

УДК 616.36:615.031/.036.

А. Н. БЕЛОВОЛ, И. И. КНЯЗЬКОВА

/Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина/

Клиническая фармакология гепатопротекторов

Резюме

Особое место в лечении гепатобилиарной патологии занимают лекарственные средства, относящиеся к группе гепатопротекторов. Это группа лекарственных препаратов различного происхождения, действие которых направлено на восстановление гомеостаза в гепатоцитах, что способствует повышению устойчивости органа к влиянию патогенных факторов, нормализации функциональной активности и стимуляции репаративно-регенераторных процессов в печени. Благодаря таким эффектам гепатопротекторы применяются при заболеваниях печени, патологии внутренних органов, осложненной повреждением печени, а также как способ медикаментозного прикрытия при использовании лекарственных средств, поражающих печень. В обзоре представлены классификация, механизм действия гепатопротекторов, особенности клинической фармакологии препаратов растительного и животного происхождения, лекарственных средств, содержащих эссенциальные фосфолипиды, и других групп. Также рассмотрены вопросы лекарственной безопасности при лечении гепатопротекторами.

Ключевые слова: гепатопротекторы, фармакологические свойства, показания, нежелательные лекарственные реакции, лекарственные взаимодействия

Тенденцией нынешнего времени является увеличение числа хронических заболеваний печени во всех индустриально развитых странах [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения [2], распространенность неалкогольной жировой болезни печени, хронических алкогольных гепатитов, лекарственных поражений печени, хронических вирусных гепатитов в мире составляет более 2 млрд человек, что обусловлено сохраняющимся ростом вирусных, токсических, лекарственных, аутоиммунных воздействий на печень и метаболических расстройств на фоне ожирения и сахарного диабета [5, 6].

Особое место в лечении гепатобилиарной патологии зани-

мают лекарственные средства, относящиеся к группе гепатопротекторов. Это группа лекарственных средств различного происхождения, действие которых направлено на восстановление гомеостаза в гепатоцитах, что способствует повышению устойчивости органа к влиянию патогенных факторов, нормализации функциональной активности и стимуляции репаративно-регенераторных процессов в печени. Благодаря таким эффектам гепатопротекторы применяются при заболеваниях печени, патологии внутренних органов, осложненной повреждением печени, а также как способ медикаментозного прикрытия при использовании лекарственных средств, поражающих печень. Несмотря на

Таблица 1. Патогенетические механизмы при заболеваниях печени [4]

Основные клинические синдромы заболеваний печени	Патогенетический механизм	Диагностические признаки
Синдром цитолиза	Разрушение гепатоцитов (некрозы и дистрофия)	В крови: ↑АЛТ, ↑АСТ, ↑ЛДГ (преимущественно ЛДГ4 и ЛДГ3), ↑железа, ↑ферритина, ↑билирубина (за счет обеих фракций)
Синдром холестаза	Внеклеточный – нарушение продвижения желчи в виде застоя в желчных протоках; Внутриклеточный – ультраструктурные изменения гепатоцита, накопление компонентов желчи в гепатоците	Желтуха, кожный зуд, ксантомы В крови: ↑щелочной фосфатазы, ↑гамма-глутамилтранспептидазы, ↑холестерина, ↑билирубина (преимущественно прямой фракции), ↑желчных кислот в крови, ↑уробилина в моче, ↓стеркобилина в кале
Мезенхимально-воспалительный синдром	Внутрипеченочные и системные изменения показателей клеточных и гуморальных иммунных реакций	Лихорадка, артралгии, лимфаденопатии В крови: ↑СОЭ, ↑С-реактивного белка, ↑уровня иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG), ↑титра антител
Синдром печеночно-клеточной недостаточности	Снижение антитоксических и синтетических функций гепатоцитов	Снижение массы тела, «печеночные знаки» В крови: ↓общего белка, альбумина, холестерина ↓ПТИ и фибриногена, ↑ПВ и МНО, ↑билирубина (преимущественно непрямой фракции)
Образование фиброза печени	Замещение гепатоцитов рубцовой соединительной тканью вплоть до развития цирроза печени	↑плотности печеночной ткани (по данным эластометрии) Прогрессирование стадий фиброза по данным биопсии печени При циррозе – появление портальной гипертензии В крови: ↑сывороточных маркеров фиброза (гиалуроновая кислота, пропептид-III-проколлаген и др.)

достаточно длительный период применения данной группы лекарственных средств, эффективность большинства препаратов с точки зрения доказательной медицины не подтверждена: вместо твердых конечных точек (морфология печени, устойчивое исчезновение виремии или выживаемость) использовались суррогатные (например, самочувствие, биохимические лабораторные показатели) [3].

Основные патологические процессы и патогенетические механизмы развития заболеваний печени представлены в таблице 1.

Механизм действия гепатопротекторов и соответствующие фармакологические и клинические эффекты суммированы на рисунке 1 и в таблицах 2, 3.

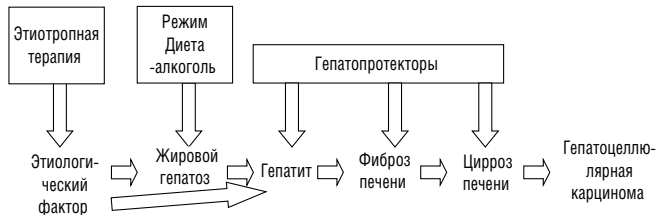


Рис. 1. Схема воздействия гепатопротекторов при патологии печени

Классификация гепатопротекторов

Общепринятой классификации гепатопротекторов не существует. Чаще их разделяют в зависимости от происхождения, состава и механизма действия.

Классификация гепатопротекторов по происхождению (С. В. Оковитый, 2012)

1. Препараты растительного происхождения.

1.1. Препараты, содержащие естественные или полусинтетические флавоноиды расторопши (легалон, карсил, силибор, силимар, гепабене);

1.2. Препараты, содержащие солодку (глицирризиновую кислоту) (фосфоглив);

1.3. Препараты, содержащие естественные или полусинтетические флавоноиды других растений (препараты артишока (хофитол, холивер); катерген (цианиданол), гепалив, тыквеол).

2. Препараты животного происхождения (сирепар, гепатосан, прогепар, лаеннек).

3. Препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды (эссенциале, фосфоглив, эссливер, эплир).

4. Препараты с преимущественным детоксикационным действием не являются классическими гепатопротекторами, но обладают способностью уменьшать токсемию, связанную с печеночно-клеточной недостаточностью, за счет снижения образования или увеличения утилизации эндогенных токсикантов.

4.1. Препараты с прямым детоксикационным действием (орнитин-аспартат, глутамин-аргинин).

4.2. Препараты с непрямым детоксикационным действием уменьшают образование эндогенных токсинов (лактоулоза, лактитол), активируют образование метаболитов, оказывающих детоксицирующее действие (адеметионин, ремаксол) или ускоряют метаболизм токсикантов (метадоксин, фенобарбитал).

5. Препараты желчных кислот (урсодезоксихолевая кислота (УДХК), обетихолевая кислота).

6. Препараты разных групп (тиоктовая (альфа-липовая) кислота, тиотриазолин).

Классификация гепатопротекторов по механизму действия (О. Н. Минушкин, Л. В. Масловский, А. А. Букшук, 2012)

1. Препараты, воздействующие преимущественно на проявления синдрома цитолиза, уменьшающие жировую инфильтрацию печени (эссенциале форте).

2. Препараты, воздействующие преимущественно на проявления синдрома холестаза:

а) препараты урсодезоксихолевой кислоты (урсосан, урсофальк и др.).

б) препараты, содержащие S-аденозилметионин (гептрал).

3. Препараты с преимущественно детоксикационным действием:

Таблица 2. Фармакологические и клинические свойства гепатопротекторов [7]

Механизм действия	Фармакологический эффект	Клинический эффект
Поддержание работы системы эндогенной детоксикации, подавление перекисного окисления липидов	Предотвращение или уменьшение повреждения мембран гепатоцитов	Антицитолитический
	Антиоксидантный	
Влияние на синтез, выделение и транспорт желчи	Восстановление гепатоцеллюлярного, каналикулярного и дуктолярного транспорта желчи	Антихолестатический (разрешение внутрипеченочного холестаза)
		Холеретический (увеличение образования и оттока желчи)
Регуляция апоптоза	Поддержание пула и функциональной активности гепатоцитов	Уменьшение печеночно-клеточной недостаточности
Регуляция протеинсинтетической и глюкостатической функций гепатоцитов, коррекция липидного обмена и митохондриальной дисфункции		Антистеатозный
Иммуномодулирующее действие	Противовоспалительный	Антифибротический
Подавление воспаления		
Уменьшение образования токсикантов, их обезвреживание или стимуляция синтеза эндогенных детоксикантов	Уменьшение токсемии (преимущественно гиперамониемии)	Детоксикационный

а) применяющиеся при острой и хронической алкогольной интоксикации (метадоксил, ропрен);

б) применяющиеся при лекарственной и других токсических поражениях (урсосан);

в) содержащие флавоноиды расторопши (гепабене, легалон, карсил);

г) содержащие флавоноиды других растений (хофитол).

4. Препараты, препятствующие развитию фиброза и рекомендованные к применению на стадии цирроза печени:

а) препараты урсодезоксихолевой кислоты (урсосан).

б) препараты группы полипренолов (ропрен).

в) препараты, содержащие флавоноиды расторопши (карсил).

г) лаеннек.

5. Препараты с предположительной противовирусной активностью (ингибирующие репликацию вируса гепатита)

а) препараты, содержащие флавоноиды расторопши (силибин, силимарин) (экспериментальные данные);

б) препараты, способствующие переходу вируса в латентное состояние и стимулирующие синтез интерферона (лаеннек, урсосан).

6. Препараты, стимулирующие регенерацию гепатоцитов и модулирующие иммунную систему (лаеннек).

7. Препараты с комбинированным гепато- и нейротропным действием, влияющие на состояние центральной и периферической нервной системы (метадоксил, ропрен).

Фармакологические свойства отдельных препаратов

Препараты растительного происхождения

Препараты растительного происхождения чаще всего содержат в своем составе стандартизованный экстракт флавоноидов расторопши пятнистой, основным компонентом которого является силимарин. Силимарин состоит из химически связанных веществ: силибинина, изосилибинина А и В, силикристина, силидианина, изосиликристина и таксифолина. Основным фармакологически активным веществом считается силибинин. Все изомеры имеют фенилхромановую структуру (флаволигнаны).

В гепатоцитах силимарин стимулирует синтез белков и фосфолипидов, что приводит к стабилизации клеточных мембран и уменьшению их проницаемости, уменьшению цитолитического синдрома.

Сопоставление изомеров силимарина в их фармацевтической эквивалентности привело к выделению легалона в качестве эталонного силимарин-содержащего препарата.

Механизм действия. Препараты растительного происхождения проявляют мембраностабилизирующее действие, защищают клетки печени от проникновения в них токсинов, а благодаря фенольной структуре они способны связывать свободные радикалы и проявлять антиоксидантные свойства [34].

Препараты этой группы стимулируют также систему антиоксидантной защиты, способствуя повышению содержания восстановленного глутатиона в печени, а также синтеза белка, ускоряют регенерацию поврежденных гепатоцитов. Экспериментально установлено их антифибротическое дей-

ствие, что, как предполагается, обусловлено повышением клиренса свободных радикалов и непосредственным подавлением синтеза коллагена [35].

Показания. Преимущественно при токсических поражениях печени, может назначаться при хронических алкогольных и лекарственных гепатитах и циррозах. Возможность противовирусного действия при хроническом вирусном гепатите С проявляется только при внутривенном использовании препарата.

С осторожностью применять у больных холестазом, поскольку сообщается, что под воздействием препаратов расторопши холестаз может усиливаться.

Близким по свойствам является препарат гепабене, который состоит из экстрактов расторопши пятнистой и дымянки аптечной. Последняя оказывает спазмолитическое действие. Применяют препарат при хронических гепатитах и циррозах печени, жировой дистрофии органа, токсико-метаболических поражениях органа, в том числе ксенобиотиками.

Экстракт листьев артишока (хофитол) за счет наличия в препарате фенолокислот и флавоноидов обладает заметной антиоксидантной активностью. Влияет на функциональную активность гепатоцитов, стимулируя выработку ферментов, повышая антиоксидантную функцию печени. По гепатопротекторному эффекту сопоставим с силибинином. Оказывает холеретическое и холекинетическое действие. Описано гипополипидемическое действие хофитола. Кроме того, препарат обладает мягким калийсберегающим диуретическим эффектом, способствует нормализации клубочковой фильтрации [26, 28]. Применяется при заболеваниях печени, особенно в сочетании с патологией почек и/или мочевыводящих путей, при неалкогольной жировой болезни печени, эффективен при токсикозах и патологии печени у беременных.

Тыквеол – комплекс биологически активных веществ, получаемых из семян тыквы. Гепатозащитное действие тыквеола определяется его мембраностабилизирующими свойствами и проявляется в замедлении развития поврежденных мембран гепатоцитов и ускорении их восстановления. Отмечено, что препарат уменьшает процессы воспаления, замедляет развитие соединительной ткани и ускоряет регенерацию паренхимы поврежденной печени. Тыквеол обладает желчегонным действием, нормализует химический состав желчи, снижает риск развития желчекаменной болезни и благоприятно влияет на ее течение.

Показания. Хронические заболевания печени различной этиологии: хронические поражения печени различной этиологии (гепатиты, циррозы), холецистохолангиты и дискинезии желчевыводящих путей, в послеоперационном периоде холецистэктомии, профилактика желчекаменной болезни.

Препараты животного происхождения

Препараты животного происхождения представляют собой гидролизаты экстракта печени крупного рогатого скота, содержащие цианокобаламин, аминокислоты, низкомолекулярные метаболиты (оротат карнитина, аденина гидрохлорид и др.).

Предполагается, что препараты животного происхождения оказывают антиоксидантное, детоксикационное воздействие и способны стимулировать регенерацию паренхимы печени,

поэтому могут быть рекомендованы при хронических гепатитах и циррозе печени, токсических и лекарственных поражениях ее паренхимы. Однако исследований по доказательности их клинической эффективности нет. Кроме того, имеются сообщения о том, что прием этих препаратов может быть потенциально опасным. Препараты животного происхождения не показаны при активных формах гепатита, поскольку могут увеличивать проявления цитолитического, мезенхимально-воспалительного и иммунопатологического синдромов [32].

Наличие высокого алергогенного потенциала диктует необходимость определения чувствительности к препарату до начала лечения. Кроме того, применение гидролизатов печени крупного рогатого скота резко повышает вероятность заражения пациента прионовой инфекцией, вызывающей такое фатальное нейродегенеративное заболевание как губчатая энцефалопатия (болезнь Крейтцфельда–Якоба). Таким образом, в связи с недоказанной эффективностью и большой потенциальной опасностью для организма применение препаратов этой группы в клинической практике ограничено [33].

Препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды

Фосфолипиды являются главным составляющим компонентом липидного слоя мембраны любой клетки, включая гепатоциты. Кроме структурной функции, фосфолипиды участвуют в процессах молекулярного транспорта, делении и дифференцировании клетки, стимулируют активность различных ферментных систем. Различные патогенные факторы, особенно этанол и гепатотоксические вещества, вызывают повреждение цитоплазматической и митохондриальных мембран гепатоцитов, что закономерно приводит к нарушению внутриклеточного метаболизма и гибели клетки. Эссенциальные фосфолипиды различаются в зависимости от природы заместителя, связанного с фосфорнокислой группой. Основным представителем эссенциальных фосфолипидов, который составляет 80–90 % фосфолипидов клеточных мембран, является фосфатидилхолин [23, 31].

Механизм действия эссенциальных фосфолипидов связан с экзогенным восполнением дефицита фосфолипидов клеточной стенки, стабилизацией мембран гепатоцитов и уменьшением цитолиза, защитой митохондриальных и микросомальных ферментов от поражения, замедлением синтеза и повышением активности коллагеназы [29]. Также предполагается антиоксидантный эффект за счет участия фосфолипидов в реакциях перекисного окисления липидов [26].

При приеме внутрь эссенциальные фосфолипиды имеют низкую биодоступность, поскольку фосфолипиды в составе хиломикронов поступают не в печень, а в лимфатическую систему, по которой транспортируются к жировой ткани организма, где накапливаются и метаболизируются. При парентеральном введении эссенциальные фосфолипиды, распространяясь по кровеносному руслу, могут накапливаться в других органах и системах, не достигая тканей печени.

Показания. При заболеваниях печени и ее токсических поражениях, в том числе лекарственных и алкогольных, при патологии внутренних органов, осложненной повреждением печени, и как метод «медикаментозного прикрытия» при применении гепатотоксических лекарственных препаратов [27, 28].

В то же время следует отметить, что поражение мембраны гепатоцитов реализуется через более сложные и тонкие механизмы (посредством взаимодействия с циркулирующими иммунными комплексами, аутоантителами и др.), в связи с чем только введение фосфолипидов извне без устранения этиологического фактора часто не позволяет в целом достичь стабилизации поражения печени. Кроме того, в ряде случаев фосфолипиды могут индуцировать развитие холестаза.

Лаеннек. Препарат природного происхождения – очищенного гидролизата плаценты человека.

Фармакологическое действие. Механизмы гепатопротекторного, иммуномодулирующего, регуляторного и регенераторного действий лаеннека обусловлены наличием в его составе многочисленных факторов роста (GF): инсулиноподобного (IGF), гепатоцитов (HGF), фибробластов (FGF), а также интерлейкинов (IL-1, IL-2, IL-3, IL-4), эритропоэтина, интерферона (IFN), витаминов, макро- и микроэлементов [14].

Биологически активные вещества, содержащиеся в гидролизате, стимулируют регенерацию (пролиферацию) гепатоцитов, проявляют дезинтоксикационные свойства, снижают отложение липидов и холестерина в печеночных клетках, повышают активность тканевого дыхания, активизируют обмен веществ в печени, снижают интенсивность развития соединительной ткани в печени.

Фармакокинетика. С помощью фармакокинетических методов невозможно изучить фармакокинетические параметры препарата Лаеннек, поскольку он состоит только из физиологических компонентов, которые обычно присутствуют в организме [11].

Показания. Хронические заболевания печени: стеатогепатиты (алкогольной, метаболической и смешанной этиологии) – в виде монотерапии.

Адеметионин (S-аденозил-L-метионин) – природное вещество, эндогенно синтезируемое из метионина и аденозина. Это кофермент, принимающий участие в реакциях переноса метильных групп.

Фармакодинамика. Адеметионин относится к группе гепатопротекторов, обладает также антидепрессивной активностью. Оказывает холеретическое и холекинетическое действие, обладает детоксикационными, регенерирующими, антиоксидантными, антифиброзирующими и нейропротективными свойствами. Восполняет дефицит S-аденозил-L-метионина (адеметионина) и стимулирует его выработку в организме, содержится во всех средах организма. Наибольшая концентрация адеметионина отмечена в печени и мозге.

Выполняет ключевую роль в метаболических процессах организма, принимает участие в важных биохимических реакциях: трансметилировании, транссульфатировании, трансаминировании. В реакциях трансметилирования адеметионин донирует метильную группу для синтеза фосфолипидов клеточных мембран, нейротрансмиттеров, нуклеиновых кислот, белков, гормонов. В реакциях транссульфатирования адеметионин является предшественником цистеина, таурина, глутатиона (обеспечивая окислительно-восстановительный механизм клеточной детоксикации), коэнзима ацетилирования (включается в биохимические реакции цикла трикарбоновых кислот и восполняет энергетический потенциал клетки).

Увеличивает содержание глутамина в печени, цистеина и таурина в плазме; снижает содержание метионина в сыворотке, нормализуя метаболические реакции в печени. После декарбоксилирования участвует в реакциях аминопропилирования как предшественник полиаминов – путресцина (стимулятор регенерации клеток и пролиферации гепатоцитов), спермидина и спермина, входящих в структуру рибосом, что уменьшает риск фиброобразования. Оказывает холеретическое действие.

Адеметионин нормализует синтез эндогенного фосфатидилхолина в гепатоцитах, что повышает текучесть и поляризацию мембран. Это улучшает функцию ассоциированных с мембранами гепатоцитов транспортных систем желчных кислот и способствует пассажу желчных кислот в желчевыводящие пути. Эффективен при внутридольковом варианте холестаза (нарушение синтеза и тока желчи).

Адеметионин снижает токсичность желчных кислот в гепатоците, осуществляя их конъюгирование и сульфатирование. Конъюгация с таурином повышает растворимость желчных кислот и выведение их из гепатоцита. Процесс сульфатирования желчных кислот способствует возможности их элиминации почками, облегчает прохождение через мембрану гепатоцита и выведение с желчью. Кроме этого, сами сульфатированные желчные кислоты дополнительно защищают мембраны клеток печени от токсического действия несульфатированных желчных кислот (в высоких концентрациях присутствующих в гепатоцитах при внутрипеченочном холестазе). У пациентов с диффузными заболеваниями печени (цирроз, гепатит) с синдромом внутрипеченочного холестаза адеметионин снижает выраженность кожного зуда и изменений биохимических показателей, в том числе концентрации прямого билирубина, активности щелочной фосфатазы, аминотрансфераз. Холеретический и гепатопротективный эффекты сохраняются до 3 месяцев после прекращения лечения.

Доказана эффективность при гепатопатиях, обусловленных различными гепатотоксичными препаратами [30].

Фармакокинетика. Биодоступность при приеме внутрь составляет 5 %, увеличивается при приеме натощак. Стах адеметионина в плазме являются дозозависимыми и составляют 0,5–1 мг/л через 3–5 ч после однократного приема внутрь в дозах от 400 до 1000 мг. Стах адеметионина в плазме снижаются до исходного уровня в течение 24 ч. Связь с белками плазмы крови незначительная, составляет <5 %. Проникает через гематоэнцефалический барьер. Отмечается значительное увеличение концентрации адеметионина в спинномозговой жидкости.

Метаболизируется в печени. Процесс образования, расщепления и повторного образования адеметионина называется циклом адеметионина. На первом этапе этого цикла адеметионинзависимые метилазы используют адеметионин в качестве субстрата для продукции S-аденозилгомоцистеина, который затем гидролизуется до гомоцистеина и аденозина с помощью S-аденозилгомоцистеингидралазы. Гомоцистеин, в свою очередь, подвергается обратной трансформации до метионина путем переноса метильной группы от 5-метилтетрагидрофолата. В итоге метионин может быть преобразован в адеметионин, завершая цикл.

Период полувыведения T_{1/2} – 1,5 ч. Выводится почками. В исследованиях у здоровых добровольцев при приеме внутрь меченного (метил ¹⁴C) S-аденозил-L-метионина в моче было обнаружено (15,5±1,5) % радиоактивности через 48 ч, а в кале – (23,5±3,5) % радиоактивности через 72 ч. Таким образом, около 60 % было задепонировано.

Показания. Внутрипеченочный холестаз при прецирротических и цирротических состояниях, который может наблюдаться при следующих заболеваниях: жировая дистрофия печени, хронический гепатит, токсические поражения печени различной этиологии, включая алкогольные, вирусные, лекарственные (антибиотики, противоопухолевые, противотуберкулезные и противовирусные препараты, трициклические антидепрессанты, пероральные контрацептивы), хронический бескаменный холецистит, холангит, цирроз печени, энцефалопатия, в том числе ассоциированная с печеночной недостаточностью (алкогольная); внутрипеченочный холестаз у беременных; симптомы депрессии; повышенная утомляемость при хронических заболеваниях печени.

Препараты, ускоряющие метаболизм токсических веществ Метадоксил (метадоксин)

Механизмы действия: активация алкогольдегидрогеназы и антиоксидантное действие (предшественник глутатиона) в сочетании с выраженными центральными эффектами – холинергическим действием на ЦНС, повышением допамина и снижением глутамата.

Фармакологическое действие – дезинтоксикационное, гепатопротекторное, антиалкогольное.

Фармакодинамика. Гепатопротекторное действие метадоксина обусловлено мембраностабилизирующим эффектом и основано на способности восстанавливать соотношение насыщенных и ненасыщенных свободных жирных кислот. В результате этого повышается устойчивость гепатоцитов к действию перекисного окисления липидов, которое возникает при воздействии различных токсических агентов [13].

Дезинтоксикационный эффект метадоксина обусловлен активацией ферментов печени, участвующих в метаболизме этанола – алкогольдегидрогеназы и ацетальдегиддегидрогеназы, что ускоряет процесс выведения этанола и ацетальдегида из организма, вследствие чего снижается их токсическое воздействие [10].

Метадоксин предотвращает накопление триглицеридов в гепатоцитах, а также препятствует образованию фибронектина и коллагена, что значительно замедляет процесс формирования цирроза печени.

Препарат снижает психические и соматические проявления похмельного синдрома, уменьшает время купирования абстинентного синдрома.

Метадоксин активизирует холинергическую и ГАМК-ергическую нейротрансмиттерные системы, улучшает функции мышления и короткой памяти, препятствует возникновению двигательного возбуждения, которое вызывается этанолом. Метадоксин оказывает неспецифическое антидепрессивное и анксиолитическое действие, снижает влечение к алкоголю [9].

Фармакокінетика. Быстро абсорбируется из ЖКТ, имеет высокую биодоступность (60–80 %). Связывание с белками плазмы – 50 %. Метаболизируется в печени до активных метаболитов – пиридина и пирролидон карбоксилата. T_{1/2} при приеме внутрь или парентеральном введении составляет 40–60 мин. 45–50 % препарата выводится с мочой в течение 24 ч, 35–50 % – с калом в течение 96 ч [11].

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

Препараты разных групп

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) – гидрофильная нетоксичная третичная желчная кислота – 7Р-эпимер хенодесоксихолевой кислоты. Все механизмы действия УДХК сложны и на сегодняшний день окончательно не изучены.

Фармакодинамика. Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) хорошо известна своими многогранными гепатопротекторными свойствами, которые включают антихолестатический, холеретический, антиоксидантный, антиапоптотический, антифиброзный и иммуномодулирующий эффекты.

УДХК, вытесняя гидрофобные желчные кислоты, снижает литогенность желчи, уменьшает токсическое влияние желчных кислот на гепатоциты [17]. Воздействуя на фарнезоидные X-рецепторы, ответственные за транспорт желчных кислот, она способствует эффлюксу желчных кислот из гепатоцитов [18].

УДХК оказывает антиоксидантное действие, снижая окислительный эндоплазматический стресс, восстанавливая структуру внутриклеточных органелл, препятствуя освобождению гидролаз в цитозоль и разрушению клеток [16]. Восстанавливая проницаемость мембран митохондрий, УДХК уменьшает выход цитохрома С, подавляет активность каспаз, прерывая внутренний механизм апоптоза печеночных клеток [18].

Иммуномодулирующее действие УДХК связано с уменьшением экспрессии HLA I, II классов на поверхности гепатоцитов и холангиоцитов [19]. Антифибротический эффект УДХК реализуется через уменьшение содержания активаторов фиброгенеза и непосредственное угнетение активности звездчатых клеток [21].

УДХК способна модулировать липидный и углеводный обмен, взаимодействуя с ядерными рецепторами – TGR5 и фарнезоидным X-рецептором-альфа и увеличивая синтез глюкагоноподобного пептида-1 [22].

Фармакокінетика. УДХК абсорбируется в тонкой кишке за счет пассивной диффузии (около 90 %), а в подвздошной кишке – посредством активного транспорта. Максимальная концентрация в плазме крови (С_{max}) при приеме внутрь 50 мг через 30, 60, 90 мин – 3,8 ммоль/л, 5,5 ммоль/л и 3,7 ммоль/л соответственно. С_{max} достигается через 1–3 ч. Связь с белками плазмы высокая – до 96–99 %. Проникает через плацентарный барьер. При систематическом приеме УДХК становится основной желчной кислотой в сыворотке крови и составляет около 48 % от общего количества желчных кислот в крови. Терапевтический эффект препарата зависит от концентрации УДХК в желчи.

Метаболизируется в печени (клиренс при первичном прохождении через печень) в тауриновый и глициновый конъюгаты. Образующиеся конъюгаты секретируются в желчь. Около 50–70 % общей дозы препарата выводится с желчью. Незначительное коли-

чество не всосавшейся УДХК поступает в толстый кишечник, где подвергается расщеплению бактериями (7-дегидроксилирование); образующаяся литохолевая кислота частично всасывается из толстой кишки, но сульфатируется в печени и быстро выводится в виде сульфолитохолилглицинового и сульфолитохолилтауринового конъюгатов.

Показания к применению УДХК: первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, хронические гепатиты с холестатическим компонентом (особенно алкогольные и лекарственные), муковисцидоз, атрезии внутрипеченочных желчных путей, посттрансплантационный холестаз, холестаз при парентеральном питании, внутрипеченочный холестаз беременных, хронические вирусные гепатиты (при невозможности противовирусной терапии или в комбинации с ней), неалкогольный стеатогепатит.

Тиоктовая (альфа-липовая) кислота – эндогенный антиоксидант (связывает свободные радикалы). В организме образуется при окислительном декарбоксилировании альфа-кетокислот. В качестве кофермента митохондриальных полиферментных комплексов участвует в окислительном декарбоксилировании пировиноградной кислоты и альфа-кетокислот.

Способствует снижению концентрации глюкозы в крови и увеличению гликогена в печени, а также снижению инсулинорезистентности. Участвует в регулировании липидного и углеводного обмена, влияет на обмен холестерина, улучшает функцию печени, оказывает дезинтоксикационное действие при отравлении солями тяжелых металлов и других интоксикациях. Оказывает гепатопротекторное, гиполипидемическое, гипохолестеринемическое, гипогликемическое действие. Улучшает трофику нейронов.

Фармакокінетика. При приеме внутрь быстро и полностью всасывается в ЖКТ, одновременный прием с пищей снижает абсорбцию. Биодоступность – 30–60 % вследствие эффекта первого прохождения через печень. T_{max} около 30 мин, С_{max} – 4 мкг/мл. При внутривенном введении T_{max} – 10–11 мин, С_{max} составляет около 20 мкг/мл.

Обладает эффектом первого прохождения через печень. Метаболизируется в печени путем окисления боковой цепи и конъюгирования. Общий плазменный клиренс – 10–15 мл/мин. Тиоктовая кислота и ее метаболиты выводятся почками (80–90 %), в небольшом количестве – в неизменном виде. T_{1/2} – 25 мин.

Показания. Диабетическая полиневропатия; алкогольная полиневропатия.

Побочные эффекты. В терапевтических дозах гепатопротекторы безопасны. Очень редко при применении высоких доз возможна диарея (эссенциальные фосфолипиды). Возможно переходящее послабление стула (УДХК); неприятные ощущения в эпигастриальной области (адemetионин). В отдельных случаях возможны аллергические реакции (кожный зуд, кожная сыпь).

Метадоксин. У пациентов, страдающих бронхиальной астмой, возможно развитие бронхоспазма при применении раствора для инъекций.

Противопоказания. Гиперчувствительность к компонентам препаратов; беременность, период лактации [12, 19]; орнитин: почечная недостаточность;

Адететионин. Генетические нарушения, влияющие на метиониновый цикл и/или вызывающие гомоцистинурию и/или гипергомоцистеинемия (дефицит цистатионин бета-синтазы, наруше-

Таблиця 3. Применение гепатопротекторов при гепатобилиарной патологии

Заболівання	Цілі терапії	Етапи терапії
Холестаза	Воздействие на механизмы холестаза Профилактика развития фиброза Восстановление функций гепатоцитов при их повреждении желчными кислотами	Инициальный этап Базисный этап Поддерживающий этап
Вирусный гепатит В	Лечение цитолиза (АЛТ, АСТ), в том числе аутоиммунное воспаление Лечение холестаза (ГТПП, ЩФ) Лечение фиброза печени	
Вирусные гепатиты	Подготовка к противовирусной терапии (уменьшение цитолиза, разрешение желтухи (холестаза), создание запасов глутатиона); Преодоление побочных эффектов противовирусной терапии (цитолитический криз, разрешение желтухи (холестаза), создание запасов глутатиона); Синдромальная терапия при невозможности элиминации этиологического фактора (терапия фиброза печени)	Инициальный – подготовка к противовирусной терапии (цитолитиз, холестаза) Базисный – лечение и профилактика фиброза печени при невозможности элиминации этиологического фактора или после элиминации Поддерживающий – преодоление побочных эффектов противовирусной терапии или синдромальная терапия
Неалкогольная жировая болезнь печени	Лечение гепатоза Лечение гепатита Лечение фиброза печени	Инициальный – подготовка к базисной терапии (синдромальная, цитолиз, холестаза ПЖН) Базисный – лечение и профилактика фиброза печени Поддерживающий – лечение ассоциированных клинических состояний
Алкогольная болезнь печени	Лечение гепатоза Лечение гепатита Лечение фиброза печени	Инициальный – профилактика летального исхода и подготовка к базисной терапии (цитолитиз, холестаза ПЖН) Базисный – лечение и профилактика фиброза печени Поддерживающий – лечение ассоциированных клинических состояний

ние метаболизма витамина В12); биполярные расстройства; возраст до 18 лет.

Адеметионин применять с осторожностью при беременности (I триместр), в период кормления грудью; при одновременном приеме СИОЗС, трициклических антидепрессантов (таких как кломипрамин), а также препаратов растительного происхождения и препаратов, содержащих триптофан; в пожилом возрасте; при почечной недостаточности.

Метадоксин. Применять с осторожностью при болезни Паркинсона, если одновременно применяется леводопа, так как метадоксин снижает эффективность лекарства. В ампулах раствора для инъекций содержится метабисульфит натрия. Это вещество может вызывать у предрасположенных людей, особенно страдающих бронхиальной астмой, аллергические реакции или усиление приступов астмы.

Лекарственные взаимодействия

Гепатопротекторы могут применяться с большинством препаратов.

УДХК. Одновременный прием с холестираминем или алюминийсодержащими антацидами нецелесообразен, так как они связывают УДХК в кишечнике, препятствуя ее всасыванию, и уменьшают эффективность лекарственного средства.

Адеметионин. С осторожностью назначать с СИОЗС, трициклическими антидепрессантами (такими как кломипрамин), а также травами и препаратами, содержащими триптофан.

Метадоксин. При совместном применении снижает эффективность леводопы.

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список использованной литературы

1. Long-term follow-up and liver-related death rate in patients with non-alcoholic and alcoholic related fatty liver disease / S. Haflidadottir, J. G. Jonasson, H. Norland [et al.] // BMC Gastroenterol. – 2014. – Vol. 14. – P. 166.
2. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, tenth revision. Geneva, World Health Organization, 2010. – URL: http://www.who.int/whosis/whostat/EN_WHS10_Part2.pdf
3. Ткач С. М. Эффективность и безопасность гепатопротекторов с точки зрения доказательной медицины / С. М. Ткач // Здоровье Украины. – 2009. – № 6/1. – С. 7–10.
4. Кучерявый Ю. А. Гепатопротекторы: рациональные аспекты применения : учеб. пособие для врачей / Ю. А. Кучерявый, С. В. Морозов. – М.: Форте Принт, 2012. – 36 с.
5. Olson J. C. Acute-on-chronic and decompensated chronic liver failure: definitions, epidemiology and prognostication // Crit Care Clin. – 2016. – Vol. 32, № 3. – P. 301–309.
6. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in the United States and the rest of the world / M. Sayiner, A. Koenig, L. Henry, Z. M. Younossi // Clin Liver Dis. – 2016. – Vol. 20, № 2. – P. 205–214.
7. Мехтиев С. Н. Принципы выбора гепатопротекторов в практике терапевта / С. Н. Мехтиев, С. В. Оковитый, О. А. Мехтиева // Лечащий врач. – 2016. – № 8. – С. 31.
8. Оковитый С. В. Гепатотропные средства: современное состояние проблемы / С. В. Оковитый, Д. С. Суханов, М. Г. Романцов // Терапевтический архив. – 2012. – Т. 84, № 2. – С. 62–68.
9. Singh S. Treatment options for alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease: A review / S. Singh, N. A. Osna, K. K. Kharbanda // World J. Gastroenterol. – 2017. – Vol. 23 (36). – P. 6549–6570.
10. Metadoxine in acute alcohol intoxication: a double-blind, randomized, placebo-controlled study / L. S. Shpilnyia, A. P. Muzychenko, G. Gasbarrini, G. Addolorato // Alcohol. Clin. Exp. Res. – 2002. – Vol. 26 (3). – P. 340–346.
11. Pharmacokinetics of metadoxine for injection after repeated doses in healthy volunteers / Y. Lü, Z. S. Kang, Y. Liu [et al.] // Chin. Med. J. – 2007. – Vol. 120 (2). – P. 166–168.
12. Reproductive toxicity of metadoxine in rats / Y. Wang, H. J. Zhu, W. Q. Lai [et al.] // Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi. – 2003. – Vol. 37 (3). – P. 178–182.
13. Effects of Metadoxine on cellular status of glutathione and of enzymatic defence system following acute ethanol intoxication in rats / V. Calabrese, A. Calderone, N. Ragusa, V. Rizza // Drugs. Exp. Clin. Res. – 1996. – Vol. 22 (1). – P. 17–24.
14. Анализ легкой пептидной фракции Лаеннека методами современной протеомики / О. А. Громова, И. Ю. Торшин, Г. Т. Сухих [и др.] // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2016. – № 4. – С. 13–17.

15. Human placental extract stimulates liver regeneration in rats / K. X. Liu, Y. Kato, T. Kaku, Y. Sugiyama // *Biol. Pharm. Bull.* – 1998. – Vol. 21 (1). – P. 44–49.
16. Урсодеохіолева кислота в ліченні болних неалкогольним стеатогепатитом / А. А. Шиповская, И. В. Курбатова, И. А. Белавина [и др.] // *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга.* – 2016. – № 3–4. – С. 7–11.
17. Kotb M. A. Molecular mechanisms of ursodeoxycholic acid toxicity & side effects: ursodeoxycholic acid freezes regeneration & induces hibernation mode / M. A. Kotb // *Int. J. Mol. Sci.* – 2012. – Vol. 7. – P. 8882–8914.
18. The intrahepatic expression levels of bile acid transporters are inversely correlated with the histological progression of nonalcoholic fatty liver disease / K. Okushin, T. Tsutsumi, K. Enooku [et al.] // *J. Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 51 (8). – P. 808–818.
19. Bile acid nuclear receptor FXR and digestive system diseases / L. Ding, L. Yang, Z. Wang [et al.] // *Acta Pharm. Sin. B.* – 2015. – Vol. 5. – P. 135–144.
20. A randomized controlled trial of high-dose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis / V. Ratziu, V. de Ledinghen, F. Oberti [et al.] // *J. Hepatol.* – 2011. – Vol. 5. – P. 1011–1019.
21. The role of Ursodeoxycholic acid in nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review / Zun Xiang, Yi-Peng Chen, Kui-fen Ma [et al.] // *BMC Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 13. – P. 140.
22. Ursodeoxycholic acid exerts farnesoid X receptor-antagonistic effects on bile acid and lipid metabolism in morbid obesity / M. Mueller, A. Thorell, T. Claudel [et al.] // *J. Hepatology.* – 2015. – № 6. – P. 1398–1404.
23. Essential phospholipids in fatty liver: a scientific update / K. J. Gundersmann, S. Gundersmann, M. Drozdziak, V. G. Mohan Prasad // *Clin Exp Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 63, № 9. – P. 105–117.
24. Essential phospholipids as a supportive adjunct in the management of patients with NAFLD / A. I. Dajani, A. M. A. Abu Hammour, M. A. Zakaria [et al.] // *Arab. J. Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 16, № 3–4. – P. 99–104.
25. Il. Veterans Affairs Cooperative Study of polyenylphosphatidylcholine in alcoholic liver disease / C. S. Lieber, D. G. Weiss, R. Groszmann [et al.] // *Alcohol Clin. Exp. Res.* – 2003. – Vol. 27, № 11. – P. 1765–1772.
26. Губергриц Н. Б. Гепатопротекторы: от теории к практике / Н. Б. Губергриц, Г. М. Лукашевич, П. Г. Фоменко. – М.: 4ТЕ Арт, 2012. – 52 с.
27. Маев И. В. Лекарственные поражения печени: пособие для врачей общей практики, терапевтов, гастроэнтерологов / И. В. Маев, Т. Е. Полунина. – М.: Бионика Медиа, 2013. – 22 с.
28. Рациональная фармакотерапия в гепатологии / под ред. В. Т. Ивашкина, А. О. Буеверова. – М.: Литтерра, 2009. – 296 с.
29. Саратиков А. С. Влияние гепатопротекторов, содержащих фосфолипиды, на зависимость от цитохрома P-450 антиоксидантную функцию печени при экспериментальном токсическом гепатите / А. С. Саратиков, А. И. Венгеровский // *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* – 1999. – № 4. – С. 392–394.
30. S-Adenosylmethionine increases circulating very-low density lipoprotein clearance in non-alcoholic fatty liver disease / M. Martínez-Uña, M. Varela-Rey, D. Mestre [et al.] // *J. Hepatol.* – 2015. – Vol. 62, № 3. – P. 673–681.
31. Essential phospholipids in fatty liver: a scientific update / K. J. Gundersmann, S. Gundersmann, M. Drozdziak, V. G. Mohan Prasad // *Clin Exp Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 63, № 9. – P. 105–117.
32. Drug-related hepatotoxicity / M. E. McDonnell, L. E. Braverman, K. P. Patel [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – Vol. 354. – P. 2191–2193.
33. Справочник «Компендиум» 2005/2006. Лекарственные препараты / под ред. проф. В. Н. Коваленко и проф. А. П. Викторова. – К.: Морион, 2006. – 1200 с.
34. Gould K. S. Flavonoid functions in plants / K. S. Gould, C. Lister // *Andersen O. M., Markham K. R. (eds.): Flavonoids // Chemistry, biochemistry and applications.* – London: CRC Press, 2010. – P. 397–440.
35. Fang H. L. Inhibitory effect of olive oil on fibrosis induced by carbon tetrachloride in rat liver / H. L. Fang, J. T. Lai, W. C. Lin // *Clin. Nutr.* – 2008. – Vol. 27. – P. 900–907.

Резюме

Клінічна фармакологія гепатопротекторів

О. М. Біловол, І. І. Князькова

Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

Особливе місце в лікуванні гепатобілярної патології займають лікарські засоби, які належать до групи гепатопротекторів. Це група лікарських препаратів різного походження, дія яких спрямована на відновлення гомеостазу в гепатоцитах, що сприяє підвищенню стійкості органа до впливу патогенних факторів, нормалізації функціональної активності і стимуляції репаративно-регенеративних процесів у печінці. Завдяки таким ефектам гепатопротектори застосовуються при захворюваннях печінки, патології внутрішніх органів, ускладненій пошкодженні печінки, а також як спосіб медикаментозного прикриття при використанні лікарських засобів, що уражають печінку. В огляді представлені класифікація, механізм дії гепатопротекторів, особливості клінічної фармакології препаратів рослинного і тваринного походження, лікарських засобів, що містять есенціальні фосфолипідні, та інших груп. Також розглянуті питання безпечності при лікуванні гепатопротекторами.

Ключові слова: гепатопротектори, фармакологічні властивості, показання, небажані лікарські реакції, лікарські взаємодії

Summary

Clinical pharmacology of hepatoprotectors

A. N. Bilovol, I. I. Kniazkova

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Hepatoprotectors occupy a special place in the treatment of hepatobiliary disease. This group of drugs of different origin, which action is directed at restoring homeostasis in hepatocytes, enhance body resistance to the effects of pathogenic factors, and normalization of the functional activity of stimulating reparative and regenerative processes in liver. Owing to such effects hepatoprotectors used for liver diseases, the pathology of the internal organs, complicated liver damage, as well as a method of medical cover using drugs affecting the liver. The review presents classification, mechanisms of action of hepatoprotectors, clinical pharmacology herbal drugs, animal origin, drugs containing essential phospholipids and other drugs and safety of hepatoprotectors.

Key words: hepatoprotectors, pharmacological effects, indications, adverse drug reactions, drug interactions