

## NAFLD – globalna epidemia

Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (NAFLD), uważana za wątrobową manifestację zespołu metabolicznego, jest obecnie najczęstszą chorobą wątroby w krajach rozwiniętych, gdzie zapada na nią 17-46% mieszkańców<sup>1</sup>.

Częstość występowania NAFLD ściśle koreluje z występowaniem otyłości i zespołu metabolicznego, którego kryteria spełnia w Polsce ok. 23% mężczyzn i 20% kobiet w wieku 20-74 lat<sup>1</sup>.

NAFLD zwykle jest skąpoobjawowe, ale może dawać niespecyficzne symptomy takie jak<sup>2</sup>:

### Objawy ze strony przewodu pokarmowego



Wzdęcia



Ból w prawym podżebrzu



Dyskomfort w nadbrzuszu  
uczucie, pełności

### Objawy ogólne



Przewlekłe zmęczenie



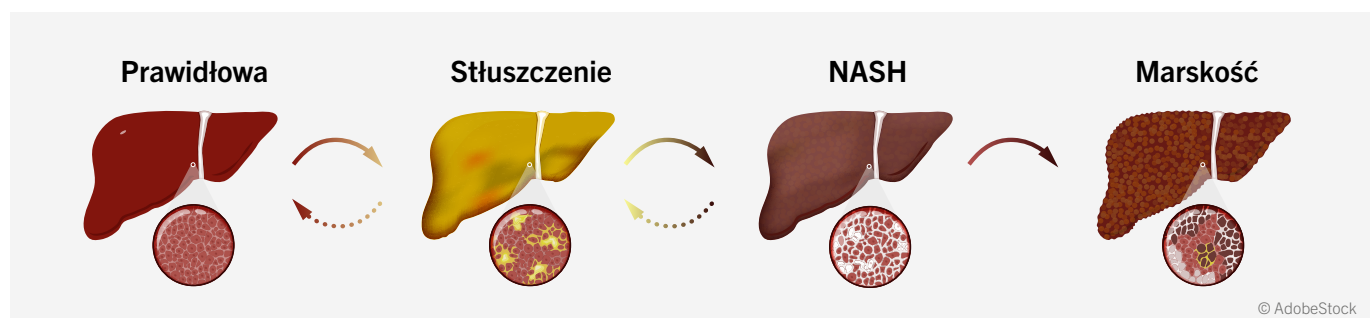
Uczucie braku energii, wyczerpania



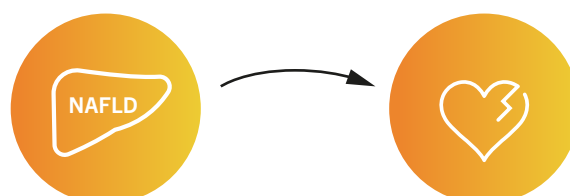
Zaburzenia snu – senność,  
trudności z zasypianiem

## NAFLD – konsekwencje

Początkowo sądzono, że NAFLD nie ma istotnych konsekwencji klinicznych, ale obecnie wiadomo, że istnieje agresywna postać tej choroby – niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (NASH), w której postępujące włóknienie może doprowadzić do marskości wątroby i jej powikłań, w tym raka wątrobowokomórkowego<sup>1</sup>.



Obecność NAFLD jest czynnikiem ryzyka rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego, które stanowią główną przyczynę zgonów chorych ze stłuszczeniową chorobą wątroby<sup>1</sup>.



## NAFLD – leczenie

Zanim zostaną wprowadzone do leczenia leki hamujące postęp NAFLD, u chorych ze stłuszczeniem wątroby i nieokreślonym histologicznie zaawansowaniem choroby można rozważyć jako terapię wspomagającą zastosowanie tzw. leków hepatoprotekcyjnych, pod warunkiem wystąpienia podczas ich stosowania istotnego zmniejszenia aktywności ALT. Do takich leków należą m.in. **podstawowe fosfolipidy (EPL)**<sup>1</sup>.

Efekty stosowania podstawowych fosfolipidów oceniano u chorych z NAFLD w 14 badaniach z randomizacją (1392 chorych).

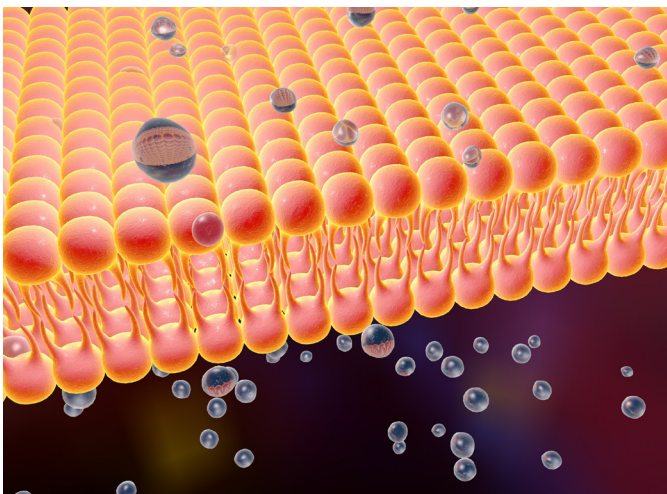
### Stwierdzono<sup>1</sup>:

- ✔ znamienne zmniejszenie stężenia lipidów we krwi;
- ✔ znamienne zmniejszenie aktywności ALT.

Wydaje się, że podstawowe fosfolipidy mają również korzystny wpływ na stopień stłuszczenia wątrobowego, jednak efekt ten oceniano głównie metodami nieinwazyjnymi. Nie prowadzono badań w grupie chorych z NASH. Lek jest w pełni bezpieczny podczas długotrwałego stosowania<sup>1</sup>.

## Fosfolipidy niezbędne (EPL) w terapii NAFLD

Fosfolipidy to organiczne związki chemiczne, które są podstawowym budulcem błon komórkowych. Są odpowiedzialne za prawidłowe funkcjonowanie błon komórkowych przez zapewnienie ich odpowiedniej płynności oraz przepuszczalności i właściwej aktywności białek błonowych, w tym receptorów<sup>3</sup>.



### Skuteczność EPL w terapii chorób wątroby wynika m.in. ze<sup>3</sup>:

- zdolności do wbudowywania się w uszkodzone miejsca błon, co poprawia regenerację wątroby;
- zdolności do zwiększania płynności i poprawy funkcji błony komórkowej.

W badaniach *in vitro* i na zwierzętach wykazano, że EPL wpływa na zależne od błony funkcje komórkowe i wykazuje działanie przeciwutleniające, przeciwzapalne, przeciwwłóknieniowe, modulujące apoptozę, regenerujące, naprawiające błonę i chroniące je oraz działa regulująco na stężenie lipidów<sup>3</sup>.

**Niezbędne fosfolipidy w leczeniu niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby związanej z cukrzycą typu 2 (T2DM) / z zespołem metabolicznym: przegląd systematyczny i metaanaliza sieciowa, na podstawie doniesień naukowych publikowanych do marca 2019.<sup>4</sup>**

Dajani A.I., Popovic B., 2020

## Metody:

Przeprowadzono systematyczne przeszukanie następujących źródeł bibliograficznych: MEDLINE, Embase i Cochrane Central Register of Clinical Trials, do marca 2019 roku, pod kątem badań klinicznych, w których pacjenci z NAFLD i/lub otyłością i/lub cukrzycą typu 2 byli leczeni EPL w monoterapii lub w skojarzeniu z leczeniem przeciwcukrzycowym (ang. *antidiabetic*, AD). Punkty końcowe: aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT), aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AST), stężenie cholesterolu całkowitego, stężenie trójglicerydów, odpowiedź ze strony choroby (na podstawie badań ultrasonograficznych) i nasilenie choroby.

Metody statystyczne: przeprowadzono metaanalizę bezpośrednią, pośrednią i kohortową<sup>4</sup>.

## Wyniki:

W analizie wykazano uzyskanie istotnie większego obniżenia aktywności ALT oraz stężenia trójglicerydów i cholesterolu po zastosowaniu leczenia EPL z AD w porównaniu z leczeniem wyłącznie AD. Ponadto u pacjentów otrzymujących EPL z leczeniem AD istnieje większe prawdopodobieństwo uzyskania poprawy ogółem w porównaniu z pacjentami stosującymi wyłącznie leczenie AD<sup>4</sup>.

Punkt końcowy	Rodzaj analizy		
	Bezpośrednia	Pośrednia	Kohortowa
Zmniejszenie aktywności AIAT	●	●	●
Zmniejszenie aktywności AspAT			●
Zmniejszenie stężenia trójglicerydów	●	●	
Stężenie cholesterolu całkowitego	●		
Poprawa odpowiedzi ze strony choroby	●		●

Przeprowadzone analizy dostarczyły dowodów na istnienie korzyści ze stosowania EPL u pacjentów z NAFLD ze współistniejącą cukrzycą typu 2 i/lub otyłością. Z tego względu uzasadniona jest dalsza ocena EPL w badaniach na dużą skalę, z długim okresem obserwacji<sup>4</sup>.

**Działanie EPL w leczeniu stłuszczenia wątroby u chorych z cukrzycą typu 2 (T2DM)<sup>5</sup>**

Yin D, Kong L, 2000

Prospektywne randomizowane badanie kontrolowane w grupach równoległych.

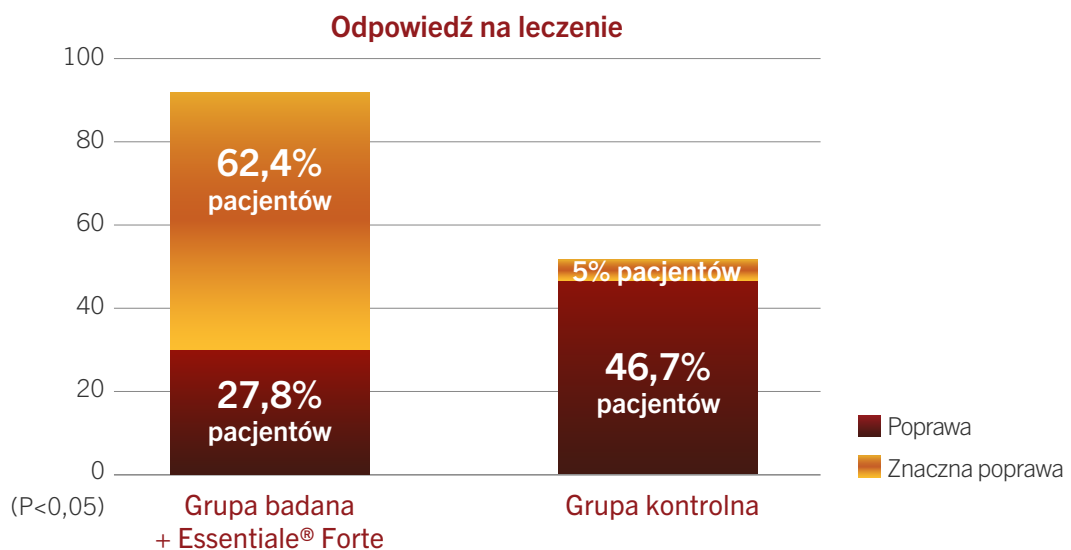
n=185 pacjentów ze stłuszczeniem wątroby spowodowanym występowaniem cukrzycy typu 2.

Czas trwania – 12 tygodni.

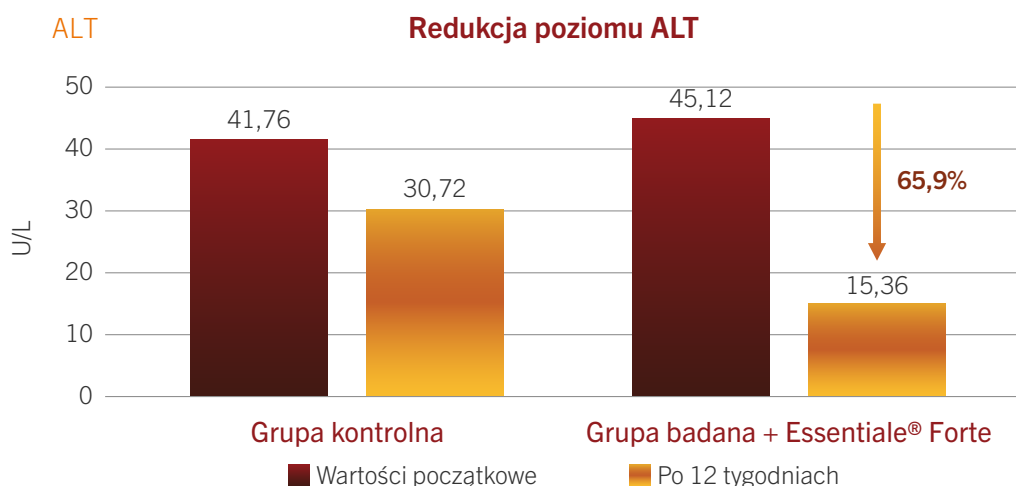
Grupa kontrolna: leczenie podstawowe; grupa badana: leczenie podstawowe + Essentiale<sup>®</sup> Forte w dawce 1800 mg/dobę. Odpowiedź na leczenie: Poprawa USG o 2 punkty (znaczną poprawą) lub o 1 punkt (poprawa), zmniejszenie stężenia lipoprotein we krwi, normalizacja poziomu ALT, i zmniejszenie bólu w prawym podbrzuszu.

**Wyniki:****Skuteczność terapii<sup>5</sup>**

Skuteczność terapii w grupie badanej stosującej Essentiale<sup>®</sup> Forte zaobserwowano u 90,2%, w grupie kontrolnej u 51% pacjentów. Skuteczność terapii była znacznie wyższa – o 62,12 % (p< 0,05) w grupie badanej stosującej EPL w porównaniu z grupą kontrolną.

**ALT<sup>5</sup>**

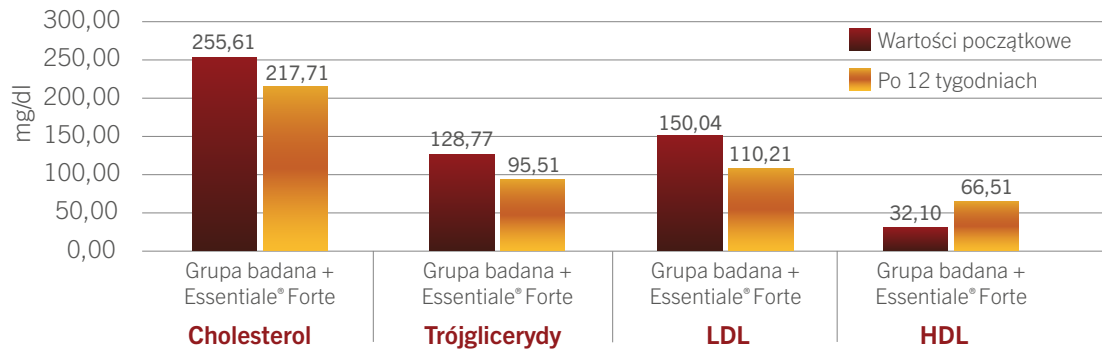
Obniżenie ALT było wyraźnie wyższe w grupie badanej stosującej Essentiale<sup>®</sup> Forte



## Profil lipidowy<sup>5</sup>

W grupie badanej: zmiana istotna statystycznie w stosunku do grupy kontrolnej i wartości wyjściowej ( $P < 0,05$ ). Wyższy spadek stężenia trójglicerydów i stężenia cholesterolu. Wyraźnie wyższy wzrost poziomu HDL-C.

### Poprawa w zakresie profilu lipidowego



### Niezbędne fosfolipidy wspomagające leczenie pacjentów z NAFLD.<sup>6</sup>

Dajani AI. et al., 2015

Badanie randomizowane, prospektywne, wieloośrodkowe.

Pacjenci: Pacjenci z pierwotną NAFLD i/lub NAFLD związaną z chorobami współistniejącymi (n=324)

113 pacjentów z pierwotną NAFLD (izolowaną NAFLD)

107 pacjentów z NAFLD związaną z cukrzycą typu 2 otrzymujących metforminę i/lub pioglitazon, stosujących te leki co najmniej 6 miesięcy przed włączeniem do badania

104 pacjentów z NAFLD i hiperlipidemią mieszaną otrzymujących atorwastatinę i/lub ezetymib, stosujących te leki co najmniej 6 miesięcy przed włączeniem do badania

Leczenie: Podstawowe fosfolipidy (EPL) 1800 mg/dobę przez 24 tyg., następnie 900 mg przez 48 tyg.

### Wyniki leczenia:

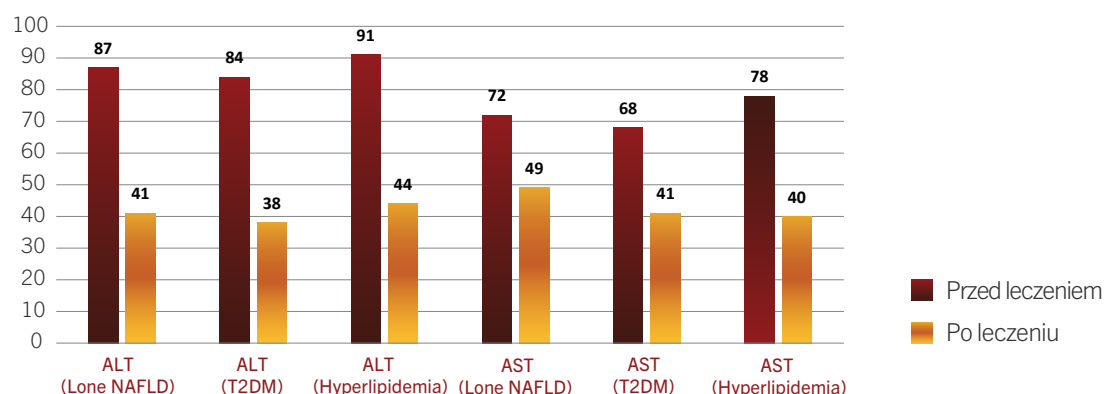
#### Obniżenie poziomu ALT i AST<sup>6</sup>

Poziom transaminaz zmniejszył się w pierwszych 6. miesiącach leczenia u:

- 80,5% pacjentów w grupie izolowanej NAFLD
- 84,1% pacjentów w grupie NAFLD + CT2
- 87,5% pacjentów w grupie NAFLD + hiperlipidemii

Odpowiedź ze strony enzymów wątrobowych była nieznacznie, ale wyraźnie lepsza w grupie pacjentów z NAFLD z chorobami współistniejącymi, choć nieistotna statystycznie.

#### Średnie wartości transaminaz ALT i AST przed i po leczeniu w trzech grupach poddanych obserwacji<sup>6</sup>



### Poprawa w zakresie objawów<sup>6</sup>

- Po leczeniu widoczna była **wyraźna poprawa wszystkich parametrów klinicznych** (objawów ogólnych i nieswoistych objawów żołądkowo-jelitowych).
- Po leczeniu EPL pacjenci zgłaszali **istotnie mniej subiektywnych objawów klinicznych** (P<0,01).

### Poprawa w obrazie USG<sup>6</sup>

#### Poprawa sztywności wątroby u 21%

- **14%** pacjentów **NAFLD**
- **26%** pacjentów **NAFLD + T2DM**
- **20%** pacjentów **NAFLD + hiperlipidemia**

#### Poprawa w obrazie USG

- **29%** pacjentów **NAFLD**
- **23%** pacjentów **NAFLD + T2DM + hiperlipidemia**
- **20%** pacjentów **NAFLD + hiperlipidemia**

### Leczenie stłuszczenia wątroby z użyciem polienylofosfatydylocholiny<sup>7</sup>

Liang H., et al.2006

Badanie randomizowane, kontrolowane.

Po miesiącu oceniano objawy kliniczne, zmiany w obrazowaniu ultrasonograficznym, stężenie lipidów we krwi, czynność wątroby (aktywność transaminaz).

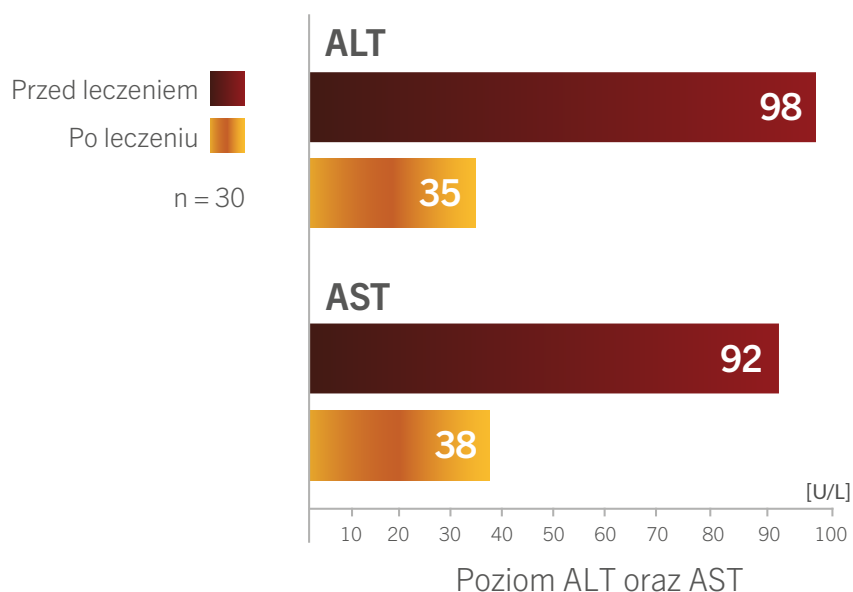
Pacjenci: n=50, oprócz stłuszczenia wątroby mieli choroby współistniejące, takie jak: hiperlipidemia, cukrzyca czy alkoholowe zapalenie wątroby oraz większość z nich w przeszłości nadużywała alkoholu.

Grupa badana: 30 pacjentów, leczenie polienylofosfatydylocholiną,

Grupa kontrolna: 20 pacjentów, leczenie gypenozydami.

Czas obserwacji: 1 miesiąc.

### Znaczące obniżenie poziomu ALT oraz AST w grupie badanej<sup>7</sup>



## Wyniki badań poziomu lipidów we krwi i funkcji wątroby przed i po leczeniu<sup>7</sup>

Grupa		Liczba pacjentów	ALT (U/L)	AST (U/L)
Grupa badana	Przed leczeniem	30	98,45 ± 36,51	92,47 ± 34,30
	Po leczeniu		35,39 ± 9,62**	38,25 ± 12,31**
Grupa kontrolna	Przed leczeniem	20	96,45 ± 45,42	87,63 ± 45,32
	Po leczeniu		54,17 ± 12,87*	48,83 ± 12,57*

\*P < 0,05; \*\*P < 0,01

### Wyniki:

Polietylofosfatydylocholina wykazała oczywisty wpływ na stłuszczenie wątroby z całkowitym wskaźnikiem skuteczności 93,3%. Znacznie łagodziła główne objawy kliniczne i znacząco obniżała poziom cholesterolu, trójglicerydów, poprawiała obraz wątroby w badaniu ultrasonograficznym oraz czynność wątroby, w porównaniu z grupą kontrolną<sup>7</sup>.

## Działanie EPL – wyniki innych badań klinicznych<sup>7-16</sup>

	Comparator	ALT	Skuteczność	Trójglicerydy	USG
<b>Li, 2000</b>	Placebo	✓	✓	✓	ND
<b>Du, 2004</b>	Witaminy + inozyna	✓	ND	✓	ND
<b>Liang, 2006</b>	Lek ziołowy	✗	✓	✓	ND
<b>Qian, 2007</b>	Kwas ursodeoksycholowy (UDCA)	✗	✗	✗	ND
<b>Guo, 2008</b>	Duoxikang	✓	ND	✓	✓
<b>Sun C, 2008</b>	Podstawowa kuracja	ND	✓	✓	✓
<b>Wu, 2009</b>	Podstawowa kuracja	✓	ND	✓	✓
<b>Sas E, 2012</b>	Podstawowa kuracja	ND	ND	ND	✓
<b>Wen-Jin, 2012</b>	Lukrecja	✓	✓	✓	ND
<b>Li Z, 2013</b>	Podstawowa kuracja	✓	✓	✓	✓

 Istotna statystycznie różnica zaobserwowana na korzyść Essentiale®

 Nie zaobserwowano statystycznie istotnej różnicy na korzyść Essentiale®

ND: Punkt końcowy nieudokumentowany w badaniu

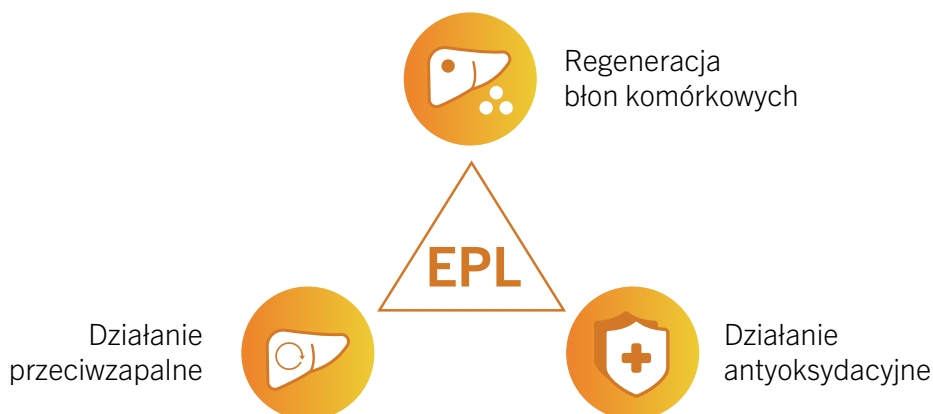


**W badaniach eksperymentalnych EPL w chorobach wątroby wykazują wiele działań na poziomie komórkowym<sup>17</sup>:**

Przywrócenie struktury błony komórkowej	Stymulacja regeneracji wątroby
Wzrost płynności błon komórkowych	Redukcja lub zahamowanie procesów włóknienia
Poprawa funkcji metabolicznych związanych z błonami	Wpływ na apoptozę
Redukcja lub normalizacja reakcji peroksydacyjnych	Stabilizacja składu żółci
Zmniejszenie cytolizy	Modulowanie metabolizmu lipidów
Poprawa czynności wątroby jako narządu wydalającego, detoksykującego/oczyszczającego i syntezującego	Zmniejszenie lub wyeliminowanie nacieku tłuszczowego i martwicy hepatocytów
Poprawa właściwości odpornościowych	Zmniejszenie nasilenia eksperymentalnej karcynogenezy w wątrobie

EPL – niezbędne fosfolipidy

**Pacjent oczekuje leku? Pomocna farmakoterapia<sup>17</sup>**



**EPL – efekt kliniczny<sup>1,6,17</sup>**

Obniżenie wartości enzymów (ALT, AST, GGTP)

Normalizacja metabolizmu lipidów

Zmniejszenie stopnia stłuszczenia (USG)



## Praktyka samoleczenia hepatoprotekcyjnego pacjentów na przykładzie stosowania Essentiale® – ocena skuteczności i zadowolenia z terapii<sup>18</sup>

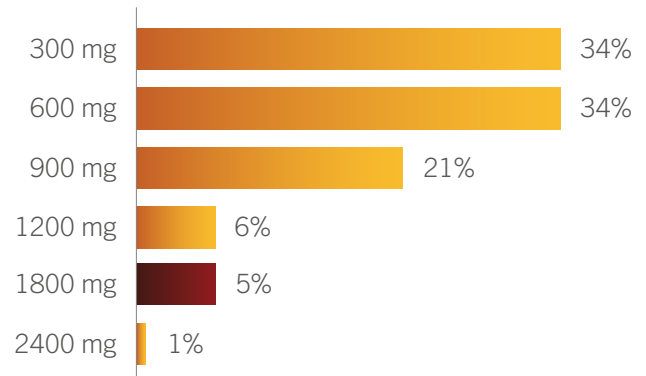
Praca oryginalna na podstawie przeprowadzonego badania ankietowego

Kowalski et al, 2021

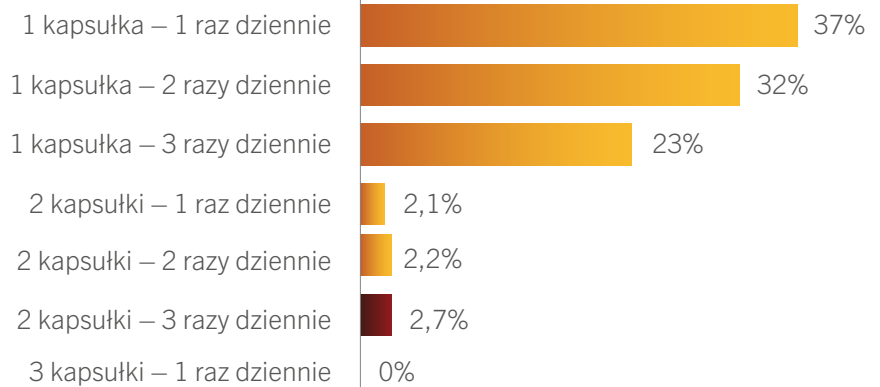
### Sposób przyjmowania leku Essentiale® Forte i Essentiale® Max przez pacjentów

Odsetek osób przyjmujących konkretne wielkości dobowych dawek leku Essentiale® Forte lub Essentiale® Max (w dniu jego przyjmowania). Pokazano % respondentów (n=400)

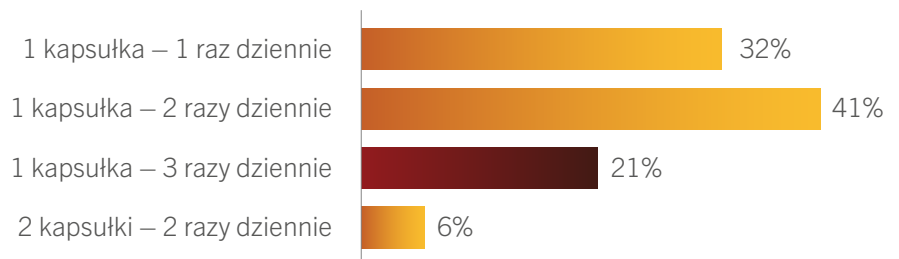
**Tylko 5% ankietowanych stosowało prawidłową, zalecaną w terapii fosfolipidami, dobową dawkę 1800 mg.**



### Porównanie dawkowania przez ankietowanych preparatów Essentiale® Forte i Essentiale® Max

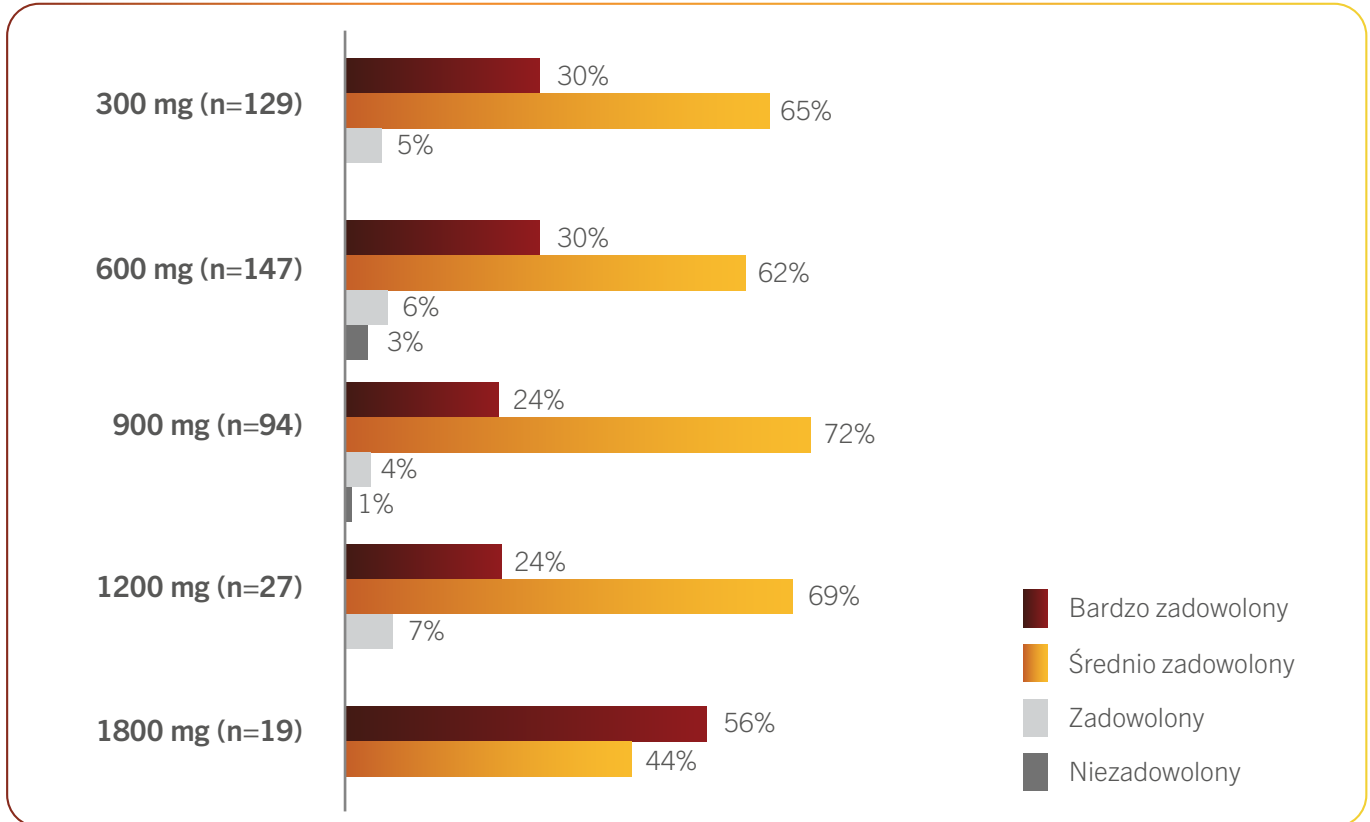


Liczba kapsułek leku Essentiale® Forte i częstość przyjmowania. Pokazano % respondentów, n=361, tylko osoby stosujące Essentiale® Forte



Liczba kapsułek leku Essentiale® Max i częstość przyjmowania. Pokazano % respondentów, n=38, tylko osoby stosujące Essentiale® Max

## Zadowolenie ankietyowanych z łagodzenia objawów przez Essentiale® Forte i Essentiale® Max, w zależności od stosowanej dawki<sup>18</sup>.



Wyniki badań ankietowych wskazały na konieczność edukacji zdrowotnej pacjentów w zakresie prawidłowego stosowania fosfolipidów, zarówno przez osoby samodzielnie nabywające lek, jak i te przyjmujące je ze wskazań lekarskich<sup>18</sup>.

### Zalecane dawkowanie:



**3x1 kapsułka na dobę**



**3x2 kapsułki na dobę**

DAWKA DOBOWA 1800 mg

## Podsumowanie

Dostępne dane z badań klinicznych dowodzą skuteczności EPL w leczeniu NAFLD z cukrzycą typu 2 lub bez. Powodują one poprawę struktury wątroby poprzez zmniejszenie progresji naciekania tłuszczowego wątroby i spowalnianie fibrogenyzy i stłuszczenia w wątrobie<sup>17</sup>. Powodują zmniejszenie rozmiarów wątroby<sup>3</sup> i poprawę czynności wątroby w wyniku zmniejszenia aktywności transaminaz<sup>3</sup>. Powodują zmniejszenie stężenia triglicerydów i cholesterolu<sup>5,19</sup> oraz poprawę stanu klinicznego pacjentów<sup>3</sup>.

### Niezbędne fosfolipidy cechują się:

- ✓ korzystnym profilem bezpieczeństwa<sup>3</sup>
- ✓ niskim ryzykiem interakcji lekowych<sup>17,20,21\*</sup>

Stanowią cenną opcję leczenia wspomagającego niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby (NAFLD)<sup>22</sup>.

**Essentiale® Max** Informacja o leku

**Essentiale® Forte** Informacja o leku

\* Essentiale® Forte, Essentiale® Max: Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji: Jednoczesne stosowanie środków przeciwzakrzepowych może spowodować wystąpienie interakcji. W takim przypadku należy odpowiednio dostosować dawkę środków przeciwzakrzepowych.

**EPL** – niezbędne fosfolipidy; **ALD** – alkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby; **NAFLD** – niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby; **NASH** – niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby; **T2DM** – cukrzyca typu 2.

## Piśmiennictwo

- Hartleb M. et al., Postępowanie z chorymi na niealkoholową stłuszczeniową chorobę wątroby Zalecenia Polskiej Grupy Ekspertów NAFLD 2019, MEDYCYNA PRAKTYCZNA 10/2019.
- Hartleb M. et al., Healthcare practitioners' diagnostic and treatment practice patterns of nonalcoholic fatty liver disease in Poland: a cross-sectional survey, European Journal of Gastroenterology & Hepatology,
- Gundermann KJ. Et al., Essential phospholipids in fatty liver: a scientific update, Clinical and Experimental Gastroenterology 2016;9 105-117.
- Dajani A.I., Popovic B. World J Clin Cases 2020 November 6; 8(21): 5070-5495.
- Yin D et al. Med J Q ilu.2000;15:277-278.
- Dajani Al. et al., Arab J Gastroenterol. 2015 Sep-Dec;16(3-4):99-104.
- Liang H., Chinese Medicine of Factory and Mine, 2006, 19 (3).
- Li JH et al. Infect Dis Info.2000;13(4):180–181.
- Du Q et al. Chin J Gastro Hepa.2004;13(2):192.
- Qian H et al. Journal of Guangdong Medical College. 2007;05.
- Guo S. China and Foreign Medical Journal. 2008;6(3).
- Sun C et al. Clinical Focus. 2008;23(17).
- Wu Y. Journal of TCM University of Hunan.2009;29(12):41-42.
- Sas E et al. Gut.2012;61(Suppl 2):A216-A217.
- Wen-jin S. Medical Journal of West China. 2012;11.
- Li L. Chinese Journal of Integrative Medicine. 2010;16(1):23-27.
- Gundermann KJ. Pharmacol Rep 2011;63:643-59.
- Kowalski P., Proga K., Cichy W. Ocena samoleczenia hepatoprotekcyjnego pacjentów na przykładzie stosowania Essentiale® – ocena skuteczności i zadowolenia z terapii. Świat Medycyny i Farmacji 2021.
- Holecek M i wsp. Arzneimittelforschung 1992;42:337-9.
- ChPL Essentiale® Forte, 300 mg, kapsułki 09/2021.
- ChPL Essentiale® Max, 600 mg, kapsułki, twarde 09/2021.
- Lüchtenborg C i wsp. Lipids 2020;55:271-8.