



Л.В. Журавлёва, Е.М. Кривоносова
Харьковский национальный медицинский университет

Сравнительная характеристика гепатопротекторных средств — ключ к рациональному применению

Приведена сравнительная характеристика гепатопротекторных препаратов. Отражены механизмы их действия, показания к назначению, преимущества и недостатки. Сделан вывод о том, что препаратом, который имеет наибольшее количество доказанных разнонаправленных эффектов, является урсодезоксихолевая кислота.

Ключевые слова: гепатопротекторы, урсодезоксихолевая кислота.

Гепатопротекторы — препараты, составляющие основу патогенетической терапии заболеваний печени, повышающие устойчивость гепатоцитов к патологическим воздействиям; усиливающие их антиоксидантную 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 [5].

К сожалению, механизмы действия представителей группы гепатопротекторов окончательно не установлены, что обуславливает сложность определения показаний к их применению. Кроме того, зачастую отсутствуют достоверные научные данные с высоким уровнем доказательности

(масштабные многоцентровые рандомизированные плацебоконтролируемые исследования), которые бы подтверждали положительное влияние гепатопротекторных средств на организм человека. В связи с этим применение многих средств данной группы в широкой клинической практике является спорным [7].

Единой классификации препаратов группы гепатопротекторов не существует. Часто их классифицируют в зависимости от происхождения и, соответственно, химического состава:

1. Препараты, содержащие естественные или полусинтетические флавоноиды расторопши, в первую очередь силимарин.
2. Препараты, содержащие естественные или полусинтетические флавоноиды других растений.
3. Органопрепараты животного происхождения.
4. Препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ).
5. Препараты разных групп: аминокислоты и их производные (адметионин), урсодезоксихолевая кислота (УДХК), нестероидные анаболические, витамины и витаминоподобные вещества (В, Е, С, липоевая кислота) [5].

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

Требования к идеальному гепатопротектору были сформулированы R. Preisig в 1970 г. [3, 22]: 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. С учетом этого понятно, что выведению гепатопротекторного препарата на рынок должно предшествовать тщательное изучение его фармакодинамических и фармакокинетических характеристик.

Эссенциальные фосфолипиды. Клеточные мембраны гепатоцитов, как и других клеток организма, имеют типичное строение и в среднем на 2/3 состоят из фосфолипидов. Помимо выполнения структурной функции, фосфолипиды участвуют в процессах молекулярного транспорта, делении и дифференцировке клетки, стимулируют активность разных ферментных систем. 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 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 [4, 7]. Эти механизмы лежат в основе их физиологического антифибротического эффекта. С учетом основных механизмов этиопатогенеза различных заболеваний печени данную группу лекарственных средств можно применять при различных поражениях печени, алкогольном стеатозе печени и неалкогольной гепатопатии в рамках метаболического синдрома [5, 9]. Как показывают некоторые исследования, эта группа препаратов улучшает биохимические показатели и общее самочувствие больных.

В Украине ЭФЛ применяют часто, хотя в Европейском Союзе и США их не используют в клинической практике, поскольку рандомизированные плацебоконтролируемые клинические исследования, в частности Veterans Affairs cooperative study, проведенное в 2003 г. и включившее 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 [9]. Из недостатков ЭФЛ необходимо отметить повреждение мембраны гепатоцитов, которое 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. Отсутствуют опубликованные научные работы, подтверждающие эффективность выше степени доказательности D (мнение экспертов). В ряде случаев фосфолипиды могут индуцировать развитие холестаза. ЭФЛ при приеме внутрь обладают низкой биодоступностью, так как 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 [4, 7].

Препараты растительного происхождения (силмарин и др.) чаще всего содержат 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 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 и лекарственными гепатитами. Их можно применять как при клинических и биохимических признаках активности гепатита, так и с профилактической целью. Однако следует соблюдать осторожность у больных с холестазом, поскольку есть сведения, что под воздействием препаратов расторопши холестаз может усиливаться [16]. Эффективность при вирусных гепатитах не доказана. В связи с этим применение препаратов этой группы при данной патологии может быть целесо-

образным лишь при сочетании вирусного поражения печени с алкогольным или токсическим.

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 плацебоконтролируемом клиническом исследовании, включавшем 170 пациентов с циррозом печени различной этиологии, выявлена возможность уменьшения смертности при длительном приеме препарата. Механизм действия препарата окончательно не установлен. Полагают, что он связан с подавлением ПОЛ, благодаря чему предотвращается повреждение клеточных мембран [11]. 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 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), то есть является специфическим антидотом. У силимарина также обнаружены антифибротические свойства, что связывают с повышением клиренса свободных радикалов и непосредственным подавлением синтеза коллагена, а также влиянием на активацию ядерных факторов, преимущественно NF-κB). К недостаткам препарата относятся: низкая биодоступность основного действующего вещества — силибинина при пероральном применении; необходимость соблюдения осторожности у больных с холестазом; эффективность при вирусном гепатите С выявляется лишь при внутривенном использовании. Имеются единичные рандомизированные контролируемые исследования (степень доказательности В) [5, 7, 16, 23].

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, нет. 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 провести 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 [5, 23].

К аминокислотам или их производным относят, например, адеметионин. Последний играет главную 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), в которых является 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. Препарат оказывает преимущественное влияние на проявления токсемии и в гораздо меньшей степени влияет на показатели цитолиза и холестаза. Адеметионин применяют при острых и хронических гепатитах, циррозе печени [5]. Рандомизированных плацебоконтролируемых 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, а также под марками Gumbaral, Samyr, Adomet, Heptral и Admethionine. Проведены лишь единичные рандомизированные исследования (уровень доказательности C) препарата, причем большинство клинических исследований при алкогольном поражении печени. При пероральном приеме адеметионин обладает низкой биодоступностью, поэтому максимальной выраженности гепатопротекторный эффект достигает лишь в том случае, если препарат вводят парентерально. К недостаткам препарата относятся также химическая нестабильность (небольшой 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) [7, 11, 19, 24].

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 пириватной кислоты и α -кетокислот, играет важную роль в биоэнергетике клеток печени, участвует в регулировании углеводного, белкового и липидного обмена, оказывает липотропный эффект. Согласно экспериментальным данным, липоевая кислота обладает иммуномодулирующим действием, восстанавливая иммунный ответ у иммуносупрессированных мышей. Также у препарата выявлена антиоксидантная активность. Дополнительное введение α -липоевой кислоты оказывает хороший эффект при патологии, связанной с возникновением оксидативного стресса. Применяют α -липоевую кислоту при вирусном гепатите А, жировом гепатозе, хронических гепатитах, алкогольных поражениях и циррозе печени [5, 8, 12, 13].

Из препаратов других групп наибольшее значение имеет урсодезоксихолевая кислота (УДХК) [2, 15, 20]. УДХК представляет собой третичную желчную кислоту, образующуюся под действием бактериальных ферментов из 7-кетолитохолевой кислоты, которая поступает в печень из тонкой кишки. Химическая формула УДХК и гидрофобной ХДХК ($C_{24}H_{40}O_4$) похожа, отличие заключается только в позиции гидроксильной группы атома С7: β -положение у УДХК и α -положение у ХДХК. Именно β -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 выделить следующие механизмы действия УДХК:

1. 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 α -протеинкиназы ведет к уменьшению концентрации гидрофобных желчных кислот; 3) индукция бикарбонатного холереза усиливает выведение гидрофобных желчных кислот в кишечник.

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

3. Антиапоптотический эффект: снижение концентрации ионизированного кальция в клетках, предотвращающее выход цитохрома С из митохондрий, что блокирует активацию каспаз и апоптоз холангиоцитов.

4. Иммуномодулирующий эффект: уменьшение экспрессии молекул HLA I класса на гепатоцитах и HLA II класса на холангиоцитах, снижение продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, 2, 6, ФНО- α , ИФН- γ).

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

6. Литолитический эффект: снижение литогенности желчи вследствие формирования жидких кристаллов с молекулами холестерина, предупреждение образования и растворение холестериновых камней [10].

УДХК является препаратом выбора из лекарственных средств, применяемых для патогенетического лечения первичного билиарного цирроза (ПБЦ) [17, 18]. Влияние УДХК на течение ПБЦ оценено в ряде развернутых рандомизированных исследований, в большинстве из которых доза препарата составляла 13–15 мг/кг массы тела в сутки. Результаты почти всех исследований, а также их метаанализ 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 УДХК способствует повышению качества жизни больных, что в первую очередь связано с уменьшением зуда [25]. Сходство ряда патогенетических звеньев первичного склерозирующего холангита (ПСХ) и ПБЦ послужило основанием для применения УДХК в качестве анти-

холестатического и иммуномодулирующего препарата. В первом развернутом плацебоконтролируемом исследовании продемонстрировано значительное улучшение биохимических и гистологических показателей на фоне приема УДХК в дозе 13–15 мг/кг массы тела в течение 1 года [5].

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, поскольку способствует 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 холестаза 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 употреблять алкоголь. Первое сообщение (1991) указывало на улучшение клинико-биохимических показателей на фоне применения УДХК у больных с алкогольным циррозом. В одном из исследований УДХК применяли в дозе 450 мг/сут на протяжении 6 мес, что способствовало существенному улучшению показателей функции печени. Лучшие результаты были продемонстрированы в группе больных, которым УДХК назначали в комбинации с силимарином [20].

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 массы тела в сутки на протяжении 6 мес и более (при положительной динамике) [20].

По данным ряда авторов (А.Р. Рейзис и др.), добавление УДХК к α -интерферону при хроническом гепатите С не только обуславливает более быструю нормализацию биохимических показате-

телей, но и потенцирует противовирусный эффект (41,5 % — в группе больных, получавших интерферонотерапию + УДХК, по сравнению с 27,7 % в группе монотерапии α -интерфероном), сопряженный со снижением частоты возникновения рецидивов (10,0 против 26,6 %). Патогенетическая терапия УДХК рекомендуется больным вирусными гепатитами при наличии отягощающих факторов, таких как подростковый возраст, нарко- и токсикомания, алкогольно-вирусные поражения печени, беременность, онкогематологические заболевания, гемофилия и т. д. [5, 14, 21].

В последние годы возросла частота 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, а также широким распространением других хронических диффузных заболеваний печени. ЛПП описаны при лечении препаратами практически всех фармакологических классов [1]. 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 три основные группы клинико-морфологических проявлений ЛПП: гепатоцеллюлярные, холестатические и смешанные. Мишенью токсического воздействия могут быть гепатоциты (некроз), желчные протоки и каналцы (холестаза) или синусоидальные клетки (эндотелий, жиросодержащие клетки). ЛПП могут включать повреждения паренхимы в виде функциональных нарушений (индукция микросомальных ферментов, гипербилирубинемия), при-

водящих 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, гемоангиосаркома и др.) [6].

Лекарственный канальцевый холестаз 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-канальцевый холестаз развивается при применении хлорпромазина, сульфаниламидов, полусинтетических и синтетических пенициллинов, блокаторов гистаминовых рецепторов, пероральных сахароснижающих препаратов — производных сульфанилмочевины. 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 холестаз 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 раз-

витии печеночной недостаточности, хронизации процесса одной лишь отменой препарата не удается добиться положительных результатов. Ускорению регресса патологических изменений в печени и улучшению биохимических показателей способствует прием гепатопротекторных и антихолестатических препаратов [1, 4]. 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 нед после нормализации биохимических показателей и обратного развития клинических проявлений [4, 6].

Лекарственная терапия пациентов с патологией печени должна быть направлена прежде всего на устранение причины заболевания. К этиотропной терапии для более быстрого достижения клинического эффекта необходимо добавлять гепатопротекторы с учетом спектра их механизмов действия. Наибольшим количеством доказанных разнонаправленных эффектов обладает УДХК [2, 10, 15, 20]. В ряде случаев целесообразно сочетанное применение гепатопротекторов из разных групп. Совместное применение УДХК и любого из гепатопротекторов в данном случае может существенно ускорить позитивную динамику при лечении [7].

Таким образом, применение гепатопротекторных средств у больных с заболеваниями печени патогенетически оправдано. Препаратом с наиболее многообразными механизмами действия, обширной доказательной базой (степень доказательности А-В), практически не имеющим побочных эффектов, показавшим эффективность при лечении тяжелых холестатических заболеваний печени (ПБЦ (уровень доказательности А), ПСХ (уровень доказательности В)) является УДХК. К ее преимуществам необходимо также отнести возможность применения с рождения (у детей до 3 лет — только в виде суспензии), во II–III триместрах беременности для лечения внутрипеченочного холестаза беременных.

Список литературы

1. Байкова И.Е., Никитин И.Г. Лекарственное поражение печени // РМЖ.— 2013.— № 2.— С. 7—15.
2. Буеверов А.О. Возможности клинического применения урсодезоксихолевой кислоты // Consilium Medicum.— 2005.— Т. 7, № 6.— С. 5—11.
3. Губергриц Н.Б., Фоменко П.Г., Лукашевич Г.М., Голубова О.А. Фармакотерапевтические эффекты и клинические возможности эталонного препарата силимарина // Фарматека.— 2012.— № 2.— С. 24—31.
4. 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.
5. Крамарев С.А. Современные гепатопротекторы в гепатологии // Дитячий лікар.— 2011.— № 1.— С. 5—9.
6. Кушнир И.Э. Лекарственные поражения печени // Мистецтво лікування.— 2007.— № 2.— С. 5—12.
7. Морозов С.В., Кучерявый Ю.А. Гепатопротекторы в клинической практике: рациональные аспекты использования: пособие для врачей.— М.: 4TE Арт, 2011.— 28 с.

8. Морозов С.Ю. Гепатопротекторы в практике врача-клинициста // Русск. мед. журн.— 2009.— № 1.— С. 4—9.
9. Мубаракшина О.А. Гепатопротекторы: сравнительная характеристика и аспекты клинического использования // Мед. вестн.— 2008.— № 34.— С. 51—55.
10. Надинская М.Ю. Исследование применения урсодезоксихолевой кислоты в гепатологии с позиции медицины, основанной на научных доказательствах // Consilium medicum.— 2003.— № 6.— С. 318—322.
11. Оковитый С.В. Клиническая фармакология гепатопротекторов // Практик.— 2002.— № 3.— С. 6—13.
12. Полунина Т.Е., Маев И.В. Место гепатопротекторов в практике интерниста // Consilium Medicum, Гастроэнтерология.— 2010.— С. 5—11.
13. Ткач С.М. Эффективность и безопасность гепатопротекторов с точки зрения доказательной медицины // Здоровье Украины.— 2009.— № 6.— С. 7—10.
14. Coon J. Complementary and alternative therapies in the treatment of chronic viral hepatitis: a systematic review // J. Hepatol.— 2004.— Vol. 40.— P. 491—500.
15. Copaci I., Micu L., Iliescu L., Voiculescu M. New therapeutical indications of ursodeoxycholic acid // J. Gastroenterol.— 2005.— Vol. 14 (3).— P. 259—266.
16. Ferenci P., Dragosics B., Dittrich H. et al. Randomized controlled trial of silymarin treatment in patients with cirrhosis of the liver // J. Hepatol.— 1989.— N 9 (1).— P. 105—113.
17. Gong Y., Huang Z., Christensen E., Gluud C. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis // Cochrane Database Syst. Rev.— 2008.— Vol. 16 (3).— CD000551.
18. 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.— Vol. 102 (8).— P. 1799—1807.
19. Kagan B.L., Sultzer D.L., Rosenlicht N., Gerner R.H. Oral S-adenosylmethionine in depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Am. J. Psychiatry.— 1990.— Vol. 147.— P. 591—595.
20. Makino I., Tanaka H. От холеритического препарата до иммуномодулятора: исторический обзор применения урсодезоксихолевой кислоты // Ліки України.— 2009.— № 6.— С. 44—49.
21. Poupon R., Serfaty L. Ursodeoxycholic acid in chronic hepatitis C // Gut.— 2007.— Vol. 56 (12).— P. 1652—1653.
22. Preisig R. Supplements to the editorial «Liver protection therapy» // Schweiz. Rundsch. Med. Prax.— 2007.— Bd. 59.— S. 1559—1560.
23. Ramasamy K., Agarwal R. Multitargeted therapy of cancer by silymarin // Cancer Lett.— 2008.— Vol. 269 (2).— P. 352—362.
24. Rosenbaum J.F., Fava M., Falk W.E. The antidepressant potential of oral S-adenosyl-methionine // Acta Psychiatrica Scandinavica.— 1990.— N 5.— P. 432—436.
25. Tay J., Timmouth A., Fergusson D. et al. 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—217.

Л.В. Журавльова, О.М. Кривоносова

Харківський національний медичний університет

Порівняльна характеристика гепатопротекторних препаратів — ключ до раціонального застосування

Наведено порівняльну характеристику гепатопротекторних препаратів. Висвітлено механізми їхньої дії, показання до призначення, переваги та недоліки. Зроблено висновок про те, що препаратом, який має найбільшу кількість доведених різноспрямованих ефектів, є урсодезоксихолева кислота.

Ключові слова: гепатопротектори, урсодезоксихолева кислота.

L.V. Zhuravleva, E.M. Krivonosova

Kharkiv National Medical University

Comparative characteristics of hepatoprotective drugs is the key for their rational use

The article presented the comparative analysis of hepatoprotective drugs. The mechanisms of their action, indications for application, their advantages and shortcomings have been elucidated. It has been concluded that ursodeoxycholic acid is an agent with the most of the proven multidirectional effects.

Key words: hepatoprotectors, ursodeoxycholic acid. □

Контактна інформація

Журавльова Лариса Володимирівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри
61022, м. Харків, просп. Леніна, 4, ХНМУ
Тел. (57) 705-66-59

Стаття надійшла до редакції 8 липня 2013 р.