

Лекції

УДК: 616.36:615.031/.036

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ГЕПАТОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ

О. Ю. Бычкова¹, В. Н. Савченко¹, Е. Е. Томина¹, А. Ю. Картвелишвили²

¹ Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Украина

² Государственное лечебно-профилактическое учреждение «Центральная клиническая больница Укрзалізниці», г. Харьков, Украина

Освещена клиническая фармакология гепатотропных препаратов в рамках международной системы классификации лекарственных средств АТХ (анатомо-терапевтическо-химической). Представлены классификация, особенности фармакокинетики и фармакодинамики, показания и принципы использования в терапевтической клинике препаратов данной группы. Рассмотрены противопоказания, побочные эффекты и взаимодействие с другими лекарственными средствами гепатотропных препаратов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: клиническая фармакология, гепатопротекторы

КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ ГЕПАТОТРОПНИХ ПРЕПАРАТІВ

О. Ю. Бичкова¹, В. М. Савченко¹, О. Є. Томіна¹, Г. Ю. Картвелішвілі²

¹ Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна

² Державний лікувально-профілактичний заклад «Центральна клінічна лікарня Укрзалізниці», м. Харків, Україна

Висвітлена клінічна фармакологія гепатотропних препаратів у рамках міжнародної системи класифікації лікарських засобів АТХ (анатомо-терапевтично-хімічної). Представлені класифікація, особливості фармакокінетики та фармакодинаміки, показання та принципи використання в терапевтичній клініці препаратів даної групи. Розглянуті протипоказання, побічні ефекти та взаємодія з іншими лікарськими засобами гепатотропних препаратів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: клінічна фармакологія, гепатопротектори

THE CLINICAL PHARMACOLOGY OF HEPATOTROPIC DRUGS

O. Yu. Bychkova¹, V. M. Savchenko¹, O. E. Tomina¹, A. Yu. Kartvelishvili²

¹ V. N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

² State Treatment and Preventive Institution «Central Clinical Hospital of Ukrzaliznitsia», Kharkov, Ukraine

Clinical pharmacology of hepatotropic drug in the international system of ATC (anatomic-therapeutic-chemical) drugs classification is described. The classification, pharmacokinetics and pharmacodynamics characteristics, indications and principles of using drugs from this group in a therapeutic clinic are represented. Are considered Contraindications, side effects and interactions with other hepatotropic drugs are considered.

KEY WORDS: clinical pharmacology, hepatoprotectors

Гепатотропные препараты или гепатопротекторы (ГП) способствуют сохранению и восстановлению структуры и функции гепатобилиарной системы [1, 2]. Центральное место среди них занимают препараты растительного происхождения, содержащие флавоноиды растропши пятнистой (*Silybum*

marianum), о полезных свойствах которой знали еще римляне, используя в лечении заболеваний печени [3–5]. Всемирная организация здравоохранения включила расторопшу в «Монографию лекарственных растений». С 1969 г. для лечения больных с хроническими заболеваниями печени стали

применять препараты из расторопши пятнистой, содержащие изомерные флавоноидные соединения (силибин, силикрестин, силидианин) [4, 6, 7]. Одним из первых ГП появился силибинин, позже — эссенциале, затем лив-52. Многолетний опыт применения подтвердил эффективность и переносимость ГП.

Классификации гепатотропных препаратов

АТС классификация

А: ПРЕПАРАТЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПИЩЕВАРИТЕЛЬНЫЙ ТРАКТ И ОБМЕН ВЕЩЕСТВ

A05 Средства, применяемые при заболеваниях печени и желчевыводящих путей

A05B Препараты, применяемые при заболеваниях печени, липотропные вещества

A05BA Гепатотропные препараты

A05BA03 Силимарин

Дарсил

Легалон

Силегон

Карсил

Лепротек

Таблетки силибора 0,04 г, покрытые оболочкой

A05BA06 Орнитин оксоглурат

Гепа-Мерц гранулят

Гепа-Мерц концентрат для инфузий

A05BA08 Антраль

A05BA09 Тиотриазолин

A05BA50 Различные препараты

Галстена

Эссенциале Н/форте

Апкосул

Вигератин

Ви Тогеп

Гепар композитум

Гепатофальк Планта

Лецитин

Лив-52

Лива

Ливомин

Сирепар

Таблетки «Ливолек»

Хепель

Цитраргинин

A05BA53 Силимарин, комбинации

Гепабене

Симепар

Классификация в зависимости от химической структуры и происхождения

В клинической практике ГП разделены на группы в зависимости от химической структуры и происхождения:

– растительного происхождения;

- животного происхождения;
- содержащие эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ);
- содержащие аминокислоты;
- синтетического происхождения (антраль, тиотриазолин);

Фармакокинетика

Фармакокинетика ГП на сегодня недостаточно изучена. Их принимают как перорально, так и парентерально. Легалон, силибор, гепабене свободно всасываются из желудочно-кишечного тракта (период полуабсорбции — 2,2 ч.). Они метаболизируются в печени путем конъюгации, затем реабсорбируются и включаются в энтерогепатическую циркуляцию. В связи с этим их концентрация в плазме невысокая. Главный компонент силибинин выводится преимущественно (80 %) с желчью в виде глюкуронидов и сульфатов. Период полувыведения — 6,3 ч. ГП не кумулируются в организме, хорошо всасываются при приеме внутрь, метаболизируются в печени, метаболиты выводятся из организма с мочой и калом.

Фармакодинамика

Действие ГП направлено на восстановление гомеостаза печени, повышение ее устойчивости к действию патогенных факторов, нормализацию функциональной активности и стимуляцию в печени процессов регенерации. Группа ГП гетерогенна и включает вещества различных химических групп с разнонаправленным воздействием на метаболические процессы.

К общим фармакологическим свойствам ГП относят:

- усиление обезвреживающей функции гепатоцитов в результате увеличения запасов глутатиона, таурина, сульфатов или повышения активности ферментов, участвующих в окислении ксенобиотиков;
- торможение реакций избыточного перекисного окисления липидов (ПОЛ), связывание продуктов ПОЛ (перекисей водорода, свободных ионов O^{++} и H^+ и др.);
- стабилизация и репарация структур клеточных мембран (лидирующую роль здесь играют ЭФЛ).

Помимо этого, ГП оказывают противовоспалительное и иммуномодулирующее действие, блокируют фиброгенез за счет купирования некрозов гепатоцитов; препятствуют поступлению антигенов из желудочно-кишечного тракта в результате транслокации кишечных бактерий и их токсинов, являющихся активаторами клеток Купфера;

стимулюють активність колагеназ в печині і блокують ферменти, що беруть участь в синтезі компонентів з'єднаної тканини.

ГП рослинного походження містять в своєму складі екстракт (смієш флавоноїдів) расторопши п'ятнистої, основним компонентом якого є силімарин.

Силімарин є сумішшю 3-х основних ізомерних сполук — силібініну, силікрістину і силідианіну (в легалоні, наприклад, їх співвідношення 3:1:1). Всі ізомери мають фенілхроманову структуру (флаволігнани).

Силібінін є основним компонентом не тільки за вмістом, але і за клінічному ефекту. Крім основних фармакологічних ефектів, які притаманні всім ГП, він блокує відповідні місця зв'язу ряду токсичних речовин і їх транспортні системи (при отруєнні одним з токсинів блідної поганки — альфа-аманітоном). Їх похідні цілеспрямовано застосовують при захворюваннях печини з клінічними і біохімічними ознаками активності.

Карсил і легалон призначають при гострих і хронічних гепатитах, циррозах печини, токсико-метаболических ураженнях печини, в тому числі ксенобіотиками. В склад гепатофальк-планта крім екстракту расторопши п'ятнистої входять екстракти трави і корня чистотела і кореневища турмерика яванського (куркуми), в силу чого крім гепатопротекторних властивостей він має жолчогонні, спазмолітичні і антибактеріальні дії, знижує насиченість жолчі холестерином. Застосовують препарати при гострих і хронічних гепатитах, жировому гепатозі, циррозі печини.

Близьким за властивостями є препарат гепабене, який складається з екстрактів расторопши п'ятнистої і дим'янки аптечної. Остання має спазмолітичний ефект. Гепабене має ще слабительні і діуретичні ефекти. Застосовують при хронічних гепатитах і циррозах печини, жировій дистрофії органа, токсико-метаболических ураженнях печини, в тому числі ксенобіотиками.

Лив-52 містить лікарські рослини, широко застосовують в народній індійській медицині (порошок капурсових колючих, цикорія звичайного, паслена чорного, сінні західної, терміналії аржуни, тисячелистника звичайного, тамарикса галльського, заліза оксид). Лив-52 захищає паренхіму печини від токсичних агентів (за рахунок індукції цитохрома P450 і ацетальдегіддегідрогенази), має антиоксидантні дії (в результаті збільше-

ння рівня клітинних токоферолів), нормалізує активність Na^+/K^+ -АТФазы і відновлює співвідношення окремих фосfolіпідних фракцій в мембранах гепатоцитів (в частині зменшує кількість гепатотоксичного лізолейцину). Препарат застосовують при хронічних і гострих (в період реконвалесценції) гепатитах різної етіології, циррозах печини, жировій дистрофії печини, дискинезії жолчевивідних шляхів, холециститі, анорексії. Лив-52 застосовують також для профілактики токсичних уражень печини, викликаних антибіотиками, протитуберкульозними препаратами, жаропонижуючими засобами.

ГП тваринного походження (сірепар) є гідролізати екстракту печини великого рогатого скоту, які містять ціанокобаламін, амінокислоти, низькомолекулярні метаболіти і, можливо, фрагменти ростових факторів печини. Їх рекомендують призначає при хронічних гепатитах і циррозах печини, токсичних і лікарських ураженнях паренхіми печини. Однак доказальних досліджень, які підтверджують їх клінічну ефективність, немає, а прийом потенційно небезпечний з ряду причин. Їх не слід призначати хворим з активними формами гепатита, так як можуть нарости явища цитолітичного, мезенхімально-визапального і імуніпатологічного синдромів. Через високий алергогенний потенціал обов'язково слід проводити визначення чутливості до препарату. Крім того, застосування гідролізатів печини великого рогатого скоту різко підвищує ймовірність зараження пацієнта прионовією інфекцією, викликає таке фатальне нейродегенеративне захворювання, як губчаста енцефалопатія (хвороба Крейтцфельда-Якоба). В зв'язі з недоказаною ефективністю і великою потенційною небезпечністю для організму препарати даної групи в клінічній практиці краще не застосовувати.

Препарати, які містять ЕФЛ (ессенціале, лецитин) відновлюють структуру і функції клітинних мембран і забезпечують затримку процесів деструкції кліток, що спричиняє патогенетичну обумовленість їх застосування при захворюваннях печини. Мембраностабілізуюче і гепатопротективне дії здійснюється за рахунок безпосереднього встраювання молекул ЕФЛ в фосfolіпідний бішлой мембран пошкоджених гепатоцитів, що призводить до відновлення його бар'єрної функції. Субстанція ЕФЛ є високочистим екстрактом з бобів сої

и содержит преимущественно молекулы фосфатидилхолина с высокой концентрацией полиненасыщенных жирных кислот. Наличие двух эссенциальных (необходимых) жирных кислот обуславливает превосходство этой специальной формы фосфолипидов в сравнении с эндогенными фосфолипидами. В отличие от других ГП в отношении эффективности ЭФЛ имеется достаточная доказательная база. ЭФЛ повышают вероятность ответа на альфа-интерферон, особенно при лечении хронического вирусного гепатита С, снижают частоту рецидивов после прекращения терапии альфа-интерфероном и хорошо переносятся больными. Действие препаратов направлено на восстановление гемостаза в печени, повышение устойчивости органа к действию патогенных факторов, нормализацию функциональной активности печени, стимуляцию репаративно-регенерационных процессов. ЭФЛ назначают при острых и хронических гепатитах, циррозе печени, алкогольной, наркотической интоксикации и других формах отравлений, радиационном синдроме, псориазе.

К препаратам, содержащим аминокислоты, относят орнитин. Это ГП с гипоазотемическими свойствами, который утилизирует аммонийные группы в синтезе мочевины (орнитиновый цикл), снижает концентрацию аммиака в плазме, способствует нормализации кислотно-основного равновесия организма, синтезу инсулина и соматотропного гормона. Действие основано на участии в орнитиновом цикле мочевинообразования (образование мочевины из аммиака). В кишечнике препарат диссоциирует на составляющие компоненты — аминокислоты орнитин и аспарат, которые участвуют в дальнейших биохимических процессах. Орнитин включается в цикл мочевины в качестве субстрата (на этапе синтеза цитруллина), он является стимулятором карбамоилфосфатсинтетазы I (первого фермента цикла мочевины). Аспарат также включается в цикл мочевины (на этапе синтеза аргининсукцината) и служит субстратом для синтеза глутамина, участвуя в связывании аммиака в перивенозных гепатоцитах, мозге и других тканях.

Орнитин усиливает метаболизм аммиака в печени и в головном мозге. Он положительно влияет на гипераммониемию и динамику энцефалопатии у больных циррозом печени. Применяется при жировой дистрофии, гепатитах, циррозах, при поражениях печени в результате употребления алкоголя и наркотиков, для лечения нарушений со стороны головного мозга, возникающих в результате нарушения деятельности печени.

Препараты синтетического происхождения — относительно новая группа гепатотропных средств. Наиболее известен среди них антраль, синтезированный на основе координационного соединения алюминия с N-(2,3-диметил)-фенилантралиновой кислотой. Антраль является универсальным ГП. Наряду с гепатозащитным, антиоксидантным, мембраностабилизирующим, антитоксическим, противовирусным, противовоспалительным, иммуномодулирующим эффектами он обладает анальгезирующим и ангиопротекторным действиями. Фармакодинамика обеспечивается универсальностью механизма действия, включающего в себя нормализующее влияние практически на все основные звенья поражения гепатоцитов. Анальгезирующий эффект связан с угнетением синтеза и активности брадикинина, простагландинов и других нейроактивных веществ, повышающих чувствительность болевых рецепторов. Ангиопротекторная активность связана с восстановлением капиллярной гемоперфузии, исчезновением аваскулярных зон и закрытием артерио-венулярных шунтов, нормализацией калибра и формы микрососудов. Антраль используется для лечения и профилактики острых и хронических гепатитов различного генеза, в том числе, токсической, алкогольной, криптогенной и вирусной этиологии, циррозов печени.

Показания и принципы использования в терапевтической клинике

Основные показания:

- токсические поражения печени;
- острый и хронический гепатиты различной этиологии;
- поражение печени лекарственными препаратами;
- хронические воспалительные заболевания печени;
- циррозы печени различной этиологии;
- жировая дистрофия печени различной этиологии;
- печеночная энцефалопатия;
- печеночная кома;
- отравление гепатотропными ядами;
- радиационный синдром;
- псориаз (в качестве вспомогательной терапии);
- лептоспироз (при гипераммонемии).

Наиболее часто ГП используются в терапевтической (гастроэнтерологической) практике. При выборе ГП необходимо учитывать следующие *требования*:

- достаточно полная абсорбция;
- наличие эффекта «первого прохождения» через печень;
- выраженная способность связывать или

- предотвращать образование высокоактивных повреждающих соединений;
- возможность уменьшать чрезмерно выраженное воспаление;
- подавление фиброгенеза;
- стимуляция регенерации печени;
- естественный метаболизм при патологии печени;
- экстенсивная энтерогепатическая циркуляция;
- отсутствие токсичности.

При вирусных поражениях печени ГП идут в дополнение к этиотропной терапии.

Выбор и дозировка ГП

Выбор и дозировка ГП определяются следующими основными факторами:

- этиологией заболевания печени;
- наличием холестаза;
- степенью активности патологического процесса;
- необходимостью проведения длительной антифибротической терапии;
- включением в патогенез некроза гепатоцитов аутоиммунных реакций.

Терапию ГП необходимо проводить дифференцированно с учетом механизма развития заболевания. Каждый препарат имеет свою особенность действия, выделяющую его среди других.

Производные силимарина целесообразно применять при заболеваниях печени с клиническими и биохимическими признаками активности. Осторожность следует соблюдать у больных с холестазом (под воздействием препарата холестаз может усиливаться). Силимарин препятствует проникновению в клетки печени гепатотоксических веществ. Выпускается раствор силимарина для внутривенных инфузий, используемый для лечения острых экзогенных интоксикаций, в том числе при отравлениях бледной поганкой — дигидросукцинатом натриевой соли (легалон-сил). Дозировка препаратов устанавливается индивидуально, в зависимости от тяжести течения заболевания. Таблетки, драже и капсулы следует принимать не разжевывая и запивая небольшим количеством воды. Длительность курса терапии производными силимарина не должна превышать 4–6 недель, после этого при необходимости продолжения лечения целесообразно сменить препарат, например, назначить ЭФЛ.

В клинической практике препараты, содержащие ЭФЛ, используются по 3 основным направлениям: при заболеваниях печени и ее токсических поражениях; при патологии внутренних органов, осложненной повреждением печени; как метод «медикаментозного прикрытия» при назначении ле-

карственных препаратов, вызывающих поражение печени (тетрациклина, рифампицина, парацетамола, индометацина и др.). Их назначают при хронических гепатитах, циррозе печени, жировой дистрофии, печеночной коме. Также применяют при радиационном синдроме и токсикозе беременных, для профилактики рецидивов желчнокаменной болезни, предоперационной подготовки и послеоперационного лечения больных, особенно в случаях хирургических вмешательств на печени и желчных путях. Применение эссенциале при активных гепатитах может способствовать усилению холестаза и воспалительной активности. Рекомендованная схема назначения ЭФЛ предусматривает проведение курса 10 внутривенных инъекций по 10–20 мл (2–4 ампулы), предварительно разведенных кровью пациента. По окончании курса препарат назначается перорально по 2 капсулы 3 раза в день на протяжении 3 месяцев. Препарат может применяться во время беременности. При острых поражениях печени длительность приема препарата можно ограничить двумя неделями. За это время достигается устойчивое купирование субъективных жалоб больного и практическая нормализация биохимических показателей крови.

Орнитин в основном используется для коррекции проявлений печеночной энцефалопатии. Препарат назначается внутривенно 20–40 г (4–8 ампул) или внутрь по 1 пакету гранулята, растворенного в 200 мл жидкости, 2–3 раза в сутки, короткими или длительными курсами. Возможно использование в качестве дополнительного источника метаболического азота у пациентов, страдающих белковой недостаточностью.

Побочное действие

ГП характеризуются низкой токсичностью, поэтому даже длительное применение в терапевтических дозах является безопасным. В отдельных случаях возможны усиление диуреза, аллергические реакции (кожный зуд, кожная сыпь), тошнота, рвота, диарея, повышенная чувствительность к препарату.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к компонентам препаратов.
- Почечная недостаточность (орнитин).
- Нарушение функции эндокринных желез.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

ГП совместимы с большинством лекарственных средств, используемых в клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Залюбовська О. І. Клінічна фармакологія : Підручник / О. І. Залюбовська, С. М. Коваль, О. М. Литвинова. — Х. : Видавничий дім «ІНЖЕК», 2003. — 688 с.
2. Звягинцева Т. Д. Лечение хронических диффузных заболеваний печени: какие возможности открывает перед нами применение гепатопротекторов? / Т. Д. Звягинцева // Здоров'я України. — 2009. — № 12/1. — С. 32—33.
3. Клиническая фармакология : Учеб. / Под ред. В. Г. Кукеса. — 3-е изд., перераб. и доп. — М. : ГЭОТАР-МЕД, 2006. — 944 с.
4. Козачок М. М. Возможно ли защитить печень от лекарственных поражений? / М. М. Козачок, М. Н. Селюк, С. А. Бычкова, Е. И. Валигура // Новости медицины и фармации. — 2009. — № 279. — С. 15—18.
5. Ткач С. М. Эффективность и безопасность гепатопротекторов с точки зрения доказательной медицины / С. М. Ткач // Здоров'я України. — 2009. — № 6/1. — С. 7—10.
6. Frascini F. Pharmacology of Silymarin / F. Frascini, G. Demartini, D. Esposti // Clin Drug Invest. — 2002. — № 22 (1). — P. 51—65.
7. Pulok K. M. Lead finding from medicinal plants with hepatoprotective potentials / K. M. Pulok, K. S. Atish, N. Nisha, N. K. Satheesh, S. Ponnusankar // Expert Opinion on Drug Discovery. — 2009. — № 5 (4). — P. 545—576.