

Ю.А. Кучерявый, С.В. Морозов



Гепатопротекторы: рациональные аспекты применения

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

МОСКВА
2012



Ю.А. Кучерявый, С.В. Морозов

**Гепатопротекторы:
рациональные аспекты
применения**

Учебное пособие для врачей

Москва
2012

УДК 615.03:616.36-002(075)

ББК 52.81я7+54.13я7

К95

Кучерявый Ю.А., Морозов, С.В.

Ю. А. Кучерявый

Гепатопротекторы: рациональные аспекты применения : учеб. пособие для врачей / Ю. А. Кучерявый, С. В. Морозов. – М. : Форте Принт, 2012. – 36 с. : ил. – ISBN 978-5-905757-24-2.

И. Морозов, С. В.

ISBN 978-5-905757-24-2

Нередко практикующие врачи оказываются в ситуации, когда воздействие на причину заболевания невозможно и требуется коррекция состояния при помощи средств патогенетического действия. Это в полной мере относится и к современной гепатологии, в которой этиотропная терапия сегодня возможна лишь при хронических вирусных гепатитах В и С, алкогольной болезни печени и, в меньшей степени, при неалкогольном стеатогепатите. В других случаях применяется весьма разнородный класс лекарственных средств, называемый гепатопротекторами. Ряду из этих средств приписываются мифические свойства: нередко гепатопротекторами называются препараты, не имеющие никакого воздействия на патогенез заболевания. Общей проблемой, объединяющей этот класс лекарственных средств, является «слабость» научной доказательной базы. Пожалуй, единственным препаратом, уровень и степень научной доказательности которого не вызывает сомнений, является урсодезоксихолевая кислота. В данном пособии изложены общие представления о группе гепатопротекторов, представлены механизмы действия препаратов, их преимущества и недостатки, отмечены основные показания и противопоказания, приведены схемы и длительность терапии. Пособие предназначено для врачей общей практики.

Кучерявый Юрий Александрович, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ им А.И. Евдокимова Минздрава (зав. каф. член-корр. РАМН, проф. И.В. Маев).

Морозов Сергей Владимирович, к.м.н., старший научный сотрудник отделения гастроэнтерологии и гепатологии ФГБУ «НИИ питания» РАМН (зав. отделением, д.м.н., проф. В.А. Исаков)

Сдано в набор 10.10.2012. Подписано в печать 04.12.2012. Формат 60x90^{1/16}.

Бумага мелованная, 115 г. Гарнитура FreeSet. Печать офсетная.

Усл. печ. л. 1,75. Уч.-изд. л. 2,00. Тираж 10 000 экз. Заказ 2702.

Оригинал-макет подготовлен ООО «Форте Принт».

127473, Москва, ул. Краснопролетарская, д. 16, стр. 1. Тел.: (495) 234-40-88

ISBN 978-5-905757-24-2

© Кучерявый Ю. А., Морозов С. В.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	4
Классификация	7
Эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ)	7
Адеметионин (S-аденозил-L-метионин)	10
Силимарин.....	15
Урсодезоксихолевая кислота (УДХК).....	18
Рациональный выбор препарата УДХК	29
Сравнение различных препаратов УДХК	32
Возможность применения различных гепатопротекторов в зависимости от нозологии.....	31
Некоторые лекарственные средства с возможным применением в гепатологии	34
Библиография.....	36

Введение

Несмотря на успехи, достигнутые в последнее время в лечении хронических заболеваний печени, в клинической практике нередки ситуации, когда назначение этиотропной терапии по тем или иным причинам невозможно, и, в то же время, требуется уменьшение активности воспалительного процесса. Традиционно для этой цели используются препараты, относящиеся к группе гепатопротекторов, которые, как предполагается, повышают устойчивость печени к патологическим воздействиям, усиливают её обезвреживающую функцию путем активации различных ферментных систем (в том числе системы цитохрома P450 и других микросомальных ферментов), а также способствующих восстановлению её функции при различных повреждениях, тем самым способствуя замедлению прогрессирования заболевания.

Учитывая отсутствие прямого воздействия на этиологию заболевания, принципиальным направлением действия препаратов гепатопротекторной группы является влияние на патогенетические механизмы, лежащие в основе заболеваний печени и, вследствие этого, замедление прогрессирования заболевания. 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 и в конечном итоге, развитием и прогрессированием фиброза. В таблице 1 представлены типичные синдромы заболеваний печени и механизмы, лежащие в их основе.



Таблица 1

Патогенетические механизмы при заболеваниях печени

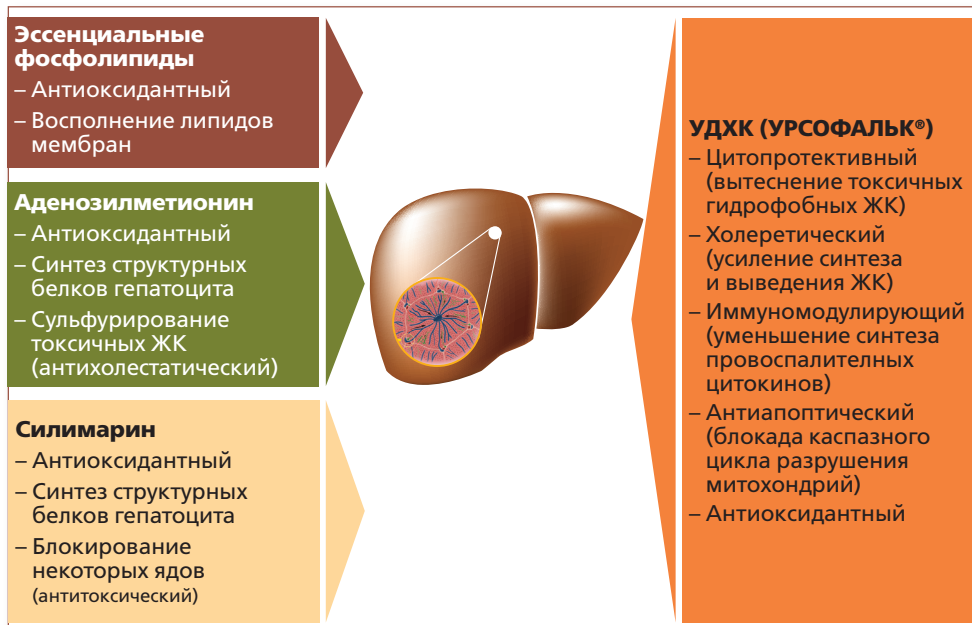
Основные клинические синдромы заболеваний печени	Патогенетический механизм	Диагностические признаки
Синдром цитолиза	Разрушение гепатоцитов (некрозы и дистрофия)	В анализах крови: ↑ АЛТ, ↑ АСТ ↑ ЛДГ (преим. ЛДГ4 и ЛДГ3) ↑ железа, ↑ ферритина ↑ билирубина (за счет обеих фракций)
Синдром холестаза	Внеклеточный – нарушение продвижения желчи в виде застоя в желчных протоках Внутриклеточный – ультраструктурные изменения гепатоцита, накопление компонентов желчи в гепатоците	Кожный зуд, ксантомы В анализах крови: ↑ щелочной фосфатазы (ЩФ) ↑ гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ) ↑ 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 анализах крови: ↑ СОЭ, ↑ С-реактивного белка ↑ уровня иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG), ↑ титра аутоантител
Синдром печеночно-клеточной недостаточности	Снижение антиоксидантных и синтетических функций гепатоцитов	Снижение массы тела, «печеночные знаки» В анализах 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 анализах крови: ↑ сывороточных маркеров фиброза (гиалуриновая к-та, пропептид-III-проколлаген и др.)

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.

Ниже рассмотрены основные представители группы гепатопротекторов, предполагаемые механизмы их действия, спектр показаний и способы применения при хронических заболеваниях печени.

Рисунок 1

Механизмы действия различных гепатопротекторов

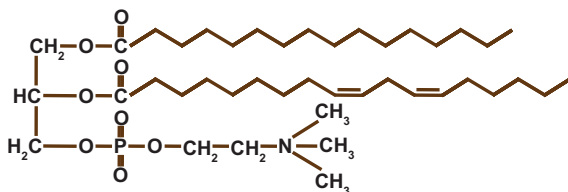


Классификация

Единой классификации препаратов группы гепатопротекторов не существует. Также вариабельны и представления о том, какие средства следует относить к этой группе. Наиболее часто их классифицируют в зависимости от происхождения и, соответственно, химического состава:

- растительные препараты;
- препараты животного происхождения;
- эссенциальные фосфолипиды;
- аминокислоты и их дериваты;
- витамины, антиоксиданты и витаминopodobные препараты;
- прочие.

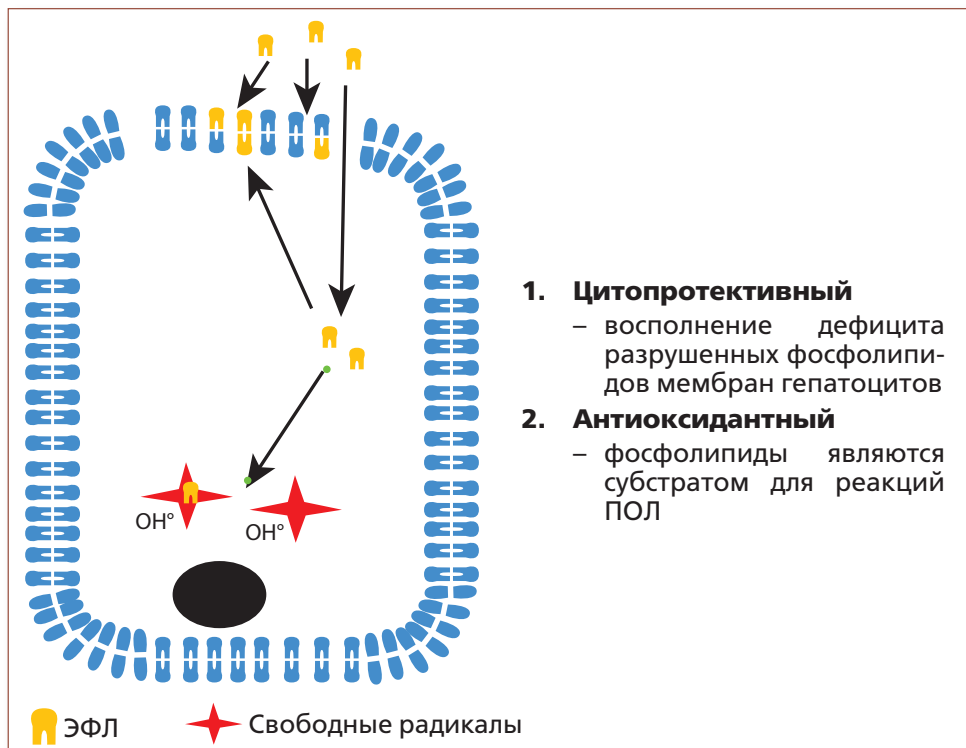
Эссенциальные (то есть «сущностные» — от слова «сущность, суть») фосфолипиды (ЭФЛ)



Предполагаемый механизм действия и обоснование использования. Клеточные мембраны гепатоцитов, как и других клеток организма, имеют типичное строение и в среднем на 2/3 состоят из фосфолипидов. Помимо структурной функции, фосфолипиды участвуют в процессах молекулярного транспорта, делении и дифференцировке клетки, стимулируют активность различных ферментных систем. Различные патогенные факторы, особенно этанол и гепатотоксические вещества, вызывают повреждение цитоплазматической и митохондриальных мембран гепатоцитов, что закономерно ведет к нарушению внутриклеточного метаболизма и гибели клетки. Предполагаемым механизмом воздействия ЭФЛ является экзогенное восполнение дефицита фосфолипидов клеточной стенки, стабилизация мембран гепатоцитов и уменьшение цитолиза. Кроме того, предполагается антиоксидантный эффект за счет участия фосфолипидов в реакциях перекисного окисления липидов (рисунок 2).

Рисунок 2

Основные механизмы гепатопротективного действия фосфолипидов

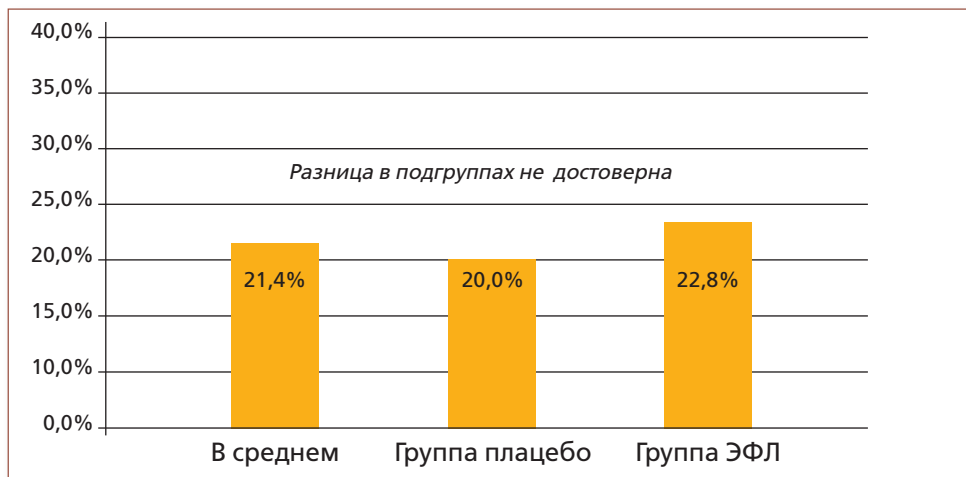


В России ЭФЛ применяются часто, хотя в Европейском Союзе и США они не используются в клинической практике, поскольку рандомизированные плацебо-контролируемые клинические исследования, в частности Veterans Affairs cooperative study, проведенное в 2003 году и включавшее 789 больных с алкогольной и смешанной (алкогольной и вирусной) этиологией гепатитов, не выявило никаких положительных влияний данных препаратов на функцию печени по сравнению с плацебо (рисунок 3). Более того, было установлено, что при острых и хронических вирусных гепатитах он противопоказан, так как может 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.

Рисунок 3

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



Предполагаемая область применения: алкогольная болезнь печени на стадии стеатоза, лекарственные и токсические поражения печени, неалкогольный стеатогепатит (за счет блокады активации ПОЛ).

Предполагаемые клинические эффекты:

- уменьшение выраженности синдрома цитолиза
- опосредованное антифибротическое действие

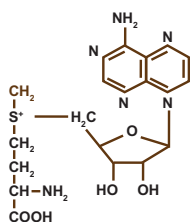
Недостатки:

- повреждение мембраны гепатоцитов происходит при любом воспалительном процессе в печени, однако реализуется оно через более сложные и тонкие механизмы (путем взаимодействия с циркулирующими иммунными комплексами, аутоантителами и др.). Поэтому часто не удается достичь приостановки воспаления, лишь укрепляя мембраны гепатоцита путем поставки извне фосфолипидов, не устранив при этом основную патогенетическую причину повреждения
- «шаткость» и недоказанность гипотезы, что экзогенные фосфолипиды растительного происхождения могут «встроиться» в мембрану животной клетки

- отсутствие опубликованных научных работ, подтверждающих эффективность этих препаратов (степень доказательности не выше степени D – мнения экспертов)
- **ЭФЛ при приеме внутрь обладают низкой биодоступностью**, т.к. фосфолипиды в составе хиломикронов поступают не в печень, а в лимфатическую систему, по которой транспортируются в жировую ткань организма, где накапливаются и метаболизируются
- при парентеральном введении ЭФЛ распространяются по кровеносному руслу, могут накапливаться в других органах и системах, не достигая основного места своего предполагаемого действия – ткань печени.

Предполагаемый способ применения: 10 внутривенных инъекций по 10-20 мл (2-4 ампулы), затем перорально по 2 капсулы 3 раза в день – не менее 3 месяцев.

Адеметионин (S-аденозил-L-метионин) (SAM)



Адеметионин – природное вещество, эндогенно синтезируемое из метионина и аденозина. Это кофермент, принимающий участие в реакциях переноса метильных групп. Впервые был описан в Италии ученым Кантони в 1952 году. S-аденозилметионин образуется из АТФ и метионина ферментом метионин аденозилтрансферазой. В клетке участвует в таких метаболических путях, как трансметилирование,

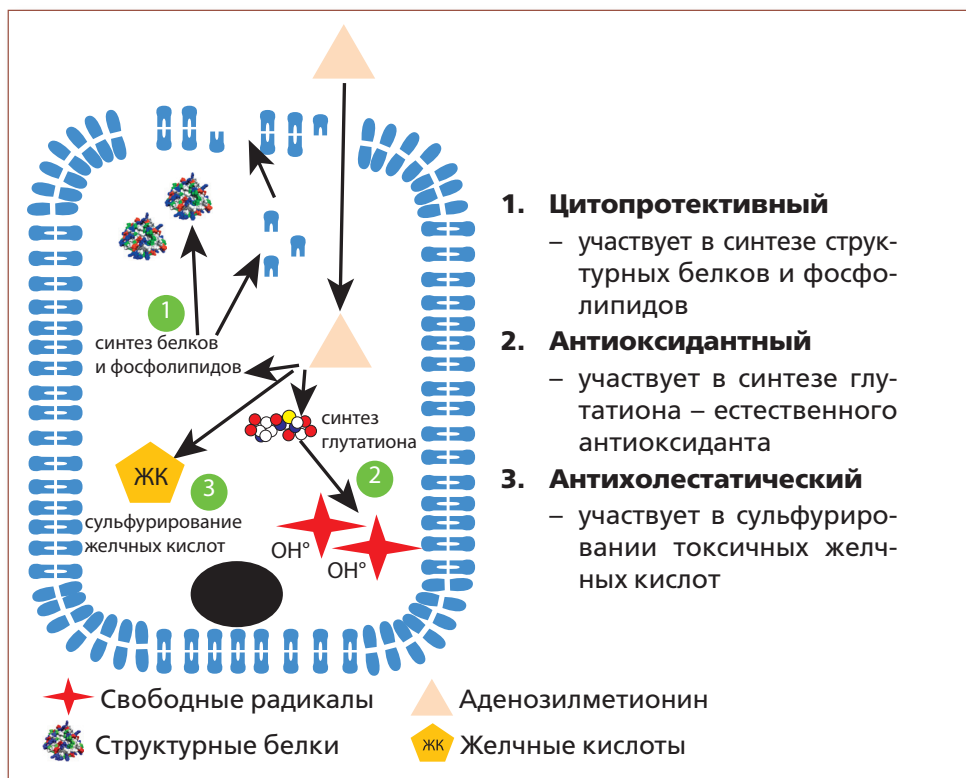
транссulfурирование и аминокпролирование. И хотя эти анаболические реакции идут во многих тканях организма, большая часть S-аденозилметионина образуется в печени. Более сорока метаболических реакций требуют переноса метильной группы от S-аденозилметионина на такие субстраты, как нуклеиновые кислоты, белки и липиды.

Реакции трансметилирования являются важным этапом синтеза эндогенных фосфолипидов. Нарушение транссulfурирования приводит к дефициту глутатиона - важнейшего клеточного антиоксиданта. Недостаток глутатиона снижает устойчивость гепатоцитов к повреждающему действию свободных радикалов. Помимо этого, адеметионин служит предшественником и других тиоловых соединений. Синтез полиаминов имеет непосредственное отношение к процессам пролиферации гепатоцитов и регенерации печени.

Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют об антиоксидантном и детоксицирующем действии адеметионина, а также об ускорении под его влиянием регенерации печеночной ткани и замедлении развития фиброза. Кроме гепатопротективных свойств, адеметионин обладает также антидепрессивным эффектом, механизм которого остается неясным. На рисунке 4 представлены основные предполагаемые механизмы действия этого препарата.

Рисунок 4

Основные механизмы гепатопротективного действия адеметионина

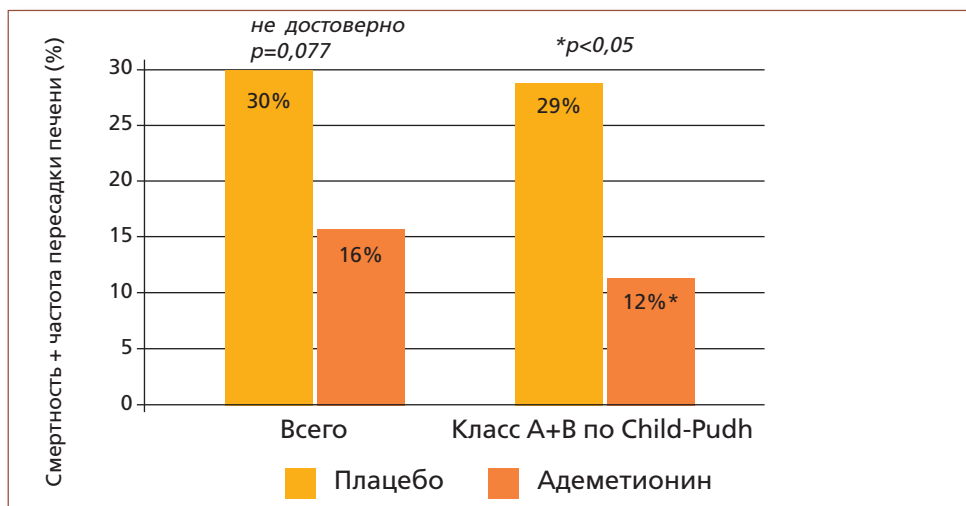


Подавляющее большинство клинических исследований по адеметионину проведено в психиатрии при алкогольной болезни печени. Из них особо стоит выделить двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое РКИ J. Mato и соавторов (1999) как самое крупное и отличающееся наиболее высоким методологическим уровнем. В этом исследовании принимали участие пациенты с алкогольным циррозом печени. В результате применения адемети-

онина в течение 2-х 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 (см. рисунок 5).

Рисунок 5

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



Тем не менее, по данным метаанализа 9 исследований у 434 пациентов, проведенного в 2006 году, данных о том, что адеметионин при алкогольной болезни печени снижает смертность и частоту осложнений пока не получено.

В настоящее время исследования по эффективности адеметионина при алкогольной болезни печени продолжают. В одном из последних американских исследований V. Medici и 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 аде-

метионина при внутрипеченочном холестазах 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 нам не удалось найти данные о влиянии адеметионина на число осложнений для плода и сокращение перинатальной смертности в сравнении с УДХК.

В одной из последних работ Т. Binder и 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 внутрипеченочного холестаза ($p < 0,01$), что очень важно для практикующего врача. Поскольку в случае недостаточной эффективности УДХК при ВХБ логично расширение схемы лечения за счет включения инфузий адеметионина.

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 (разрушается?), что и дает столь значимое снижение концентрации его в

крови. При этом возникает вопрос – как препарат оказывает нейротропное (антидепрессивное) действие, если практически весь задерживается в печени? Ответа на это вопрос пока нет, т.к. не проведено специально спланированных исследований. Можно предполагать, что для реализации антидепрессивного эффекта достаточно наличия в крови и 5% количества от принятого внутрь, однако, по косвенным данным это не так (нет разницы в антидепрессивном эффекте при внутривенном и пероральном приеме). В целом, низкая биодоступность адеметионина при пероральном приеме может объяснять снижение эффективности терапии адеметионином при переходе с внутривенного введения на прием внутрь.

Предполагаемая область применения: алкогольная болезнь печени, токсические и лекарственные поражения печени, холестатические заболевания печени.

Достоинства:

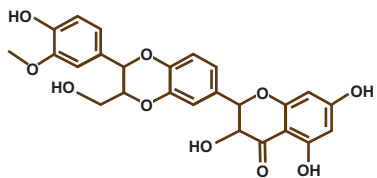
- *наличие формы для парентерального введения.*
- *антидепрессивный эффект (что особенно важно у больных с АБП на фоне абстиненции), возможность использования при развитии депрессий на фоне противовирусной терапии*
- *предполагаемое опосредованное антифибротическое действие*
- *возможно применение при внутривенном холестазе беременных*

Недостатки:

- *единичные рандомизированные исследования (степень доказательности C) – большинство клинических исследований при алкогольном поражении печени*
- *при пероральном приеме обладает низкой биодоступностью, поэтому максимальной выраженности гепатопротекторный эффект достигается лишь в том случае, если препарат вводится парентерально*
- *химическая нестабильность (малый срок хранения и постепенный распад действующего вещества)*
- *в связи с недостаточным количеством клинических наблюдений препарат следует с осторожностью применять в педиатрической практике*
- *нежелательно совместное применение совместно с другими препаратами с антидепрессивным эффектом (кломипрамин, трициклические антидепрессанты).*

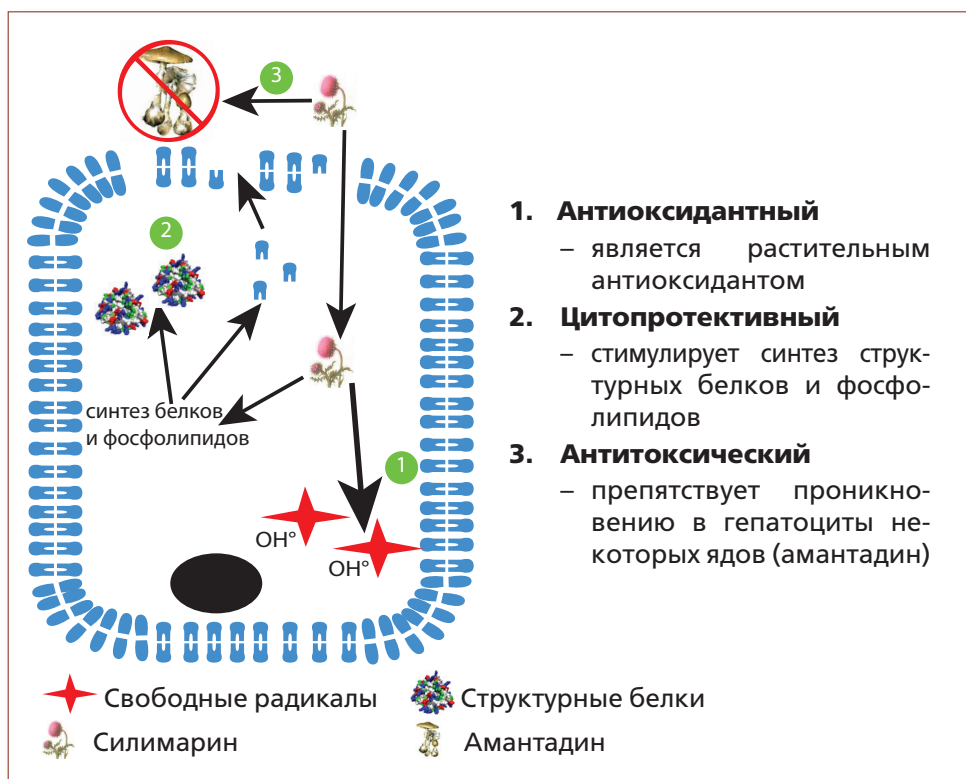
Способ применения: внутривенно 800 мг в день однократно на протяжении 14 дней, затем возможен пероральный прием по 800 мг дважды в день в течение 2-4 недель (в связи с низкой биодоступностью при пероральном приеме по данным последних исследований более обоснована доза 1200 мг в сутки).

Силимарин



Силимарин содержит смесь алкалоидов расторопши пятнистой, основным действующим веществом является силибинин. Другими компонентами силимарина являются силидианин, силикристин, изосилибинины А и В, изосиликристин и таксифолин. 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 хроническом вирусном гепатите С при внутривенном использовании препарата. Механизм его действия до конца неясен, считается, что он связан с подавлением перекисного окисления липидов, вследствие чего предотвращается повреждение клеточных мембран. В гепатоцитах препарат стимулирует полимеразу А ядра, что способствует увеличению синтеза белков на рибосомах, а также повышению образования фосфолипидов. Это приводит к стабилизации и уменьшению проницаемости клеточных мембран и ингибированию перекисного окисления липидов. В итоге силимарин предотвращает потери компонентов клетки (трансаминаз), что проявляется уменьшением синдрома цитолиза. Кроме того, силимарин препятствует проникновению в клетку некоторых гепатотоксических веществ, в частности ядов бледной поганки: фаллоидина и аманитина (является специфическим антидотом). Также у силимарина обнаружены антифибротические свойства (связывается с повышением клиренса свободных радикалов и с непосредственным подавлением синтеза коллагена).

Основные механизмы гепатопротективного действия силимарина



Как было сказано выше, силимарин состоит из 4 химически связанных веществ: силибинина (60%), изосилибинина (5%), силикристина (20%), силидианина (15%), по молекулярной структуре близких к стероидам. Основным фармакологически активным веществом считается силибинин. Большинство экспериментальных и фармакологических данных получено именно при его исследовании. Сопоставление изомеров силимарина в их фармацевтической эквивалентности привело к выделению Легалона в качестве эталонного силимарин-содержащего препарата. Силимарин из необработанных экстрактов, являясь липофильным веществом, плохо растворим в воде. Это не позволяет обеспечить достаточное всасывание активного вещества в кишечнике, вследствие чего его биодоступность оказывается очень низкой.

Для улучшения всасывания активного вещества необходим специальный усложненный процесс совместной преципитации, обеспечивающий высокую очистку вещества и придание ему гидрофильных свойств. Изменение производственного процесса позволило повысить биодоступность силибинина в составе препарата Легалон до 85% (в сравнении биодоступность дженериков от 23 до 47%).

Значительная эффективность оригинального силимарина (Легалона) при лекарственных гепатитах, в т.ч. 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 и соавт. (1989).

Инъекционная форма силибинина (Легалон SIL) эффективна в качестве антидота при токсическом поражении печени грибом *Amanita phalloides* (бледной поганкой).

В последние годы показана эффективность силимарина в лечении острых и хронических вирусных гепатитов. 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 и циррозах. Возможность противовирусного действия при хроническом вирусном гепатите С проявляется только при внутривенном использовании препарата.

Достоинства:

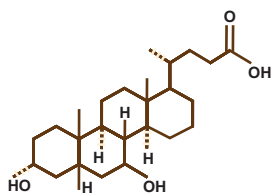
- уменьшает выраженность синдрома цитолиза
- отсутствие побочных эффектов
- является единственным антидотом при токсических поражениях печени, вызванных ядовитыми грибами *Amanita phalloide* (специальная форма для в/в введения)
- при длительном применении увеличивается процент выживаемости при циррозе
- опосредованное антифибротическое действие.

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 холестаза может усиливаться
- эффективность при вирусном гепатите С проявляется лишь при внутривенном использовании
- единичные рандомизированные контролируемые исследования (степень доказательности В)

Способ применения: дозировка препарата устанавливается индивидуально, в зависимости от тяжести течения заболевания. В тяжелых случаях назначают по 140 мг 3 раза в сутки, в более легких, а также для поддерживающей терапии - по 70 мг 3 раза.

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК)

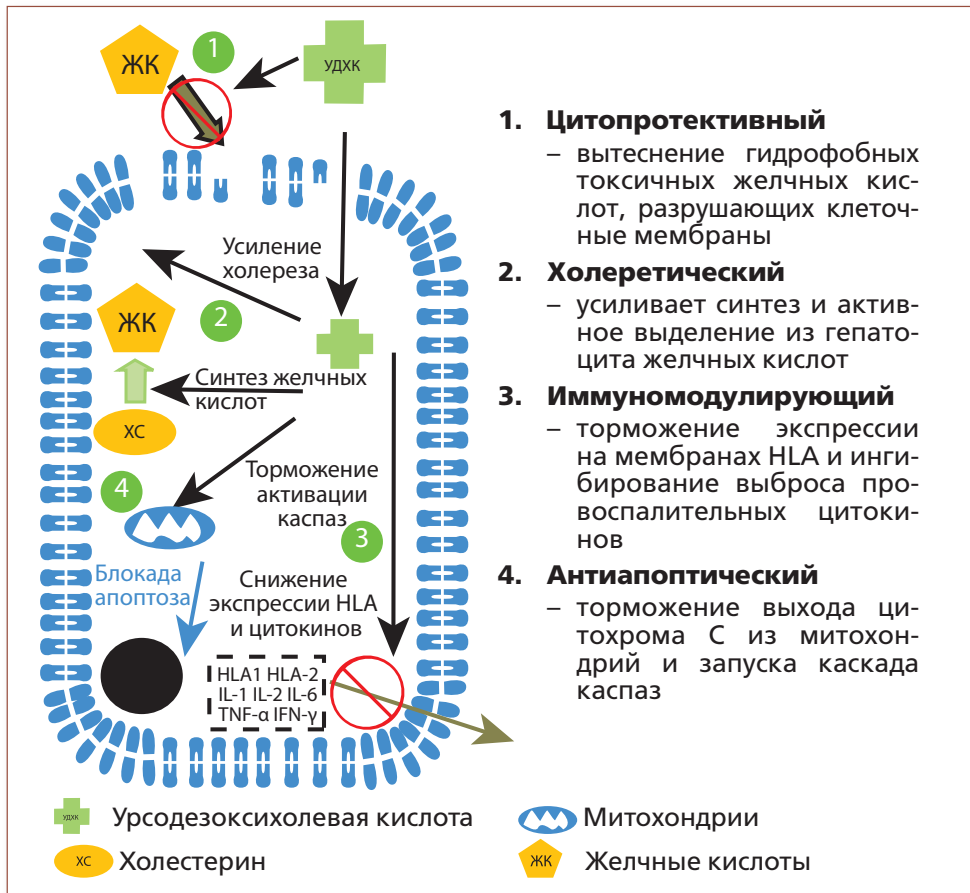


УДХК – гидрофильная, нетоксичная, третичная желчная кислота. На фоне приема препарата уменьшается энтерогепатическая циркуляция гидрофобных желчных кислот, предупреждается их токсический эффект на мембраны гепатоцитов и эпителий желчных протоков.

Все механизмы действия УДХК сложны и на сегодняшний день окончательно не изучены. Наиболее понятными представляются цитопротективный и холеретический эффекты вследствие вытеснения пула токсических гидрофобных желчных кислот. Как было недавно установлено, цитопротективное влияние на клетки билиарного эпителия реализуется через предотвращение выхода цитохрома С из митохондрий, что, в свою очередь, блокирует активацию каспаз и апоптоз холангиоцитов. Помимо этого, УДХК обладает иммуномодулирующим действием, уменьшая экспрессию молекул HLA I и II классов на клетках билиарного эпителия и снижая продукцию провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 1, 2, 6, γ -интерферона).

УДХК снижает насыщенность желчи холестерином за счет угнетения его абсорбции в кишечнике, подавления синтеза в печени и уменьшения секреции в желчь; повышает растворимость холестерина в желчи посредством образования с ним жидких кристаллов; снижает литогенный индекс желчи, увеличивая содержание в ней желчных кислот.

Основные механизмы гепатопротективного действия УДХК



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

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

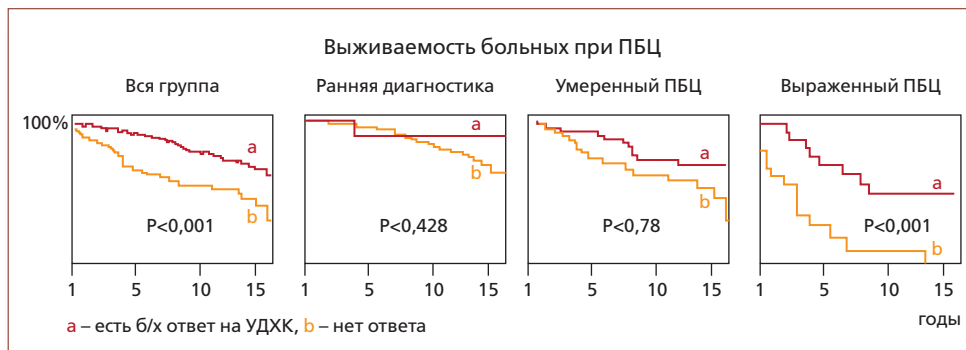
Спектр клинических эффектов УДХК



Глобально, УДХК – это единственный в мире препарат, который продемонстрировал эффективность в увеличении продолжительности жизни при первичном билиарном циррозе (ПБЦ) с уровнем доказательности А. По данным исследования Kuiper и 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 (рисунок 9). Снижение смертности и количества пересадок печени при ПБЦ отмечается только при наличии биохимического «ответа» на терапию УДХК. Оптимальные критерии «биохимического ответа» на терапию УДХК при ПБЦ были предложены Corpechot и соавт. в 2008 году: снижение уровня ЩФ ниже 3 норм, АСТ ниже 2 норм и общего билирубина до нормы через 1 год терапии УДХК.

Рисунок 9

Влияние биохимического ответа на УДХК на прогноз течения ПБЦ



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.

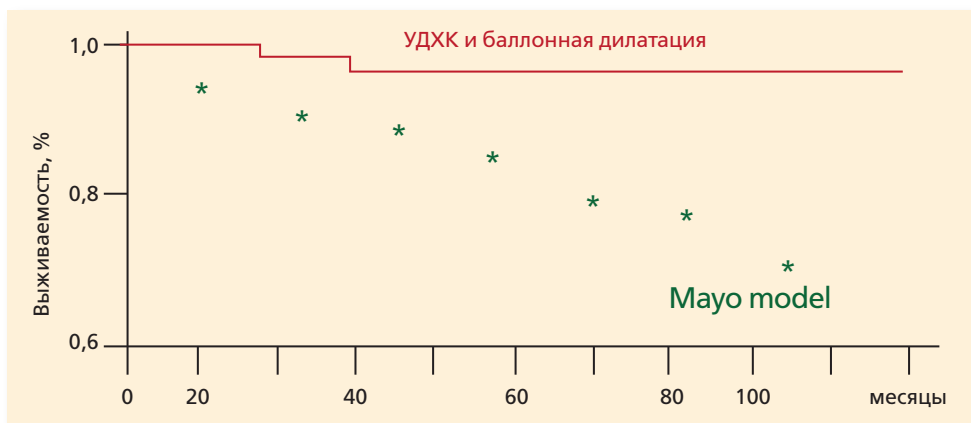
При первичном склерозирующем холангите (ПСХ) аналогичные дозы 13-15 мг/кг УДХК не показали существенного отличия от плацебо. Поэтому в настоящее время для лечения ПСХ применяются дозы 15-20 мг/кг УДХК. Лечение носит симптоматический характер: отмечается уменьшения кожного зуда и улучшения биохимических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

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 хенодезоксиколевая. Поэтому превышать дозу УДХК при ПСХ свыше 20-25 мг/кг в настоящее время не рекомендуется.

Тем не менее, в сочетании с баллонной дилатацией и стентированием стенозов крупных желчных протоков, терапия УДХК в дозах 15-20 мг/кг способствует увеличению продолжительности жизни больных (рисунок 10). Кроме того, симптоматическая терапия УДХК при ПСХ достоверно снижает риск развития холангиокарциномы (рисунок 11).

Рисунок 10

Выживаемость при ПСХ на фоне терапии УДХК в сочетании с баллонной дилатацией стенозов желчных протоков



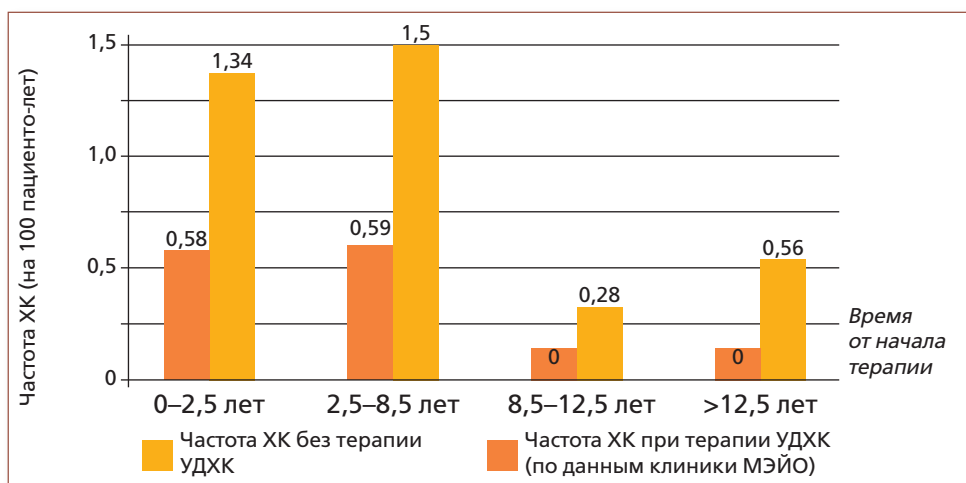
Также согласно рекомендациям EASL терапия УДХК рекомендована пациентам с ПСХ с высоким риском развития колоректального рака.

Терапия УДХК снижает риск развития онкологических процессов, в частности гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) и при хроническом вирусном гепатите С у пациентов, не ответивших на противовирусную терапию (рисунок 12).

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 внутрипеченочного холестаза беременных. 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. УДХК является более эффективной чем дексаметазон и адеметионин при ВХБ, однако, последний можно использовать в качестве адъювантной терапии для более быстрого снижения кожного зуда.

Рисунок 11

Снижение риска развития холангиокарциномы на фоне терапии УДХК при ПСХ

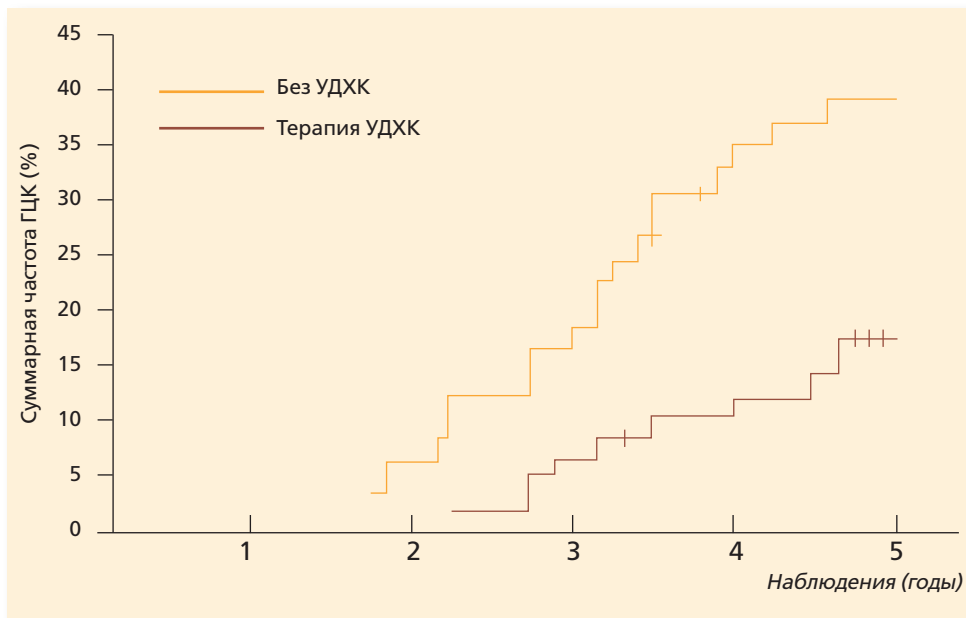


Интересным является изучение особенностей применения УДХК при неалкогольном стеатогепатите (НАСГ). Стандартные дозы 13-15 мг/кг хотя и продемонстрировали эффективность в снижении трансаминаз, однако, она не была подтверждена гистологически. УДХК в этих дозах согласно данным исследований целесообразно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

- *Токоферол (витамин E) 800 МЕ в сутки в качестве антиоксиданта*
- *Метформин 20 мг/кг при синдроме инсулинорезистентности и при сахарном диабете 2 типа*
- *Псиллиум (Мукофальк) 10 г (3 пакета в сутки) при сахарном диабете 2 типа и нарушении толерантности к глюкозе, пациентам с избыточной массой тела, а также больным с синдромом избыточного бактериального роста в качестве энтеросорбента.*

Рисунок 12

Снижение частоты развития ГЦК у пациентов с ХВГ С на фоне терапии УДХК



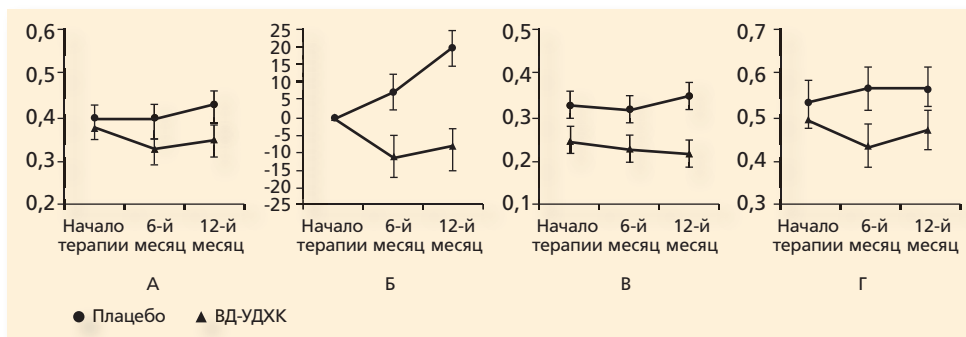
В одном из последних исследований V.Ratziu и соавт. (2011) изучалась возможность длительной монотерапии НАСГ высокими дозами УДХК 28-30 мг/кг. Через 12 месяцев лечения у больных отмечалось достоверное снижение уровня трансаминаз и ГГТ, тогда как в группе плацебо эти значения даже выросли. Кроме того, на фоне терапии высокими дозами УДХК отмечалась достоверная нормализация параметров углеводного обмена: индекса НОМА, уровня глюкозы, гликированного гемоглобина и инсулина в крови.

Также при использовании высоких доз УДХК отмечалось уменьшение прогрессирующее фиброобразование в печени по данным Fibrotest по сравнению с группой плацебо (рисунок 13).

Мы располагаем данными собственных исследований по изучению динамики фиброза печени у двух групп пациентов: с циррозом печени (ЦП) алкогольной этиологии и у «неответчиков» на противовирусную терапию с 1b гентопом ХГС. В обоих исследованиях фиброз печени оценивался при помощи ультразвуковой эластографии печени на аппарате Fibroscan (УЭП).

Рисунок 13

Динамика выраженности фиброза печени у пациентов НАСГ на фоне терапии высокими дозами УДХК по сравнению с плацебо.



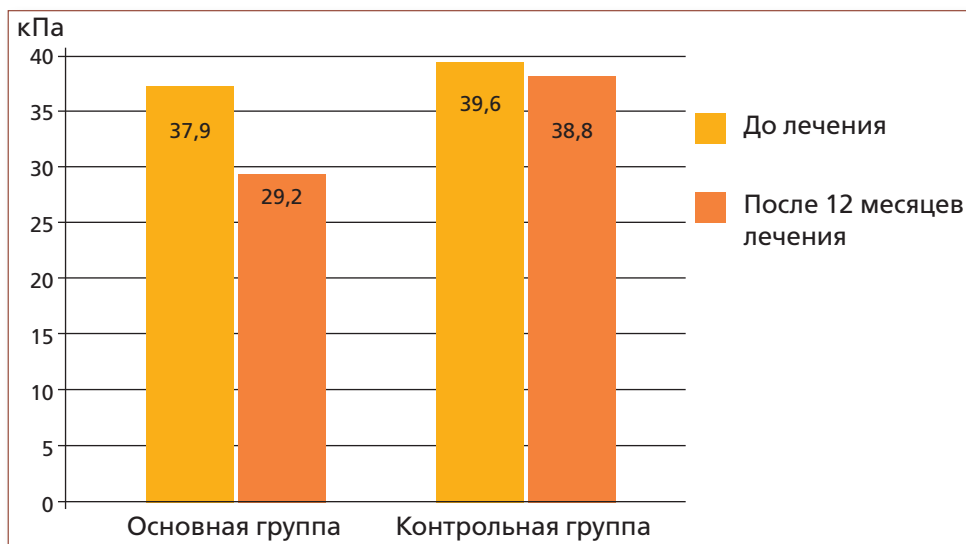
А – абсолютное среднее изменение, Б – относительное среднее изменение, В – абсолютное среднее изменение у пациентов с фиброзом на этапе отбора, Г – абсолютное среднее изменение у пациентов без фиброза на этапе отбора

В первое исследование было включено 106 пациентов с алкогольным компенсированным ЦП, отказавшихся от применения алкоголя. ЦП диагностировали при плотности печени 12,5 кПа и выше. Все пациенты были разделены на две сопоставимые группы: в основную группу (n=60) вошли больные ЦП, которые получали УДХК (Урсофальк) в суточной дозе 15 мг/кг. Пациенты контрольной группы (n=46) Урсофальк не получали.

Через 12 месяцев в обеих группах выявлена достоверная положительная динамика лабораторных показателей, однако у больных, получавших препарат УДХК, отмечено достоверно более значимое снижение показателей цитолиза и холестаза. По данным УЭП, плотность печени до лечения составила $37,9 \pm 9,1$ кПа в основной группе и $39,6 \pm 10,2$ кПа в контрольной. Через 12 месяцев терапии в группе, получавшей Урсофальк, отмечалось достоверное снижение плотности печени до $29,2 \pm 8,4$ кПа ($p < 0,001$), тогда как в контрольной группе отмечалась лишь незначительная тенденция к снижению плотности печени до $38,8 \pm 9,4$ кПа (рисунок 14).

Рисунок 14

Динамика фиброза печени у пациентов с алкогольным циррозом печени по данным Fibroscan

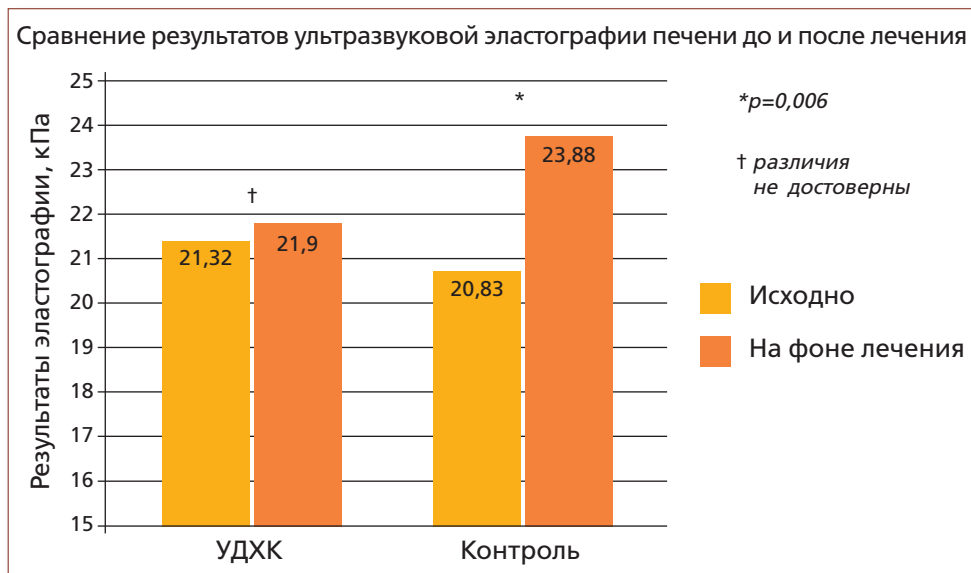


В другом исследовании обследовались пациенты ($n=37$) с 1b генотипом хронического гепатита С, пролеченных в соответствии с современными стандартами и не ответивших на проводимое лечение, получавших (основная группа, $n=21$) или не получавших (группа сравнения, $n=16$) в качестве монотерапии с препаратом УДХК (Урсофальк). Оценивались эффекты от проводимой терапии по данным биохимических показателей крови и измерения плотности печени. Средний период между контрольными исследованиями $58,2 \pm 6,7$ недель. Средняя суточная доза УДХК составила $14,7 \pm 1,5$ мг/кг.

У пациентов основной и контрольной групп исходные результаты УЭП достоверно не отличались: $21,3 \pm 8,3$ кПа в основной группе, по сравнению с $20,83 \pm 7,2$ кПа в группе контроля ($p=0,96$). В динамике отмечено достоверное увеличение показателей (рисунок 15) плотности печени только в группе контроля ($p=0,006$). Исходные показатели биохимического анализа крови существенно не отличались в обеих группах. У больных ВГС, получавших УДХК отмечено достоверное снижение аланинаминотрансферазы (АЛТ), гаммаглутаминтрансферазы (ГГТ) и щелочной фосфатазы ($p < 0,01$) относительно исходных величин. Анализ конечных данных показал наличие достоверных значений между средними значениями ГГТ и щелочной фосфатазы между основной и контрольной группами ($p=0,025$ и $0,002$, соответственно).

Рисунок 15

Динамика фиброза печени у пациентов с хроническим гепатитом С по данным Fibroscan



Результаты обоих исследований подтверждают тот факт, что на фоне длительной терапии УДХК не только нормализуются биохимические показатели, но и отмечается замедление процессов фиброобразования в печени, а значит, замедляется прогрессирование заболевания, что может способствовать увеличению продолжительности жизни больных.

Область применения 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.

Применение УДХК при различных заболеваниях печени по данным большого количества исследований не только обеспечивает быстрое купирование клинических и лабораторных симптомов, но и обеспечивает ряд долгосрочных последствий, таких как замедление прогрессирования заболевания, улучшение выживаемости и т.д. (рисунок 16)

Краткосрочные и долгосрочные клинические эффекты УДХК



Способ применения: доза УДХК выбирается в зависимости от этиологии заболевания печени и рассчитывается в мг на кг массы тела больного в сутки (рисунок 17). Курс лечения должен быть длительным. При заболеваниях печени препарат принимается 3 раза в день; возможен прием всей суточной дозы препарата перед сном.

Достоинства:

- уменьшает выраженность синдромов цитолиза и холестаза
- обладает прямыми антиапоптотическим 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 внутрипеченочного холестаза беременных и других заболеваний печени
- практически отсутствуют побочные эффекты
- обширная доказательная база (степень доказательности А-В)

Рисунок 17

Показания к применению и дозы УДХК

 <p>Первичный билиарный цирроз ■ 13–15 мг/кг массы тела в сутки ■ постоянно</p>	 <p>Вирусные гепатиты ■ 10 мг/кг массы тела в сутки ■ 6–12 месяцев и более*</p>
 <p>Первичный склерозирующий цирроз ■ 15–25 мг/кг массы тела в сутки ■ постоянно</p>	 <p>Неалкогольные стеатогепатиты ■ 13–15 мг/кг массы тела в сутки ■ 12 месяцев и более</p>
 <p>Алкогольная болезнь печени ■ 13–15 мг/кг массы тела в сутки ■ 6 месяцев</p>	 <p>Поражение печени при муковисцидозе ■ 20–40 мг/кг массы тела в сутки ■ постоянно</p>

* В сочетании с противовирусной терапией или при неуспешном лечении

Недостатки:

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

Рациональный выбор препарата УДХК

Оптимальным лекарственным препаратом урсодеоксихолевой кислоты является Урсофальк, который производится в Германии с 1979 года. Другие лекарственные средства, содержащие УДХК, являются аналогами и могут иметь различия, как по эффективности действия, так и по побочным реакциям.

Рисунок 18

Страны Европы, где применяется Урсофальк



■ Урсофальк®

Урсофальк в капсулах и таблетках производится в Германии на заводе Losan Pharma (владелец «Доктор Фальк Фарма ГмбХ») с применением наиболее современных технологий и оптимальной субстанции, что позволяет обеспечить более высокую стабильность действующего вещества по сравнению с другими препаратами УДХК. Это подтверждается сроком хранения Урсофалька – 5 лет, в отличие от аналогов – 4 года (таблица 2).

Урсофальк является референтным препаратом УДХК в Евросоюзе. Это значит, что все другие препараты УДХК для регистрации в Евросоюзе должны предоставить данные о полной фармакологической и клинической эквивалентности Урсофальку для регистрации.

Кроме того, многие исследования по клинической эффективности УДХК в Европе проводились с применением Урсофалька, начиная с 1979 года (на сегодняшний день опубликовано около 4 тысяч научных работ). Это подтверждает высокое качество препарата, и именно Урсофальк применяется в большинстве стран Евросоюза (рисунок 18).

Таблица 2

Сравнение различных препаратов УДХК

Параметр	УРСОФАЛЬК® (Германия)	Другие препараты УДХК	Практическое значение
Срок годности / стабильность субстанции (по данным инструкции)	5 лет	4 года	УДХК в УРСОФАЛЬКЕ более стабильна, что свидетельствует о более совершенной технологии производства
Форма выпуска	<ul style="list-style-type: none"> ■ капсулы 250 мг ■ суспензия 250 мг/5мл ■ таблетки 500 мг 	Только капсулы или только таблетки	Постоянное совершенствование технологии изготовления препаратов и разработка новых лекарственных форм Наличие разных форм позволяет более индивидуализированно подбирать лечение
Число научных исследований* (по данным Medline)*	4175	Единичные	Большинство клинических эффектов УДХК было доказано именно для УРСОФАЛЬКА
Референтный препарат УДХК в Евросоюзе** и США***	Да	Нет	Именно УРСОФАЛЬК® был первым препаратом УДХК в Европе Регистрация других препаратов требует доказательств биоэквивалентности УРСОФАЛЬКУ

* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

** EU Harmonised Birth Dates, related Data Lock Points, allocated P-RMSs, June 2009

*** По данным FDA www.fda.gov

В настоящее время компания «Доктор Фальк Фарма ГмБХ» совместно с ведущими европейскими гастроэнтерологами и гепатологами активно работает над разработкой новых препаратов и их лекарственных форм, изучением новых показаний к их применению.

Так, в Европе, в России и других странах СНГ зарегистрирована новая лекарственная форма УДХК – суспензия Урсофалька, рекомендуе-

мая для применения у детей и у больных с затрудненным глотанием. Предполагается к регистрации в России форма в виде таблеток Урсофалька по 500 мг, что позволит оптимизировать дозировки, особенно у больных с холестатическими заболеваниями печени.

Возможность применения различных гепатопротекторов в зависимости от нозологии

Лекарственная терапия больных с патологией печени в первую очередь должна быть направлена на устранение причины поражения. Так, при вирусных гепатитах только противовирусная терапия (интерфероны, аналоги нуклеозидов и др.) способны привести к выздоровлению пациента. При алкогольной болезни печени необходимо добиваться полной абстиненции. Лекарственные поражения печени требуют скорейшей отмены гепатотоксичного препарата.

В случае, если этиотропная терапия не возможна, основным подходом является патогенетическая терапия. Например, при аутоиммунных гепатитах и вариантных синдромах необходимо применять иммуносупрессоры: стероидные гормоны (преднизолон или буденофальк), цитостатики (азатиоприн). В комплексном лечении неалкогольного стеатогепатита помимо диеты, активно применяются препараты для уменьшения инсулинрезистентности (метформин), а также средства, способствующие снижению массы тела (орлистат).

К такой базовой терапии для более быстрого достижения клинического эффекта можно добавлять гепатопротекторы с учетом спектра их механизмов действия. Следует отметить, что наибольшим числом доказанных разнонаправленных эффектов обладает УДХК (таблица 3).

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 перекисного окисления липидов в гепатоцитах. В то же время УДХК преимущественно действует за счет вытеснения токсичных гидрофобных желчных кислот 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 (таблица 5).

Таблица 3

Возможность применения различных гепатопротекторов в зависимости от патологии:

Патология печени	Эссенциальные фосфолипиды	Адеметионин	Силимарин	УДЖК
Острые и хронические вирусные гепатиты	-	-	+	+
Лекарственное/токсическое поражение печени	+/-	+/-	++	+
Алкогольная болезнь печени	+/-	+	+	+
НАСГ	+/-	-	+/-	+
Холестаз беременных	-	+	+/-	+++
Аутоиммунный гепатит и «синдромы перехлеста»	-	-	+/-	+++
Первичный билиарный цирроз	-	-	+/-	+++
Первичный склерозирующий холангит	-	-	-	+++
Поражение печени при муковисцидозе	-	-	-	+++

-- препарат не показан +/- препарат может применяться + препарат показан ++ препарат «первого выбора»

Важно также учитывать стоимость проводимой гепатопротективной терапии с учетом того, что лечение носит как правило не курсовой, а длительный характер. В таблице 4 приведена стоимость 1 месяца терапии оригинальными препаратами из 4 групп, наиболее часто используемых гепатопротекторов.

Таблица 4

Стоимость терапии различными оригинальными гепатопротекторами (по данным аптечной сети «Самсон Фарма», <http://www.samson-f.ru>, июль 2011 г.) (По Н.Б. Губергриц и соавт., 2011)

	Урсофальк (капсулы 250 мг № 100)	Эссенциале форте Н (капсулы № 30)	Легалон (капсулы 140 мг № 20)	Гептрал (таблетки 400 мг № 20)
Стоимость 1 уп., руб.	1800	370	242	1450
Упаковки хватает, дни	33,3	5	6,7	10
Стоимость 1 дня лечения, руб.	54,5	74	36,1	145
Стоимость 1мес. лечения, руб.	1635	2220	1083	4350

Наиболее фармакоэкономически оправданным представляется терапия препаратами силимарина и УДХК, их комбинация также является наименее затратной для пациента.

Таблица 5

Схемы патогенетической и симптоматической терапии хронических диффузных заболеваний печени

Заболевание		Терапия первой линии	При недостаточной эффективности к терапии добавить
Алкогольная болезнь печени		УДХК 13-15 мг/кг 1-2 года и Адеметионин в/в 400-800 мг 2-4 недели	Силимарин 210-420 мг 1-2 года или Адеметионин per os 800-1200 мг 1-2 года
Неалкогольная жировая болезнь печени		УДХК 13-15 мг/кг 1-2 года (доза может быть увеличена до 28-30 мг/кг)	Витамин Е 400-800 МЕ сут 1-2 года или Псиллиум 10 г/сут 1-2 года
Хронический вирусный гепатит*		УДХК 10-15 мг/кг 1-2 года	Силимарин 210-420 мг 1-2 года
Лекарственные поражения печени	Без холестаза	Силимарин 420 мг 1-3 месяца	УДХК 10-15 мг/кг 1-3 месяца
	С холестазом	УДХК 13-15 мг/кг 1-3 месяца	Адеметионин в/в 400-800 мг 2-4 недели затем Адеметионин per os 800-1200 мг 1-3 месяца
Первичный билиарный цирроз		УДХК 13-15 мг/кг ПОЖИЗНЕННО	У неответчиков на монотерапию УДХК Будесонид 6-9 мг сут 2-4 года
Первичный склерозирующий холангит		Баллонная дилатация протоков УДХК 15-20 мг/кг (симптоматическая терапия)	Трансплантация печени
Поражение печени при муковисцидозе		УДХК 20 мг/кг ПОЖИЗНЕННО	-----
Внутрипеченочный холестаз беременных		УДХК 15 мг/кг до родоразрешения	Адеметионин в/в 400-800 мг 2-4 недели затем Адеметионин per os 800-1200 мг до родоразрешения

* Только у пациентов, не ответившим на противовирусную терапию, или тем, проведение ПВТ которым не возможно

Некоторые лекарственные средства с возможным применением в гепатологии

L-орнитин-L-аспартат в кишечнике диссоциирует с высвобождением аминокислот орнитина и аспартата. Оба ингредиента принимают участие в регулировании обмена веществ в гепатоцитах, на разных этапах включаются в цикл образования мочевины, усиливая метаболизм аммиака. Кроме того, аспартат служит субстратом для синтеза глутамина, участвует в связывании аммиака в тканях.

L-орнитин-L-аспартат снижает повышенный уровень аммиака в организме и, в частности, в головном мозге при нарушении дезинтоксикационной функции печени. Обладает выраженным эффектом в отношении печеночной энцефалопатии. Действие препарата связано с его участием в орнитиновом цикле мочевинообразования.

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

Экстракт листьев артишока обладает спазмолитическим, желчегонным и антиоксидантным эффектами. Действие обусловлено наличием фенольных соединений, бета-каротина, витаминов, инулина. Преимущественно экстракт артишока может использоваться как холеретик и холекинетик, но также есть отдельные работы о цитопротективном и антиоксидантном действиях препарата. Препарат благоприятно влияет на липидный обмен, повышает антитоксическую функцию печени и почек. Показания к применению препаратов из артишока: дискинезия желчных путей по гипокинетическому типу, хронический некалькулезный холецистит, хронический токсический гепатит, цирроз печени. Препарат не рекомендуется использовать при желчнокаменной болезни, остром гепатите и синдроме холестаза.

Глицирризиновая кислота. К настоящему времени в экспериментальных исследованиях описаны противовоспалительное, антиаллергическое, противовирусное и иммуномодулирующее свойства.

В гепатологии глицирризин преимущественно используется **в комплексном лечении вирусных гепатитов**. Ранее сообщалось об антивирусном действии глицирризина в отношении вируса простого герпеса (*herpes simplex*), вируса ветряной оспы (*varicella zoster*) и др. Противовирусные эффекты в отношении гепатотропных вирусов являются лишь предполагаемыми, рандомизированные плацебо-контролируемые исследования в этой области отсутствуют.

Предположительно, стимуляция глицирризином синтеза интерферона-гамма, ингибирование протеинкиназы Р, ингибирование проникновения вируса в клетку, возможное подавляющее действие непосредственно на РНК вируса гепатита С.

В России глицирризин представлен одной лекарственной формой – комбинацией фосфолипидов и собственно глицирризина, выпускается в двух лекарственных формах – капсулах и порошке для приготовления раствора.

Наиболее перспективна инъекционная лекарственная форма препарата, что обусловлено низкой биодоступностью глицирризина при пероральном приеме. Количество глицирризина, а также особенности его фармакокинетики и фармакодинамики при пероральном приеме, не предполагают выраженного действия глицирризина при использовании капсул.

Метадоксин Зарегистрирован в 1984 г. в Италии, далее в 17 странах. Механизмы действия: активация алкогольдегидрогеназы и антиоксидантное действие (предшественник глутатиона), в сочетании с выраженными центральными эффектами – холинергическим действием на ЦНС, повышением допамина и снижением глутамата. Данные эффекты позволяют добиться «корректного» разрешения алкогольной интоксикации, развития отвращения к алкоголю. К недостаткам стоит отнести слабую доказательную базу – существуют единичные рандомизированные контролируемые исследования (степень доказательности В) только при алкогольных гепатитах.

Библиография

1. Буеверов А.О. Место гепатопротекторов в лечении заболеваний печени // *Болезни органов пищеварения*, 2001.
2. Н.Б. Губергриц, Г. М. Лукашевич, П. Г. Фоменко. Гепатопротекторы: от теории к практике. – М.: 4TE Арт, 2012
3. Кольман Я., Рем К.-Г. Наглядная биохимия. Изд-во МИР: Москва, 2004
4. И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый, С.В. Морозов, Н.Ю. Стукова Влияние препаратов урсодоэзоксиколовой кислоты на биохимические показатели крови и результаты эластографии печени у пациентов с алкогольным циррозом печени. КПГГ, №4, 2010
5. Морозов С.Ю. Гепатопротекторы в практике врача–клинициста // *Русский Медицинский журнал*, 2009
6. Мешалкина Н.Ю., Григорьева Г.А., Иванченкова Р.А. О проспективном изучении гепатобилиарной патологии при воспалительных заболеваниях кишечника // В сб.: *Актуальные проблемы гастроэнтерологии (Василенковские чтения): Материалы Научно-практической конференции* – М.: 2009
7. Никитин И.Г. Гепатопротекторы: мифы и реальные возможности // *Фарматека*, 2007
8. Обменно-воспалительные заболевания билиарного тракта у детей (алгоритм диагностики и лечения): учебно-методическое пособие / под ред. Л.А. Харитоновой, А.М. Запруднова. – М., 2010. – 36 с.
9. Полунина Т.Е., Маев И.В. Место гепатопротекторов в практике интерниста // *Consilium Medicum Гастроэнтерология*, 2010
10. Рекомендации Института Американской гастроэнтерологической ассоциации «Использование лекарственных средств для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта у беременных», *Gastroenterology*, 2006, 131: 278-282.
11. Ahmed-Belkacem A., Ahnou N, Barbotte L. et al. Silibinin and related compounds are direct inhibitors of hepatitis C virus RNA-dependent RNA polymerase // *Gastroenterology* 2010; 138: 1112–1122.
12. Binder T., Salaj P., Zima T., Vittek L. Randomized prospective comparative study of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J. Perinat. Med.*, 2006, 34(5): 383–391
13. Coon J. Complementary and alternative therapies in the treatment of chronic viral hepatitis: a systematic review // *J. Hepatol.* 2004;40: 491-500.
14. Copaci I, Micu L, Iliescu L, Voiculescu M. New therapeutical indications of ursodeoxycholic acid. *Rom J Gastroenterol.* 2005; 14(3): 259-66.
15. Corpechot C, Abenavoli L, Rabahi N, et al. Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2008;48:871–877.
16. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. *Journal of Hepatology* 51 (2009) 237–267
17. Ferenci P, Dragosics B, Dittrich H. et al. Randomized controlled trial of silymarin treatment in patients with cirrhosis of the liver // *J Hepatol.* 1989; 9(1):105-13.
18. Ferenci P, Scherzer T-M, Kerschner H. Silibinin is a potent antiviral agent in patients with chronic hepatitis C not responding to pegylated interferon/ribavirin therapy // *Gastroenterology* 2008; 135:1561–1567.
19. Flora K, Hahn M, Rosen H, Benner K. Milk thistle (*Silybum marianum*) for the therapy of liver disease // *Am J Gastroenterol.* 1998;93(2):139-43.
20. Gong Y, Huang Z, Christensen E, Gluud C. Ursodeoxycholic acid for patients with primary biliary cirrhosis: an updated systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials using Bayesian approach as sensitivity analyses // *Am J Gastroenterol.* 2007 102(8):1799-807.
21. Gong Y, Huang ZB, Christensen E, Gluud C. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis // *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 16(3):CD000551.
22. Iruela LM, Minguex L, Merino J, et al. Toxic interaction of S-adenosylmethionine and domipramine // *Am J Psychiatry.* 1993;150:522.
23. Kagan, BL; Sultzer, DL; Rosenlicht, N; Gerner, RH. Oral S-adenosylmethionine in depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Am J Psychiatry* 1990; 147: 591–595.
24. Kondrackiene J, Kupcinskas L. Intrahepatic cholestasis of pregnancy-current achievements and unsolved problems // *World J Gastroenterol.* 2008;14(38):5781-8.
25. Kuiper EM, Hansen BE, de Vries RA, den Ouden-Muller JW, van Ditzhuijsen TJ, Haagsma EB, et al. Improved prognosis of patients with primary biliary cirrhosis that have a biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology.* 2009;136:1281–1287
26. Lieber CS, Weiss DG, Groszmann R et al. II. Veterans Affairs Cooperative Study of polyenylphosphatidylcholine in alcoholic liver disease // *Alcohol Clin Exp Res.* 2003 27(11):1765-72.
27. Mato J.M., Cámara J., Fernández de Paz J. et al. S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial. *J. Hepatol.*, 199930(6): 1081–1089
28. Medici V, Virata MC, Peerson JM et al. S-adenosyl-L-methionine treatment for alcoholic liver disease: a double-blinded, randomized, placebo-controlled trial. *Alcohol Clin Exp Res.* 2011 Nov;35(11):1960-5.
29. Paumgartner G. Medical treatment of cholestatic liver diseases: From pathobiology to pharmacological targets // *World J Gastroenterol.* 2006;12(28):4445-51.
30. Polyak SJ, Morishima C, Shuhart MC, et al. Inhibition of T-cell inflammatory cytokines, hepatocyte NF-kappaB signaling, and HCV infection by standardized silymarin // *Gastroenterology* 2007; 132:1925–1936.
31. Poupon R, Serfaty L. Ursodeoxycholic acid in chronic hepatitis C // *Gut.* 2007;56(12):1652-3.
32. Rambaldi A, Gluud C. S-adenosyl-L-methionine for alcoholic liver diseases. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Apr 19; (2):CD002235.
33. Ratziu V. et al. A randomized controlled trial of high dose ursodeoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis // *J. Hepatol.* — 2011.
34. Rosenbaum, JF; Fava, M; Falk, W; Pollack, MH; Cohen, LS; Cohen, BM; Zubenko, GS. The antidepressant potential of oral S-adenosyl-L-methionine // *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1990 (5): 432–436.
35. Rudolph G, Kloeters-Plachky P, Rost D, Stiehl A. The incidence of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis after long-term treatment with ursodeoxycholic acid. // *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2007;19(6):487–91.
36. Stiehl A, Benz C, Sauer P. Primary sclerosing cholangitis. // *Can J Gastroenterol.* 2000 Apr;14(4):311-5.
37. Tay J, Timmuth A, Fergusson D, Huebsch L, Allan DS. Systematic review of controlled clinical trials on the use of ursodeoxycholic acid for the prevention of hepatic veno-occlusive disease in hematopoietic stem cell transplantation // *Biol Blood Marrow Transplant.* 2007;13(2):206-17.
38. Tarao K, Fujiyama S, Ohkawa S, et al. Ursodiol use is possibly associated with lower incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus-associated liver cirrhosis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14(1):164–9.



