

Т.Е.ПОЛУНИНА, д.м.н., профессор, И.В.МАЕВ, д.м.н., профессор, МГМСУ, Москва

Применение гепатопротекторов ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЕЗНЕЙ ПЕЧЕНИ

Нарушения функций печени многообразны, что существенно осложняет задачу медикаментозной коррекции таких состояний и требует применения фармакологических средств широкого спектра действия. К тому же следует отметить, что важную роль в патогенезе различных заболеваний печени играют иммунологические сдвиги, сопровождающие патологию этого органа.

Ключевые слова: болезни печени, хронический вирусный гепатит В, цитоллиз, холестаз, гепатопротекторы

Практические врачи в основном сталкиваются с такими заболеваниями печени, как хронические вирусные гепатиты В и С, алкогольная болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, лекарственный гепатит, первичный билиарный цирроз, печеночная энцефалопатия, гемохроматоз, желчно-каменная болезнь, холецистит и первичный склерозирующий холангит.

Одной из основных причин хронических диффузных заболеваний печени во всем мире является хронический вирусный гепатит В, обусловленный вирусом гепатита В (HBV). Хронический вирусный гепатит В наблюдается у более 350–400 человек, то есть у 5% мировой популяции. У инфицированных HBV высок риск развития цирроза, печеночно-клеточной недостаточности и карциномы, а летальный исход вследствие подобного инфицирования прогнозируется у 25–40%. Инфекция, обусловленная вирусом гепатита В (HBV), остается одной из крупнейших вирусных пандемий.

Повреждение клеток печени происходит в специфических структурах пораженных внутриклеточных органелл. Нормальный гепатоцит, показанный в центре *рисунка 1*, может быть поврежден, по крайней мере, шестью способами, обозначенными цифрами от 1 до 6. Нарушение внутриклеточного гомеостаза кальция приводит к разрушению фибрилл актина на поверхности гепатоцита. Это приводит к вздутию мембраны клетки (1), к ее разрушению и лизису. Разрушение ворсинок актина (2) при холестатических заболеваниях может

происходить рядом с канальцем специфической части клетки, ответственной за желчную экскрецию. Нарушение передачи в ворсинках актина мультирезистентного белка (MRP3) предотвращает экскрецию в билирубин органических соединений лекарственного препарата.

Многие гепатоцеллюлярные реакции активизируют цитохром P450 (3), производя при этом высокоэнергетические реакции, которые могут привести к ковалентной связи лекарственного средства к ферменту, таким образом, создавая неактивные продукты метаболизма. Эти неактивные продукты метаболизма в виде пузырьков (4) мигрируют к поверхности клетки и могут быть причинами многогранного иммунного ответа, включающего цитолитические Т-лимфоциты и цитокины. Активация фактора некроза опухоли α (ФНО- α) является триггерным фактором для запуска каскада межклеточных каспаз (5), который заканчивается программированным апоптозом клеток с потерей ядерного хроматина (DD обозначает домен смерти).

Определенные препараты ингибируют функцию митохондриального гепатоцита за счет двойного эффекта: снижая продукцию АТФ и ферментов дыхательной цепи (6). Свободные жирные кислоты не метаболизируются из-за нехватки аэробного дыхания, накопление лактата и реактивных продуктов окисления приводит к повреждению митохондриальной ДНК. Эта структура повреждения характерна для множества средств, включая ингибиторы обратной транскриптазы нуклеозида, вальпроевой кислоты, тетрациклина, аспирина. Они экскретируются в желчь и могут повредить эпителий желчного протока.

Воспаление печеночной ткани включает ряд синдромов:

- цитолитический;
- холестатический;
- мезенхимально-воспалительный;
- печеночно-клеточную недостаточность.

■ По данным ВОЗ, более 2 млрд человек в мире имели контакты с вирусом гепатита В (HBV), почти у 400 млн из них наблюдается хроническое течение HBV-инфекции, характеризующееся повышенным риском развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы.

При холестазах в моче появляются желчные пигменты (уробилин), а стеркобилин снижается или исчезает в кале. При внутрипеченочном холестазах выявляется накопление желчи в желчных ходах, при внепеченочном — расширение междольковых желчных протоков, изменение их эпителия с накоплением в дальнейшем компонентов желчи в гепатоцитах и во всей билиарной системе. Для внутриклеточного холестаза характерны ультраструктурные изменения гепатоцита и гиперплазия гладкой цитоплазматической сети, изменение билиарного полюса гепатоцита, накопление компонентов желчи в гепатоците.

Мезенхимально-воспалительный синдром свидетельствует об активности патологического процесса в печени (рис. 1, механизм повреждения 4). Он проявляется:

- лихорадкой;
- артралгиями;
- лимфаденопатией;
- спленомегалией;
- васкулитами (кожа, легкие).

На этот синдром указывают:

- уровень гамма-глобулинов крови;
- повышение концентрации сывороточных иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG: повышение концентрации IgM характерно для первичного билиарного цирроза, IgG для активного хронического гепатита, IgA для алкогольного поражения печени;
- повышение показателей осадочных проб (повышение показателей тимоловой пробы);
- увеличение скорости оседания эритроцитов;
- появление в крови продуктов деградации соединительной ткани: серомукоид, гексозы, С-реактивный белок и др.

Для мезенхимально-воспалительного синдрома также характерны следующие изменения в клеточных и гуморальных иммунных реакциях:

- появление LE-клеток;
- появление антител к субклеточным фракциям гепатоцита: ДНК, печеночному липопротеиду;
- появление антимитохондриальных и антиядерных антител;
- антител к гладкой мускулатуре;
- изменение количества и функциональной активности Т- и В-лимфоцитов и их субпопуляций.

Синдром печеночно-клеточной недостаточности характеризуется:

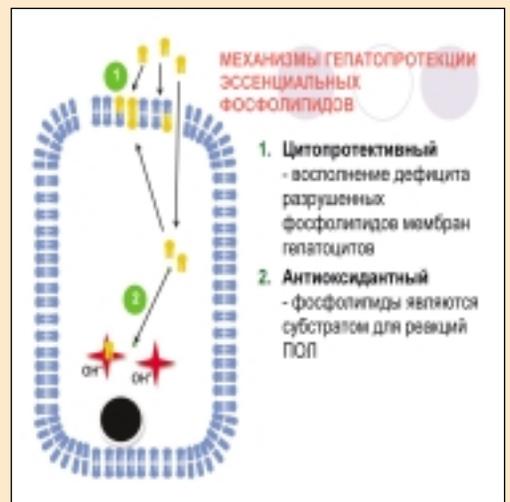
- лихорадкой;
- снижением массы тела;
- желтухой;
- геморрагическим диатезом;
- внепеченочными знаками: «печеночный язык», «печеночные ладони», «сосудистые звездочки», изменение ногтей, оволосение, гинекомастия и др.

В крови наблюдаются снижение уровня альбуминов, холестерина, концентрации компонентов

Рисунок 2. Эссенциальные фосфолипиды



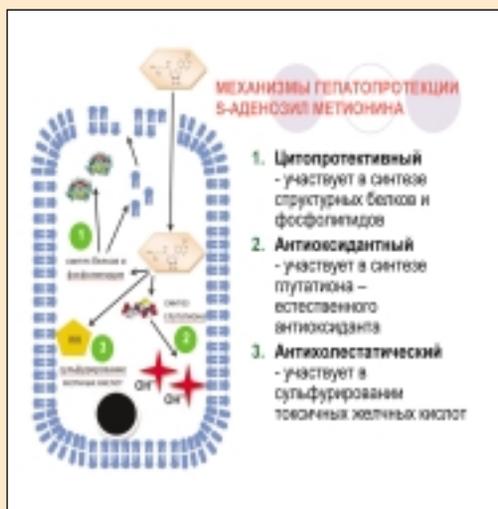
Рисунок 3. Механизмы гепатопротекции эссенциальных фосфолипидов



свертывающей и антисвертывающей системы крови, повышение уровня билирубина, трансаминаз, печеночно-специфических ферментов, признаки нарушения других функций печени.

При легких заболеваниях печени выраженных изменений уровня холестерина нет, а при среднетяжелых и особенно тяжелых поражениях печени наблюдается его отчетливое снижение, что является тревожным сигналом, свидетельствующим о возможности развития печеночно-клеточной недостаточности. Морфологически для этого синдрома характерны дистрофические изменения гепатоцитов, значительное уменьшение функциональной ткани печени вследствие ее изменений.

Рисунок 4. Механизм гепатопротекции S-аденозил метионина



Классификация препаратов, улучшающих функциональное состояние печени

В зависимости от химической структуры и происхождения выделяют несколько групп гепатопротекторов:

1. Препараты, содержащие естественные или полусинтетические флавоноиды расторопши: гепабене,

легалон, карсил, гепатофальк-планта, силимарин.

2. Препараты, содержащие естественные или полусинтетические флавоноиды других растений: хофитол, дипана.

3. Органопрепараты животного происхождения: сирепар, гепатосан.

4. Препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды: эссенциале, эсливер форте, фосфоглив, эплир.

5. Препараты разных групп: адеметионин (гептрал), кислота липоевая (берлитион), гепа-мерц (L-орнитин L-аспартат), урсодеохсихолевая кислота (урсофальк, урсосан).

В состав препаратов растительного происхождения чаще всего входит стандартизованный экстракт флавоноидов расторопши пятнистой. Эти препараты оказывают мембраностабилизирующее действие, препятствуя проникновению токсинов в клетки печени; стимулируют систему антиоксидантной защиты, способствуя повышению содержания восстановленного глутатиона в печени, а также синтез белка; ускоряют регенерацию поврежденных гепатоцитов; в эксперименте отмечается их антифибротическое действие. Благодаря фенольной структуре они способны связывать радикалы и прерывать процессы перекисного окисления липидов. Препарат силимарин обладает антиоксидантным действием, препятствует перекис-

Печень защищает организм



**Эсливер®
Форте
защищает
печень**



КОМПЛЕКСНОЕ ДЕЙСТВИЕ:

- Восстанавливает клетки печени
- Улучшает обмен веществ
- Снимает тяжесть в правом подреберье
- Улучшает общее самочувствие

КОМПЛЕКСНЫЙ СОСТАВ:

- Эссенциальные фосфолипиды
(строительный материал для клеток печени)
- Витамины В1, В2, В6, В12, Е, РР
(коферменты важнейших реакций)

STADA

В-КОСОВА

Товар зарегистрирован. РР № 016187/01.
Произведено: Наброс Фарма Пат. Лтд.
Импортер и дистрибутор ОАО «Низфарм-Тех». (831) 278 60 88, факс (831) 430 72 28,
www.stada.ru

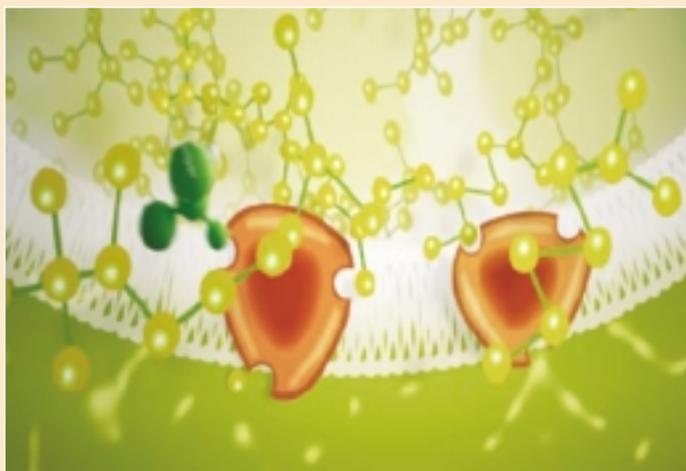
Реклама

ному окислению липидов, оказывает противовоспалительный и антифиброзный эффекты. В ходе исследований, проведенных в Европе, была показана относительная безопасность силимарина, назначаемого в дозах 140–150 мг перорально 3 раза ежедневно.

Препараты растительного происхождения целесообразно назначать пациентам с токсическими, алкогольными, лекарственными гепатитами, причем как при клинических и биохимических признаках активности гепатита, так и для профилактики. Однако следует соблюдать осторожность при назначении данных препаратов больным холестазом, так как они могут усиливать его. Эффективность использования при вирусных гепатитах не доказана, поэтому применение препаратов этой группы при данной патологии может быть целесообразным лишь при сочетании вирусного поражения печени с алкогольным или токсическим.

В последнее время флавоноиды расторопши нередко входят в гепатопротекторы сложного со-

Рисунок 5. Восстановление оттока желчи из гепатоцитов



става, обладающие дополнительными фармакологическими свойствами. Например, препарат из экстрактов расторопши пятнистой и дымянки лекарственной обладает не только гепатопротекторным, но и желчегонным действием, оказывает холеспазмолитический эффект. Поэтому данный препарат рекомендуется как для лечения токсических поражений печени, так и для профилактики и лечения заболеваний желчевыводящих путей,



Движение – это жизнь.

Желчегонное средство



Затруднение оттока желчи из печени и нарушение выведения продуктов метаболизма приводят к интоксикации и холестазу.



спасительное обновление ресурсов организма



ПЕПТАКР® (дымянник). Регистрационное удостоверение П №01196801 и П №01196802.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, содержат по 400 мг дымянника. Показаны для применения раствора для внутривенного и внутримышечного введения, флаконы по 400 мг дымянника. Фармакологические свойства. ПЕПТАКР® относится к группе гепатопротекторов, обладает также анальгетической активностью. Оказывает холергическое и спазмолитическое действие, обладает спазмолитическим, релаксационным, антиоксидантным, антифиброзирующим и нейровегетативным действием. Назначение при остеоартрозе уменьшает выраженность болевой синдрома, повышает скорость протекания и приводит к частичной регенерации пораженной ткани. Показан при хроническом, рецидивирующем холестазе, холангите, внутрипеченочном холестазе, токсическом поражении печени, включая алкогольное, вирусное, лекарственное (антибиотики, противогрибковые, противотуберкулезные, противораковые препараты, трициклические антидепрессанты, пероральные контрацептивы), ишемическом дисциркуляторном, цирротическом, циррозе печени, застойном, ассоциированном с печеночной недостаточностью (алкогольный и др.). Депрессия (в т. ч. атипичная), абстинентный синдром (алкогольный и др.). Преположение: гиперчувствительность, беременность (3-4 триместры), период лактации, возраст до 18 лет. Способ применения и дозы. Взрослым, внутримышечно [в/м] или внутривенно капельно [в/в]. При интенсивной терапии – в первые 2-3 недели лечения назначают 400-800 мг/сут в/м (очень медленно) или/и, торжак растворить только в стерильном физиологическом растворе (раствор 1-мл/мл). Для поддерживающей терапии – внутривенно 800-1600 мг/сут между приемами пищи. Таблетки следует принимать целиком, не разжевывая, медленно глотая их в первой половине дня. Длительность поддерживающей терапии в среднем 2-4 недели. Побочные действия: газоприем, диспепсия, тошнота, аллергические реакции. Совместимость с другими лекарственными средствами: известно взаимодействие с другими лекарственными средствами не наблюдалось. Особые указания: учитывать холергический эффект препарата, не рекомендуется прием перед сном. При лечении больных циррозом печени не рекомендуется превышать дозу 400 мг. В случае длительной терапии необходимо контролировать содержание гемоглобина и железа в сыворотке крови. Указан врачам при гиперкальциемии не выше 25°C срок годности – 4 года.



См. полную информацию в инструкции к препарату и в инструкции применения. Для получения информации о назначении обращайтесь в московское представительство «36001». Информация для медицинских работников, не для пациента.

Дополнительную информацию Вы можете получить в ООО «36001/Пайперфарма»: 119114, Россия, г. Москва, Дербенская наб., 11А. Тел.: (495) 298-42-78, www.abbott.com



ИЗДАНИЕ №01-2010/10

Рисунок 6. Нормализация моторики желчевыводящих путей

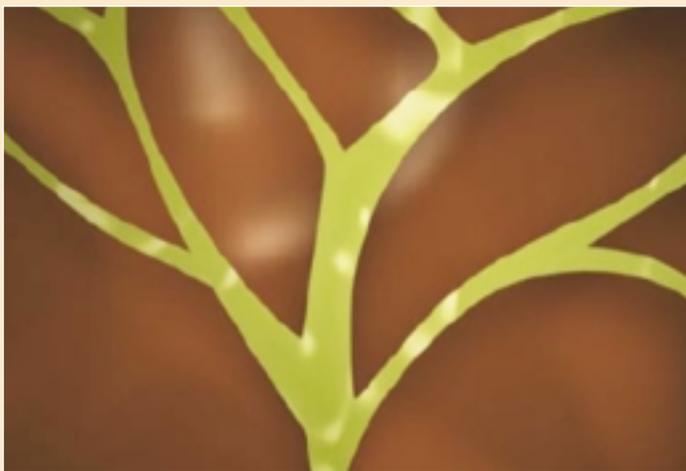


Рисунок 7. Регенерация гепатоцитов



Рисунок 8. Синтез глутатиона и цистеина



постхолецистэктомического синдрома.

Спазмолитическое, желчегонное и гепатопротекторное действие, обусловленное наличием фенольных соединений, бета-каротина, витаминов, инулина, оказывает экстракт листьев артишока, в связи с чем препарат благоприятно влияет на липидный обмен, повышает антиоксидационную функцию печени и почек. Показаниями к применению препаратов из артишока являются дискинезия желчных путей по гипокинетическому типу, хронический некалькулезный холецистит, хронический токсический гепатит, неалкогольный стеатогепатит, цирроз печени. Препарат не рекомендуется назначать при желчно-каменной болезни, остром гепатите и синдроме холестаза.

В последние годы в качестве гепатопротектора широко используется комплекс натуральных антиоксидантов из семян тыквы. В эксперименте они обладают мембраностабилизирующими свойствами, ускоряют регенерацию паренхимы поврежденной печени. Масло семян тыквы изменяет химический состав желчи, обладает легким желчегонным действием. Однако следует отметить, что пока не получено убедительных клинических доказательств высокой эффективности препарата как гепатопротектора. В связи с этим биологически активные вещества семян тыквы относятся к средствам профилактической и комплексной терапии заболеваний гепатобилиарной системы.

Многокомпонентные препараты из индийских и китайских трав также относят к гепатопротекторам растительного происхождения. Эти лекарственные средства имеют сложный состав, поэтому их действие недостаточно изучено. В то же время имеются данные, свидетельствующие, что при острой патологии пече-

ни и синдроме холестаза применение многокомпонентных сборов может усугублять выраженность цитолитического и мезенхимально-воспалительного синдромов. Кроме того, с веществами растительного происхождения напрямую связана проблема генетического полиморфизма метаболизма, ассоциированная с цитохромом P450. Межэтнический генетический полиморфизм определяет индивидуальную реакцию организма на растительные вещества. В связи с этим можно с высокой степенью вероятности утверждать, что растения, эффективные в азиатской популяции, могут оказывать иное действие у европеоидов.

Гепатопротекторы животного происхождения немногочисленны. Гидролизаты экстракта печени крупного рогатого скота содержат цианокобаламин, аминокислоты, низкомолекулярные метаболиты и, возможно, фрагменты ростовых факторов печени, поэтому могут стимулировать регенерацию паренхимы печени. Их не рекомендуется назначать больным с активными формами гепатита, так как в этом случае могут нарастать явления цитолитического, мезенхимально-воспалительного и иммунопатологического синдромов.

Использование изолированных гепатоцитов, полученных путем сублимационной сушки клеток пе-

■ Патогенетически обоснованным при заболеваниях печени является использование препаратов, содержащих эссенциальные фосфолипиды — эссливера форте (ЭФЛ), восстанавливающих структуру и функции клеточных мембран и обеспечивающих торможение процесса деструкции клеток.

чени животных, является одним из возможных направлений терапии заболеваний печени. Препарат способен ограничивать явления цитолиза, усиливать белково-синтетическую способность печени, в связи с чем его можно использовать в комплексном лечении гепатитов различной этиологии и при циррозе печени с явлениями печеночно-клеточной недостаточности. Однако необходимо учитывать, что клиническая эффективность изолированных

сублимационно высушенных гепатоцитов требует подтверждения в многоцентровых рандомизированных исследованиях.

В связи с высоким риском возникновения аллергических реакций при использовании препаратов животного происхождения до начала лечения следует определить чувствительность к препарату.

Патогенетически обоснованным при заболеваниях печени является использование препаратов, содержащих эссенциальные фосфолипиды, эссливера форте (ЭФЛ), восстанавливающих структуру и функции клеточных мембран и обеспечивающих торможение процесса деструкции клеток. Гепатопротективное действие достигается путем непосредственного встраивания молекул ЭФЛ в фосфо-

липидный биослой мембран поврежденных гепатоцитов, что приводит к восстановлению его барьерной функции (рис. 2 и 3).

В клинической практике препараты ЭФЛ широко используются при токсических поражениях печени, неалкогольном стеатогепатите, а также для медикаментозной коррекции при назначении гепатотоксичных лекарств. Применение препаратов ЭФЛ при активных гепатитах требует осторожности, так как в ряде случаев оно может способствовать усилению холестаза и активности процесса.

Адеметионин (гептрал) относится к аминокислотам или их производным. Это соединение играет важнейшую роль в биохимических реакциях трансаминирования, транссульфотирования и аминопропилирования, участвует в биосинтезе фосфолипидов, глутатиона, таурина и других биологически активных соединений (рис. 4). При применении адеметионина (гептрала) повышается элиминация свободных радикалов и других токсических метаболитов из гепатоцитов, стимулируются процессы регенерации. В эксперименте показана антифибротическая активность адеметионина. Препарат также оказывает антидепрессивное действие.

Наличие отчетливого гепатопротекторного действия практически при любой патологии печени, в том числе при высоких показателях цитолиза и синдроме холестаза, является несомненным преимуществом адеметионина. Наилучшие показатели при лечении адеметионином наблюдаются при токсических гепатитах, в том числе алкогольных. Препарат максимально эффективен при парентеральном введении.

Гептрал обладает следующими эффектами:

- холеретическим — стимулирует выработку и отток желчи, а также поступление желчных кислот из гепатоцитов в желчевыводящую систему, поскольку улучшает текучесть мембраны гепатоцита и работу внутриклеточных транспортных систем. Восстановление оттока желчи из гепатоцитов предотвращает ее избыточное скопление в клетках и повреждающее действие на мембрану (рис. 5);
- холекинетическим — нормализует моторику желчевыводящих путей, обеспечивает физиологическое продвижение желчи к желчному пузырю и далее, в 12-перстную кишку (рис. 6). Это способствует улучшению пищеварения, разрешает внутрипеченочный холестаз и нормализует биохимические показатели крови;

- регенерирующим — стимулирует регенерацию и пролиферацию гепатоцитов (рис. 7).

Это позволяет компенсировать функции печени и увеличивает выживаемость пациентов даже при выраженных изменениях, включая цирроз;

- антиоксидантным — увеличивает синтез глутати-

она и цистеина — естественных факторов антиоксидантной защиты в организме (рис. 8). Это предотвращает губительное действие свободных радикалов, желчных кислот и других токсических агентов на клетки печени.

Адеметионин (S-аденозил-L-метионин) — эндогенно синтезируемое биологически активное вещество. Препарат гептрал (S-аденозил-L-метионин 1,4-бутандисульфонат (SD 4)), фармацевтической компании Abbott, содержит наибольшее количество легковращающихся изомеров.

Орнитина 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. Помимо этого, аспартат служит субстратом для синтеза глутамина, участвует в связывании аммиака в тканях. Орнитина аспартат показан при гепатитах различной этиологии, неалкогольном стеатогепатите, и особенно при циррозе печени и печеночной энцефалопатии.

Из витаминов-антиоксидантов и витаминоподобных соединений при заболеваниях печени чаще всего применяют витамины Е и С, а также липоевую кислоту. Альфа-липоевая кислота, обладающая иммуномодулирующей и антиоксидантной активностью, является коферментом, участвующим в окислительном декарбоксилации пировино-

градной кислоты и альфа-кетокислот, и играет важную роль в биоэнергетике клеток печени. Препарат показан при вирусном гепатите А, неалкогольном стеатогепатите, хронических токсических и алкогольных гепатитах, циррозе печени.

В терапии заболеваний печени также используется урсодезоксихолевая кислота (УДХК) — гидрофильная, нетоксичная, третичная желчная кислота. УДХК оказывает антиоксидантное действие, снижает холестаза-опосредованную иммуносупрессию.

УДХК назначают при острых и хронических гепатитах различной этиологии, включая вирусные и аутоиммунные. УДХК оказывает терапевтический эффект при неалкогольном стеатогепатите, первичном билиарном циррозе, гепатопатии беременных.

При различных поражениях печени применение гепатопротекторов является обоснованным с точки зрения патогенеза данной патологии. Назначение препаратов этой группы должно быть дифференцированным, несмотря на небольшое число побочных эффектов. Необходимо учитывать этиологию заболевания, выраженность цитолитического и мезенхимально-воспалительного синдромов, наличие или отсутствие синдрома холестаза. Многие современные гепатопротекторы пока не имеют подтверждений клинической эффективности с позиций доказательной медицины, поэтому перечень показаний к их применению требует дополнительного научного обоснования.



ЛИТЕРАТУРА

1. Полунина Т.Е. Ятрогенные поражения гастродуоденальной области и печени, вызванные применением фармакотерапевтических средств в лечебных дозах: Авторефер. дис... док. мед. наук. М., 2000, 45 с.
2. Полунина Т.Е., Маев И.В. Лекарственный гепатит. // Consilium medicum. Приложение к журналу Consilium medicum. Гастроэнтерология.— 2008.— №1.— С. 3—10.
3. Полунина Т.Е., Маев И.В. Полунина Е.В. Гепатология для практического врача. Авторская академия, 2009, 340 с.
4. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей.— М.: Гэотар Медицина.— 1999.— С. 859.
5. Alderman S., Kailas S., Goldfarb S., et al. Cholestatic hepatitis after ingestion of chaparral leaf: confirmation by endoscopic cholangiopancreatography and liver biopsy. // Clin. Gastroenterol. — 1994. — V.1. — P. 242.
6. Alraif I., Lilly L., Wanless I.R., et al. Cholestatic liver disease with ductopenia (vanishing bile duct syndrome) after administration of clindomycin and trimethoprim-sulfamethoxazole. // Am. J. Gastroenterol.— 1994. — V.89. — P. 1230.
7. Alison M.R., Sarraf C.E. Liver cell death: patterns and mechanisms. // Gut.— 1994.— V.35. — P577.
8. Amitrano L., Gigliotti T., Guardascione M.A., et al. Enocacin acute liver injury. // J. Hepatol. — 1992. — V. 15. — P. 270.
9. Knobel B., et al. Pyrazimide — induced granulomatous hepatitis // J. Clin. Gastroenterol.— 1997. — Jun. — V. 124. — N 4.— P. 264—266.
10. Lee W.M. Drug-induced hepatotoxicity. // N. Engl. J. Med. — 2003 — V. 349; p. 474—485.
11. Makin A.J., Wendon J., Williams R. A 7-year experience of severe acetaminophen-induced hepatotoxicity (1987—1993). // Gastroenterology. — 1995. V. — 109. — P.1907.
12. Rosman A.S., Frissora—Rodeo C., Marshall A.T., et al. Cholestatic hepatitis following flutamide. // Dig. Dis. Sci. — 1993. — V.38. — P. 1756.