

Lecznicza

DUŻYCH ZWIERZĄT

„Lecznicza dużych zwierząt” nr 2 kwiecień – czerwiec 2011 r. [rocznik 6]

wygraj laptopa

szczegóły na str. 61

Wpływ i konsekwencje
wiremii PCV2 u świń

Synchronizacja
rui u loszek
i loch

Dlaczego
bywają
agresywne?

Sylimaryna

w leczeniu i profilaktyce chorób wątroby u koni

Artur Niedźwiedź, Józef Nicpoń

Katedra Chorób Wewnętrznych z Kliniką Koni, Psów i Kotów, Wydziału Medycyny Weterynaryjnej, Uniwersytet Przyrodniczy we Wrocławiu, pl. Grunwaldzki 47, 50-366 Wrocław

Biorąc pod uwagę mnogość „zadań” wątroby, a w szczególności jej rolę detoksykacyjną, nie powinien dziwić fakt, że jest ona szczególnie narażona na choroby i uszkodzenia mięszu.

Wątroba u ssaków jest największym gruczołem, pełniącym istotne funkcje metaboliczne, wydzielnicze, magazynujące oraz detoksykacyjne. Funkcje wydzielnicze obejmują m.in. syntezę oraz wydzielanie do krwi białek osocza, takich jak albuminy, α - i β -globuliny, czynniki krzepnięcia oraz choli-noesterazy, jak również wytwarzanie żółci i odprowadzaniu jej drogami żół-

ciowymi do dwunastnicy. Jedną z najważniejszych funkcji wątroby, detoksykacyjną, polega na przekształcaniu substancji szkodliwych dla organizmu w związki obojętne. Szczególna rola wiąże się z przetwarzaniem toksycznego amoniaku w mocznik, który jest usuwany z moczem. Ponadto komórki wątroby wychwytyją z krwi wiele substancji wytworzonych przez organizm, np. hormony oraz leki lub toksyny. Substancje te podlegają w komórkach wątroby przemianie i powracają do krwi w postaci związków nieaktywnych. Związki te w dalszej kolejności są usuwane z moczem lub żółcią. Z kolei funkcja magazynująca wątroby polega na gromadzeniu w tym narządzie witamin (np. B₁₂, A i D), soli mineralnych i substancji energetycznych, np. glikogenu. Wątroba reguluje również gospodarkę gromadzącego się w niej żelaza oraz miedzi.

Złożona struktura i mnogość funkcji wątroby, która musi na bieżąco dostosowywać się do okresowego napływu pokarmu, jego trawienia i przyswajania, a także do zapotrzebowań ustroju, uzasadniają wysoce rozwinięty system ruchomej sieci komórek zatokowych oraz błon hepatocytów

i złączy międzykomórkowych, reagujących na liczne sygnały hormonów, metabolitów, neuroprzekaźników, jonów, przeciwciał, a także leków i toksyn.

Konie, ze względu na możliwość spożycia zanieczyszczonej mikotoksynami paszy roślinnej, są szczególnie narażone na choroby wątroby. Na szczęście organ ten ma duże właściwości regeneracyjne, a choroby wątroby są często odwracalne (3). Samo pojęcie „choroby wątroby” jest dość ogólne i, w zależności od etiologii procesu, może doprowadzić do czasowego upośledzenia jej czynności lub postępować w kierunku uszkodzenia mięszu i nieodwracalnego uszkodzenia narządu. Najczęstszymi przyczynami uszkodzenia wątroby u koni są choroba Tyzzeria, zatrucie alkaloidami pirolizydynowymi, zatrucie fumaranem żelaza, mikotoksykozy, stłuszczenie wątroby oraz zapalenie bądź kamica dróg żółciowych (6).

Czynniki etiologiczne uszkodzenia wątroby

Jednym z częściej obserwowanych rodzajów zatrucia powodujących uszkodzenie wątroby u koni jest **spożycie alkaloidów pirolizydynowych**.

Najczęstszymi przyczynami uszkodzenia wątroby u koni są choroba Tyzzeria, zatrucie alkaloidami pirolizydynowymi, zatrucie fumaranem żelaza, mikotoksykozy, stłuszczenie wątroby oraz zapalenie bądź kamica dróg żółciowych.

Alkaloidy pirolizydynowe mogą występować w paszy lub preparatach farmaceutycznych. Zboża i pasze mogą być też skażone chwastami zawierającymi pirolizydynę, która przedostaje się do innych produktów pokarmowych dla zwierząt. Wiele roślin z rodzin *Boraginaceae*, *Compositae* i *Leguminosae* zawiera ponad 100 alkaloidów pirolizydynowych o działaniu hepatotoksycznym (11). Działanie hepatotoksyczne tych alkaloidów zostało zgłoszone naukowo już w 1920 r., a w latach 50. ustalono przemiany alkaloidów pirolizydynowych i powstawanie toksycznych metabolitów, odpowiadających za uszkodzenie wątroby. Alkaloid syntetyzowany jest w korzeniu rośliny, a następnie rozmieszczany w pozostałych częściach rośliny. Pierwszymi objawami zatrucia są zaburzenia żołądkowo-jelitowe, a następnie pojawiająca się

Podstawowym objawem zatrucia żelazem jest ostry nieżyt żołądkowo-jelitowy (uporczywa biegunka), szybko doprowadzające do zaburzeń wodno-elektrolitowych i wstrząsu. Zaburzenia metaboliczne powodują objawy neurologiczne i drgawki oraz zaburzenia oddychania.

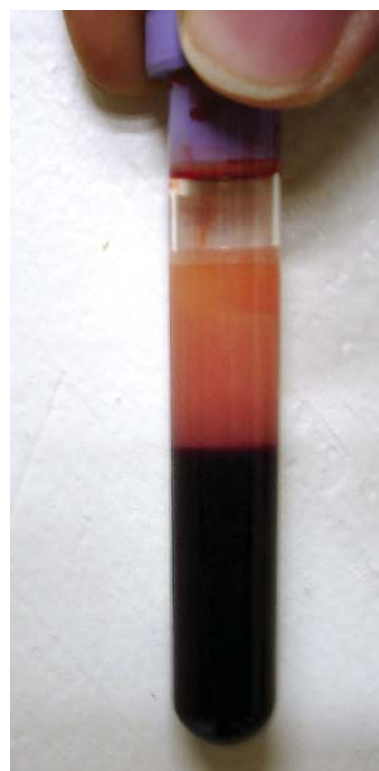
żółtaczką, fotosensybilizacją oraz, w skrajnych przypadkach, encefalopatia wątrobową (1).

Koleją z przyczyn uszkodzenia wątroby może być **nadmierne stosowanie preparatów żelaza oraz miedzi**, w celu poprawy wydolności wysiłkowej konia. Preparaty żelaza mogą wywołać u koni dorosłych, ale w szczególności u źrebiąt, poważne za-

trucie, prowadzące nawet do śmierci (9). Toksyczne działanie nadmiaru wchłoniętych jonów żelaza polega na blokowaniu enzymów metabolizujących kwasy organiczne, co zwiększa stężenie kwasu cytrynowego i mlekowego (kwasica metaboliczna). Jony żelaza mają też bezpośrednie działanie uszkodzające na śluzówkę przewodu pokarmowego, prowadząc do powstawania owrzodzeń i masywnych krwawień (12). Podstawowym objawem zatrucia żelazem jest ostry nieżyt żołądkowo-jelitowy (uporczywa biegunka), szybko doprowadzające do zaburzeń wodno-elektrolitowych i wstrząsu. Zaburzenia metaboliczne powodują objawy neurologiczne i drgawki oraz zaburzenia oddychania.

Jedną z coraz częściej rozpoznawanych przyczyn uszkodzenia wątroby u koni jest **zatrucie mikotoksynami**. Mikotoksykozy (zatrucia mikotoksynami) powstają na skutek spożycia skażonej paszy produktami metabolizmu grzybów. Są to typowe zanieczyszczenia żywności powstające już w trakcie wzrostu roślin i kumulujące się w całym cyklu produkcyjnym oraz w wyniku nieprawidłowego przechowywania żywności. Wiadomo, że toksyny takie wytwarzają grzyby należące do rodzajów: *Aspergillus*, *Cladosporium*, *Fusarium*, *Penicillium*. Bardzo silną toksynę – aflatoksynę – wytwarza *Aspergillus flavus*. W przypadku aflatoksyn są dobrze udokumentowane dowody wskazujące na związek tej mikotoksyny z pierwotnym rakiem wątroby oraz marskością wątroby. *Aspergillus flavus* rozwija się najszybciej na owocach i ziarnach zbóż uszkodzonych mechanicznie lub przez owady (13).

Choroby bakteryjne wątroby to również ważny aspekt patologii chorób wątroby u koni, jednak z uwagi na trudności w diagnostyce, przyżyciowo są rzadko rozpoznawane. Głównymi przyczynami bakteryjnego zapalenia wątroby i dróg żółciowych u koni są infekcje drobnoustrojów z rodzaju *Clostridium sp.* (choroba Tyzera), *Salmonella sp.*, *Pseudomonas sp.*, *Actinobacillus equuli* lub *E. coli*. Inne, rzadziej występujące bakterie związane z zapaleniem wątroby i dróg żółciowych, to *Pasteurella sp.*, i *Streptococcus sp.*



fot. 1. Surowica lipemiczna w przebiegu podwyższonego stężenia lipidów we krwi konia.

Postępowanie dietetyczne

Niezależnie od konwencjonalnego leczenia, niezmiernie istotnym aspektem leczenia chorób wątroby u koni jest postępowanie dietetyczne oraz stosowanie odpowiednich suplementów diety i produktów pochodzenia roślinnego. Zwierzęta z ostrymi chorobami wątroby powinny otrzymywać karmę o niskiej zawartości białka. Przeciwwskazane jest stosowanie lucerny, koniczyny oraz młodej wiosennej trawy. Natomiast optymalnym wyborem jest skarmianie wysokiej jakości siana lub wypas na pastwisku pod koniec lata lub wczesną jesienią. Pasze wysokobiałkowe u koni z chorobami wątroby statystycznie istotnie podnoszą stężenie mocznika oraz amoniaku w surowicy. Również istotna jest ilość i częstotliwość karmienia, które powinno być częstsze. Lewis (1995) zaleca podawanie 0,5-0,6 kg paszy na 100 kg m.c., rozdzielone na trzy do sześciu porcji. Częstsze posiłki z mniejszą ilością karmy pozwalają na ograniczenie fermentacji, co z kolei wpływa na obniżenie stężenia amoniaku we krwi.

W przypadku większości ostrych chorób wątroby u koni, stężenie amoniaku i aminokwasów aromatycznych we krwi ulega podwyższeniu, dlatego zaleca się w takich sytuacjach stosowanie diet o wysokim stosunku aminokwasów rozgałęzionych do tryptofanu, gdyż aminokwasy te są podstawowym elementem strukturalnym, służącym do odbudowy komórek wątrobowych. Dobre właściwości dietetyczne odpowiadające tej sytuacji mają kukurydza i melasa.

W przypadku przewlekłych chorób wątroby, inaczej niż w przypadku stanów ostrych, stosuje się dietę o lekko podniesionej zawartości białka (5). Skarmia się również pasze w dużych ilościach o wysokiej zawartości niestrukturalnych węglowodanów, jako źródło łatwo przyswajalnej energii, pozwalającej ominąć szlak mobilizacji glikogenu, białek i tłuszczu.

Produkty pochodzenia roślinnego

Jak już wcześniej wspomniano, istotne znaczenie w leczeniu chorób wątroby u koni ma stosowanie suplementów diety oraz produktów pochodzenia roślinnego. Na szczególną uwagę spośród produktów naturalnych za-

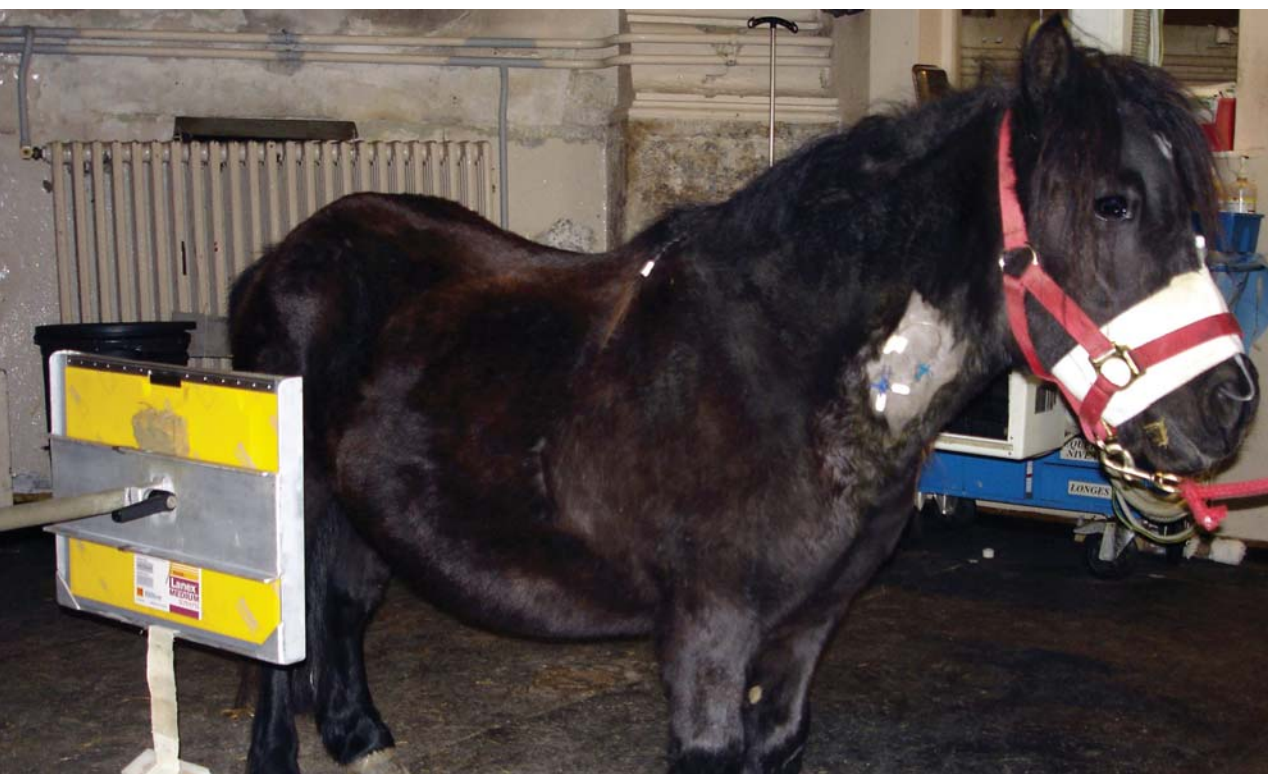
sługuje sylimaryna, czyli kompleks flawonolignanów pochodzenia roślinnego, pozyskiwany z łupin nasiennej ostropestu plamistego *Silybum marianum* (14). Znaczenie lecznicze w terapii chorób wątroby wyciągiem z tej rośliny, rosnącej w basenie morza Śródziemnego, poznano już dawno temu. Sylimaryna składa się z zespołu flawonolignanów: sylibiliny, sylibiny, sylidioniny i sylichrystyny. Wyciągi z owoców ostropestu zawierające zespół flawonolignanów były przez szereg lat poddawane licznym badaniom, w tym w testach klinicznych na ludziach oraz zwierzętach. Preparaty zawierające wyciąg z *Silybum* są silnymi antyutleniającymi, wymiatają wolne rodniki, neutralizują nadtlenki. Hamują więc procesy starzenia tkanek, zapobiegają nowotworom. Działają silnie lipotropowo, regulują gospodarkę tłuszczową, zapobiegają marskości i stłuszczeniu wątroby oraz nerek, ochraniają wątrobę i nerki przed szkodliwym wpływem wirusów, bakterii, mikotoksyn i fitotoksyn – chronią przed toksycznym uszkodzeniem w szczególności wątrobę i nerki. Sylimaryna wykazuje właściwości ochronne w stosunku do DNA komórkowego.

Liczne badania kliniczne i przedkliniczne udokumentowały dotychczas następujące właściwości lecznicze sylimaryny (4):

- antyoksydacyjne,
- przeciwzapalne,
- ochronne i lecznicze,
- odtruwające.

Działanie antyoksydacyjne

W patofizjologii chorób wątroby duże znaczenie mają wolne rodniki tlenowe, a w szczególności rodnik hydroksylowy, nadtlenek wodoru, anionorodnik ponadtlenkowy oraz produkty peroksydacji lipidów tworzących błony komórkowe. Związki te powstają fizjologicznie w trakcie metabolizmu tkankowego, lecz na skutek działania leków, toksyn oraz czynników zakaźnych ilość ich ulega znacznemu zwiększeniu, przekraczając możliwości obrony organizmu przed wolnymi rodnikami. Dochodzi wtedy do reakcji wolnych rodników z wielonienasyconymi kwasami tłuszczowymi budującymi dwuwarstwę lipidową błon komórkowych komórek wątroby, co w konsekwencji prowadzi do dalszego uszkodzenia składników komórkowych, włączając w to DNA i RNA oraz inne komponenty. Sylima-



fot. 2. Przeglądowe zdjęcie RTG jamy brzusznej.

ryna zapobiega atakowi wolnych rodników przez ich wymiatanie, a dodatkowo poprzez bezpośrednie działanie w obszarze lipidów błony komórkowej wątroby, stabilizuje ją, nie pozwalając na zmiany w strukturze (8).

Działanie przeciwzapalne

Działanie przeciwzapalne sylimaryny powstaje poprzez hamowanie szlaku 5-lipooksygenazy i zmniejszenie syntezy leukotrienów, a szczególności leukotrienu B₄ (2). Opisano również hamujące działanie sylimaryny na czynnik NF-kappaB, mającego szczególnie wpływ na odpowiedź immunologiczną w trakcie zapalenia. Pomimo hamującego wpływu na czynniki zapalenia, sylimaryna nie wpływa na czynnik martwicy nowotworów (TNF-α). W badaniach na myszach dowiedziano również, że sylimaryna podawana parenteralnie w wyższych dawkach powoduje zwiększenie aktywności limfocytów T, co ma istotne znaczenie w trakcie zakażeń bakteryjnych.

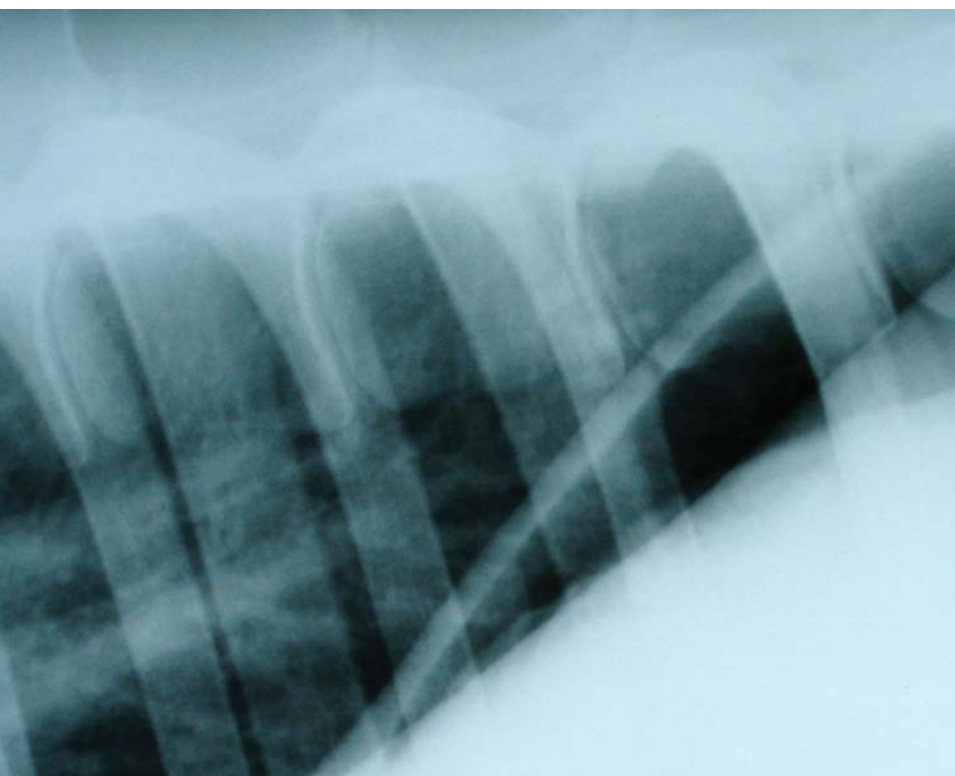
Działanie odtruwające

Większość popularnie stosowanych leków oraz większość pozostałych ksenobiotyków metabolizowana jest w dużej części w wątrobie, co przy

długotrwałym leczeniu bądź narażeniu na toksyny może doprowadzić do jej uszkodzenia. Bezpośrednie działanie toksyczne, charakteryzujące się krótkim okresem utajenia, zależnością od wielkości dawki, przewidywalnością oraz martwicą hepatocytów. Często efekt ten jest związany z metabolitem leku bądź danej toksyny. Ostre polekowe uszkodzenia wątroby charakteryzują się szybkim przebiegiem z wysokimi wartościami aktywności transaminaz oraz szybkim ustępowaniem objawów po przerwaniu terapii. W przypadku przewlekłych lub łagodnie przebiegających zapaleń wątroby występuje na ogół umiarkowany wzrost aktywności transaminaz. Rzadko obserwuje się przebieg piorunujący w następstwie rozlanej martwicy wątroby. Hepatotoksyczne działanie antybiotyków może być pierwotnie związane z metabolitem leku, nadwrażliwością (antybiotyki beta-laktamowe) lub może być następstwem obu mechanizmów (sulfonamidy, pochodne erytromycyny).

Sylimaryna wykazuje właściwości stabilizujące przepuszczalność błon komórkowych hepatocytów oraz mitochondriów, przez co zwiększa odporność komórek na uszkodzenia

Preparaty zawierające sylimarynę warto stosować u koni w przypadku wszystkich chorób wątroby oraz profilaktycznie w sytuacjach wymagających stosowania leków, które mogą ją uszkodzić. Wskazaniem do stosowania są również podeszły wiek zwierzęcia, stany wyczerpania, intensywny wysiłek i rekonwalescencja po przebytych chorobach. Z uwagi, że jest to produkt roślinny, może w trakcie produkcji dość do problemów ze standaryzacją mieszanki oraz jej jakością. Dlatego należy stosować tylko preparaty sprawdzone. Jednym z częściej stosowanych preparatów na rynku polskim, zawierającym sylimarynę, jest preparat Legaphyton z serii Equistro. Preparat w formie granulatu dodawanego do paszy, u koni dorosłych dawkuje się w ilości 1 miarka/500 m.c. kg/dobę.



fot. 3. Radiogram obrazujący powiększenie wątroby u konia.

przez leki bądź inne toksyny. Mechanizm działania sylimaryny w tym przypadku polega na hamowaniu aktywności transportujących białek błonowych, przez co utrudnia się dostęp toksyn do światła komórki (10). Właściwości te powodują, że sylimaryna dodatkowo ze swoimi właściwościami antyoksydacyjnymi świetnie nadaje się do leczenia toksycznych lub jatrogennych uszkodzeń wątroby.

Działanie ochronne i lecznicze

Sylimaryna zwiększa aktywność polimerazy RNA, która wzmacnia biosyntezę związków białkowych w uszkodzonych hepatocytach (15). Ponadto opisano również działanie zapobiegające zwłóknieniu wątroby, poprzez ograniczenie namnażania tzw. komórek gwiazdzistych, które są prekursorem miofibroblastów będących inicjatorami zwłóknienia i marskości wątroby. ◀

Piśmiennictwo:

1. Arzt J., Mount M.E.: Hepatotoxicity associated with pyrrolizidine alkaloid

(*Crotalaria* spp) ingestion in a horse on Easter Island. *Veterinary and Human Toxicology* 1999, 41, 96–99.

2. Dehmlow C., Eahard J., Goot H.D.: Inhibition of Kupffer cells as an explanation for the hepatoprotective properties of silibinin. *Hepatology* 1996, 23, 749–54.

3. Divers T.J.: Diagnosis and treatment of liver disease. *Proc. of the American Association of Equine Pract. - Focus Meeting*, Quebec QC, Canada, 2005.

4. Flora K., Hahn M., Rosen H., Benner K.: Milk thistle (*Silybum marianum*) for the therapy of liver disease. *J Gastroenterol* 1998, 93, 139–143.

5. Hussein H.S., Vogedes L.A., Fernandez G.C., Frankeny R.L.: Effects of cereal grain supplementation on apparent digestibility of nutrients and concentrations of fermentation end-products in the feces and serum of horses consuming alfalfa cubes. *J. of Anim. Sci.* 2004, 82, 1986–1996.

6. Kahn C.M.: *The Merck Veterinary Manual*, 9th edn. Merck & Company, Whitehouse Station, NJ, USA. 2006

7. Lewis LD.: Feeding and care of horses with health problems. In: L. D. Lewis (ed.), *Equine clinical nutrition – Feeding and Care*, 2nd edn. Williams & Wilkins, Baltimore, USA, 1995, 289–299.

8. Miller A.L.: Antioxidant flavonoids:

Structure, function and clinical usage. *Altern Med Rev* 1996; 1: 103–11.

9. Mullaney T.P., Brown C.M.: Iron toxicity in neonatal foals. *Equine Vet. J.* 1988, 20, 119–124.

10. Munter K., Mayer D., Faulstich H.: Characterization of a transporting system in rat hepatocytes: studies with competitive and non-competitive inhibitors of phalloidin transport. *Biochem Biophys Acta* 1986, 860, 91–98.

11. Ober D., Hartmann T.: Homospermidine synthase, the first pathway-specific enzyme of pyrrolizidine alkaloid biosynthesis, evolved from deoxyhypusine synthase. *Proc. of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1999, 96, 14777–14782.

12. Pearson E.G, Andreasen C.B.: Effect of oral administration of excessive iron in adult ponies *J Am Vet Med Assoc.* 2001, 3, 400–404.

13. Pier A.C.: Major biological consequences of aflatoxicosis in animal production *J Anim Sci.* 1992, 12, 3964–3967

14. Saller R., Meier R., Brignoli R.: The use of silymarin in the treatment of liver diseases. *Drugs* 2001, 61, 2035–63.

15. Sonnenbichler J., Zetl I.: Biochemical effects of the flavonolignan silibinin on RNA, protein, and DNA synthesis in rat liver. *Progr Clin Biol Res* 1986, 213, 319–331.



fot. 4. Terapia płynami u konia z uszkodzeniem wątroby.