

Лечащий Врач

Август 2020, № 8

Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК)

Новости

News

Гастроэнтерология

Gastroenterology



Достижения, события, факты 5

Achievements, developments, facts 5

Выбор ингибитора протонной помпы с позиций эффективности и безопасности у конкретного пациента/
Е. А. Лялюкова, Ю. В. Терещенко, Е. Н. Чернышева, А. В. Лялюков 6

The choice of proton pump inhibitor from the standpoint of efficacy and safety in a particular patient/ E. A. Lyalukova, Yu. V. Tereschenko, E. N. Chernysheva, A. V. Lyalukov 6

Возможности специализированной диетической коррекции нарушений желудочно-кишечного тракта у больных с вирусной инфекцией COVID-19/ Т. Л. Пилат, И. В. Радыш, В. В. Суровцев, М. М. Коростелева, Р. А. Ханферьян 11

Possibilities of specialized dietary correction of gastrointestinal tract disorders in patients with COVID-19 viral infection/ T. L. Pilat, I. V. Radysh, V. V. Surovtsev, M. M. Korosteleva, R. A. Khanfer'yan 11

Вздутие живота: анализ происхождения симптома/ Ю. О. Шулпекова 16

Bloating: analysis of the origin of the symptom/ Yu. O. Shulpekova 16

Выбор продуктов специализированного питания у детей с муковисцидозом, перенесших критические состояния в раннем возрасте/ Ю. С. Пинегина 26

Choice of specialized food products for children with cystic fibrosis who underwent critical conditions at an early age/ Yu. S. Pinegina 26

Обзор симпозиума «Рекомендации по лечению пациентов с частым сочетанием гастроинтестинальных симптомов»/ И. В. Ковалёва 29

Review of the symposium «Recommendations for the treatment of patients with frequent combination of gastrointestinal symptoms»/ I. V. Kovaleva 29

Гепатология

Hepatology



Комбинированное применение гепатопротекторов/ С. В. Оковитый 38

Combined use of hepatoprotective agents/ S. V. Okovity 38

Клинический случай вторичного ксантоматоза у пациентки с билиарным циррозом печени/ Н. В. Зильберберг, И. А. Ку克林, М. М. Кохан, Г. Д. Сафонова, О. Г. Римар, Н. П. Торопова, П. С. Гилёва, И. Д. Кузнецов 44

A clinical case of secondary xanthomatosis in a patient with biliary cirrhosis/ N. V. Zilberberg, I. A. Kuklin, M. M. Kokhan, G. D. Safonova, O. G. Rimar, N. P. Toropova, P. S. Gileva, I. D. Kuznetsov 44

Гепатогенная слабость как клинический маркер гипераммониемии и эффективность ее коррекции у пациентов с доцирротическими стадиями неалкогольной жировой болезни печени/ Э. М. Петрова, В. А. Черанева, В. Г. Грачев 48

Комбинированное применение гепатопротекторов

С. В. Оковитый, доктор медицинских наук, профессор

ФГБОУ ВО СПбГХФУ Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. При всей полиэтиологичности повреждений печени сходство основных звеньев патогенеза позволяет использовать достаточно близкую патогенетическую терапию, одним из компонентов которой могут быть гепатопротекторные препараты. Несмотря на большое число научных исследований и многолетний клинический опыт использования гепатопротекторов, границы применения этой группы препаратов до сих пор четко не очерчены в силу того, что многие из проводившихся клинических исследований не отвечали современным принципам доказательной медицины.

Результаты изучения химической структуры, фармакодинамики и фармакокинетики, практического применения гепатопротекторных средств не дают однозначных ответов на многие вопросы, касающиеся показаний к их применению, выбора конкретного препарата, схем и продолжительности лечения.

В значительной мере это касается и комбинированного использования гепатопротекторов, обоснованность и целесообразность которого не является всегда очевидной. Вопросы о том, насколько рационально может быть комбинирование гепатопротекторов, дает ли это какую-либо клиническую выгоду и не является ли такая тактика шагом к необоснованной полипрагмазии, остаются без четкого ответа.

Приведенный в статье обзор проведенных за последние десятилетия клинических и экспериментальных исследований позволил выделить несколько комбинаций, оказывающих наиболее выраженное влияние на морфологические изменения в печени при ее поражении или взаимно потенцирующих один из фармакологических эффектов.

Ключевые слова: гепатопротекторы, кислота глицирризиновая, кислота тиоктовая, кислота урсодезоксихолевая, кислота янтарная, силибинин, силимарин, эссенциальные фосфолипиды.

Combined use of hepatoprotective agents

S. V. Okovity, Doctor of Medicine, Professor

Saint-Petersburg Chemical Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia

Abstract. Despite all the polyetiological nature of liver damage, the similarity of the main links of pathogenesis allows us to use a fairly close pathogenetic therapy, one of the components of which can be hepatoprotective agents. Despite a large number of scientific studies and many years of clinical experience in the use of hepatoprotective agents, the boundaries of this pharmacological group use are still not clearly defined due to the fact that many of the clinical studies did not meet the modern principles of evidence-based medicine.

The results of studying the chemical structure, pharmacodynamics and pharmacokinetics, the practical use of hepatoprotective agents do not give unambiguous answers to many questions regarding the indications for their use, the choice of a specific drug, regimens and duration of treatment.

To a large extent, this also applies to the combined use of hepatoprotective agents, the validity and feasibility of which is not always obvious. Questions about how rational the combination of hepatoprotectors can be, whether it gives any clinical benefit, and whether such tactics are a step toward unjustified polypharmacy, remain without a clear answer.

The clinical and experimental studies reviews conducted over the past decades has allowed us to identify several combinations that have the most pronounced effect on the morphological changes in the liver, or mutually potentiate one of the pharmacological effects.

Keywords: hepatoprotective agents, glycyrrhizic acid, thioctic acid, ursodeoxycholic acid, succinic acid, silibinin, silybin, silymarin, essential phospholipids.

До настоящего времени не сформировано окончательное суждение о границах применения, эффективности и безопасности гепатопротекторов, что обусловлено недостаточным числом клинических исследований этой группы препаратов, отвечающих современным принципам доказательной медицины. Результаты изучения химической структуры, фармакодинамики и фармакокинетики, практического применения гепатопротекторных средств не дают однозначных ответов на многие вопросы, касающиеся показаний к их применению, выбора конкретного препарата, схем и продолжительности лечения. Особенно малочисленны экспериментальные

и клинические данные о целесообразности и возможности комбинированного применения гепатопротекторов, хотя предпринимались как попытки теоретического обоснования таких комбинаций [1, 2], так и обобщения практического опыта их использования [3]. Тем не менее вопросы о том, насколько рационально может быть комбинирование гепатопротекторов, дает ли это какую-либо клиническую выгоду и не является ли такая тактика шагом к необоснованной полипрагмазии, остаются без четкого ответа. Поэтому в данном обзоре были проанализированы и систематизированы накопившиеся сведения по комбинированному экспериментальному и клиническому применению лекарственных средств, для которых гепатопротекторное действие является основным, преобладающим или имеющим самостоятельное клиническое значение.

Контактная информация: sergey.okovity@pharminnotech.com

DOI: 10.26295/OS.2020.65.19.005

Среди гепатопротекторных препаратов можно выделить: 1) препараты растительного происхождения; 2) препараты животного происхождения; 3) препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды; 4) препараты с преимущественным детоксицирующим действием; 5) препараты желчных кислот; 6) препараты разных групп [4].

Эссенциальные фосфолипиды

Эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ) нередко рассматриваются как препараты, которые благодаря широкому спектру фармакологических эффектов могут быть использованы в фармакотерапии неалкогольной (НЖБП) и алкогольной (АЖБП) жировой болезни печени, лекарственных поражений органа [5–9]. И хотя наиболее крупные исследования по их эффективности, проводимые в последние годы, в основном являются наблюдательными или несравнительными [10, 11] и некоторые спорные вопросы клинической эффективности ЭФЛ в монотерапии окончательно не разрешены, они представляют большой интерес не только как лекарственные средства с собственной фармакологической активностью, но и как биоэнхансеры или биопотенциаторы, которые при использовании в виде комплекса или совместном введении с другим лекарственным веществом могут изменять его фармакологические или фармацевтические показатели [12–14]. В частности, часть перорально введенных фосфолипидов в кишечнике под влиянием фосфолипаз (например, фосфолипазы А2, лизофосфолипазы) гидролизуются с высвобождением жирных кислот и образованием моноацилглицерина. Последний вместе с солями желчных кислот способен формировать надмолекулярные образования или ассоциаты — мицеллы. Для образования этих мицелл решающее значение имеет выделение желчи в двенадцатиперстную кишку, которое регулируется холецистокинином, высвобождающимся при повышении концентрации жирных кислот в кишечнике. В состав таких мицелл могут включаться лекарственные вещества, в первую очередь липофильные, введенные вместе с фосфолипидами. Это потенциально обеспечивает их более высокую биодоступность (фармакокинетический энхансинг), а следовательно, увеличение биологического эффекта (фармакодинамический энхансинг) [15]. Этот компонент действия ЭФЛ позволяет увеличивать абсорбцию лекарственных веществ, которые либо плохо растворимы, либо имеют высокий эффект первого прохождения. Возможные комбинации с ЭФЛ как биоэнхансерами будут рассмотрены ниже.

ЭФЛ + метионин

Фиксированная комбинация ЭФЛ (300 мг) и метионина (100 мг) была изучена в ряде исследований. Однако только небольшая часть из них являются сравнительными, позволяющими оценить взаимопотенцирующее действие компонентов. Так, прием больными с неалкогольным стеатогепатитом 600 мг ЭФЛ и 200 мг метионина 3 раза/сут в течение 12 недель приводил к более быстрому купированию по сравнению с монотерапией ЭФЛ цитолитического синдрома (к 4-й неделе против 12-й). Влияние препаратов на показатели липидного и углеводного обмена, а также выраженность стеатоза печени не отличались в обеих группах [16]. В другом исследовании у больных с НЖБП применение аналогичной схемы комбинированной терапии в сравнении со средством расторопши (БАД) — по 2 табл. 3 раза/сут в течение 2 мес также позволило достичь более быстрого снижения трансаминаз, уменьшения выраженности стеатоза печени

(по данным УЗИ-исследования) по сравнению с контролем. В отличие от предыдущего исследования происходило снижение общего холестерина и триглицеридов [17]. Очевидно, наибольшее влияние такая комбинация оказывает на показатели цитолиза гепатоцитов.

Глицирризиновая кислота

Глицирризиновая кислота (ГК) привлекает устойчивое внимание благодаря уникальному спектру биологической активности [18] и свойствам биоэнхансера, обнаруженным в последние годы [19].

Глицирризиновая кислота + ЭФЛ

ГК + ЭФЛ является единственным доступным для применения препаратом ГК в нашей стране. Доказано, что в такой комбинации, благодаря формированию смешанных мицелл, почти в два раза увеличивается биодоступность ГК, исходно достаточно низкая [13]. В доклинических исследованиях комбинация ГК + ЭФЛ оказалась более эффективной, чем использование только ЭФЛ [20].

Клиническая эффективность комбинации была изучена в многочисленных исследованиях. Так, у больных с НЖБП, получавших комбинацию ГК + ЭФЛ (внутривенно 5 мг/сут 3 раза/нед в течение 2 недель, затем перорально по 70 мг 3 раза/сут в течение 10 нед), после лечения частота положительной динамики уровня адипонектина составила 57,9%, в то время как на фоне терапии плацебо — 10%, достоверно снизился индекс фиброза печени — NAFLD liver fibrosis score (соответственно у 43% против 26%) и повысилось качество жизни [21]. Эффективность препарата констатирована в национальных рекомендациях по лечению НЖБП [5, 6].

В исследовании с оценкой эффективности комбинированной терапии при АЖБП больные получали 2 курса терапии, аналогичной описанной выше. В результате на фоне лечения произошло достоверно более выраженное по сравнению с плацебо снижение трансаминаз и гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП), уменьшение числа пациентов со значениями шкалы АктиТест в диапазоне А2–А3 (8,5% против 21,4%) и значениями шкалы ФиброТест в диапазоне F3–F4 (0% против 4,8%), улучшение динамики по шкалам, характеризующим жизненную активность и социальное функционирование [22].

Анализ биологической активности глицирризиновой кислоты, силимарина и урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) выявил влияние этих соединений на экспрессию различных генов, участвующих в регуляции метаболизма глюкозы и липидов, апоптоза и антиокислительных путей. Кроме того, эти гепатопротекторы ингибируют активность NF-κB, активно участвующего как в воспалении и фиброгенезе, так и в инициации и развитии рака печени [23]. Поэтому комбинации этих соединений могут обладать большим фармакологическим эффектом, нежели отдельные вещества. Более того, для создания таких комбинаций, а также комплексов с другими лекарственными соединениями в качестве основы может использоваться фосфолипидная наносистема с глицирризиновой кислотой [24].

Глицирризиновая кислота + УДХК

Эта комбинация оценивалась в одном исследовании у больных с хроническим вирусным гепатитом С. Использование ГК (внутривенно 200 мг 3 раза/нед) и УДХК (600 мг/сут) в течение 24 недель привело к более выраженному, по сравнению с монотерапией УДХК, снижению транс-

аминаз, а гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП) уменьшилась только на фоне комбинированной терапии [25].

Глицерризиновая кислота + силимарин

Экспериментальные данные свидетельствуют, что совместное применение этих соединений способно потенцировать их антиоксидантный потенциал за счет повышения уровней восстановленного глутатиона в печени, супероксиддисмутазы и каталазы, что позволяет увеличить антицитолитический эффект комбинации [26].

Урсодезоксихолевая кислота

УДХК является одним из наиболее часто используемых препаратов при заболеваниях печени. Ее эффективность при холестатических поражениях печени не вызывает сомнений [27], в то время как применение при нехолестатических заболеваниях органа нуждается в дополнительном изучении [28]. Одним из факторов, ограничивающих использование УДХК при нехолестатических заболеваниях печени, является ее недостаточное влияние на гистологические изменения в печени [29–31], что вынуждает использовать повышенные дозы препарата [32]. Тем не менее, благодаря наличию многочисленных плейотропных эффектов, УДХК традиционно рекомендуется отечественными специалистами к применению при нехолестатических заболеваниях печени, например при жировой болезни печени [5, 6, 8], в то время как зарубежные руководства воздерживаются от такой рекомендации [30, 31]. Возможным направлением повышения эффективности УДХК может быть ее комбинирование с другими гепатопротекторными средствами.

УДХК + альфа-токоферол (витамин E)

В сравнительном исследовании у больных с неалкогольным стеатогепатитом добавление к лечению УДХК (12–15 мг/кг/сут) витамина E (800 МЕ/сут) в течение 2 лет позволило статистически значимо увеличить уровень адипонектина в крови, что коррелировало с уменьшением выраженности стеатоза печени [33]. В идентичном по дизайну исследовании анализ повторных биопсий органа показал, что только на фоне комбинированной терапии произошло уменьшение индекса гистологической активности с регрессией стеатоза. Кроме того, уменьшились трансаминазы, в то время как на монотерапии УДХК снизилась только аланинаминотрансфераза [34].

Длительное (4 года, диапазон — 1–12 лет) использование комбинации УДХК (в среднем 16,6 мг/кг/сут) и витамина E (в среднем 555 МЕ/сут) у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом позволило достигнуть нормализации аспаратаминотрансферазы (АсАТ), аланинаминотрансферазы (АлАТ) и ГГТП соответственно у 80%, 70% и 65% больных. Из 10 пациентов, которым была проведена парная биопсия печени, гистологическая картина улучшилась у семи и ухудшилась у одного. Число побочных эффектов, потребовавших отмены препаратов, составило 5% [35].

В то же время комбинация УДХК и витамина E оказалась малоэффективной в профилактике лекарственной гепатотоксичности у детей с лимфобластным лейкозом, получавших низкие дозы метотрексата [36].

УДХК + силибинин

Исследования на животных с экспериментальным холестазом продемонстрировали примерно одинаковый противовоспалительный и антипролиферативный эффекты

УДХК, силибинина и их комбинации, однако влияние на цитолиз было наиболее выражено при комбинированной фармакотерапии [37]. При хроническом алкогольном поражении печени добавление к УДХК (450 мг/сут) силибинина (400 мг/сут) увеличивало степень снижения гепатоспецифичных ферментов [38].

УДХК + эссенциальные фосфолипиды

УДХК + эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ) теоретически представляется интересной комбинацией, позволяющей потенцировать в первую очередь антихолестатический эффект обоих препаратов. Однако клинически такое лечение оценивалось только при холестазе беременных, когда применяемая комбинация оказалась более эффективна, чем монотерапия каждым из средств, что позволило авторам сделать вывод о возможности такой терапии, особенно в случае раннего начала и/или тяжелого течения патологии [39].

Экспериментально изучалось конъюгированное соединение, представляющее собой урсодезоксихолил лизофосфатидилэтаноламид (УДХК-ЛФЭ)¹. В доклинических исследованиях оно продемонстрировало способность увеличивать синтез фосфатидилхолина в гепатоцитах, стимулировать их рост, ингибировать ФНО-индуцированный апоптоз, ограничивать повреждающее действие свободных жирных кислот на паренхиматозные клетки печени, подавлять фиброгенез [40–42]. Это позволяет рассматривать комбинацию УДХК + ЭФЛ как потенциально интересную для дальнейшего изучения.

УДХК + адеметионин

УДХК + адеметионин (S-AM) также, как и ранее рассмотренная комбинация, обладает несомненным антихолестатическим потенциалом. У пациентов с первичным билиарным холангитом на доцирротической стадии добавление S-AM (1200 мг/сут) к стандартному лечению УДХК (13–15 мг/кг/сут) в течение 6 месяцев позволило достичь значительного снижения уровня АлАТ, ГГТП и общего холестерина. Кроме того, произошло уменьшение утомляемости и зуда (по опроснику PBC-40), а также тревожности (по опроснику STAI 2) [43]. Важное значение имеет длительность проводимой фармакотерапии, так как краткосрочные курсы применения S-AM в дополнение к УДХК дают биохимическое улучшение, не превосходящее монотерапию (за исключением более выраженно снижающихся ГГТП и общего билирубина) [44].

Подавляющее число исследований этой комбинации посвящено оценке ее эффективности при холестазе беременных. Так, совместное применение УДХК (600 мг/сут) и адеметионина (500 мг/сут в/в) в течение 20 дней более эффективно по сравнению с монотерапией УДХК снижало зуд и уровень общего билирубина и по сравнению с применением одного S-AM уменьшало концентрацию желчных кислот и щелочной фосфатазы [45]. Еще в одном исследовании был получен небольшой синергичный эффект в виде более быстрого снижения желчных кислот и трансаминаз по сравнению с монотерапией УДХК [46]. Однако в исследовании L. Zhang комбинированная терапия практически не превосходила эффекта монотерапии УДХК [47].

Тем не менее два метаанализа проведенных исследований позволили установить, что комбинированная терапия при холестазе беременных достоверно снижает общий билирубин и АсАТ, частоту преждевременных родов и кесаревых сечений

¹ Препарат в РФ не зарегистрирован.

в сравнении с применяемыми отдельно УДХК или S-AM [48, 49]. Это позволило рекомендовать комбинированное использование этих препаратов при внутрипеченочном холестазах беременных при неэффективности УДХК в стандартных дозах [50]. Эта же комбинация используется при токсических поражениях печени противоопухолевыми препаратами [51].

УДХК + тиоктовая кислота

В контролируемом клиническом исследовании у больных с НЖБП применение в течение 12 месяцев фиксированной комбинации УДХК (300 мг/сут) и тиоктовой кислоты (ТК) (400 мг/сут) продемонстрировало ее превосходство над монотерапией УДХК или ТК по влиянию на АлАТ, АсАТ, ГГТП и выраженность фиброза (по NAFLD fibrosis score) [52].

Силибинин

Силибинин является одним из флаволигнанов силимарина. Несмотря на широчайший спектр биологической активности и высокую активность в доклинических исследованиях [53, 54] и ряде клинических исследований [55], силибинин в монотерапии не смог закрепиться в лечении ни одного заболевания печени за исключением упоминания о возможности применения его дигидросукцината при отравлении альфа-аманитом. Однако, благодаря действию на самые различные звенья патогенеза поражений печени, он рассматривается как перспективный кандидат для комбинированной гепатотропной терапии.

Силибинин + альфа-токоферол (витамин Е)

Комбинированное применение силимарина при неалкогольном стеатогепатите (1080 мг/сут) и витамина Е (72 мг/сут) в течение 3 месяцев приводило к более заметному снижению трансаминаз, чем в контроле. Даже у тех пациентов, которые не похудели минимум на 5% от исходной массы, наблюдалось снижение уровня ГГТП, индекса FLI (Fatty liver index — индекс жировой инфильтрации печени включает уровень триглицеридов, окружность талии и индекс массы тела — ИМТ) и выраженности фиброза (по индексу NAFLD fibrosis score), в то время как в контрольной группе этого не произошло [56]. В другом исследовании у пациентов с метаболическим синдромом и стеатозом печени использование такой комбинации позволило достичь в опытной группе снижения уровня триглицеридов, уменьшения размеров печени и улучшения показателей шкалы печеночного стеатоза — Hepatic Steatosis Index (учитывает уровень трансаминаз и ИМТ) и Lipid Accumulation Product index (индекс аккумуляции жира рассчитывается с учетом окружности талии и уровня триглицеридов) [57].

Силибинин + ЭФЛ

Доклинические исследования позволили установить, что в такой комбинации не только значительно увеличивается биодоступность силибинина, но и обеспечивается взаимопотенцирование антиоксидантного эффекта, достигается коррекция митохондриальной дисфункции при неалкогольном стеатогепатите, уменьшается выраженность поражения печени при амиодарон-индуцированном стеатозе [58–60]. У больных с АЖБП сравнение эффективности комбинации флаволигнанов расторопши (420 мг/сут) и ЭФЛ (1200 мг/сут) с монотерапией ЭФЛ (1800 мг/сут) в течение 3 недель не продемонстрировало больших различий в их эффективности, хотя скорость уменьшения клинических проявлений заболевания и купирования цитолитического синдрома была несколько выше при применении комбинации [61].

Силибинин + ЭФЛ + альфа-токоферол (витамин Е)

Силибинин + ЭФЛ + альфа-токоферол (витамин Е) является одной из наиболее хорошо изученных комбинаций. Экспериментальные исследования продемонстрировали влияние комплекса на явления митохондриальной дисфункции гепатоцитов, уменьшение цитолиза, подавление некровоспалительных и фибротических изменений в печени [62, 63]. Клиническое исследование у пациентов с НЖБП эффективности комбинации силибинина (94 мг), фосфатидилхолина (194 мг) и токоферола ацетата (30 мг), используемой 1 раз/сут в течение 6 месяцев в дополнение к средиземноморской диете и физическим нагрузкам, показало, что добавление фармакотерапии сильнее снижает уровень инсулина и индекса НОМА в дополнение к влиянию модификации образа жизни на массу тела, окружность талии, индекс FLI, индекс НОМА, уровень общего холестерина и триглицеридов [64]. Применение комбинации у больных с НЖБП дважды в день на протяжении 12 месяцев позволило достичь нормализации массы тела (15% больных на фоне лечения против 2,1% в контроле), снижения уровня АлАТ и ГГТП в плазме крови, уменьшения уровня инсулина и индекса НОМА, улучшения гистологии печени по выраженности стеатоза, воспаления и баллонной дистрофии гепатоцитов по сравнению с контрольной группой [65]. Схожие данные были получены и при применении комбинации 4 раза/сут в течение 12 месяцев [66]. У HCV-позитивных пациентов добавление такой фармакотерапии приводило к улучшению по маркерам фиброгенеза [65, 67].

Влияние на показатели инсулинорезистентности, по-видимому, является характерной особенностью этой комбинации, так как даже в исследовании у больных с HCV-инфекцией (гепатитом С), как и в других исследованиях, наряду с уменьшением трансаминаз, ГГТП и общего холестерина, было продемонстрировано достоверное положительное влияние на уровень глюкозы, инсулина и индекса НОМА [68].

Силибинин + ЭФЛ + холекальциферол (витамин D) + альфа-токоферол (витамин Е)

В исследовании у больных с НЖБП прием фиксированной комбинации, включающей 303 мг силибинин-фосфолипидного комплекса с содержанием силибинина не менее 100 мг, 10 мг витамина D и 15 мг витамина Е 2 раза/сут на протяжении 6 месяцев, привел к достоверному уменьшению АлАТ, ГГТП, инсулина и индекса НОМА, а также снижению выраженности стеатоза печени и эндотелиальной дисфункции, более быстрому падению маркеров воспаления (С-реактивного белка и TNF- α) [69].

Сложно сказать, насколько значимую роль в фармакологическом эффекте такой комбинации играют добавленные витамины. Так, использованная дозировка витамина D достаточно низкая, а его эффективность при НЖБП пока окончательно не установлена [70]. Витамин Е также не мог оказать значимого фармакологического эффекта, поскольку его количество в препарате очень мало и обеспечивает лишь стабильность компонентов при хранении [69].

Силибинин + адеметионин

В исследовании *in vitro* было показано, что такая фиксированная комбинация может приводить к эффективному снижению окислительного стресса в гепатоцитах и подавлению воспалительных реакций через воздействие на разные сигнальные пути, опосредуемые ядерным фактором NF- κ B и транскрипционным фактором Nrf2 [71]. В маленьком

пилотном клиническом исследовании у пациентов с НЖБП прием в течение 12 месяцев комбинации силимарина (140 мг/сут) и адеметионина (200 мг/сут) без модификации диеты и физической активности привел к минимальному, но значимому снижению уровня общего холестерина, АЛТ, щелочной фосфатазы (ЩФ), инсулина и индекса НОМА на фоне регрессии стеатоза печени [72].

Силимарин + тиоктовая кислота + аскорбиновая кислота

В доклиническом исследовании на модели парацетамоловой гепатопатии была оценена эффективность такой тройной комбинации против контроля и применения ее отдельных компонентов. В результате было установлено, что по влиянию на АЛТ, АсАТ, активность супероксиддисмутазы и малонового диальдегида (МДА) как в виде монопрепаратов, так и в их комбинации превосходит контроль, но они не различаются между собой. При этом комбинация равно эффективно с силимарином увеличивала выживаемость гепатоцитов в тестах *in vitro*, что говорит об определяющем влиянии именно этого компонента в использованной схеме [73].

Силимарин + лактулоза

Экспериментальное исследование эффективности применения комбинации и ее компонентов по отдельности показало, что обе схемы лечения примерно равно эффективно уменьшали выраженность некровоспалительных изменений в печени, снижая в крови уровень МДА, АЛТ, АсАТ и ЩФ [74].

Силимарин + полиненасыщенные жирные кислоты

Силимарин + полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) были изучены в доклиническом исследовании на животных с метаболическим синдромом в сравнении с контролем и монотерапией ПНЖК. Комбинация значительно более эффективно по сравнению с монотерапией снижала содержание холестерина в печени и триглицеридов в периферических мышцах, увеличивала уровень восстановленного глутатиона в печени [75].

Комбинация силибинин + УДХК была рассмотрена выше.

Другие комбинированные гепатопротекторы

Янтарная кислота + инозин + меглюмин + метионин + никотинамид

Янтарная кислота + инозин + меглюмин + метионин + никотинамид в виде фиксированной комбинации используется в основном при острых поражениях печени (лекарственных, алкогольных) или как средство инициальной терапии [8, 9, 76, 77]. Основной точкой приложения препарата является митохондриальная дисфункция, развивающаяся в гепатоцитах как универсальный патогенетический механизм поражения паренхиматозных клеток печени [78]. При острых алкогольных поражениях органа эта комбинация (400 мл в/в капельно 2 раза/сут) в сравнении с адеметионином (400 мг в/в капельно 2 раза/сут) в течение 7 дней позволила достичь достоверно более выраженного снижения частоты развития алкогольного делирия (15,4% против 33,9%), длительности пребывания в ОРИТ (5,6% против 7,3%) и стационаре (9% против 11,8%) [79, 80]. Кроме того, такая комбинированная фармакотерапия обеспечила снижение величины затрат в среднем на 21,7% от общей величины затрат и уменьшение коэффициента «затраты/эффективность» в расчете на 1 пациента без развития алкогольного делирия [81].

Таким образом, комбинированное применение гепатопротекторов может преследовать цель либо расширения

Рациональное комбинирование гепатопротекторов								
Компонент	СИЛ	ЭФЛ	α-ТФ	S-AM	ГК	ТК	ЛК	МЕТ
α-ТФ	++							
СИЛ		+	+	+	+	±	±	
ЭФЛ	+				++			+
УДХК	+	+	++	+	+	+		
ПНЖК	+							

Примечание. * Доклинические исследования. ЭФЛ — эссенциальные фосфолипиды; УДХК — урсодезоксихолевая кислота; S-AM — адеметионин; СИЛ — силибинин; α-ТФ — альфа-токоферол; ГК — глицирризиновая кислота; ТК — тиоктовая кислота; ЛК — лактулоза; МЕТ — метионин; ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты. + — комбинация влияет на биохимические маркеры заболевания; ++ — комбинация влияет на биохимические и морфологические маркеры заболевания; ± — комбинация не превосходит эффект монопрепаратов.

спектра гепатотропного действия, либо однонаправленного увеличения (аддитивность, суммация, потенцирование) того или иного фармакологического эффекта. В обобщенном виде результаты анализа такого комбинирования представлены в таблице.

Наиболее эффективными, с точки зрения влияния на гистологическую картину печени или потенцирования основного фармакологического эффекта, представляются комбинации: глицирризиновая кислота + ЭФЛ, силибинин + ЭФЛ + альфа-токоферол, УДХК + альфа-токоферол, а также совместное применение УДХК и адеметионина как антихолестатического средства, а также использование янтарной кислоты + инозина + меглюмина + метионина + никотинамида в виде фиксированной комбинации для инициальной терапии. ■

Литература/References

- Оковитый С. В., Безбородкина Н. Н., Улейчик С. Г., Шуленин С. Н. Гепатопротекторы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 112 с.
[Okovityy S. V., Bezborodkina N. N., Uleychik S. G., Shulenin S. N. Hepatoprotectors [Gepatoprotektory]. M.: GEOTAR-Media, 2010. 112 s.]
- Белюсов Ю. Б. Клиническая фармакология и фармакотерапия. 3-е изд., испр. и доп. М.: МИА, 2010. 872 с.
[Belousov Yu. B. Klinicheskaya farmakologiya i farmakoterapiya [Clinical pharmacology and pharmacotherapy]. 3rd ed., Rev. and add. M.: MIA, 2010. 872 s.]
- Suarez M., Boque N., Del Bas J. M., Mayneris-Perxachs J., Arola L., Caimari A. Mediterranean diet and multi-ingredient-based interventions for the management of non-alcoholic fatty liver disease // *Nutrients*. 2017; 9 (10), pii: E1052. DOI: 10.3390/nu9101052.
- Оковитый С. В., Суханов Д. С., Петров А. Ю., Романцов М. Г. Гепатотропные средства: современное состояние проблемы // *Терапевтический архив*. 2012; 84 (2): 62–68.
[Okovityy S. V., Sukhanov D. S., Petrov A. Yu., Romantsov M. G. Hepatotropnye sredstva: sovremennoe sostoyanie problemy [Hepatotropic drugs: the current state of the problem] // *Terapevticheskii arkhiv*. 2012; 84 (2): 62–68.]
- Ивашкин В. Т., Маевская М. В., Павлов Ч. С., Тихонов И. Н., Широкова Е. Н., Буеверов А. О., Драпкина О. М., Шульпекова Ю. О., Цуканов В. В., Маммаев С. Н., Маев И. В., Пальгова Л. К. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации // *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* 2016; 26 (2): 24–42.
[Ivashkin V. T., Mayevskaya M. V., Pavlov Ch. S., Tikhonov I. N., Shirokova Ye. N., Buyeverov A. O., Drapkina O. M., Shul'pekova Yu. O., Tsukanov V. V., Mammayev S. N., Mayev I. V., Pal'gova L. K. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniju nealkogolnoi zhirovoy bolezni pecheni Rossiiskogo obshchestva po

izucheniju pecheni I Rossiiskoi gastroenterologicheskoi assotsiatsii [Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease of the Russian Society for the Study of the Liver and the Russian Gastroenterological Association] // Rossiiski zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2016; 26 (2): 24–42.]

6. Лазебник Л. Б., Радченко В. Г., Голованова Е. В., Звенигородская Л. А., Конев Ю. В., Селиверстов П. В., Ситкин С. И., Ткаченко Е. И., Авалуева Е. Б., Айламазян Э. К., Власов Н. Н., Гриневич В. Б., Корниенко Е. А., Новикова В. П., Хорошина Л. П., Жесткова Н. В., Орешко Л. С., Дуданова О. П., Добрица В. П., Турьева Л. В., Тирикова О. В., Козлова Н. М., Елисеев С. М., Гумеров Р. Р., Венцак Е. В., Алешина Е. И., Гурова М. М., Горячева Л. Г. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение (рекомендации для терапевтов, 2-я версия) // Терапия. 2017; 3 (13): 6–23.

[Lazebnik L. B., Radchenko V. G., Golovanova Ye. V., Zvenigorodskaya L. A., Konev Yu. V., Seliverstov P. V., Sitkin S. I., Tkachenko Ye. I., Avaluyeva Ye. B., Aylamazyan E. K., Vlasov N. N., Grinevich V. B., Korniyenko Ye. A., Novikova V. P., Khoroshina L. P., Zhestkova N. V., Oreshko L. S., Dudanova O. P., Dobritsa V. P., Tur'yeva L. V., Tirikova O. V., Kozlova N. M., Yeliseyev S. M., Gumerov R. R., Ventsak Ye. V., Aleshina Ye. I., Gurova M. M., Goryacheva L. G. Nealkogolnaya zhirovaaya bolezni pecheni: klinika, diagnostika, lechenie [Non-alcoholic fatty liver disease: clinical, diagnosis, treatment (recommendations for therapists, version 2)] // Terapiya. 2017; 3 (13): 6–23.]

7. Ивашкин В. Т., Маевская М. В., Павлов Ч. С., Сиволоп Ю. П., Луньков В. Д., Жаркова М. С., Масленников Р. В. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени // Рос журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. 2017; 27 (6): 20–40.

[Ivashkin V. T., Mayevskaya M. V., Pavlov Ch. S., Sivolap Yu. P., Lun'kov V. D., Zharkova M. S., Maslennikov R. V. Klinicheskie rekomendatsii Rossiiskogo obshchestva po izucheniju pecheni po vedeniju vzroslykh patsientov s alkogolnoi boleznju pecheni [Clinical recommendations of the Russian Society for the Study of the Liver for the management of adult patients with alcoholic liver disease] // Rossiiski zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2017; 27 (6): 20–40.]

8. Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Еремина Е. Ю., Кривошеев А. Б., Сас Е. И., Тарасова Л. В., Трухан Д. И., Хлынова О. В., Цыганова Ю. В. Алкогольная болезнь печени (АБП) у взрослых // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020; 174 (2): 4–28. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-174-2-4-28. [Lazebnik L. B., Golovanova Ye. V., Yermmina Ye. Yu., Krivosheyev A. B., Sas Ye. I., Tarasova L. V., Trukhan D. I., Khlynova O. V., Tsyganova Yu. V. Alkogolnaya bolezni pecheni (ABP) u vzroslykh [Alcoholic liver disease (ALD) in adults] // Eksperimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2020; 174 (2): 4–28. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-174-2-4-28.]

9. Ивашкин В. Т., Барановский А. Ю., Райхельсон К. Л., Пальгова Л. К., Маевская М. В., Кондрашина Э. А., Марченко Н. В., Некрасова Т. П., Никитин И. Г. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей) // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. 2019; 29 (1): 101–131. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131. [Ivashkin V. T., Baranovskiy A. Yu., Raykhe'lon K. L., Pal'gova L. K., Mayevskaya M. V., Kondrashina E. A., Marchenko N. V., Nekrasova T. P., Nikitin I. G. Lekarstvennye porazheniya pecheni (klinicheskie rekomendatsii dlya vrachei) [Medicinal damage to the liver (clinical recommendations for doctors)] // Rossiiski zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2019 29 (1): 101–131. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131.]

Полный список литературы смотрите на нашем сайте <https://www.lvrach.ru/>

Ремаксол для печени – время для жизни!



 **Полисан**

Универсальная защита печени

Инфузионный гепатотропный препарат для стартовой терапии дисфункций печени

Способствует:

- купированию синдромов цитолиза, холестаза
- сохранению детоксикационной и белково-синтетической функций печени
- снижению воспалительного синдрома

**Инозин + Меглюмин + Метионин +
Никотинамид + Янтарная кислота**



Реклама. ЛСР-009341/09 от 13.02.2020