

ОБЗОР

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 615.244.03

ГЕПАТОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

С. В. Оковитый¹, Д. С. Суханов², А. Ю. Петров², М. Г. Романцов²¹Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, ул. Лебедева, д. 6; ²ГОУ ВПО Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47

Аннотация

До настоящего времени не сформировано окончательное суждение о границах применения, эффективности и безопасности гепатотропных средств, что обусловлено крайне малым числом клинических исследований препаратов этой группы, отвечающих современным принципам доказательной медицины. В обзоре проанализированы и систематизированы сведения по клиническому применению лекарственных средств, для которых гепатотропное действие является основным, преобладающим или имеющим самостоятельное клиническое значение. Приведены состав отдельных препаратов, их фармакодинамика, фармакокинетика, принципы и особенности клинического применения, а также данные о проводившихся клинических исследованиях при той или иной патологии, о побочных эффектах.

Рассмотрены механизм действия и области применения нового оригинального гепатотропного препарата ремаксол. Представлены экспериментальные данные, демонстрирующие его способность уменьшать повреждение печени гепатотоксичными агентами, снижая выраженность углеводной, белковой и жировой дистрофии, активируя процессы регенерации органа. Клинические исследования продемонстрировали наиболее заметное действие ремаксола на проявления токсемии, а также цитолиза и холестаза, что наряду с его антиастеническим и антидепрессивным действием позволяет использовать препарат в качестве универсального гепатотропного средства при различных поражениях печени (вирусный гепатит С, токсические и лекарственные поражения печени) как в лечебных, так и в лечебно-профилактических схемах.

Ключевые слова: гепатотропные средства, заболевания печени, ремаксол

HEPATOTROPIC MEDICINES: CURRENT STATUS

S.V. Okovity¹, D.S. Sukhanov², A.Yu. Petrov², M.G. Romantsov²¹S.M. Kirov Military Medical Academy, St-Petersburg²I.I. Mechnikov State Medical Academy, St-Petersburg

Limits of administration, efficacy and safety of hepatotropic drugs are not finally formulated yet because of lack of clinical trials which satisfy current principles of evidence-based medicine. The review analyses data on clinical use of drugs for which hepatotropic action is leading, prevalent or clinically independent; gives information on composition of some drugs, pharmacodynamics, pharmacokinetics, principles of clinical administration, side effects, clinical trials; outlines a mechanism of action and area of application of a new original hepatotropic drug remaxol. Experimental data are available on remaxol ability to reduce hepatic affection induced by hepatotoxic agents and severity of carbohydrate, protein and fat dystrophy, to activate regeneration of the liver. Clinical trials demonstrate remaxol efficacy in management of toxemia, cytolysis, cholestasis. The above effectiveness and its antiasthenic and antidepressive activity makes this drug a universal hepatotropic medicine effective in various hepatic diseases (viral hepatitis C, toxic and pharmacological damage) both in therapeutic and prophylactic schemes.

Key words: hepatotropic medicines, hepatic diseases, remaxol

ГТПП — γ-глутамилтранспептидаза
 ЖБП — жировая болезнь печени
 ОВГ — острый вирусный гепатит
 ПКН — печеночно-клеточная недостаточность
 ПЭ — печеночная энцефалопатия
 РККИ — рандомизированные контролируемые клинические исследования
 УДХК — урсодезоксихолевая кислота
 ХГВ — хронический вирусный гепатит В

ХГС — хронический вирусный гепатит С
 ЦП — цирроз печени
 ЩФ — щелочная фосфатаза
 ЭФЛ — эссенциальные фосфолипиды
 α-ФНО — α-фактор некроза опухоли
 IFN-γ — интерферон γ
 NF-κB — ядерный фактор κB
 SAM — S-аденозил-L-метионин

Печень, являющаяся самой крупной железой организма человека, обладает колоссальной биологической активностью, играя ведущую роль как минимум в 11 важнейших биохимических процессах и принимая значимое участие еще в 60—70. С учетом этого становится очевидным, что повреждения органа, который вовлекается во многие патологические процессы, вызывают серьезные нарушения метаболизма, иммунного ответа, детоксикации и антимикробной защиты.

В соответствии с современными принципами фармакотерапии заболеваний печени программа комплексной терапии такой патологии включает несколько основных направлений: 1) профилактическая терапия, призванная обеспечить первичную защиту печени от повреждения; 2) этиотропная терапия, направленная на подавление патологического возбудителя, его элиминацию и санацию организма; 3) патогенетическая терапия, цель которой — адекватная фармакологическая коррекция универсальных мультифакторных и одновременных звеньев патогенеза заболевания. Она может быть условно разделена на первичную и вторичную в зависимости от того, идет ли речь о самых начальных звеньях развития заболевания или о его дальнейшем прогрессировании. Нужно отметить, что при всей полиэтиологичности повреждений печени определенное сходство основных звеньев патогенеза позволяет использовать достаточно близкую патогенетическую терапию; 4) симптоматическая терапия.

Основной целью при лечении болезней печени или их осложнений является устранение этиологических факторов и основных патогенетических механизмов заболевания, конечная цель — восстановление морфологической и функциональной полноценности печени пациента.

Среди лекарственных средств, используемых для лечения заболеваний печени, можно выделить сравнительно небольшую группу лекарств, для которых гепатотропное действие является основным, преобладающим или имеющим самостоятельное клиническое значение. В нашей стране традиционно их называли гепатопротекторами (от греч. *hepatos* — печень и лат. *protectio* — защита, покровительство). Предполагается, что действие этих препаратов направлено на восстановление гомеостаза в печени, повышение устойчивости органа к воздействию патогенных факторов, нормализацию функциональной активности и стимуляцию репаративно-регенеративных процессов в печени.

Однако в настоящее время термин "гепатопротекторы" не является исчерпывающе описывающим группу препаратов, входящих в нее. Так, истинное защитное действие на клетки печени оказывает фактически только силибинин в отношении узкого спектра токсичных веществ. У многих препаратов, входящих в эту группу, протективное свойство отсутствует. Кроме того, сложно представить, что более чем при 100 различных поражениях и заболеваниях печени гепатопротекторы могут оказывать при разной патологии одинаковый защитный эффект. Следует также отметить, что, несмотря на большое число научных исследований и многолетний клинический опыт использования гепатопротекторов, границы применения препаратов этой группы до сих пор четко не очерчены в силу того, что многие из проводившихся клинических исследований не отвечают современным принципам доказательной медицины. По этой причине среди зарубежных коллег термин "гепатопротекторы" так и не нашел признания (впрочем, как и другие "органопротекторы").

Сведения об авторах

Суханов Дмитрий Сергеевич — канд. мед. наук, ассистент каф. фтизиопульмонологии СПбГМА им. И. И. Мечникова;

Петров Андрей Юрьевич — канд. фарм. наук, клин. фармаколог, СПбГМА им. И. И. Мечникова;

Романцов Михаил Григорьевич — д-р мед. наук, проф., каф. инфекционных болезней СПбГМА им. И. И. Мечникова.

Классификация гепатотропных средств [4]

- | | |
|--|--|
| 1. Препараты растительного происхождения | 1.1. Препараты расторопши |
| | 1.2. Препараты других растений |
| 2. Препараты животного происхождения | |
| 3. Препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды | |
| 4. Препараты преимущественно детоксицирующего действия | 4.1. Препараты преимущественно прямого детоксицирующего действия |
| | 4.2.1. Препараты, уменьшающие образование эндогенных токсичных веществ |
| | 4.2.2. Препараты, активирующие образование эндогенных детоксикантов |
| | 4.2.3. Препараты, ускоряющие метаболизм токсичных веществ |
| 5. Препараты разных групп | |

Возможно, более рационально говорить не о "гепатопротекторных", а о "гепатотропных" средствах, так как этот термин позволяет объединять в рамках одной фармакотерапевтической группы самые различные препараты, оказывающим то или иное влияние на печень [1—3] (см. таблицу).

1. Препараты растительного происхождения

1.1. Препараты расторопши

Монопрепараты

Легалон Силимарин

Карсил Силегон

Комбинированные препараты

Гепабене Сибектан

Биеносилим

Все препараты расторопши содержат в своем составе флавоноид силимарин, представляющий собой смесь 3 основных изомеров: силибинина, силикристина и силидианина. Силибинин является основным компонентом не только по содержанию, но и по клиническому действию.

Противовоспалительное действие силибинина обусловлено блокадой зависимой от α -фактора некроза опухоли (α -ФНО) активации ядерного фактора κ B (NF- κ B), модулирующего синтез многих провоспалительных медиаторов и каспаз. Кроме того, силибинин блокирует фосфодиэстеразу, что способствует замедлению распада цАМФ и, следовательно, стимулирует снижение концентрации внутриклеточного кальция в гепатоцитах и уменьшает зависимую от Ca^{2+} активацию фосфолипаз, повреждающих мембраны [4—6].

Антиоксидантный эффект силибинина обусловлен его фенольной структурой, что позволяет связывать высокоактивные формы и соединения кислорода и прерывать процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), тем самым усиливая защиту печени при свободнорадикальном окислении [2, 7].

Метаболическое действие силибинина состоит в стимуляции РНК-полимеразы I в клеточном ядре и активации транскрипции, повышении скорости синтеза РНК, а следовательно, и белка в клетках печени без влияния на измененные клетки, что исключает возможность опухолепролиферирующего действия [8].

Контактная информация:

Оковитый Сергей Владимирович — д-р мед. наук, проф., ВМА им. С. М. Кирова, e-mail: okovityu@mail.ru

Силибинин при внутривенном введении способен блокировать специфические места связывания и транспортные системы одного из токсинов бледной поганки — α -амантина (ингибитора РНК-полимеразы II), что позволяет (по данным неконтролируемых и контролируемых исследований) значительно снизить летальность отравленных больных [5].

Показаниями к применению силимарина служат заболевания печени с клиническими и биохимическими признаками активности. В нескольких небольших рандомизированных контролируемых клинических исследованиях (РКИ) при острых вирусных гепатитах (ОВГ) А или В показана способность силимарина быстрее купировать явления цитолиза (по уровню аланинаминотрансферазы и аспаргатаминотрансферазы, снижать уровень билирубина и сокращать длительность пребывания больных в стационаре по сравнению с использованием плацебо [9]. Однако в ряде работ этот эффект не был подтвержден. При ОВГ С силимарин практически не изучался.

Эффективность силимарина при хроническом вирусном гепатите С (ХВГ С) не подтверждена в крупных РКИ, но в некоторых исследованиях показаны антицитолитическая активность препарата и его влияние на пигментный обмен в печени. В 2007 г. в небольшом исследовании у больных ХВГ С, ранее на ответивших на противовирусную терапию, при применении силибинина внутривенно вместе с пегилированным интерфероном и рибавирином (в стандартных дозах) было выявлено достоверное снижение или исчезновение вирусной нагрузки [10]. При хроническом вирусном гепатите В (ХВГ В) силимарин почти не изучался.

При циррозе печени (ЦП) силимарин был изучен в нескольких клинических исследованиях. Прием препарата в течение 6 мес — 3,5 лет снижает уровень трансаминаз и маркеров фиброза печени в сыворотке крови, однако влияние на 2- и 4-летнюю выживаемость больных ЦП оказалось неочевидным. Особую осторожность следует соблюдать у больных с выраженным холестазом, поскольку есть сведения, что под воздействием препаратов расторопши холестаза может усиливаться.

Экстракты расторопши входят в состав ряда комбинированных препаратов. Так, сибектан, в состав которого входят экстракты из расторопши, пижмы, березы и зверобоя, оказывает гепатотропное, желчегонное, спазмолитическое, противовоспалительное действие и применяется в основном при хронических поражениях печени. Сходными свойствами обладает гепабене, который состоит из экстрактов расторопши и дымянки аптечной (оказывающей спазмолитическое действие). Биеносилим, помимо силимарина, содержит биен — комплекс этиловых эфиров полиненасыщенных жирных кислот, получаемых из липидов мицеллярного гриба *Entomophthora virulenta*. Препарат применяется при хронических гепатитах, ЦП и алкогольных поражениях печени.

Новым подходом в использовании препаратов расторопши стало создание силибинин-фосфолипидного комплекса с витамином Е (комплекс SPV). В небольшом исследовании было показано, что у больных с ХВГ С или жировой болезнью печени (ЖБП) применение препарата снижает уровень трансаминаз, γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП) и щелочной фосфатазы (ЩФ). Кроме того, снижаются уровни γ -интерферона (IFN- γ), α -ФНО и интерлейкина-6 в сыворотке крови [11].

1.2. Препараты других растений

Лив 52

Экстракт листьев артишока (хофитол)

Дипана

Масло семян тыквы (тыквеол)

Ропрен

Экстракт листьев артишока (хофитол) основное гепатопротекторное действие оказывает за счет наличия в препарате фенолокислот (кофейной, хлорогеновой и др.),

флавоноидов и сесквитерперлактона. Данные компоненты препарата обладают заметной антиоксидантной активностью, благодаря чему хофитол эффективен при поражениях печени, сопровождающихся усилением липопероксидации (вирусные поражения печени, интоксикации гепатотропными ядами, включая алкоголь). Восстановление активности оксидоредуктаз также способствует поддержанию клеточного дыхания и снижению выраженности процессов ПОЛ. Экстракт листьев артишока влияет на функциональную активность клеток печени, стимулирует выработку ферментов, повышает антиоксидантную функцию органа. По гепатопротекторному эффекту препарат сопоставим с силибинином [5].

Желчегонное действие препарата в первую очередь обусловлено наличием в его составе цинарина, который действует преимущественно как холагога (увеличивает продукцию желчи) и в меньшей степени как холеретик (повышает текучесть желчи) и холекинетик (стимулирует сократимость желчевыводящих путей). Описано гиполипидемическое, гипоазотемическое и диуретическое действие экстракта листьев артишока [12].

Лив.52 содержит ряд лекарственных растений, используемых в народной медицине. Имеются данные, что он защищает паренхиму печени от токсичных веществ (за счет индукции цитохрома P-450 и ацетальдегиддегидрогеназы), оказывает некоторое антиоксидантное действие (вследствие увеличения уровня клеточных токоферолов), нормализует активность Na^+/K^+ -АТФазы и уменьшает количество гепатотоксичного лизолейцина. При алкогольной ЖБП в гепатоцитах под влиянием препарата повышается экспрессия рецепторов PPAR- γ и подавляется вызванное этанолом увеличение уровня α -ФНО [13].

Анализ применения лив 52 у пациентов с различной патологией печени и желчевыводящих путей свидетельствует об эффективности препарата (по влиянию на суррогатные критерии оценки эффективности терапии) при моторной дискинезии желчевыводящих путей, острых и хронических гепатитах, включая ЦП (в этом случае длительность курса не менее 6 мес). Данных о влиянии препарата на выживаемость пациентов с различными поражениями органа или другие клинические исходы пока не получено [14, 15].

Другим препаратом, содержащим ряд растительных компонентов, является дипана. Входящий в его состав комплекс биологически активных веществ оказывает гепатотропное, желчегонное, спазмолитическое действие. Предполагается, что препарат может использоваться при самой различной патологии печени, однако пока нет достаточных клинических данных, позволяющих судить о его эффективности и безопасности.

Гепатозащитное действие масла семян тыквы (тыквеол) определяется входящими в его состав полиненасыщенными и ненасыщенными жирными кислотами, эссенциальными фосфолипидами, токоферолами, каротиноидами, стеролами, фитостеринами, эфирными маслами, витаминами [4]. Препарат используется при хронических заболеваниях печени различной этиологии (гепатитах, циррозах), холецистохолангитах и дискинезии желчевыводящих путей, однако полноценных клинических исследований не проводилось.

Недавно на рынок выведен препарат ропрен, получаемый из хвои сосны и содержащий концентрат полипренолов. Предполагается, что в организме экзогенные полипренолы участвуют в синтезе долихолов (принимающих участие в образовании гликопротеинов), холестерина и коэнзима Q. Место препарата в клинической практике уточняется.

2. Препараты животного происхождения

Лаеннек

Гепатосан

Препараты животного происхождения в настоящее время не находят широкого применения, что отражает общую

тенденцию к сокращению использования подобных средств в медицине.

Лаеннек представляет собой гидролизат плаценты человека, репаративное действие которого, очевидно, связано с наличием в его составе аминокислот, низкомолекулярных метаболитов, и, возможно, фрагментов факторов роста. Назначается при неалкогольной ЖБП, токсических поражениях органа. Клиническая эффективность лаеннека пока недостаточно доказана.

Оригинальным направлением в терапии заболеваний печени стало создание гепатосана, представляющего собой изолированные гепатоциты, которые получают с помощью сублимационной сушки клеток печени животных. Предполагается, что после приема препарата в кишечнике, по крайней мере частично, восстанавливается функциональная активность гепатоцитов [16]. Однако, по-видимому, реальное значение в механизме действия гепатосана может иметь использование клетками печени продуктов деградации экзогенно вводимых гепатоцитов для восстановления своей структурной целостности, хотя при заболеваниях печени, сопровождающихся разрушением гепатоцитов, уровень продуктов деградации клеток в органе и так достаточно высок.

По данным небольших исследований гепатосан способен ограничивать явления цитолиза, усиливать белково-синтетическую способность печени, у больных ЦП с признаками печеночноклеточной недостаточности (ПКН) проявляет детоксикационный эффект.

3. Препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ)

Эссенциале Н
Эсливер
Ливолин
Фосфоглив
Резалют ПРО

ЭФЛ представляют собой высокоочищенный экстракт из бобов сои и содержат преимущественно 1,2-диглицериды фосфатидилхолин с высокой концентрацией полиненасыщенных жирных кислот.

Гепатотропное действие ЭФЛ достигается путем непосредственного встраивания молекул ЭФЛ в поврежденные фосфолипидные мембранные структуры печеночных клеток. Ненасыщенные жирные кислоты фосфолипидов способствуют повышению активности и текучести мембран, уменьшают плотность фосфолипидных структур, нормализуют проницаемость. Экзогенные ЭФЛ способствуют активации расположенных в мембране фосфолипидзависимых ферментов и транспортных белков, что в свою очередь поддерживает обменные процессы в клетках печени, способствует повышению ее детоксикационного и экскреторного потенциала [17].

Кроме того, эффект ЭФЛ может основываться на ингибировании процессов ПОЛ. Однако, очевидно, не стоит переоценивать антиоксидантный потенциал ЭФЛ, так как они сами могут вовлекаться в процессы липопероксидации.

В клинической практике препараты ЭФЛ используются по трем основным направлениям: при заболеваниях печени и ее токсических поражениях; при патологии внутренних органов, осложненной повреждением печени; как метод "медикаментозного прикрытия" при применении лекарственных препаратов, вызывающих поражения печени [18]. В то же время агрессивное парентеральное применение препаратов ЭФЛ при активных гепатитах требует осторожности, особенно у пациентов с резко выраженными явлениями холестаза.

В настоящее время на рынке фосфолипидные монопрепараты представлены эссенциале Н и резалютом ПРО. Близкими к ним по составу являются эсливер и ливолин, содержащие, кроме ЭФЛ, лечебные дозы витаминов (В₁, В₂, В₆, В₁₂, Е и РР).

Обычно эффективность препаратов ЭФЛ оценивается как достаточно высокая, однако есть ряд сообщений об от-

сутствии убедительных данных в пользу их выраженной клинической активности при острых и хронических поражениях печени.

В качестве комбинированного фосфолипидного средства можно рассматривать препарат фосфоглив, который сходен по составу с японским препаратом нео-минофаген С (SNMC) и состоит из ЭФЛ и глицирризиновой кислоты. Пероральная форма такой комбинации рассматривается в первую очередь как препарат ЭФЛ (содержание глицирризина невелико, и он имеет низкую биодоступность), а парентеральная форма действует преимущественно за счет глицирризината [19].

Глицирризиновая кислота оказывает иммуностимулирующее действие, обуславливая стимуляцию фагоцитоза, повышение активности НК-клеток и индукцию IFN- γ . Кроме того, она оказывает противовирусное действие, проявляет антиоксидантные свойства, влияет на NF- κ B, α -ФНО. Установлено, что глицирризиновая кислота модифицирует гликозилирование и салирование поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg), приводя к его задержке в аппарате Гольджи [20].

Наиболее обосновано использование парентеральных форм ЭФЛ/глицирризиновых препаратов при вирусных гепатитах с парентеральным механизмом заражения в качестве дополнительного средства к стандартному противовирусному лечению либо в качестве основного препарата для пациентов, которым противовирусное лечение α -ФНО не показано. В ряде РКИ это позволяло получить быстрый биохимический ответ (через 2 нед лечения), однако уровень вирусемии и степень фиброза (даже через 6 мес лечения) достоверно не уменьшались [21, 22].

При назначении содержащих глицирризин препаратов необходимо помнить о возможности проявлений минералокортикоидного действия (требуется контроль за уровнем АД и содержанием K⁺ в сыворотке крови), следует тщательно наблюдать за пациентами с явлениями аутоиммунной агрессии. По данным зарубежных РКИ частота побочных эффектов при парентеральном применении содержащих глицирризин препаратов достигает 20% [23].

4. Препараты преимущественно детоксицирующего действия

4.1. Препараты преимущественно прямого детоксицирующего действия

Орнитин-аспартат (гепа-мерц)
Глутамин-аргинин (глутаргин)

Препараты преимущественно детоксицирующего действия обладают способностью уменьшать явления токсемии, развивающейся при ПКН различного генеза, за счет непосредственного взаимодействия с эндогенными токсичными веществами (в первую очередь аммиаком).

L-орнитин-L-аспартат (гепа-мерц) в кишечнике диссоциирует на составляющие его компоненты — орнитин и аспартат, которые участвуют в биохимических процессах: 1) орнитин стимулирует карбамоилфосфатсинтетазу I (первый фермент цикла мочевины) и включается в цикл мочевины в качестве субстрата (на этапе синтеза цитруллина); 2) аспартат включается в цикл мочевины (на этапе синтеза аргининсукцината) и служит субстратом для синтеза глутамина, участвуя в связывании аммиака в перивенозных гепатоцитах, мозге и других тканях.

Препарат применяется при жировой дистрофии, гепатитах, циррозах, при поражениях печени в результате алкоголизма и наркомании, для лечения нарушений головного мозга, возникающих в результате нарушения деятельности печени, сопровождающейся гипераммониемией. Эффективность парентеральных и пероральных лекарственных форм препарата при печеночной энцефалопатии зависит от тяжести состояния больного и составляет от 40% при тяжелой энцефалопатии до 70—90% при легкой [18, 24].

Глутамин-аргинин (глутаргин) — препарат, состоящий из аргинина и глутаминовой кислоты. В механизме действия глутаргина основную роль играет его способность связывать эндогенный аммиак, образующийся в высоких концентрациях при нарушении детоксицирующей функции печени. Это является результатом активации превращения аммиака в мочевины в орнитиновом цикле мочевинообразования (цикле Кребса—Генселейта) и связывания аммиака глутаминовой кислотой с образованием глутамина.

Эффективность препарата доказана при острых и хронических гепатитах (снижаются проявления интоксикации, уменьшаются признаки печеночной энцефалопатии, нарушения памяти и интеллекта при хронической печеночной недостаточности). Собственно гепатотропное действие препарата уступает детоксицирующему эффекту.

Пока не оправдались надежды на высокий терапевтический потенциал орнитин- α -кетоглутарата, который также способен усиливать обезвреживание аммиака в печени [25].

4.2. Препараты преимущественно непрямого детоксицирующего действия

4.2.1. Препараты, уменьшающие образование эндогенных токсичных веществ

Лактулоза (дюфалак)

Лактитол (экспортал)

Лактулоза представляет собой дисахарид (галактоза + фруктоза), не встречающийся в природе, для расщепления которого организм человека не располагает гидролизующими ферментами. Это позволяет лактулозе проходить через желудочно-кишечный тракт в неизменном виде (биодоступность 0,25—2%).

При печеночной энцефалопатии лечебное действие препарата реализуется за счет подавления образования аммиака бактериями, угнетения разложения аминокислот и мочевины до NH_3 , снижения уровня аммиака в подвздошной кишке (возможно, вследствие угнетения активности глутаминазы или за счет связывания аммиака с лактулозой) [18].

Действие препарата наступает через 24—48 ч после введения, снижение концентрации аммиака в крови достигает 25—50%, что сопровождается уменьшением выраженности печеночной энцефалопатии (ПЭ), улучшением психического состояния и нормализацией электроэнцефалограммы примерно у 60—70% больных. Дополнительно лактулоза оказывает гиперосмотическое и слабительное действие, стимулирует перистальтику кишечника, улучшает всасывание фосфатов и Ca^{2+} [24].

Сходный с лактулозой эффект дает лактитол (экспортал) — сахарный спирт, полученный из лактозы путем восстановления глюкозной части дисахарида. Первые данные о применении этого препарата при ПЭ (30 г/сут) показали его лучшую переносимость по сравнению с лактулозой (реже возникает диарея и метеоризм) при сходной клинической эффективности [26].

Пока не получено убедительных данных, свидетельствующих о способности лактулозы и лактитола снижать летальность при ПЭ. Кроме того, эти препараты уступают антибиотикам по способности снижать уровень аммиака в крови у таких больных [27].

4.2.2. Препараты, активирующие образование эндогенных детоксицирующих веществ

Адеметионин (гептрал)

Бетаина цитрат (гастрофект)

Ремаксол

Препараты данной группы способны уменьшать явления токсемии при ПЭ, образуя метаболиты детоксицирующего действия.

Адеметионин (гептрал) представляет собой S-аденозил-L-метионин (SAM), имеющий основное значение в биохимических реакциях трансметилирования (биосинтез фосфоли-

пидов), транссульфатирования (синтез и оборот глутатиона и таурина, конъюгация и детоксикация желчных кислот и многих ксенобиотиков) и аминопропилирования (синтез таких полиаминов, как путресцин, спермидин и спермин, играющих важную роль в формировании структуры рибосом и процессах регенерации), где служит либо донором групп, либо модулятором ряда ферментов. Под влиянием SAM стимулируется экспрессия гена MAT1A, кодирующего синтез метионинаденозилтрансферазы (изоформы I/III), которая необходима для превращения метионина, поступающего с пищей в SAM. Обсуждается важность в реализации гепатотропных эффектов SAM его продукта обмена метилтиоаденозина. Препарат оказывает также антинейротоксическое и антидепрессивное действие, которое появляется к концу 1-й недели лечения и стабилизируется в течение 2 нед [3, 28].

SAM наиболее эффективен при патологии печени, сопровождающейся ПЭ. Максимальный гепатотропный эффект достигается в том случае, если препарат вводится парентерально. Преимущественное влияние SAM оказывает на проявления токсемии и в меньшей степени действуя на показатели цитолиза и холестаза. По антихолестатическому и антицитолитическому эффекту препарат уступает урсодезоксихолевой кислоте (УДХК), хотя может уменьшать зуд с такой же эффективностью, как и УДХК [29].

SAM применяют при острых и хронических гепатитах, ЦП. При ЦП эффективность препарата может быть недостаточной, что обусловлено подавлением выработки промотора MAT1A, приводящем к резкому снижению образования эндогенного SAM, не компенсируемому дополнительным введением препарата [30].

Эффективность SAM при алкогольных болезнях печени была исследована в 9 РКИ. В этих исследованиях препарат не влиял ни на общую смертность, ни на летальность от заболеваний печени. В то же время в одном исследовании была обнаружена тенденция к снижению комбинированного показателя смертности и частоте трансплантации печени за 2 года (16 и 30% соответственно) [31, 32].

Сходный с адеметионином эффект дает бетаина цитрат (гастрофект), представляющий собой аналог естественного для организма метаболита, который образуется при окислении холина. Бетаин, вступая в реакцию трансметилирования с гомоцистеином, образует метионин, который в виде S-аденозилметионина служит универсальным источником металльных групп в реакциях трансметилирования (биосинтез фосфолипидов). Кроме того, в альтернативном пути образования фосфатидилхолина бетаин может замещать SAM как донор металльных групп для прямого метилирования фосфатидилэтаноламина. При неалкогольной ЖБП препарат улучшает биохимические показатели печени без влияния на гистологическую картину заболевания (длительность применения не менее 12 мес) [33].

Ремаксол — оригинальный препарат, сочетающий свойства сбалансированного полиионного раствора (в состав которого дополнительно введены метионин, рибоксин, никотинамид и янтарная кислота) и гепатотропного средства.

Метионин активно включается в синтез холина, лецитина и других фосфолипидов. Кроме того, под влиянием метионинаденозилтрансферазы из метионина и АТФ образуется в организме SAM [28]. Экспериментальные данные показали, что под влиянием ремаксола увеличивается выработка эндогенного SAM в печени [34].

За счет инозина достигается увеличение содержания пуриновых нуклеотидов, необходимых для ресинтеза не только макроэргов (АТФ и ГТФ), но и вторичных мессенджеров (цАМФ и цГМФ), а также нуклеиновых кислот. Определенную роль может играть способность инозина несколько подавлять активность ксантиноксидазы, уменьшая тем самым продукцию высокоактивных форм и соединений кислорода [35].

Янтарная кислота в данной рецептуре оказывает антигипоксическое действие (поддержание активности сукцинаток-

сидазного звена) и непрямо антиоксидантное (сохранение восстановленного глутатиона), а никотинамид активирует зависимые от НАД ферментные системы. Благодаря этому происходят как активация синтетических процессов в гепатоцитах, так и поддержание их энергетического обеспечения [35]. Кроме того, предполагается, что янтарная кислота может выступать как паракринный фактор, выделяемый поврежденными гепатоцитами (например, при ишемии) и оказывающий воздействие на пернициты (клетки Ито) в печени через специфические G-сопряженные рецепторы (GPR91). Это обуславливает активацию перницитов, обеспечивающих синтез компонентов внеклеточного матрикса, участвующих в метаболизме и регенерации клеток печеночной паренхимы [36].

В эксперименте установлено, что ремаксол способен уменьшать повреждение печени гепатотоксичными веществами, снижая выраженность углеводной, белковой и жировой дистрофии, активируя процессы регенерации органа [34].

Клиническое изучение препарата показало, что наиболее заметное действие он оказывает на проявления токсемии, а также цитолиза и холестаза. Это позволяет его использовать в качестве универсального гепатотропного препарата при различных поражениях печени как в лечебных, так и в лечебно-профилактических схемах. Эффективность ремаксола установлена при ХВГ С, лекарственных (противотуберкулезными препаратами) и токсичных (этанолом) поражениях печени. Получены первые данные об эффективности препарата при неалкогольной ЖБП [37, 38, 39].

Подобно экзогенно вводимому SAM ремаксол дает мягкий антидепрессивный и антиастенический эффект. Кроме того, при острых алкогольных интоксикациях препарат снижает частоту развития и длительность алкогольного делирия, сокращает сроки пребывания больных в отделении реанимации и интенсивной терапии и общую продолжительность лечения, несколько превосходя SAM [38].

4.2.3. Препараты, ускоряющие метаболизм токсичных веществ

Бензобарбитал (бензонал)
Фенобарбитал (люминал)
Метадоксин (метадоксил)

Препараты данной группы не способны непосредственно взаимодействовать с токсинами, образующимися при ПКН различного генеза, но способны стимулировать работу эндогенных систем метаболизма эндо- и экзогенных токсичных веществ в печени. Они эффективны при хроническом внутриспеченочном холестазах, функциональных гипербилирубинемиях у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени (в том числе при болезни Жильбера), при лечении желтухи новорожденных.

В качестве препарата, ускоряющего метаболизм токсичных веществ, ранее использовался флумецинол (зиксорин). В настоящее время в качестве альтернативы флумецинолу ограниченно могут быть использованы фенобарбитал (люминал) или бензобарбитал (бензонал), метаболизирующийся в организме до фенобарбитала. Лечебный эффект в этом случае достигается за счет индукции в печени изоферментов цитохрома P-450 3A4 и 2C9 подсемейства ПВ, в результате чего происходит ускорение метаболизма как самого фенобарбитала, так и различных экзо- и эндогенных соединений (в том числе применяемых одновременно лекарственных препаратов). Для развития индуцирующего эффекта может потребоваться несколько недель [4].

Метадоксин (метадоксил) — препарат, в основе действия которого лежит способность активировать ферментные системы печени, в первую очередь отвечающие за метаболизм этанола и ацетальдегида. В организме метадоксин метаболизируется до активных метаболитов — пиридоксина и пириролидон карбоксилата, которые обеспечивают следующее: 1) увеличение активности алкогольдегидрогеназы и ацетатдегидрогеназы, что ускоряет метаболизм и выведение про-

дуктов распада алкоголя из организма; 2) повышение уровня восстановленного глутатиона в гепатоцитах, обеспечивающего защиту от высокоактивных форм и соединений кислорода; 3) активацию холинергической и ГАМКергической нейротрансмиттерных систем, что способствует регрессу функциональной нейрпатологической симптоматики [40].

Препарат показан при различных (особенно алкогольных) поражениях печени, в том числе на фоне химиотерапии, при острой и хронической алкогольной интоксикации.

5. Препараты разных групп

УДХК (урсосан)
Кислота липоевая (тиоктацид)

УДХК — гидрофильная, нетоксичная, третичная желчная кислота — 7β-эпимер хенодеоксихолевой кислоты. Прием УДХК приводит к уменьшению энтерогепатической циркуляции гидрофобных желчных кислот, предупреждая их токсическое влияние на мембраны гепатоцитов и на эпителий желчных протоков, подавляет выработку иммуноглобулинов, оказывают действие на экспрессию антигенов HLA-DR на поверхности клеточных мембран, уменьшает опосредованную холестазом иммуносупрессию. Определенное значение придается антиоксидантному и холеретическому действию УДХК [41].

Назначение УДХК считается оправданным при заболеваниях печени, сопровождающихся или вызванных холестазом. Препарат применяют при остром гепатите В и хронических гепатитах (ХГВ, ХГС, аутоиммунные), токсических (в том числе алкогольных) поражениях печени. Пока не получено убедительных данных о высокой эффективности УДХК при ЖБП [42]. При первичном билиарном циррозе (до формирования выраженной циррозной трансформации органа) эффективность УДХК оказалась недостаточной (по данным 16 РКИ), хотя и было показано уменьшение уровня билирубина, выраженности асцита и желтухи. Не доказано влияние препарата на летальность при этом заболевании; не изменялись гистологическая картина и портальное давление, практически не снижались интенсивность зуда и утомляемость [43].

При ХГВ и ХГС препарат способен значительно уменьшать уровень трансаминаз без значимого влияния на вирусную нагрузку, а к концу курса лечения показано снижение индекса гистологической активности (по Кноделю). Однако пока не сформировано окончательное мнение, способна ли УДХК влиять на такие клинические исходы, как риск развития гепатоцеллюлярной карциномы, печеночной недостаточности и смертности вследствие заболевания печени [44].

УДХК является единственным препаратом, способным при первичном склерозирующем холангите не только снижать уровни ЩФ и ГГТП, но и приостанавливать гистологическое прогрессирование заболевания (дозы препарата 20—25 мг/кг). В низких (до 10 мг/кг) и средних (13—15 мг/кг) дозах УДХК хотя и улучшает биохимические показатели печени, но не влияет на клинические проявления заболевания, гистологическую картину и выживаемость [45].

α-Липоевая кислота (липамид, тиоктацид) является коферментом, участвующим в окислительном декарбоксилировании пировиноградной кислоты и α-кетокислот, играет важную роль в биоэнергетике клеток печени, участвует в регулировании углеводного, белкового, липидного обмена, оказывает липотропное действие. У препарата выявлена заметная антиоксидантная активность.

α-Липоевую кислоту применяют при вирусном гепатите А, жировом гепатозе, хронических гепатитах, алкогольных поражениях и ЦП, отравлениях токсином бледной поганки [4].

Таким образом, применение гепатотропных средств при поражениях печени различной этиологии обоснованно с точки зрения патогенеза данной патологии, однако нуждается в дополнительных доказательствах клинической эффектив-

ности. Важным фактором является отсутствие выраженной токсичности у препаратов этой группы и небольшое число побочных эффектов, даже при значительном поражении паренхимы печени.

ЛИТЕРАТУРА

- Kuntz E., Kuntz H.-D. Hepatology. Principles and practice. Wetzlar: Springer; 2006.
- Muriel P., Rivera-Espinoza Y. Beneficial drugs for liver diseases. J. Appl. Toxicol. 2008; 28: 93—103.
- Schmidt R. Hepatic organ protection: from basic science to clinical practice. Wld J. Gastroenterol. 2010; 16: 6044—6045.
- Оковитый С. В., Безбородкина Н. Н., Улейчик С. Г., Шуленкин С. Н. Гепатопротекторы. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010.
- Chien C. F., Wu Y. T., Tsai T. H. Biological analysis of herbal medicines used for the treatment of liver diseases. Biomed. Chromatogr. 2011; 25: 21—38.
- Sun B., Karin M. NF-kappaB signaling, liver disease and hepatoprotective agents. Oncogene 2008; 27: 6228—6244.
- Dhiman R. K., Chawla Y. K. Herbal medicines for liver diseases. Dig. Dis. Sci. 2005; 50: 1807—1812.
- Post-White J., Ladas E. J., Kelly K. M. Advances in the use of milk thistle (*Silybum marianum*). Integr. Cancer Ther. 2007; 6: 104—109.
- Negi A. S., Kumar J. K., Luqman S. et al. Recent advances in plant hepato-protectives: a chemical and biological profile of some important leads. Med. Res. Rev. 2008; 28: 746—772.
- Verma S., Thuluvath P. J. Complementary and alternative medicine in hepatology: review of the evidence of efficacy. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2007; 5: 408—416.
- Falaska K., Ucciferri C., Mancino P. et al. Treatment with silybin-vitamin E-phospholipid complex in patients with hepatitis C infection. J. Med. Virol. 2008; 80: 1900—1906.
- Pittler M. H., Thompson C. J., Ernst E. Artichoke leaf extract for treating hypercholesterolaemia. Cochrane Database Syst. Rev. 2002; Issue 3: Art. № CD003335. DOI: 10.1002/14651858.CD003335.
- Mitra S. K., Varma S. R., Godavarti A., Nandakumar K. S. Liv-52 regulates ethanol induced PPARgamma and TNF alpha expression in HepG2 cells. Mol. Cell. Biochem. 2008; 315: 9—15.
- Huseini H. F., Alavian S. M., Heshmat R. et al. The efficacy of Liv-52 on liver cirrhotic patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled first approach. Phytomedicine 2005; 12: 619—624.
- Kolhapure S. A., Mitra S. K. Meta-analysis of phase III clinical trials in evaluation of efficacy and safety of Liv-52 in infective hepatitis. Med. Update 2004; 12: 51—61.
- Иванченкова Р. А., Гаценко В. П., Атькова Е. Р. Энтеросан и гепатосан в лечении диспепсии при хронических заболеваниях желчевыводящих путей. Поликлиника 2009; 2: 48—50.
- Шикалова Е. А. Место эссенциальных фосфолипидов в современной медицине. Фарматека 2003; 10: 40—46.
- Ивашкин В. Т. (ред.). Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения: руководство для практикующих врачей. М.: Литтера; 2003.
- Никитин И. Г. Гепатопротекторы: мифы и реальные возможности. Фарматека 2007; 13: 14—18.
- Asl M. N., Hosseinzadeh H. Review of pharmacological effects of Glycyrrhiza sp. and its bioactive compounds. Phytother. Res. 2008; 22: 709—724.
- Orient H., Hansen B. E., Willems M. et al. Biochemical and histological effects of 26 weeks of glycyrrhizin treatment in chronic hepatitis C: a randomized phase II trial. J. Hepatol. 2006; 45: 539—546.
- Shiraki K., Takei Y. General therapy of type C chronic hepatitis: efficacy and limitation of hepatoprotective agents. Nippon Naika Gakkai Zasshi 2008; 97: 28—35.
- Rossum T. G. van, Vulto A. G., de Man R. A. et al. Review article: glycyrrhizin as a potential treatment for chronic hepatitis C. Aliment. Pharmacol. Ther. 1998; 12: 199—205.
- Надичская М. Ю. Печеночная энцефалопатия. В кн.: Ивашкин В. Т. (ред.). Болезни печени и желчевыводящих путей: руководство для врачей. М.: Изд. дом "М-Вести"; 2005. 278—290.
- Morgan M. Y., Blei A., Grungreiff K. et al. The treatment of hepatic encephalopathy. Metab. Brain Dis. 2007; 22: 389—405.
- Foster K. J., Lin S., Turck C. J. Current and emerging strategies for treating hepatic encephalopathy. Crit. Care Nurs. Clin. N. Am. 2010; 22: 341—350.
- Als-Nielsen B., Gluud L. L., Gluud C. Nonabsorbable disaccharides for hepatic encephalopathy. Cochrane Database Syst. Rev. 2004; Art. № CD003044. DOI: 10.1002/14651858.CD003044.pub2.
- Mato J. M., Martinez-Chantar M. L., Lu S. C. Methionine metabolism and liver disease. Ann. Rev. Nutr. 2008; 28: 273—293.
- Roncaglia N., Locatelli A., Arreghini A. et al. A randomized controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of gestation cholestasis. Br. J. Obstetr. Gynaecol. 2004; 111: 17—21.
- Подымова С. Д. Возможности клинического использования адеметионина у больных с заболеваниями печени. Клинический перспект. гастроэнтерол., гепатол. 2010; 3: 17—24.
- Osna N. A. Hepatoprotective effects of S-adenosyl-L-methionine against alcohol- and cytochrome P450 2E1 -induced liver injury. Wld J. Gastroenterol. 2010; 16: 1366—1376.
- Rambaldi A., Gluud C. S-adenosyl-L-methionine for alcoholic liver diseases. Cochrane Database Syst. Rev. 2006; Art. № CD002235. DOI: 10.1002/14651858.CD002235.pub2.
- Samara K., Liu C., Soldevila-Pico C. et al. Betaine resolves severe alcohol-induced hepatitis and steatosis following liver transplantation. Dig. Dis. Sci. 2006; 51: 1226—1229.
- Суханов Д. С., Виноградова Т. И., Заболотных Н. В. и др. Влияние сукцинатсодержащих препаратов на процессы репаративной регенерации в эксперименте. Хирургия 2011; 1: 56—60.
- Оковитый С. В., Гайворонская В. В., Куликов А. Н., Шуленкин С. Н. Клиническая фармакология антигипоксантов. В кн.: Избранные лекции по клинической фармакологии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 484—539.
- Correa P. R., Kruglov E. A., Thompson M. et al. Succinate is a paracrine signal for liver damage. J. Hepatol. 2007; 47: 262—269.
- Сологуб Т. В., Горячева Л. Г., Суханов Д. С. и др. Гепатопротективная активность ремаксоло при хронических поражениях печени (материалы многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования). Клини. мед. 2010; 1: 62—66.
- Шилов В. В., Васильев С. А., Шикалова И. А., Батоцыренов Б. В. Особенности фармакологической коррекции токсической гепатопатии при тяжелых формах острых отравлений алкоголем на фоне длительного злоупотребления ("запоев"). Рус. мед. журн. 2010; 18: 1141—1144.
- Суханов Д. С., Виноградова Т. И., Заболотных Н. В. и др. Сравнительное изучение гепатопротективного действия ремаксоло, реамберина и адеметионина при повреждении печени противотуберкулезными препаратами (экспериментальное исследование). Антибиотики и химиотер. 2011; 56 (1—2).
- Bru C., Caballeria L., Caballeria J. et al. Metadoxine accelerates fatty liver recovery in alcoholic patients - results of a randomized double-blind, placebo-control trial. J. Hepatol. 1998; 28: 54—60.
- Ткач С. М. Эффективность и безопасность гепатопротекторов с точки зрения доказательной медицины. Здоровье Украины 2009; 1: 7—10.
- Orlando R., Azzalini L., Orando S., Lirussi F. Bile acids for non-alcoholic fatty liver disease and/or steatohepatitis. Cochrane Database Syst. Rev. 2007; Art. № CD005160. DOI: 110.1002/14651858.CD005160. pub2.
- Gong Y., Huang Z. B., Christensen E., Gluud C. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. Cochrane Database Syst. Rev. 2008; Art. № CD000551. DOI: 10.1002/14651858.CD000551.pub2.
- Chen W., Liu J., Gluud C. Bile acids for viral hepatitis. Cochrane Database Syst. Rev. 2007; Art. № CD003181. DOI: 10.1002/14651858.CD003181.pub2.
- Poropat G., Giljaca V., Stimac D., Gluud C. Bile acids for primary sclerosing cholangitis. Cochrane Database Syst. Rev. 2011; Art. № CD003626. DOI: 10.1002/14651858.CD003626.pub2.