

УДК 615.244 : 615.033/. 034 : 615.036.8

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫХ СРЕДСТВ: КЛЮЧ К РАЦИОНАЛЬНОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

Журавлева Л.В., Кривоносова Е.М.

Харьковский национальный медицинский университет

Гепатопротекторы – препараты, составляющие основу патогенетической терапии заболеваний печени, повышающие устойчивость гепатоцитов к патологическим воздействиям; усиливающие их антитоксическую функцию и способствующие восстановлению нарушенных функций печеночных клеток. Механизмы действия гепатопротекторов следующие: усиление обезвреживающей функции гепатоцитов в результате увеличения запасов глутатиона, таурина, сульфатов или повышения активности ферментов, участвующих в окислении; торможение реакций избыточного перекисного окисления липидов (ПОЛ), связывание продуктов ПОЛ и репарация структур клеточных мембран; противовоспалительное действие; блокировка фиброгенеза за счет купирования некрозов гепатоцитов, препятствования поступлению антигенов из желудочно-кишечного тракта в результате транслокации кишечных бактерий и их токсинов, являющихся активаторами клеток Купфера, стимуляции активности коллагеназ в печени и блокады ферментов, участвующих в синтезе компонентов соединительной ткани [1].

К сожалению, точные механизмы действия представителей группы гепатопротекторов 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), которые бы подтверждали положительное влияние гепатопротекторных средств на организм человека. В связи с этим применение многих средств этой группы в широкой клинической практике является спорным [2].

Единой классификации препаратов группы гепатопротекторов не существует. Наиболее часто их классифицируют в зависимости от происхождения и, соответственно, химического состава: 1. Препараты, содержащие натуральные или полусинтетические флавоноиды расторопши, в первую очередь силимарин. 2. Препараты, содержащие натуральные или полусинтетические флавоноиды других растений. 3. Органопрепараты животного происхождения. 4. Препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ). 5. Препараты разных групп: аминокислоты и их производные (адеметионин), урсодезоксихолевая кислота (УДХК), нестероидные анаболики, витамины и витаминоподобные вещества (В, Е, С, липоевая кислота) [1].

Общие преимущества гепатопротекторов: влияние на патогенез заболевания печени; замедление прогрессирования заболевания; многолетний клинический опыт; как правило, хорошая переносимость; обычно отсутствие серьезных побочных эффектов; преимущественно натуральные компоненты.

Требования к идеальному гепатопротектору были сформулированы R. Preisig в 1970 г. [3, 4]: достаточно полная абсорбция; наличие эффекта “первого прохождения” через печень; выраженная способность связывать высокоактивные повреждающие соединения или предотвращать их образование; уменьшение чрезмерно выраженного воспаления; подавление фиброгенеза; стимуляция регенерации печени; естественный метаболизм при патологии печени; экстенсивная энтерогепатическая циркуляция; отсутствие токсичности. Учитывая все вышеперечисленное, становится понятным, что выведению гепатопротекторного препарата на рынок должно предшествовать тщательное изучение его фармакодинамических и фармакокинетических характеристик.

Эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ). 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. В целом повреждение мембраны гепатоцитов происходит при любом повреждении печени, поэтому укрепление клеточной мембраны гепатоцита путем поставки извне фосфолипидов, всегда является актуальным. Основные функции фосфолипидов заключаются в поддержании нормальной текучести и репарации клеточных мембран, антиоксидантном действии, защите митохондриальных и микросомальных ферментов от повреждения, замедлении синтеза коллагена и повышении активности коллагеназы [2, 5]. Эти механизмы лежат в основе их физиологического антифибротического эффекта. С учетом основных механизмов этиопатогенеза различных заболеваний печени данная группа лекарственных средств может применяться при разнообразных поражениях печени, актуальна при алкогольном стеатозе печени и неалкогольной гепатопатии в рамках метаболического синдрома [1, 6]. Как показывают некоторые исследования, данная группа препаратов улучшает биохимические показатели, общее самочувствие больных.

В Украине 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. Более того, было установлено, что при острых и хронических вирусных гепатитах они противопоказаны, так как могут способствовать усилению холестатического синдрома и увеличению цитолиза [6]. Из недостатков ЭФЛ необходимо отметить: повреждение мембраны гепатоцитов реализуется через более сложные и тонкие механизмы (путем взаимодействия с циркулирующими иммунными комплексами, аутоантителами и др.), поэтому часто не удается достичь стабилизации печеночного повреждения, лишь укрепляя

мембраны гепатоцита путем поставки извне фосфолипидов, не устранив при этом основную патогенетическую причину; отсутствие опубликованных научных работ, подтверждающих эффективность выше степени доказательности D (мнения экспертов); в ряде случаев фосфолипиды могут индуцировать развитие холестаза; ЭФЛ при приеме внутрь обладают низкой биодоступностью, т.к. фосфолипиды в составе хиломикроннов 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 ткани печени [2, 5].

Препараты растительного происхождения (салимарин и др.) чаще всего содержат в своем составе стандартизованный экстракт флавоноидов расторопши пятнистой. Они оказывают мембраностабилизирующее действие, защищая клетки печени от проникновения в них токсинов. Благодаря фенольной структуре способны связывать радикалы и прерывать процессы ПОЛ. Препараты этой группы стимулируют и систему антиоксидантной защиты, способствуя повышению содержания восстановленного глутатиона в печени, а также синтез белка, ускоряют регенерацию поврежденных гепатоцитов; в эксперименте отмечается их антифибротическое действие. Эти препараты целесообразно назначать пациентам с токсическими, алкогольными, лекарственными гепатитами. Применение возможно как при клинических и биохимических признаках активности гепатита, так и с профилактической целью. Однако следует соблюдать осторожность у больных холестазом, поскольку есть сведения, что под воздействием препаратов расторопши холестаз может усиливаться [7]. Эффективность при вирусных гепатитах не доказана. В связи с этим применение препаратов этой группы при данной патологии может быть целесообразным лишь при сочетании вирусного поражения печени с алкогольным или токсическим.

Салимарин содержит смесь алкалоидов расторопши пятнистой, основным действующим веществом является силибинин. Другими компонентами салимарина являются силидианин, силикрин, изосилибины А и В, изосиликрин 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. Механизм действия препарата до конца неясен, считается, что он связан с подавлением ПОЛ, вследствие чего предотвращается повреждение клеточных мембран [8]. 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 ПОЛ. В итоге салимарин предотвращает потери компонентов клетки (трансаминаз), что проявляется уменьшением синдрома цитолиза. Кроме того, салимарин 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, а также влияет на активацию ядерных факторов, в основном NF-kB). Недостатки препарата: низкая биодоступность основного действующего вещества – силибинина при пероральном применении; следует соблюдать осторожность у больных холестазами, поскольку есть сведения, что под воздействием препаратов расторопши холестаз может усиливаться; эффективность при вирусном гепатите С проявляется лишь при внутривенном использовании; единичные рандомизированные контролируемые исследования (степень доказательности В) [1, 2, 7, 9].

Препараты животного происхождения представляют собой гидролизаты экстракта печени крупного рогатого скота, которые содержат цианокобаламин, аминокислоты, низкомолекулярные метаболиты и, возможно, фрагменты ростовых факторов печени. Считается, что эти препараты могут оказывать определенное антиоксидантное и детоксикационное действие, стимулировать регенерацию паренхимы печени. В связи с этим их назначение рекомендовано при хронических гепатитах и циррозах печени, токсических и лекарственных поражениях паренхимы печени. Однако каких-либо исследований, доказывающих их клиническую эффективность, не имеется. В то же время известно, что прием этих препаратов потенциально опасен. Они не показаны больным с активными формами гепатита, так как в этом случае могут нарастать явления цитолитического, мезенхимально-воспалительного и иммунопатологического синдромов. В связи с высоким аллергогенным потенциалом до начала лечения обязательно следует проводить определение чувствительности к препарату. Кроме того, применение гидролизатов печени крупного рогатого скота резко повышает вероятность заражения пациента прионовой инфекцией, вызывающей такое фатальное нейродегенеративное заболевание, как губчатая энцефалопатия (болезнь Крейтцфельда-Якоба). Таким образом, в связи с недоказанной эффективностью и большой потенциальной опасностью для организма препараты этой группы в клинической практике применяться не должны [1, 9].

К аминокислотам или их производным относят, например, адеметионин. Адеметионин играет центральную роль в биохимических реакциях трансметилирования (биосинтез фосфолипидов), транссульфатирования (синтез и оборот глутатиона и таурина, конъюгация желчных кислот с увеличением их гидрофильности, детоксикация желчных кислот и многих ксенобиотиков) и аминопропилирования (синтез таких полиаминов как путресцин, спермидин и спермин, играющих важную роль в формировании структуры рибосом и процессах регенерации), где служит либо донором групп, либо модулятором ряда ферментов. При применении адеметионина повышается элиминация свободных радикалов и других токсических метаболитов из гепатоцитов. В эксперименте показана антифибротическая активность адеметионина. Препарат обладает также антинейротоксическим и антидепрессивным действием. Адеметионин достаточно эффективен при патологии печени, сопровождающейся печеночной энцефалопатией. Преимущественное влияние адеметионин оказывает на

проявления токсемии и в гораздо меньшей степени влияет на показатели цитолиза и холестаза. Применяют препарат при острых и хронических гепатитах, циррозе печени [1]. Рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, подтверждающих эффективность адеметионина при заболеваниях печени до настоящего времени не проведено. В США S-аденозилметионин продается как пищевая добавка под торговой маркой SAM-e. Также продается под другими торговыми марками (Gumbaral, Samyr, Adomet, Heptral и Admethionine). Из недостатков следует отметить: 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) и низкая биодоступность при пероральном применении; в связи с недостаточным количеством клинических наблюдений препарат следует с осторожностью применять в педиатрической практике; есть сообщения о потенциально смертельном серотониновом синдроме при взаимодействии SAM с другими препаратами (кломипрамин, трициклические антидепрессанты) [2, 8, 10, 11].

Из витаминов–антиоксидантов и витаминopodobных соединений при заболеваниях печени наиболее часто используют витамины E и C, а также липоевую кислоту. Альфа–липоевая кислота является коферментом, участвующим в окислительном декарбоксилировании пировиноградной кислоты и альфа–кетокислот, играет важную роль в биоэнергетике клеток печени, участвует в регулировании углеводного, белкового, липидного обменов, оказывает липотропный эффект. По экспериментальным данным, липоевая кислота обладает иммуномодулирующим действием, восстанавливая иммунный ответ у иммуносупрессированных мышей. Также у препарата выявлена антиоксидантная активность. Дополнительное введение альфа–липоевой кислоты оказывает хороший эффект при патологии, связанной с возникновением оксидативного стресса. Применяют альфа–липоевую кислоту при вирусном гепатите A, жировом гепатозе, хронических гепатитах, алкогольных поражениях и циррозе печени [1, 12, 13, 14].

Среди препаратов «разных групп» наибольшее значение играет урсодезоксихолевая кислота (УДХК) [15, 16, 17]. УДХК представляет собой третичную желчную кислоту, образующуюся под действием бактериальных ферментов из 7-кето-литохолевой кислоты, которая поступает в печень из тонкой кишки. Химическая формула УДХК и гидрофобной ХДХК (C<sub>24</sub>H<sub>40</sub>O<sub>4</sub>) идентичны, различаясь только позицией гидроксильной группы атома C7: β-положение у первой и α-положение у второй. Именно 7β-позиция ОН-группы определяет гидрофильность и отсутствие токсичных свойств УДХК. Ее содержание в естественном пуле желчных кислот человека лишь 4%. Накопленные на сегодняшний день данные позволяют сгруппировать механизмы действия УДХК следующим образом:

Холеретический эффект: 1) вытеснение пула токсических гидрофобных желчных кислот за счет конкурентного захвата рецепторами в подвздошной кишке; 2) стимуляция экзоцитоза в гепатоцитах путем активации Са-зависимой  $\alpha$ -протеинкиназы ведет к уменьшению концентрации гидрофобных желчных кислот; 3) индукция бикарбонатного холереза усиливает выведение гидрофобных желчных кислот в кишечник.

Цитопротективный эффект: встраивание УДХК в фосфолипидный слой клеточной мембраны ведет к стабилизации последней и повышению устойчивости к повреждающим факторам.

Антиапоптотический эффект: снижение концентрации ионизированного Са в клетках, ведущее к предотвращению выхода цитохрома С из митохондрий, блокирующее в свою очередь активацию каспаз и апоптоз холангиоцитов.

Иммуномодулирующий эффект: уменьшение экспрессии молекул HLA I класса на гепатоцитах и HLA II класса на холангиоцитах, снижение продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, 2, 6, TNF- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ ).

Гипохолестеринемический эффект: снижение всасывания холестерина в кишечнике, снижение синтеза холестерина в печени, снижение экскреции холестерина в желчь.

Литолитический эффект: снижение литогенности желчи вследствие формирования жидких кристаллов с молекулами холестерина, предупреждение образования и растворение холестериновых камней [18].

УДХК является препаратом выбора из всего арсенала лекарственных средств, применяемых для патогенетического лечения первичного билиарного цирроза (ПБЦ) [19, 20]. Влияние УДХК на течение ПБЦ оценено в ряде развернутых рандомизированных исследований, в большинстве из которых доза препарата составляла 13–15 мг на 1 кг массы тела в сутки. Результаты почти всех исследований, а также их суммирование выявили повышение продолжительности жизни больных без выполнения трансплантации печени. Терапия УДХК снижает частоту развития варикозно-расширенных вен пищевода с 58 до 16%. Наряду с влиянием на выживаемость важный эффект УДХК представлен повышением качества жизни больных, связанным в первую очередь с уменьшением зуда [21]. Сходство ряда патогенетических звеньев первичного склерозирующего холангита (ПСХ) и ПБЦ послужило основанием для применения УДХК в качестве антихолестатического и иммуномодулирующего препарата. В первом развернутом плацебо-контролируемом исследовании продемонстрировано значительное улучшение биохимических и гистологических показателей на фоне приема УДХК в дозе 13–15 мг на 1 кг массы тела в течение 1 года [1].

Многообразие биохимических и иммунологических эффектов УДХК определяет возможность ее назначения практически при любой клинической форме алкогольной болезни печени (АБП). Безусловно, УДХК показана при холестатическом варианте острого алкогольного гепатита, приводя к существенному уменьшению зуда и улучшению биохимических показателей. Признаки внутрипеченочного холестаза при гистологическом исследовании печени ассоциированы с плохим прогнозом. В связи с этим наличие биохимических или гистологических указаний на холестаз при хроническом

алкогольном гепатите, компенсированном и субкомпенсированном циррозе служит показанием для включения УДХК в схемы терапии. Цитопротективный эффект УДХК позволяет назначать препарат также при выраженном стеатозе в отсутствие воспаления, особенно если пациент продолжает употребление алкоголя. Первое сообщение Plevris (1991 г.) указывало на улучшение клинико-биохимических показателей на фоне применения УДХК у больных алкогольным циррозом. В одном из исследований УДХК применяли в дозе 450 мг в день на протяжении 6 месяцев, что привело к существенному улучшению показателей функции печени. Лучшие результаты были продемонстрированы в группе больных, которым УДХК назначали в комбинации с силимарином [15].

Назначение УДХК оказывает положительное влияние на биохимические показатели цитолиза и холестаза у больных с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ). УДХК уменьшает также выраженность стеатоза, однако ее влияние на гистологические характеристики НАСГ требует дальнейшего изучения. Вместе с тем получены данные, свидетельствующие о положительном влиянии УДХК на соотношение сывороточных маркеров фиброгенеза и фибролиза: на фоне применения УДХК снижалась сывороточная концентрация N-терминального пептида коллагена III типа и матриксных металлопротеиназ и одновременно повышался уровень их тканевых ингибиторов. Дозировка препарата составляет 10–15 мг/кг/сут на протяжении 6 мес и более (при положительной динамике) [15].

По данным ряда авторов (А.Р. Рейзис и др.), добавление УДХК к  $\alpha$ -интерферону при хроническом гепатите С не только обуславливает более быструю нормализацию биохимических показателей, но и потенцирует противовирусный эффект (41,5% в группе больных, получавших интерферонотерапию + УДХК, по сравнению с 27,7% в группе монотерапии  $\alpha$ -интерфероном), сопряженный со снижением частоты возникновения рецидивов (10% против 26,6%). Патогенетическая терапия УДХК рекомендуется больным вирусными гепатитами при наличии отягощающих факторов, таких как подростковый возраст, нарко- и токсикомании, алкогольно-вирусные поражения печени, беременность, онкогематологические заболевания, гемофилия и т.д [1, 22, 23].

В последние годы возросло значение лекарственных поражений печени (ЛПП), что объясняется упрощением доступа населения к медикаментам вследствие появления в продаже большого количества лекарств, отпускаемых без рецепта, несоблюдения доз и режима приема препаратов, высоким распространением среди населения других хронических диффузных заболеваний печени. ЛПП описаны при лечении препаратами практически всех фармакологических классов [24]. Острые ЛПП вызывают следующие потенциально гепатотоксические препараты: амиодарон, лабеталол, метилдопа, статины, антикоагулянты из группы производных кумарина, анаболические стероиды, андрогены, эстрогены, карбамазепин, фенитоин, вальпроевая кислота, туберкулостатические препараты, сульфаниламиды, нитрофурантоин, флуконазол, кетоконазол, антиретровирусные и противоопухолевые препараты, метотрексат, флуоксетин, орлистат, галотан, соли золота и др. Хронические ЛПП могут вызывать метилдопа, месалазин, нитрофурантоин, аминазин, амиодарон,

анаболические и андрогенные стероиды, азатиоприн и фибраты, если лечение данными препаратами продолжается на фоне острых гепатотоксических нарушений. К редким, но серьезным осложнениям лекарственной терапии относится фульминантная печеночная недостаточность, внезапно развивающаяся у практически здоровых лиц и требующая в большинстве случаев срочной трансплантации органа. Она описана при применении более 40 лекарственных средств, включая такие широко используемые препараты, как парацетамол, кетопрофен, нимесулид и кларитромицин. В настоящее время выделяют 3 основные группы клинико-морфологических проявлений ЛПП: гепатоцеллюлярные, холестатические и смешанные. Мишенью токсического воздействия могут быть гепатоциты (некроз), желчные протоки и каналы (холестаза) или синусоидальные клетки (эндотелий, жиросодержащие клетки). ЛПП могут включать повреждения паренхимы в виде функциональных нарушений (индукция микросомальных ферментов, гипербилирубинемия), приводящих в итоге к некрозу или апоптозу. К другим гепатотоксическим последствиям приема лекарственных препаратов относятся: формирование стеатоза в виде острых жировых изменений и стеатогепатита; гранулематозные изменения; изменения сосудистой системы печени (расширение синусоидных капилляров, пурпурный гепатит, нецирротическая портальная гипертензия, обструкция венозного оттока из печени, узелковая регенераторная гиперплазия, синдром Бадда–Киари), а также опухоли печени (гемангиома, аденома, гепатоцеллюлярная карцинома, холангиокарцинома, гемаангиосаркома и др.) [25].

**Лекарственный каналцевый холестаза.** Возникает при применении пероральных контрацептивов, содержащих эстрогены и гестагены, андрогенных и анаболических стероидов. Пациентов беспокоит кожный зуд (при незначительном повышении содержания билирубина), возможно транзиторное увеличение показателей печеночных аминотрансфераз. В печени могут обнаруживаться признаки холестаза.

**Паренхиматозно-каналцевый холестаза.** Возникает при применении хлорпромазина, сульфаниламидов, полусинтетических и синтетических пенициллинов, блокаторов гистаминовых рецепторов, пероральных сахароснижающих препаратов - производных сульфанилмочевина. У пациентов холестатический синдром может сохраняться в течение нескольких месяцев и лет после отмены препарата. В печени могут обнаруживаться признаки холестаза, инфильтраты эозинофилов, возможно образование гранулем.

**Внутрипротоковый холестаза.** Возникает при применении беноксипрофена. У пациентов отмечается выраженная желтуха. В печени протоки и каналы заполнены сгустками концентрированной желчи без воспалительной реакции в окружающих тканях.

В большинстве случаев острых ЛПП отмена «причинного» препарата – достаточное условие для обратного развития патологических изменений. В случае если отмена препарата не приводит к быстрому разрешению симптомов, при развитии печеночной недостаточности, хронизации процесса, одной лишь отменой препарата не удастся добиться положительных результатов. Ускорению

регресса патологических изменений в печени и улучшению биохимических показателей способствует прием гепатопротекторных и антихолестатических препаратов [5, 24]. Так, для лечения холестатического проявления ЛПП используют УДХК в дозе 250 мг/сут длительно. Ее применение приводит к нормализации цитолитических ферментов и улучшению морфологических показателей. Целесообразно продолжить прием препарата в течение 4–6 недель после нормализации биохимических показателей и обратного развития клинических проявлений [5, 25].

Лекарственная терапия пациентов с патологией печени в первую очередь должна быть направлена на устранение причины заболевания. К этиотропной терапии для более быстрого достижения клинического эффекта необходимо добавлять гепатопротекторы с учетом спектра их механизмов действия. Следует отметить, что наибольшим числом доказанных разнонаправленных эффектов обладает УДХК [15, 16, 17, 18]. В ряде случаев целесообразно сочетанное применение гепатопротекторов из разных групп. Совместное применение УДХК и любого из вышеперечисленных препаратов в данном случае может существенно ускорить позитивную динамику при лечении [2].

Таким образом, применение гепатопротекторных средств у больных с заболеваниями печени патогенетически оправдано. Препаратом, имеющим наиболее многообразные механизмы действия, практически не имеющим побочных эффектов, имеющим обширную доказательную базу (степень доказательности А–В), показавшим эффективность при лечении тяжелых холестатических заболеваний печени: ПБЦ (доказательность А), ПСХ (доказательность В) является УДХК. К достоинствам ее необходимо также отнести возможность применения в детском возрасте с рождения (у детей до 3 лет – только в виде суспензии), во II–III триместрах беременности для лечения внутрипеченочного холестаза беременных.

#### Литература.

1. Крамарев С.А. Современные гепатопротекторы в гепатологии / С.А. Крамарев // Дитячий лікар.- 2011.- №1.- С. 5-9.
2. Морозов С.В., Кучерявый Ю.А. Гепатопротекторы в клинической практике: рациональные аспекты использования: пособие для врачей / С. В. Морозов, Ю. А. Кучерявый. – М. : 4ТЕ Арт, 2011. – 28 с.: ил. – (Клиническая гепатология).
3. Preisig R. Supplements to the editorial “Liver protection therapy”. Schweiz Rundsch Med Prax - 2007. - Vol. 59. – P.1559-1560.
4. Губергриц Н.Б..Фармакотерапевтические эффекты и клинические возможности эталонного препарата силимарина / Н.Б. Губергриц, П.Г. Фоменко, Г.М. Лукашевич, О.А. Голубова // Донецк ФАРМАТЕКА - 2012.- № 2.- С. 24-31.
5. Ивашкин В.Т., Буеверов А.О., Богомолов П.О. и др. Рациональная фармакотерапия в гепатологии : рук-во для практикующих врачей / Под общ. ред. В.Т. Ивашкина, А.О. Буеверова.- М., 2009.- 296 с.

6. Мубаракшина О.А. Гепатопротекторы: сравнительная характеристика и аспекты клинического использования / О.А. Мубаракшина // Медицинский вестник, 2008. – № 34.- С.51-55.
7. Ferenci P. Randomized controlled trial of silymarin treatment in patients with cirrhosis of the liver / P Ferenci, B Dragosics, H Dittrich. et al.// J Hepatol. 1989; 9(1):105–13.
8. Оковитый С.В. Клиническая фармакология гепатопротекторов / С.В. Оковитый // Практик.- 2002. – № 3.- С.6-13.
9. Ramasamy K. Multitargeted therapy of cancer by silymarin / K. Ramasamy, R. Agarwal// Cancer Lett.- 2008.- Vol.269(2).- P.352-362.
10. Rosenbaum, JF. The antidepressant potential of oral S-adenosyl-methionine / JF Rosenbaum, M Fava, WE Falk // Acta Psychiatrica Scandinavica 1990 (5): 432–436.
11. Kagan, BL Oral S-adenosylmethionine in depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / BL Kagan, DL Sultzer, N Rosenlicht, RH Gerner // Am J Psychiatry.- 1990.-Vol.147.- P.591–595.
12. Ткач С.М. Эффективность и безопасность гепатопротекторов с точки зрения доказательной медицины / С.М. Ткач // Здоровье Украины.- 2009. – №6 – С. 7–10.
13. Морозов С.Ю. Гепатопротекторы в практике врача-клинициста / С.Ю. Морозов // Русский медицинский журнал.- 2009.- №1.- С.4-9.
14. Полунина Т.Е. Место гепатопротекторов в практике интерниста / Т.Е. Полунина, И.В. Маев // Consilium Medicum, Гастроэнтерология.- 2010.- С.5-11.
15. Makino I. От холеритического препарата до иммуномодулятора: исторический обзор применения урсодезоксихолевой кислоты / I. Makino., Н. Такака Н // Ліки України. - 2009.- №6 (132).- С.44-49.
16. Буеверов А.О. Возможности клинического применения урсодезоксихолевой кислоты / А.О. Буеверов // Consilium Medicum. - 2005.- Том 7. -№ 6.- С. 5-11.
17. Copaci I. New therapeutical indications of ursodeoxycholic acid / I Copaci, L Micu, L Iliescu, M Voiculescu // J Gastroenterol. – 2005.- Vol.14(3).- P. 259–266.
18. Надинская М.Ю. Исследование применения урсодезоксихолевой кислоты в гепатологии с позиции медицины, основанной на научных доказательствах / М.Ю. Надинская // Consilium medicum. -№ 6. – 2003. –С. 318–322.
19. Gong Y. 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 / Y Gong, Z Huang, E Christensen, C Glud. // Am J Gastroenterol. – 2007.- Vol.102(8).- P1799–1807.
20. Gong Y Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis / Y Gong, ZB Huang, E Christensen, C Glud. // Cochrane Database Syst Rev.- 2008. – Vol.16(3).- CD000551.
21. Tay J, Tinmouth 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.- Vol.13(2).- P. 206-17.

22. Coon J. Complementary and alternative therapies in the treatment of chronic viral hepatitis: a systematic review / J. Coon. // J. Hepatol.- 2004. Vol.40.- P.491–500.

23. Poupon R. Ursodeoxycholic acid in chronic hepatitis C / R. Poupon, L. Serfaty // Gut. -2007.- Vol.56(12).- P.1652–1653.

24. Байкова И.Е. Лекарственное поражение печени / И.Е. Байкова, И.Г. Никитин // РМЖ.- 2013.- №2.– С.7-15.

25. Кушнир И.Э. Лекарственные поражения печени / И.Э. Кушнир // Мистецтво лікування.- 2007.- №2.- С.5-12.

### **Резюме**

#### **Сравнительная характеристика гепатопротекторных средств**

**Журавлева Л.В., Кривоносова Е.М.**

Харьковский национальный медицинский университет

В статье проведена сравнительная характеристика гепатопротекторных средств. Определены механизмы их действия, показания для назначения, достоинства и недостатки. Сделаны выводы о том, что препаратом, обладающим наибольшим числом доказанных разнонаправленных эффектов, является урсодезоксихолевая кислота.

**Ключевые слова:** гепатопротекторы, урсодезоксихолевая кислота

### **Summary**

#### **Comparative characteristics of hepatoprotective drugs**

**Zhuravleva L.V., Krivonosova E. M.**

Kharkiv National Medical University

The article presented the comparative analysis of hepatoprotective drugs abilities. It was defined the mechanisms of action, indications for application, their advantages and disadvantages. It was made a conclusion that the largest number of proven multimodal effects had ursodeoxycholic acid medications.

**Key words:** hepatoprotectors, ursodeoxycholic acid

### **Резюме**

#### **Сравнительная характеристика гепатопротекторных средств: ключ к рациональному применению**

**Журавлева Л.В., Кривоносова Е.М.**

Харьковский национальный медицинский университет

В статье проведена сравнительная характеристика гепатопротекторных средств. Определены механизмы их действия, показания для назначения, достоинства и недостатки. Сделаны выводы о том, что препаратом, обладающим наибольшим числом доказанных разнонаправленных эффектов, является урсодезоксихолевая кислота.

**Ключевые слова:** гепатопротекторы, урсодезоксихолевая кислота

## **Summary**

### **Comparative characteristics of hepatoprotective drugs: key to rational using**

**Zhuravleva L.V., Krivonosova E. M.**

Kharkiv National Medical University

The article presented the comparative analysis of hepatoprotective drugs abilities. It was defined the mechanisms of action, indications for application, their advantages and disadvantages. In conclusion: ursodeoxycholic acid medications had a lot of proven multimodal effects.

**Key words:** hepatoprotectors, ursodeoxycholic acid