

Souhrn

Žlučové kyseliny (ŽK) hrají klíčovou roli v metabolismu cholesterolu a homeostáze živin, zejména tuků. Porucha obratu ŽK může vést k jejich retenci s projevy toxicity, které lze pozorovat i v rámci nealkoholového ztukovatění jater, zejména pokud se rozvine jeho závažnější forma, nealkoholová steatohepatitida (NASH). Vzhledem k tomu, že kumulace ŽK může přispět k rozvoji NASH, je důležité hledat léčbu, která dokáže příznivě ovlivnit jak patologii NASH, tak i homeostázu ŽK. Současně je vhodné zamezit podávání léčiv, které by v dané situaci mohly retenci ŽK zhoršovat. V naší studii jsme analyzovali schopnost navodit změny homeostázy ŽK u karvedilolu a atorvastatinu, léčiv používaných v klinické praxi v rámci terapie kardiovaskulárních komplikací provázejících metabolický syndrom a NASH. Současně byl analyzován potenciální cholestatický vliv labetalolu, léčiva s identickým mechanismem účinku jako karvedilol.

Karvedilol, antagonist α_1 a β -adrenoreceptorů, může v ojedinělých případech vyvolat příznaky cholestázy. Nicméně u nemocných s cirhózou a portální hypertenzí představuje lék volby snižující incidenci cévních komplikací. Podařilo se nám prokázat, že karvedilol je schopen u zdravých myší vyvolat příznaky cholestázy se zvýšenými plazmatickými hladinami ŽK. Tato kumulace byla způsobena redukcí Ntcp transportéru prostřednictvím blokady dráhy β -adrenoreceptor-cAMP-Epac1. U NASH naopak karvedilol vykazoval pozitivní vliv na jaterní kumulaci tuků a snížil intenzitu zánětu a fibrózy. V důsledku karvedilol nezhoršoval kumulaci ŽK u myší s NASH, ale měnil profil jednotlivých ŽK ve prospěch hydrofilních zástupců. Tato studie tak objasnila významné pozitivní účinky karvedilolu u NASH, a tím podporuje možnost použití této látky v klinické praxi.

Myší model NASH byl použit i ve druhé studii pro analýzu účinku atorvastatinu. Významné bylo, že atorvastatin redukoval plazmatické koncentrace ŽK u kontrolní skupiny. Toto snížení bylo důsledkem represe jaterních enzymů syntetizujících ŽK a transportéru Asbt zajišťujícího reabsorpci ŽK ze střevního obsahu, což vedlo ke zvýšení fekální exkrece ŽK. U myší s NASH byl vliv atorvastatinu na ŽK minoritní. Zajímavé však bylo zvýšení proporce deoxycholové kyseliny po podání atorvastatinu v plazmě, žluči i ve stolici prostřednictvím snížení enzymů pro syntézu ŽK alternativní cestou. Diagnostický význam stanovení deoxycholové kyseliny během terapie statiny musí být dále zkoumán. Nicméně atorvastatin u myší s NASH významně snížil jaterní depozici tuků a stupeň zánětu vlivem na NF- κ B prozánětlivou signalizaci. Vysvětlení zapojených mechanismů v naší studii podporuje bezpečné používání statinů u nemocných s NASH, které se začíná recentně doporučovat.

Ve třetí studii jsme analyzovali vliv blokady α_1 a β -adrenergických receptorů prostřednictvím labetalolu u experimentální cholestázy navozené estrogenem, model intrahepatální cholestázy během těhotenství. K takovéto situaci může v klinické praxi dojít, pokud je těhotná žena s preeklampsií léčena labetalolem a současně má i intrahepatální cholestázu s vysokými hladinami ŽK, které představují hlavní riziko poškození plodu. Analýza ŽK v naší studii potvrdila zvýšení jejich plazmatických hladin ve skupině se současným podáním estrogeneru a labetalolu v důsledku indukce Mrp4 transportéru. Labetalol byl schopen zvýšit plazmatické hladiny ŽK i na myším transgenním modelu preeklampsie s vysokou hladinou solubilního endoglinu a estrogenem navozenou cholestázou. Samotná estrogení cholestáza vede ke zvyšování hladin solubilního endoglinu v plazmě, a tím podporuje rozvoj preeklampsie. Tato studie tak přinesla důležité zjištění, že labetalol nemusí být vhodným léčivem u žen s preeklampsií a predispozicí k cholestáze, protože může významně zhoršit kumulaci ŽK v plazmě.