

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ГЕПАТОПРОТЕКТОРОВ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКИХ ДИФФУЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ

О. Е. Гальченко, В. А. Морозова, А. Р. Бабаева

Кафедра факультетской терапии ВолгГМУ

Несмотря на успехи, достигнутые в последнее время в лечении хронических диффузных заболеваний печени (ХДЗП), в клинической практике нередки ситуации, когда назначение этиотропной терапии по тем или иным причинам невозможно, и в то же время требуется замедление прогрессирования процесса. Традиционно для этой цели используются препараты, относящиеся к группе гепатопротекторов, которые, как предполагается, повышают устойчивость печени к патологическим воздействиям, усиливают ее обезвреживающую функцию путем активации различных ферментных систем (в том числе системы цитохрома Р450 и других микросомальных ферментов), а также способствуют восстановлению ее функции при различных

повреждениях, тем самым замедляя прогрессирование заболевания.

Учитывая отсутствие прямого воздействия на этиологию заболевания, принципиальным направлением действия препаратов гепатопротекторной группы является влияние на патогенетические механизмы, лежащие в основе заболеваний печени.

Эти механизмы сложны и разнообразны, зависят от этиологии заболевания (вирусная, аутоиммунная, токсическая и т. д.), однако все они характеризуются клеточным повреждением, сопровождающимся воспалительной реакцией, цитолизом, дистрофией и некрозом гепатоцитов, и в конечном итоге, развитием и прогрессированием фиброза (рис. 1).



Рис. 1. Виды патогенетических механизмов, лежащих в основе заболеваний печени

К сожалению, точные механизмы действия представителей группы гепатопротекторов

изучены недостаточно и в большинстве случаев являются лишь предполагаемыми, что

обуславливает сложности в определении показаний к их применению.

Кроме того, зачастую отсутствуют достоверные научные данные с высоким уровнем доказательности (масштабные многоцентровые рандомизированные плацебо-контролируемые исследования и их

мета-анализы / систематические обзоры), которые бы подтверждали положительное влияние этих средств на организм человека.

Вследствие этого применение большинства средств этой группы в широкой клинической практике является спорным.

Классификация гепатотропных средств [1]¹

1. Препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды:

- эссенциале Н;
- эсливер;
- ливолин;
- фосфоглив;
- резалют ПРО.

2. Препараты преимущественно детоксирующего действия:

2.1. Препараты преимущественно прямого детоксирующего действия:

- орнитин-аспартат (гепа-мерц);
- глутамин-аргинин (глутаргин).

2.2. Препараты преимущественно непрямого детоксирующего действия:

2.2.1. Препараты, уменьшающие образование эндогенных токсических веществ:

- лактулоза (дюфалак);
- лактитол (экспортал).

2.2.2. Препараты, активирующие образование эндогенных детоксикантов:

- адеметионин (гептрал);
- бетаина цитрат (гастрофект);
- ремаксол.

¹ Единой классификации препаратов группы гепатопротекторов не существует. Также вариабельны и представления о том, какие средства следует относить к этой группе.

3. Препараты растительного происхождения:

3.1. Препараты расторопши:

3.1.1. Монопрепараты:

- легалон;
- карсил;
- силимарин;
- силегон.

3.1.2. Комбинированные препараты:

- гепабене;
- сибектан;
- биеносилим.

4. Препараты разных групп:

- УДХК (урсосан);
- кислота липоевая (тиоктацид).

1. Эссенциальные фосфолипиды

Основные механизмы гепатопротективного действия:

1. *Цитопротективный* – восполнение дефицита разрушенных фосфолипидов мембран гепатоцитов;
2. *Антиоксидантный* – фосфолипиды являются субстратом для реакций ПОЛ.

В России ЭФЛ применяются часто, хотя в Европейском Союзе и США они не используются в клинической практике, поскольку рандомизированные плацебо-контролируемые клинические исследования, в частности Veterans Affairs cooperative study, проведенное в 2003 г. и включавшее 789 больных

с алкогольной и смешанной (алкогольной и вирусной) этиологией гепатитов, не выявило никаких положительных влияний данных препаратов на функцию печени по сравнению с плацебо (рис. 2) [4]. Более того, было установлено, что при острых и хронических вирусных гепатитах (ОВГ и ХВГ) они противопоказаны, так как могут способствовать усилению холестатического синдрома и увеличению цитолиза.

Следует отметить, что в качестве лекарственного препарата ЭФЛ зарегистрированы только в странах СНГ, тогда как практически во всем мире они представлены на рынке в качестве БАДов.



Рис. 2. Результаты большого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования (Veterans Affairs cooperative study) по оценке эффективности ЭФЛ при алкогольной болезни печени

Предполагаемая область применения ЭФЛ:

- алкогольная болезнь печени на стадии стеатоза;
- лекарственные и токсические поражения печени;
- неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) (за счет блокады активации ПОЛ).

Предполагаемые клинические эффекты:

- уменьшение выраженности синдрома цитолиза;
- опосредованное антифибротическое действие.

Недостатки:

- повреждение мембран гепатоцитов происходит при любом воспалительном процессе в печени, однако реализуется через более сложные и тонкие механизмы (путем взаимодействия

с циркулирующими иммунными комплексами, аутоантителами и др.). Поэтому часто не удается достичь замедления воспаления, лишь укрепляя мембраны гепатоцита путем поставки извне ФЛ, не устранив при этом основную патогенетическую причину повреждения;

- «шаткость» и недоказанность гипотезы, что экзогенные ФЛ растительного происхождения могут «встраиваться» в мембраны животной клетки;
- отсутствие опубликованных научных работ, подтверждающих эффективность этих препаратов (степень доказательности не выше степени D-мнения экспертов) [4];

- ЭФЛ при приеме внутрь обладают низкой биодоступностью, т. к. ФЛ в составе хиломикронов (ХМ) поступают не в печень, а в лимфатическую систему, по которой транспортируются в жировую ткань, где и метаболизируются [5];
- при парентеральном введении ЭФЛ распространяются по кровеносному руслу, могут накапливаться в других органах и системах, не достигая основного места своего предполагаемого действия – ткань печени [5].

2. Препараты преимущественно детоксирующего действия

2.1. Препараты преимущественно прямого детоксирующего действия

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

L-арнитин-L-аспартат (гепа-мерц) в кишечнике диссоциирует на составляющие его компоненты: орнитин и аспартат, которые участвуют в цикле мочевины в качестве субстрата на этапе синтеза цитруллина и глутамина.

Эффективность препарата у больных циррозом печени с повышенным уровнем аммиака в сыворотке крови доказана в рандомизированном многоцентровом исследовании. Орнитина аспартат показан при гепатитах различной этиологии и особенно при циррозе печени для лечения печеночной энцефалопатии [2].

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 детоксирующей функции печени.

Эффективность препарата доказана при ОВГ и ХВГ (снижаются проявления интоксикации, уменьшаются признаки печеночной энцефалопатии, нарушения памяти и интеллекта при хронической печеночной недостаточности) [9]. Собственно гепатотропное

действие препарата уступает детоксикационному эффекту.

Пока не оправдались надежды на высокий терапевтический потенциал орнитин- α -кетоглутарата, который также способен усиливать обезвреживание аммиака в печени [5].

2.2. Препараты преимущественно непрямого детоксирующего действия

2.2.1. Препараты, уменьшающие образование эндогенных токсических веществ

Лактулоза представляет собой дисахарид (галактоза + фруктоза), не встречающийся в природе, для расщепления которого организм не располагает гидролизующими ферментами. Это позволяет лактулозе проходить через желудочно-кишечный тракт в неизменном виде (биодоступность 0,25–2,0 %). При печеночной энцефалопатии лечебное действие препарата реализуется за счет подавления образования аммиака бактериями, угнетения разложения аминокислот и мочевины до NH_3 .

Сходный с лактулозой эффект дает **лактитон** (экспортал) – сахарный спирт, полученный из лактозы путем восстановления глюкозной части дисахарида. Первые данные о применении этого препарата при печеночной энцефалопатии (30 г/сут.) показали его лучшую переносимость по сравнению с лактулозой (реже возникает диарея и метеоризм) при сходной клинической эффективности [2].

Пока не получено убедительных данных, свидетельствующих о способностях лактулозы и лактитола снижать летальность при печеночной энцефалопатии.

2.2.2. Препараты, активирующие образование эндогенных детоксицирующих веществ

Адеметионин (гептрал) представляет собой S-аденозил-L-метионин (SAM).

Основные механизмы гепатопротективного действия:

- *цитопротективный* – участвует в синтезе структурных белков и фосфолипидов;
- *антиоксидантный* – участвует в синтезе глутатиона – естественного антиоксиданта;
- *антихолестатический* – участвует в сульфуровании токсичных желчных кислот.

Подавляющее число клинических исследований по SAM проведено при алкогольной болезни печени [14]. Из них особо следует выделить двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое РКИ J. Mato с соав. (1999), как самое крупное и отличающееся наиболее высоким методологическим уровнем. В этом исследовании принимали участие пациенты с алкогольным циррозом печени. В результате применения

адеметионина в течение 2 лет наряду с улучшением лабораторных показателей функции печени в исследовании установлен статистически значимый клинический эффект, который заключался в увеличении выживаемости пациентов с циррозом печени класса А или В по Чайлд-Пью. Однако в целом по группе, включая больных с циррозом класса С, достоверного улучшения выживаемости не получено (рис. 3) [14].

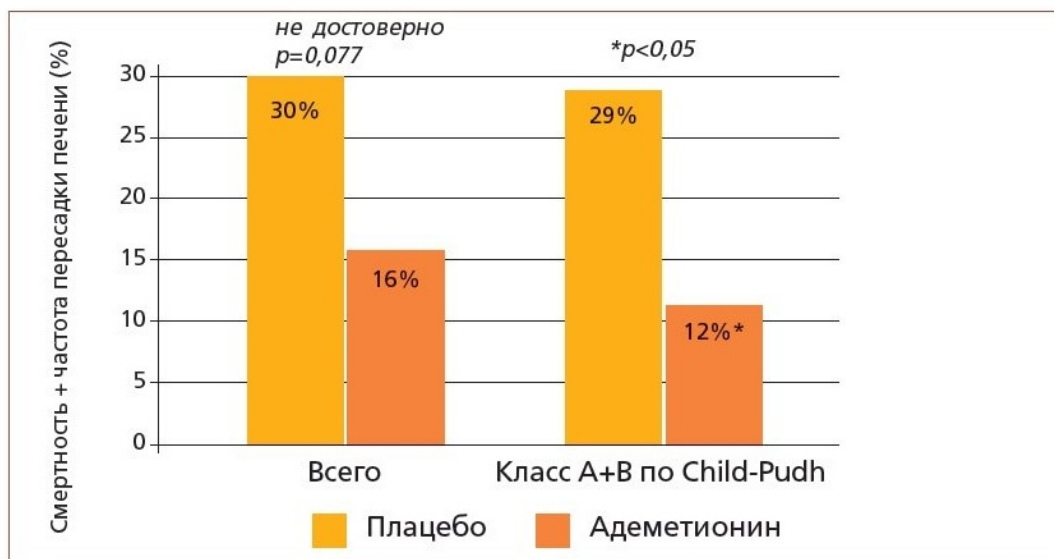


Рис. 3. Влияние адеметионина на смертность больных с алкогольным циррозом печени в целом по группе и у больных с функциональным классом А–В по Чайльд-Пью, по данным исследования J. Mato и соавт. (1999)

В настоящее время исследования по эффективности адеметионина при алкогольной болезни печени продолжаются. В одном из последних американских исследований V. Medici с соавт. (2011) адеметионин также не продемонстрировал превосходства над плацебо как по биохимическим показателям (АЛТ, АСТ, билирубин), так и по данным парных биопсий печени (стеатоз, воспаление, фиброз), что, возможно, объясняется недостаточным размером группы пациентов ($n = 37$).

Около 10 небольших исследований проведено по применению адеметионина при внутрипеченочном холестазе беременных (ВХБ). Их результаты свидетельствуют о том, что применение адеметионина позволяет снизить уровень билирубина в крови беременных и уменьшить выраженность кожного зуда. Однако в этих исследованиях не удалось найти данных о влиянии SAM на число

осложнений для плода и сокращение перинатальной смертности в сравнении с УДХК [6].

В работе T. Binder с соавт. (2006) сравнивалась эффективность УДХК и адеметионина. Больных ВХБ ($n = 78$) рандомизировали для приема УДХК (250 мг 3 раза в сутки, $n = 26$), адеметионина (внутривенная инфузия 400 мг 2 раза в сутки на протяжении 14 дней с последующим переходом на пероральный прием препарата в дозе 400 мг 2 раза в сутки, $n = 25$) или комбинированной терапии указанными препаратами ($n = 27$) до родов. Данное исследование показало, что адеметионин эффективен для лечения только легких форм ВХБ, тогда как УДХК эффективна как при легких, так и при средних и тяжелых формах ВХБ. При этом комбинация УДХК и адеметионина оказывает синергичный эффект в лечении ВХБ ($p < 0,01$), что очень важно для практикующего врача [6].

В рекомендациях Европейской Ассоциации по Изучению Печени (EASL) указано, что адеметионин имеет меньшую эффективность при ВХБ по сравнению с УДХК и может использоваться в качестве дополнения к терапии. В связи с недостаточной доказательной базой FDA в США пока не может выдать разрешение на регистрацию адеметионина как лекарственного препарата. Поэтому в США S-аденозилметионин продается как пищевая добавка под торговой маркой SAM-e. Во всем мире продается и под другими торговыми марками (Gumbaral, Samyr, Adomet, Heptral и Admethionine).

Следует также отметить, что согласно официальной инструкции адеметионина в России, биодоступность действующего вещества при приеме таблеток составляет всего 5 % от принятой дозы, тогда как при использовании парентерального раствора биодоступность близка к 100 %. Данный факт, с одной стороны, обусловлен вероятным накоплением адеметионина в печени при первичном прохождении, где он и оказывает свое лечебное действие или метаболизируется, что и дает столь значимое снижение концентрации его в крови.

Предполагаемая область применения:

- алкогольная болезнь печени;
- токсические и лекарственные поражения печени;
- холестатические заболевания печени.

Достоинства:

- наличие формы для парентерального введения;
- антидепрессивный эффект (что особенно важно у больных с АБП на фоне абстиненции);
- предполагаемое опосредованное антифибротическое действие;
- возможно применение при ВХБ.

Недостатки:

- единичные рандомизированные исследования (степень доказательности C) – большинство клинических исследований при алкогольном поражении печени [14];
- при пероральном приеме обладает низкой биодоступностью [5];
- химическая нестабильность (малый срок хранения и постепенный распад действующего вещества) [5];
- в связи с недостаточным количеством клинических наблюдений препарат

следует с осторожностью применять в педиатрической практике;

- нежелательно совместное применение с другими препаратами с антидепрессивным эффектом (кломипрамин, трициклические антидепрессанты).

Ремаксол – оригинальный препарат, сочетающий свойства сбалансированного полиорганного раствора (в состав которого дополнительно введены метионин, рибоксин, никотинамид, янтарная кислота) и гепатотропного средства. В эксперименте установлено, что ремаксол способен уменьшать повреждение печени гепатотоксичными веществами, снижая выраженность углеводной, белковой и жировой дистрофии, активируя процессы регенерации органа. 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 ремаксала установлена при хроническом гепатите С (ХГС), лекарственных (противотуберкулезные препараты) и токсичных (этанол) поражениях печени. Получены первые данные об эффективности препарата при неалкогольной жировой болезни печени [1].

3. Препараты растительного происхождения

Силимарин содержит смесь алкалоидов расторопши пятнистой, основным действующим веществом является силибинин. Препарат обладает антифибротическим, выраженным антиоксидантным гепатопротективным, и антитоксическим свойствами. В рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании, включавшем 170 пациентов с циррозом печени различной этиологии, выявлена возможность уменьшения смертности при длительном приеме препарата. Недавно опубликованные работы свидетельствуют о наличии прямого и опосредованного противовирусного действия силибинина при ХВС при внутривенном использовании препарата [11]. Механизм его действия до конца неясен, считается, что он связан с подавлением ПОЛ, вследствие чего предотвращается повреждение клеточных мембран. Препарат способствует стабилизации и уменьшению

проницаемости клеточных мембран и ингибированию ПОЛ. В итоге предотвращаются потери компонентов клетки (трансаминаз), что проявляется уменьшением синдрома цитолиза. Также у силимарина обнаружены антифибротические свойства.

Основные механизмы гепатопротективного действия:

- *цитопротективный* – стимулирует синтез структурных белков и фосфолипидов;
- *антиоксидантный* – является растительным антиоксидантом;
- *антитоксический* – препятствует проникновению в гепатоциты некоторых ядов.

Значительная эффективность оригинального силимарина (легалона) при лекарственных гепатитах, в том числе связанных с приемом психотропных препаратов, показана в многочисленных клинических исследованиях, что делает его препаратом выбора для лечения лекарственных поражений печени, протекающих без холестаза. Длительный прием силимарина 420 мг/сут. (4 года) достоверно увеличивает выживаемость больных при циррозе печени, что было продемонстрировано в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании Ferenci с соавт. (1989). В последние годы показана эффективность силимарина в лечении ОВГ и ХВГ [11]. Ежедневные инъекции препарата, (в течение 2 недель параллельно с противовирусной терапией пегилированным интерфероном в сочетании с рибавирином при гепатите С) способствовали существенному снижению вирусемии.

Область применения:

- преимущественно при токсических поражениях печени;
- может назначаться при хронических алкогольных и лекарственных гепатитах;
- циррозах;
- возможность противовирусного действия при хроническом вирусном гепатите С (ХВГС) проявляется только при внутривенном использовании препарата.

Достоинства:

- уменьшает выраженность синдрома цитолиза;
- отсутствие побочных эффектов;
- при длительном применении увеличивается процент выживаемости при циррозе;

- обладает опосредованным антифибротическим действием [7].

Недостатки:

- низкая биодоступность основного действующего вещества – силибинина при пероральном применении дженерических препаратов силимарина, не прошедших специальной обработки;
- следует соблюдать осторожность у больных холестазом, поскольку есть сведения, что под воздействием препаратов расторопши холестаз может усиливаться;
- эффективность при вирусном гепатите С проявляется лишь при внутривенном использовании;
- единичные рандомизированные контролируемые исследования (степень доказательности В).

Экстракты расторопши входят в состав ряда комбинированных препаратов.

Так, **сибектан**, в состав которого входят экстракт 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, представляющий комплекс этиловых эфиров полиненасыщенных жирных кислот, получаемых из липидов мицелиарного 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 ХВГС или жировой болезнью печени (ЖБП) применение препарата снижает уровень трансаминаз, ГГТП и ЩФ, а также уровни γ -интерферона, α -ФНО и интерлейкина-6 в сыворотке крови [4].

4. Препараты разных групп

УДХК – гидрофильная, нетоксичная, третичная желчная кислота – 7 β -эпимер хенодезоксихолевой кислоты.

Основные механизмы гепатопротективного действия УДХК:

- *цитопротективный* – вытеснение гидрофобных токсичных желчных кислот, разрушающих клеточные мембраны;
- *холеретический* – усиливает синтез и активное выделение из гепатоцита желчных кислот;
- *иммуномодулирующий* – торможение экспрессии на мембранах HLA и ингибирование выброса провоспалительных цитокинов;
- *антиапоптотический* – торможение выхода цитохрома С из митохондрий и запуска каскада каспаз.

Разнообразные механизмы действия обуславливают многообразие показаний к назначению УДХК. При первичном билиарном циррозе (ПБЦ) УДХК является основным препаратом выбора, не только улучшающим клинические (уменьшение слабости, зуда, желтухи), биохимические (снижение ферментов

цитоллиза и холестаза) и гистологические (уменьшение воспаления ткани печени) показатели, но и увеличивающим продолжительность жизни, что продемонстрировано в многочисленных клинических исследованиях и доказано результатами мета-анализа работ рандомизированных исследований [12].

Кроме того, УДХК применяется с целью профилактики образования и растворения холестериновых желчных камней, а также при билиарном рефлюкс-гастрите.

Глобально УДХК – это единственный в мире препарат, который продемонстрировал эффективность в увеличении продолжительности жизни при ПБЦ с уровнем доказательности А.

По данным исследования Kuiper с соавт. (2009), у 375 пациентов ПБЦ, при ранней диагностике и своевременном назначении УДХК в дозе 13–15 мг/кг в сутки, выживаемость больных ПБЦ не отличается от здоровых лиц (рис. 4).

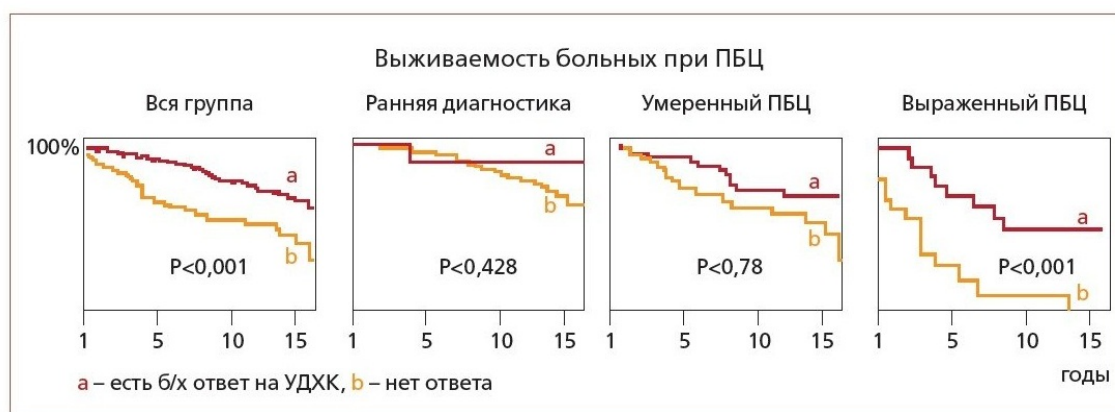


Рис. 4. Результаты большого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования (Veterans Affairs cooperative study) по оценке эффективности ЭФЛ при алкогольной болезни печени

Оптимальные критерии «биохимического ответа» на терапию УДХК при ПБЦ были предложены Sorghot с соавт. в 2008 г. [10]:

- снижение уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) ниже 3 норм;
- АСТ ниже 2 норм;
- снижение общего билирубина до нормы через 1 год терапии УДХК.

По рекомендациям EASL в случае неудовлетворительного ответа на лечение УДХК к терапии ПБЦ следует добавить будесонид 6–9 мг в сутки.

Комбинированная терапия УДХК + будесонид, как правило, позволяет добиться

существенного лабораторного и гистологического улучшения при ПБЦ.

При первичном склерозирующем холангите (ПСХ) аналогичные дозы 13–15 мг/кг УДХК не показали существенного отличия от плацебо. Поэтому в настоящее время для лечения ПСХ применяются дозы 15–20 мг/кг УДХК. Лечение носит симптоматический характер: отмечается уменьшения кожного зуда и улучшения биохимических показателей, однако улучшения прогноза на этих дозах также не удалось добиться [4].

При попытке применения сверхвысоких доз (28–30 мг/кг) УДХК при ПСХ вырос риск

смерти по сравнению с плацебо, что может объясняться биотрансформацией в организме излишков УДХК в токсичные гидрофобные желчные кислоты, такие как холевая и хено-дезоксихолевая. Поэтому превышать дозу

УДХК при ПСХ свыше 20–25 мг/кг в настоящее время не рекомендуется [4].

Кроме того, симптоматическая терапия УДХК при ПСХ достоверно снижает риск развития холангиокарциномы (рис. 5) [4].

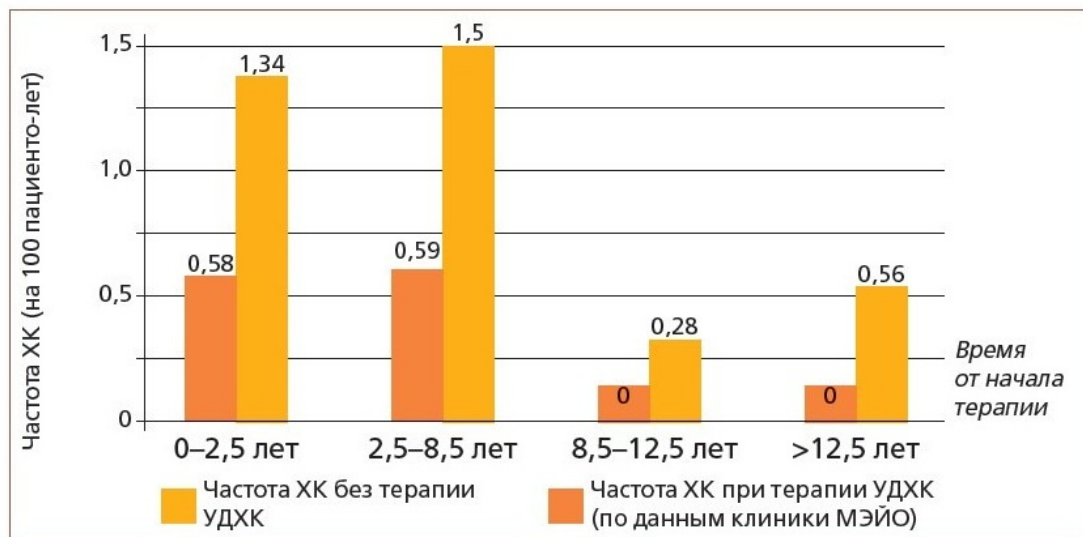


Рис. 5. Снижение риска развития холангиокарциномы на фоне терапии УДХК при ПСХ

Также согласно рекомендациям EASL терапия УДХК рекомендована пациентам с ПСХ с высоким риском развития колоректального рака. Терапия УДХК снижает риск

развития онкологических процессов, в частности, ГЦК и при ХГС у пациентов, не ответивших на противовирусную терапию (рис. 6).

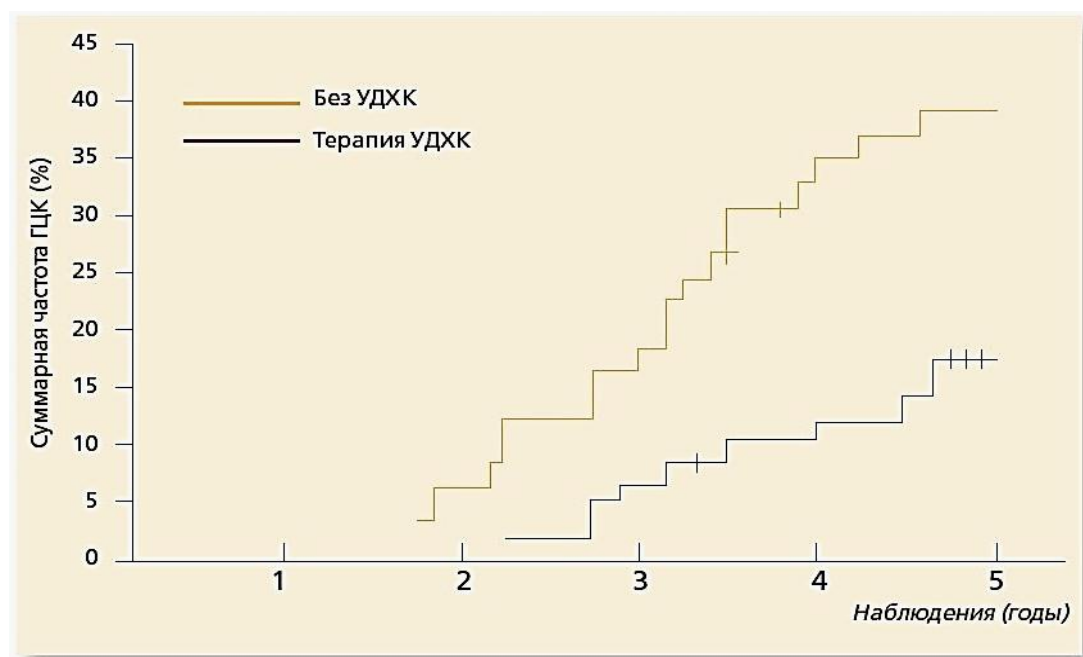


Рис. 6. Снижение частоты развития ГЦК у пациентов с ХВГС на фоне терапии УДХК

Согласно рекомендациям Европейского Общества по Изучению Печени (EASL) и Американской Гастроэнтерологической Ассоциации (AGA) УДХК в дозе 10–20 мг/кг является препаратом первого выбора для терапии ВХБ. При этом такая терапия не только обеспечивает снижение кожного зуда и нормализацию биохимических показателей у роженицы, но и существенно улучшает прогноз для плода: снижается частота перинатальной смертности, преждевременных родов, асфиксии новорожденных и других осложнений.

Интересным является изучение особенностей применения УДХК при НАСГ. Стандартные дозы 13–15 мг/кг хотя и продемонстрировали эффективность в снижении трансаминаз, однако, она не была подтверждена гистологически. УДХК в этих дозах целесообразно сочетать с длительным приемом других препаратов, действующих на патогенез НАСГ, такими как:

- *токоферол (витамин Е) 800 МЕ в сутки в качестве антиоксиданта;*
- *метформин 20 мг/кг при синдроме инсулинорезистентности и при сахарном диабете 2-го типа;*
- *псилиум (мукофальк) 10 г (3 пакета в сутки) при сахарном диабете 2-го типа и нарушении толерантности к глюкозе, пациентам с избыточной массой тела, а также больным с синдромом избыточного бактериального роста в качестве энтеросорбента.*

В одном из исследований V. Ratziu с соавт. (2011) изучалась возможность длительной монотерапии НАСГ высокими дозами УДХК 28–30 мг/кг. Через 12 месяцев лечения у больных отмечалось достоверное снижение уровня трансаминаз и ГГТ.

Область применения УДХК:

- первичный билиарный цирроз;
- первичный склерозирующий холангит;
- хронические гепатиты с холестатическим компонентом;
- 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.

Достоинства:

- уменьшает выраженность синдромов цитолиза и холестаза;
- обладает прямыми антиапоптотическими и иммуномодулирующими эффектами, опосредованным антифибротическим действием;
- является единственным препаратом, показавшим эффективность при лечении тяжелых холестатических заболеваний печени: ПБЦ (доказательность А), ПСХ (доказательность В);
- может применяться в детском возрасте с рождения (у детей до 3 лет – только в виде суспензии);
- может применяться во II–III триместрах беременности для лечения ВХБ и других заболеваний печени;
- практически отсутствуют побочные эффекты;
- обширная доказательная база (степень доказательности А–В).

Недостатки:

- отсутствие формы для парентерального введения;
- у ряда больных может отмечаться преходящее послабление стула.

α -Липоевая кислота (липамид, тиоктацид) является коферментом, участвующим в окислительном декарбоксилировании пировиноградной кислоты и α -кетокислот; 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 циррозах печени, отравлениях токсином бледной поганки [4].

Заключение

К базовой терапии ХДЗП для более быстрого достижения клинического эффекта можно добавлять гепатопротекторы с учетом спектра их механизмов действия (см. табл. 1).

Возможность применения гепатопротекторов в лечении ХДЗП

Патология печени	ЭФЛ	SAM	Силимарин	УДХК
Острые и хронические гепатиты	–	–	+	+
Лекарственное/токсическое поражение печени	+/-	+/-	++	+
Алкогольная болезнь печени	+/-	+	+	+
НАСГ	+/-	–	+/-	+
ВХБ	–	+	+/-	++
Аутоимунный гепатит	–	–	+/-	++
ПБЦ	–	–	+/-	++
ПСХ	–	–	–	++
Поражение печени при муковисцидозе	–	–	–	++

Примечание. «–» – препарат не показан; «+/-» – препарат может применяться; «+» – препарат показан; «++» – препарат «первого выбора».

Следует отметить, что наибольшим числом доказанных разнонаправленных эффектов обладает УДХК. В ряде случаев целесообразно сочетанное применение гепатопротекторов из разных групп. Выбирая гепатопротекторы с различными механизмами действия можно воздействовать на разные звенья патогенеза заболевания.

Например, преимущественным механизмом действия адеметионина, ЭФЛ и силимарина

является уменьшение процессов ПОЛ в гепатоцитах. В то же время УДХК преимущественно действует за счет вытеснения токсичных гидрофобных ЖК при холестазах, хотя и обладает антиоксидантным эффектом за счет стабилизации мембран митохондрий. Совместное применение УДХК и любого из вышеперечисленных препаратов в данном случае может существенно ускорить позитивную динамику при лечении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Буеверов А. О. // Болезни органов пищеварения. – 2001. – № 1. – С. 16–18.
2. Губергриц Б., Лукашевич Г. М., Фоменко П. Г. Гепатопротекторы: от теории к практике. – М.: 4ТЕ Арт, 2012. – 52 с.
3. Маев И. В., Кучерявый Ю. А., Морозов С. В. и др. // КППГ. – 2010. – № 4. – С. 43–48.
4. Морозов С. Ю. // Русский Медицинский журнал. – 2009. – № 1. – С. 25–28.
5. Никитин И. Г. // Фарматека. – 2007. – № 13. – С. 14–18.
6. Рекомендации Института Американской гастроэнтерологической ассоциации «Использование лекарственных средств для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта у беременных» // Gastroenterology. – 2006. – № 131. – Р. 278–282.
7. Ahmed-Belkacem A., Ahnou N., Barbotte L., et al. // Gastroenterology. – 2010. – № 138. – Р. 1112–1122.
8. Binder T., Salaj P., Zima T., et al. // J. Perinat. Med. – 2006. – Vol. 34, № 5. – Р. 383–391.
9. Coon J. // J. Hepatol. – 2004. – № 40. – Р. 491–500.
10. Corpechot C., Abenavoli L., Rabahi N., et al. // Hepatology. – 2008. – № 48. – Р. 871–877.
11. Ferenci P., Scherzer T-M., Kerschner H. // Gastroenterology. – 2008. – № 135. – Р. 1561–1567.
12. Gong Y., Huang Z., Christensen E., et al. // Am. J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 102, № 8. – Р. 1799–1807.
13. Iruela L. M., Minguex L., Merino J., et al. // Am. J. Psychiatry. – 2013. – № 150. – Р. 522.
14. Kagan B. L., Sultzer D. L., Rosenlicht N., et al. // Am. J. Psychiatry. – 2010. – № 147. – Р. 591–595.