52778/efsm.22.0107>

Afiliacja/Korespondencja: Igor Maev, MD, PhD, Dr. Med. Sci., A. I. Evdokimov, Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; Chavdar Pavlov, MD, PhD, Dr. Med. Sci., I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russian Federation; Kirill M Starostin, MD, Sanofi, Moscow, Russia; Branko Popovic, MD, Sanofi, Industriepark Hoechst, 65926 Frankfurt am Main, Germany (Branko.popovic@sanofi.com)

Tab. 1. Odsetek (%) pacjentów, u których wyniki badania ultrasonograficznego uległy poprawie lub nie uległy zmianie po 24 tygodniach leczenia EPL, z podziałem na choroby współistniejące

| Wyniki [%] | Nadciśnienie tętnicze (n=1635) | | Nadwaga/otyłość (n=2285) | | Cukrzyca typu 2 (n=475) | | Wysokie stężenie cholesterolu (n=2119) | |
|---|--------------------------------|-----------|--------------------------|-----------|-------------------------|-----------|--|-----------|
| | Poprawa | Bez zmian | Poprawa | Bez zmian | Poprawa | Bez zmian | Poprawa | Bez zmian |
| Uogólniona hiperechogeniczność wątroby | 67,7 | 32,3 | 68,8 | 31,2 | 68,2 | 31,8 | 67,8 | 32,2 |
| Niejednorodna struktura wątroby* | 43,6 | 56,4 | 43,3 | 56,6 | 40,6 | 59,3 | 43,7 | 56,2 |
| Zatarty i (lub) podkreślony wzór naczyniowy | 24,8 | 75,2 | 23,1 | 76,9 | 24,8 | 75,2 | 24,4 | 75,6 |
| Tłumienie echa w częściach dalszych | 21,7 | 78,3 | 22,5 | 77,5 | 22,7 | 77,3 | 21,5 | 78,5 |

* Zwiększenie „heterogeniczności struktury wątroby” wystąpiło u 0,1% pacjentów w każdej podgrupie pacjentów z chorobami współistniejącymi



Ryc. 1. Średni wynik \pm SD badań czynnościowych wątroby (U/L) w punkcie początkowym oraz po 12 i 24 tygodniach w ogólnej populacji badania. ALT: aminotransferaza alaninowa; AST: aminotransferaza asparaginianowa; GGT: gamma-glutamylotransferaza

wątroby 42,7% (95% CI 40,9% do 44,5%) ($p < 0,05$ w porównaniu z punktem początkowym). Biorąc pod uwagę tylko pacjentów, u których występowały nieprawidłowości w badaniu ultrasonograficznym w punkcie początkowym, leczenie EPL wiązało się ze znaczącą i utrzymującą się poprawą w badaniu USG z istotną statystycznie ($p < 0,05$) poprawą echogeniczności wątroby u 69,6% pacjentów po 12 tygodniach i maksymalną poprawą hiperechogeniczności wątroby u 81,4% pacjentów po 24 tygodniach ($p < 0,05$) [6].

Wartości aktywności enzymów wątrobowych, tj. aminotransferazy asparaginianowej (AST), aminotransferazy alaninowej (ALT) i gamma-glutamylotransferazy (GGT), to przydatne parametry w diagnostyce NAFLD; aczkolwiek wartości aktywności enzymów wątrobowych nie korelują ze stopniem zaawansowania histologicznego NAFLD. Obserwowano utrzymujące się i istotne zmniejszenie aktywności ALT, AST i GGT w surowicy krwi podczas

24-tygodniowego okresu badania (patrz Ryc. 1). W porównaniu z wartościami w punkcie początkowym średnia aktywność ALT zmniejszyła się o 20,0 U/L, średnia aktywność AST o 16,5 U/L, a średnia aktywność GGT o 15,9 U/L. Zmiany były istotne statystycznie już po 12 tygodniach (wszystkie $p < 0,001$ w sparowanym teście t dla dwóch punktów czasowych). Na zakończenie badania aktywność ALT, AST i GGT powróciła do wartości prawidłowych u odpowiednio 75,8%, 89,2% i 62,5% pacjentów (wszystkie $p < 0,001$ w porównaniu z wartościami w punkcie początkowym) [7].

Podsumowanie

Z uwagi na działanie przeciwłóknieniowe i antyoksydacyjne EPL rosyjskie wytyczne zalecają stosowanie EPL jako leczenie wspomagające NAFLD. Dane pozyskane w warunkach rzeczywistych potwierdzają, że stosowanie EPL wspomaga normalizację zmian patologicznych w przebiegu NAFLD. Długotrwałe przyjmowanie EPL może być szczególnie korzystne dla pacjentów z metabolicznymi chorobami współistniejącymi i trudnościami z utrzymaniem zmian w stylu życia.

Piśmiennictwo

1. Lazebnik LB, Golovanova EV, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnostics, treatment. Guidelines for therapists, third version. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2021;185(1):4–52. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52
2. Derovs A, Pokrotnieks J, Derova J, Laivacuma S, Zeltna I, Viksna L. Society of Digestive Diseases (Latvia). [Clinical practical guidelines for diagnostics, treatment and monitoring of non-alcoholic fatty liver disease]. Nealkohola taukainās aknu slimības diagnostikas, ārstēšanas un novērošanas klīniskās praktiskās rekomendācijas. Rīga: SIA Medicīna un Prese, 2020. 44 p.
3. Hartleb M, Wunsch E, Milkiewicz P, et al. Postępowanie z chorymi na niealkoholową tłuszczaczką wątroby: Zalecenia Polskiej Grupy Ekspertów NAFLD 2019. Med Prakt. 2019;10:47–74.
4. Fan JG, Wei L, Zhuang H, et al. Guidelines of prevention and treatment of nonalcoholic fatty liver disease (2018, China). J Dig Dis. 2019;20(4):163–73.

5. Maev IV, Samsonov AA, et al. Real-world comorbidities and treatment patterns among patients with non-alcoholic fatty liver disease receiving phosphatidylcholine as adjunctive therapy in Russia. *BMJ Open Gastroenterol.* 2019;6(1):e000307. [https://doi: 10.1136/bmjgast-2019-000307](https://doi.org/10.1136/bmjgast-2019-000307). eCollection 2019.
6. Maev IV, Samsonov AA, et al. Effectiveness of phosphatidylcholine in alleviating steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease and cardiometabolic comorbidities (MANPOWER study). *BMJ Open Gastro* 2020;7:e000341. doi:10.1136/bmjgast-2019-000341
7. Maev IV, Samsonov AA, et al. Effectiveness of phosphatidylcholine as adjunctive therapy in improving liver function tests in patients with non-alcoholic fatty liver disease and metabolic comorbidities: real-life observational study from Russia. *BMJ Open Gastro* 2020;7:e000368. doi:10.1136/bmjgast-2019-000368

Konflikt interesów: K. Starostin i B. Popovic są pracownikami firmy Sanofi. I. Maev i C. Pavlov nie zgłaszają konfliktu interesów.

Ujawnienie: Opracowanie i publikacja artykułu naukowego sfinansowane przez Sanofi.

Informacje dotyczące manuskryptu

Otrzymano: 19.11.2021

Zaakceptowano: 01.04.2022

Opublikowano: 04.05.2022