

А.В. Матвеев

Гепатопротекторы

Анализ международных исследований
по препаратам группы лекарств для печени



A.B. MATBEEB

Гепатопротекторы

Анализ международных исследований
по препаратам группы
лекарств для печени

Симферополь
ИТ «АРИАЛ»
2013

УДК 616.36-08:615.03+615.244

ББК 35.66

М 33

Рецензенты:

Бакулин И.Г., заведующий отделом гепатологии ЦНИИ гастроэнтерологии, главный гастроэнтеролог Москвы, профессор, доктор медицинских наук;

Павлов Ч.С., заместитель директора по лечебной работе научно-образовательного клинического центра «Инновационной терапии», профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета Первого Московского Государственного Медицинского Университета им. И.М. Сеченова, доктор медицинских наук.

МАТВЕЕВ А.В.

М 33 Гепатопротекторы. Анализ международных исследований по препаратам группы лекарств для печени – Симферополь: ИТ «АРИАЛ», 2013. – 384 с.

ISBN 978-617-648-199-7

В монографии представлены основные сведения о лекарственных препаратах, относящихся к группе гепатопротекторов. Представлена информация об истории медицинского применения, фармакокинетике, механизмах действия, данных клинических исследований эффективности и безопасности аденозилметионина, антраля, шизандринов, орнитина аспартата, глутаргина, силимарина, урсodeоксихолевой кислоты и эссенциальных фосфолипидов. Отдельно для каждого из рассмотренных соединений приведены данные медицины, основанной на доказательствах. Монография предназначена для врачей гепатологов, гастроэнтерологов, терапевтов, а также специалистов семейной медицины и клинических фармакологов.

УДК 616.36-08:615.03+615.244

ББК 35.66

ISBN 978-617-648-199-7

© Матвеев А.В., 2013

© ИТ «АРИАЛ», 2013

К настоящему времени достигнуты определенные успехи в диагностике и лечении патологии печени различного генеза. В первую очередь, успехи связаны с лечением хронических вирусных гепатитов В и С, а также с активным внедрением в клиническую практику ортотопической трансплантации печени.

Однако, несмотря на указанные факты, сохраняется рост заболеваемости и смертности от хронических заболеваний печени. Кроме того, в большинстве случаев при патологии печени практикующие врачи применяют или вынуждены применять средства патогенетической терапии, эффективность которых зачастую недостаточна или имеет лишь теоретическое обоснование и не подкрепляется с позиции доказательной медицины.

Именно этим проблемам и посвящена монография Матвеева А.В. В представленной книге нашли отражение спорные вопросы по применению существующих гепатопротекторов в клинической практике, отражены «слабые» места и «сильные» стороны применения «гепатопротективной» терапии с точки зрения медицины, основанной на доказательствах, показаны механизмы действия и возможные точки приложения указанных фармако-агентов.

Монография «Гепатопротекторы. Анализ международных исследований по препаратам группы лекарств для печени» представляет несомненный научный интерес и имеет практическую значимость как для гастроэнтерологов, так и для врачей других специальностей, заставляет задуматься над проблемами и перспективами патогенетической терапии у пациентов хроническими заболеваниями печени.

Заведующий отделом гепатологии ЦНИИ гастроэнтерологии,
главный гастроэнтеролог Москвы, профессор, доктор медицинских наук И.Г. Бакулин

В книге автор поставил перед собой задачу предоставить практическому врачу и научному медицинскому работнику актуальные данные, основанные на результатах качественных экспериментальных и клинических исследований по эффективности и безопасности препаратов, относимых к гепатопротекторам, применяемых в схемах лечения хронических заболеваний печени.

Поставленная автором задача актуальна, так как клиническое использование данной группы препаратов продолжает сопровождаться спорами среди специалистов относительно эффективности и безопасности.

Надо признать, что результаты некоторых исследований характеризуются низким уровнем доказательности, а сами исследования не высокого методологического качества. Выводы, которые делаются исследователями, часто спорны или противоречивы.

Автор анализирует большое количество экспериментальных работ, данных клинических исследований, результатов мета – анализов и интерпретирует имеющиеся результаты, исходя из общепринятых международных правил оценки доказательности.

Для оценки эффективности групп препаратов (Адеметионин, Бетаин, Бициклал, Бифендат, Глицирризин, Глутаргин, Силимарин, Эссенциальные фосфолипиды, Урсодезоксихолевые кислоты) автор не ограничился традиционным представлением их механизмов действия и фармакокинетикой. Характеризует результаты исследований с позиции доказательной медицины, учитывая наличие или отсутствие группы контроля, способ рандомизации больных, влияние назначения препарата на выживаемость, возникновение, частоту и тяжесть побочных эффектов.

Отдельная глава посвящена результатам систематических обзоров исследований, опубликованных в Кохрейновской библиотеке, которые подвергаются наиболее детальным и независимым анализам и отборам. Это повышает научную значимость и достоверность результатов данной работы. Данная работа, не имеет аналогов в русскоязычной литературе.

Заместитель директора по лечебной работе научнообразовательного клинического центра «Инновационной терапии», профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета Первого Московского Государственного Медицинского Университета им. И.М. Сеченова, доктор медицинских наук Ч.С. Павлов

Member of The Cochrane Hepato-Biliary Group
Copenhagen Trial Unit, Centre for Clinical Intervention Research

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

DDV	Диметил-4, 4'-диметокси-5, 6, 5', 6'-диметилен диоксибифенил-2, 2'-дикарбоксилат (бифендат)
HBV	Hepatitis B virus (Вирус гепатита В)
HCV	Hepatitis C virus (Вирус гепатита С)
HGF	Hepatocyte growth factor (фактор роста гепатоцитов)
IL	Interleukin (Интерлейкин)
LOLA	L-ornithine-L-aspartate (L-орнитин-L-аспартат)
SAMe	S-adenosyl-L-methionine (S-аденозил-L-метионин)
TNF	Tumor necrosis factor (Фактор некроза опухоли)
UDCA	см. УДХК
АБП	Алкогольная болезнь печени
АДФ	Аденозиндифосфат
АЛТ	Аланинаминотрансфераза
АСТ	Аспаратаминотрансфераза
АТФ	Аденозинтрифосфат
ГГТП	Гаммаглутамилтранспептидаза
КИ	Клиническое исследование
ЛПНП	Липопротеиды низкой плотности
ЛС	Лекарственное средство
ЛОЛА	L-орнитин-L-аспартат
МАТ	Метионаденозилтрансфераза
НПВС	Нестероидное противовоспалительное средство
ПБЦ	Первичный билиарный цирроз
ПОЛ	Переокисное окисление липидов
ПР	Побочная реакция
ПСХ	Первичный склерозирующий холангит
НАЖБП	Неалкогольная жировая болезнь печени
НАСГ	Неалкогольный стеатогепатит
РКИ	Рандомизированное клиническое исследование
РПКИ	Рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование
СИОЗС	Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
СОД	Супероксиддисмутаза
УДХК	Урсодеоксихолевая кислота
ХГ	Хронический гепатит
ХВГ	Хронический вирусный гепатит
ЦОГ	Циклооксигеназа
ЩФ	Щелочная фосфатаза

Это не первая и, конечно же, не последняя книга, посвященная обзору лекарственных средств группы гепатопротекторов. Не сможет она и ответить на все вопросы, сложившиеся у практикующих врачей и исследователей, касательно этой группы препаратов. Это невозможно по нескольким причинам.

Во-первых, любая научная информация быстро устаревает за то время, которое необходимо автору для подготовки такой книги. Каждый месяц публикуются все новые и новые работы, посвященные различным аспектам применения гепатотропных средств. Развивается наше представление о клетке, молекулярной биологии, меняются и совершенствуются методы клинической диагностики и научных исследований, проходят коррекцию статистические методики, разрабатываются новые теории и концепции. Но попытаться собрать и систематизировать такую информацию, хотя бы самый минимум, нужно – ведь лучше медленно идти вперед, чем оставаться на месте.

Во-вторых, количество соединений синтетического и естественного происхождения, потенциально эффективных в лечении заболеваний печени и претендующих на клиническое использование если не в качестве основной, то хотя бы адъювантной терапии, уже на сегодня так велико, что простое перечисление их заняло бы половину этой книги.

В-третьих, любая попытка систематизации научных данных, в том числе и предлагаемая вашему вниманию, не лишена определенного субъективизма. Как бы не старались авторы отрешиться от собственного мнения по тому или иному вопросу и опираться только на данные высококачественных исследований, это невозможно. Медицина – не математика, здесь часто не существует единого верного решения задачи, и как бы авторы не пытались представить все точки зрения, сами они придерживаются какой-то одной теории. Казалось бы, доказательная медицина – основной оплот здравого смысла в медицине, должна определенно и недвусмысленно отвечать на актуальные вопросы терапии, но в то же время существуют, и их немало, систематические обзоры специалистов Кокрейновского сообщества, которые «не подтверждают, но и не опровергают» то или иное утверждение.

Авторы систематических обзоров не всегда имеют полный доступ ко всей информации, опубликованной по какой-либо

проблеме, так как это технически невозможно. Многие исследования из ряда стран, в том числе России, Украины, Республики Беларусь и других стран СНГ, а также некоторых стран Азии и Латинской Америки не доступны в электронном виде специалистам из Европы, не вносятся в некоторые электронные базы данных и, таким образом, не могут быть учтены при составлении обзоров и выработке практических рекомендаций. Например, количество статей, посвященных изучению того или иного препарата в базах данных Scopus (учитывает большее количество национальных журналов) и PubMed может отличаться в 2 и более раз (см. рис.1).

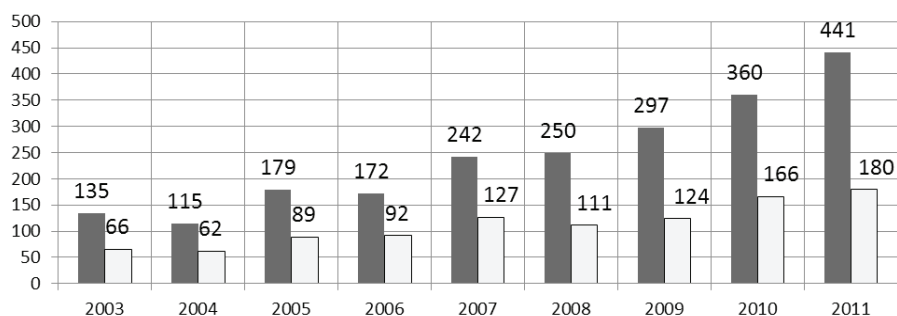


Рис. 1. Количество статей, посвященных исследованию силимарина (silymarin), в базах данных Scopus (темные столбцы) и PubMed (светлые столбцы), сентябрь 2012.

С увеличением количества проиндексированных статей и пополнением новыми работами выводы систематических обзоров и мета-анализов будут более однозначными.

К сожалению, качество отечественных статей, посвященных вопросам использования гепатопротекторов, в большинстве своем оставляет желать лучшего. Методологическое качество исследований, проводимых в нашей медицине, — низкое, в лучшем случае общественности представляют рандомизированные исследования, но и таких работ ничтожно мало. Основная масса публикаций посвящена наблюдательным исследованиям с весьма ограниченным количеством пациентов, и проводятся они по принципу «случай-контроль», когда основная группа исследуемых получает определенную терапию, а контрольная — нет. Игнорирование процедуры рандомизации, слепого метода

проведения исследований, неиспользование плацебо в качестве контроля, отсутствие периода наблюдения после завершения терапии, пренебрежение учетом побочных реакций, развивающихся в период лечения, — вот основные признаки 99% отечественных работ.

Еще один, сугубо отечественный, феномен — заключения авторитетных специалистов по тому или иному поводу без всяких на то оснований, и следующие вслед за этим практические рекомендации. Поспешные умозаключения порождают поспешные выводы, что может приводить к сомнительным рекомендациям.

К примеру, неплохой украинский учебник по клинической (терапевтической, как указывают авторы) фармакологии, рассчитанный на слушателей факультетов усовершенствования врачей, рекомендует *при заболеваниях печени, сопровождающихся клиническими и биохимическими признаками активности (?), терапию производными силимарина (?) ограничивать 4-6 неделями, после чего целесообразно назначать эссенциальные фосфолипиды*. Если отвлечься от содержимого клинических руководств, в которых если упоминание о гепатопротекторах и присутствует (а такие есть), то не в разделе основной терапии, и сравнить инструкции по применению и доказательные базы этих двух препаратов, то мы увидим, что использование силимарина во многих случаях должно длиться более указанного периода. И тот и другой препараты — это лекарства с разным механизмом действия и весьма длительным периодом использования. Если менять терапию ими каждый месяц, то мы рискуем не получить эффекта ни от одного из них. Поэтому или не стоит назначать такое лечение вообще, или, если оно уже назначено, следует продолжать его столь длительно, сколько это необходимо. Кстати, и это будет показано ниже, объектом интереса специалистов доказательной медицины силимарин становился чаще, чем эссенциальные фосфолипиды.

Другой пример. Весьма популярная газета для врачей «Здоровье Украины» публикует тезисы доклада, в котором представитель уважаемой гепатологической школы сообщает, что поскольку клинические исследования силимарина показали его эффективность равную плацебо, а многочисленные экспериментальные и клинические исследования антраля подтверди-

ли его безоговорочную эффективность, то при заболеваниях печени целесообразно использовать именно последний препарат. Позвольте, при равном отношении к обоим препаратам, всё же необходимо иметь в виду, что доказательная база силимарина, включающая высококачественные рандомизированные, двойные слепые и плацебо-контролируемые исследования и мета-анализы, значительно превосходит таковую антраля. Может быть, антраль и лучше, но мы об этом ещё не знаем и не будем знать, пока не будет проведено хотя бы несколько высококачественных исследований с его участием (см. ниже). Да, уровень доказательности силимарина, как и других гепатопротекторов, пока невысокий (C — B), но и не нулевой.

Таких примеров — масса. Представляемая вашему вниманию работа — попытка осмысления опыта клинического использования и подведения итогов исследований гепатопротекторов, выполненных к настоящему времени.

Часть 1

ГЕПАТОПРОТЕКТОРЫ В МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ, АСПЕКТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

Глава 1.	
Определение гепатопротекторов	11
Глава 2.	
Классификация гепатопротекторов	20
Глава 3.	
Причины использования гепатопротекторов	30

ГЛАВА 1

Определение гепатопротекторов

Дать определение группы гепатопротекторов как отдельной группе лекарственных средств достаточно сложно. Прежде всего это связано с отсутствием четких требований к цели назначения этих препаратов в клинической практике и отсутствием единого механизма действия, что обусловлено разнородностью данной группы.

Следует отметить, что распространенное мнение об отсутствии такого термина как «гепатопротектор» вообще и/или некорректности его использования — не совсем верно. Безусловно, наибольшее распространение данное название группы лекарственных средств получило на территории стран, входивших в состав СССР, и мало используется за рубежом. Это частично объясняется тем фактом, что гепатопротекторы как отдельная группа препаратов достаточно прочно занимали свои позиции практически во всех справочниках, учебниках и монографиях, не говоря уже о множестве научных статей, публикуемых в Советском Союзе.

Одной из причин такой распространенности и долгожительства термина являлось, и до сих пор является, включение отдельной группы «Гепатопротекторы» в авторитетный и крайне популярный среди медицинских работников и пациентов Справочник лекарственных средств академика М.Д. Машковского. Оригинальная универсальная классификация, разработанная автором, отводит гепа-

топротекторам, желчегонным и холелитолитическим средствам отдельное место в разделе «Гепатотропные препараты» (1).

Академик М.Д. Машковский дает следующее определение гепатопротекторных средств, которое в той или иной форме продолжает «кочевать» из книги в книгу (например, Зупанец И.А. «Клиническая фармакология» 2005 года в 2 томах (2)):

«Гепатопротекторные средства призваны повышать устойчивость печени к патологическим воздействиям, усиливать ее обезвреживающую функцию, стимулируя активность ее ферментных систем (в том числе цитохрома Р-450 и других микросомальных ферментов), и способствовать восстановлению ее функций при различных повреждениях (включая алкогольную интоксикацию)».

Безусловно, данное определение полнее и понятнее используемых ныне в ряде работ определений этой группы как *«средств, оказывающих избирательное или преимущественное действие на печень»* (смотрите например, монографию С.В. Оковитого 2010 года (3)), но является ли оно исчерпывающим и специфическим? Вряд ли. Сам М.Д. Машковский отмечал, что целый ряд лекарственных средств, не относимых им к гепатопротекторам, например, ряд витаминов, липоевая кислота и др. тоже попадают под данное определение (1).

Влияние препаратов на системы метаболизма ксенобиотиков, упоминаемое в данном определении, является предметом обсуждения, так как фармакологам хорошо известно, что индукция и угнетение метаболизма не всегда является благом и может увеличивать риск лекарственных взаимодействий. Целый ряд используемых в настоящее время гепатопротекторов не оказывает влияния на реакции 1-ой и 2-ой фазы или же влияет на них незначительно. Например, силимарин при использовании в терапевтических дозах, которые создают плазменные концентрации в пределах 0,5 ммоль/л, не оказывает никакого влияния на системы метаболизма. Для достижения выраженного влияния на систему цитохрома Р-450 необходима высокая концентрация действующего вещества (10 ммоль/л), которых достичь в медицинской практике практически невозможно (4,5). Напро-

тив, весьма распространенный в странах Азии гепатопротектор бифендат способен настолько индуцировать изоферменты цитохрома CYP3A4 и CYP1A2, что практически полностью нивелирует действие циклоспорина и талинолола (6,7).

Один из ведущих современных российских гастроэнтерологов академик РАМН профессор В.Т. Ивашкин в книге «Рациональная фармакотерапия заболеваний желудочно-кишечной системы» (из серии «Рациональная фармакотерапия» издательства «Литерра» (8)) использует другое, более лаконичное, определение данной фармакотерапевтической группы:

«Гепатопротекторы — это фармакотерапевтическая группа разнородных лекарственных средств, которые препятствуют разрушению клеточных мембран и стимулируют регенерацию гепатоцитов».

На наш взгляд, оно более точно характеризует особенности этой группы: разнородность, способность восстанавливать объем утраченных клеток, а соответственно, и функций. В то же время ряд лекарственных препаратов, относимых традиционно к гепатопротекторам, не соответствует данному определению. Они или не влияют на мембраны клеток, препятствуя их разрушению другим путем, или же не влияют на синтез белков, необходимых для регенерации ткани (например, эссенциальные фосфолипиды).

Еще более лаконичными являются определения, которые даются в учебниках по клинической фармакологии. *«Гепатопротекторы — это лекарственные средства, повышающие устойчивость гепатоцитов к неблагоприятному воздействию различных факторов и усиливающие их детоксицирующие функции»* (9,10). Несмотря на краткость, оно достаточно точно характеризует основные характеристики этой группы лекарственных средств, но в то же время концентрируется на исключительном воздействии на гепатоциты, хотя влияние гепатопротективных средств на другие клетки — эндотелиоциты, клетки Купфера, клетки Ито не менее важно.

Наиболее полное определение, на наш взгляд, дано профессором И.Б. Михайловым (2005): *«Гепатопротекторы —*

это лекарственные средства с преимущественным влиянием на печеночные клетки. Их действие направлено на восстановление гомеостаза в печени, повышение устойчивости органа к действию патогенных факторов, нормализацию активности и стимуляцию репаративно-регенерационных процессов в печени. В более простом варианте — это препараты, защищающие печень от повреждающего воздействия экзогенных и эндогенных факторов и/или ускоряющие ее регенерацию» (11).

Ни в одном из доступных нам источников мы не смогли обнаружить общепринятое определение термина «гепатопротекторы» с позиций зарубежной медицины. Мнение, сформировавшееся у некоторых отечественных врачей об отсутствии данной группы препаратов и такого понятия как «гепатопротекторы», «гепатопротективное действие» за рубежом вообще, — не верно, хотя частота использования этого термина и не идет ни в какое сравнение с частотой его встречаемости в отечественной специализированной литературе (см. рис. 1.1.).

Приведем в качестве примера использования известное руководство по гепатологии Юджина Шиффа «Заболевания печени» (2012), в котором данный термин употребляется, правда, более часто в отношении нового класса веществ — аналогов и стимуляторов фактора роста гепатоцитов (12). Регулярно переиздаваемое пособие по гепатологии Шейлы Шерлок (в 2011 году вышло 12-ое издание) рассматривает препараты, относимые у нас к гепатопротекторам (например, силимарин) в качестве средств этиотропной или патогенетической терапии для конкретных заболеваний (например, силимарин как антидот при отравлениях бледной поганкой или при вирусном гепатите С) и других (13).

Присутствие на западном фармацевтическом рынке средств гепатопротективного действия, как и интерес зарубежных исследователей к ним, можно продемонстрировать количеством резюме опубликованных научных работ, посвященных препаратам, относящимся у нас к гепатопротекторам, в известной базе данных PubMed (см. таблицу 1.1).

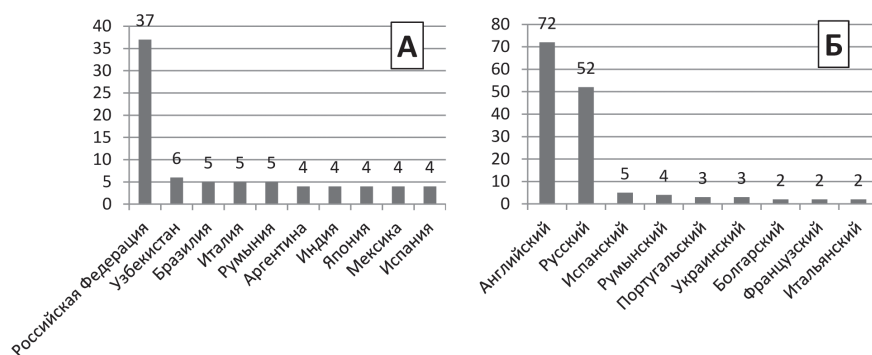


Рис. 1.1. Распределение резюме научных статей, найденных по запросу «Hepatoprotector» в базе данных Scopus (сентябрь 2012, n=145), по стране происхождения статьи (А) и языку написания (Б). Показаны первые 10 позиций.

Неприятие самого термина «гепатопротекторы» иностранными специалистами, но не лекарственных средств, относимых к ним, частично объяснено в замечательном пособии известного гепатолога Эрвина Кунтца. Согласно ему, такое понятие как «гепатопротекция» в общем смысле существовать не может. *«Протекция как таковая подразумевает профилактику заболевания, но не полноценную терапию, которая, как раз, и имеет место при назначении препаратов данной группы... «Истинными гепатопротекторами» можно назвать вакцины против гепатитов, например, А и В...»* пишет Кунтц. Гепатопротектор, по его мнению, должен обладать способностью защищать гепатоциты, а также клетки эндотелия синусов от воздействия определенного токсина или же 2-х или 3-х, а оптимально — всех известных токсинов при назначении до или после влияния повреждающего фактора. Использование препаратов после возникновения повреждения — это «терапия», но никак не протекция, то есть в лингвистическом смысле — профилактика (14).

Намного более критично о термине «гепатопротектор» отзывается Магда Котб в своем фундаментальном обзоре, посвященном использованию урсодеоксихолевой кислоты. *«Гепатопротекция [как термин] является не материальной, не объективной, не измеряемой, не подлежит количественному определению и имеет неизвестные последствия, клинические эффекты или преимущества, и не обладает прогностическим значением».*

Поэтому термин «Гепатопротекция», по М. Котб, требует четкого определения, особенно при использовании его в качестве показания к применению лекарственных препаратов. На примере УДХК, препарата с уникальными антипролиферативными свойствами, автор обзора показывает, что некорректное толкование этого термина приводит к широкому назначению препарата «off-label» и увеличению риска возникновения мутагенных и гепатотоксичных эффектов (15).

Таблица 1.1.

Количество абстрактов научных статей, посвященных некоторым гепатопротекторным ЛС, в базе данных PubMed (декабрь 2012 года)

МНН	Использованные термины	Кол-во абстрактов	Клинические исследования*
Силимарин	silymarin	1843	107 (5,8%)
Бициклोल	bicyclol	69	8 (11,6%)
Бифендат	bifendate, biphendate	39	5 (12,8%)
Антраль	antral, antralum	1**	-
Глутаргин	Glutargin, glutarginum	3	1 (33,3%)
Глицирризин	glycyrrhizin	1511	51 (3,37%)
Лив-52	Liv 52; Liv-52	71	7 (9,8%)
УДХК	ursodeoxycholic acid, UDCA	4226/1361	548/286 (12,9/21%)

Примечание: * — при применении фильтра типа статей «Clinical trials»,

** — обнаружен при последовательном анализе резюме.

С данными мнениями трудно не согласиться. Однако в настоящее время ни гастроэнтерологи, ни гепатологи, ни фармакологи, в том числе и клинические, не могут предложить более подходящего термина для определения этой группы. На наш взгляд, из используемых ныне альтернатив ни одна не является лучшей. Рассмотрим некоторые из них.

«Гепатопротектанты», с нашей точки зрения, — лишь более «англофицированный» вариант термина «гепатопротекторы».

Термин «Гепатоболики» должен определять лекарственные вещества, которые, по всей видимости, способны оказывать преимущественное влияние на метаболизм клеток печени. В принципе гепатоболиками можно назвать и целый ряд препаратов, не относящихся к используемым ныне гепатопротекторам. Влияние на систему метаболизма многих химических веществ (а индукция и ингибирование разве не являются воздействием на метаболизм в гепатоците?) еще не позволяет считать их лекарствами. Можем мы назвать циклоспорин А (мощный ингибитор микросомальных ферментных систем) или рифампицин с фенобарбиталом (индукторы тех же систем) гепатоболиками? Видимо, да. Однако пропасть, лежащая между показаниями к применению упомянутых препаратов и препаратов, относимых к гепатопротекторам, огромна. Следует заметить, что в своей монографии «Гепатопротекторы» профессор С.В. Оковитый рассматривает фенобарбитал в качестве гепатопротективного лекарственного средства (3).

Термин «гепатотропы» подразумевает тропность, то есть «сродство» препаратов к ткани печени. «Гепатотрофы» — это лекарства, воздействующие на трофику ткани печени. «Липотропы», очевидно, влияют на липиды, которые присутствуют во всех тканях и органах человека. Этот список можно было бы продолжить и включить в него совсем экзотические варианты: нам встречались и «истинные гепатопротектанты с преимущественным воздействием на печень» и «препараты для выведения печеночных шлаков».

Вполне возможно, что с точки зрения современной лингвистики, слова «гепатопротектор» и «гепатопротекция» можно рассматривать как своеобразные медицинские мемы. Возникнув один раз, они не были восприняты негативно, распространились и продолжают распространяться от врача к врачу и от пациента к пациенту устно и с помощью средств массовой информации (книги, статьи, телевидение, сайты интернет). Они склонны к так называемой «мутации мема» — образованию новых модификаций слова, что и было продемонстрировано выше.

Подытоживая данный раздел, еще раз хочется подчеркнуть, что в настоящее время в медицине не существует четкого определения для группы гепатопротекторов. Не выработаны крите-

рии включения или исключения лекарственных средств в эту группу. Сами термины «гепатопротекция» и «гепатопротектор» не являются по-медицински точными и с лингвистической точки зрения корректными. Достаточно длительная история использования этого слова в специализированной литературе и среди врачей, его популярность и «узнаваемость», а также упоминавшееся выше отсутствие достойной альтернативы, позволяют его использование до тех пор, пока совместными усилиями врачей и ученых разных специальностей не будут предложены более корректный термин и его определение.

Уже в процессе работы над этой книгой в некоторых российских статьях, например, за авторством профессора М.В. Маевской, нам встретился такой вариант определения обсуждаемой группы препаратов: средства адъювантной, то есть дополнительной терапии заболеваний печени. На наш взгляд, это намного более удачное определение по сравнению с перечисленными выше. Приживется ли он в медицинской практике — покажет время (16).

Неприятие определенного слова не должно означать неприятия лекарственных средств, им описываемых. Нельзя не согласиться, что группа так называемых «гепатопротекторов» перенасыщена препаратами с недоказанной и сомнительной эффективностью, среди которых доля лекарств, заслуживающих внимания практикующего врача, невелика. Но, отрицая всю группу как таковую, мы рискуем потерять и действительно полезные лекарства.

Список использованной литературы *

1. Машковский МД. Лекарственные средства. 15th ed. Москва: ООО «Издательство Новая Волна»; 2005.
2. Налетов СВ, Зупанец ИА, Бахтеева ТД. Клиническая фармакология: учебник для студентов высших учебных заведений. Зупанца ИА, Налетова СВ, Викторова АП, editors. Харьков: Издательство НФАУ:Золотые страницы; 2005.
3. Оковитый СВ, Безбородкина НН, Улейчик СГ, Шуленин СН. Гепатопротекторы. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010.
4. Kren V, Walterová D. Silybin and silymarin--new effects and applications. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2005 Jun;149(1):29–41.
5. Pradhan SC, Girish C. Hepatoprotective herbal drug, silymarin from experimental pharmacology to clinical medicine. Indian J. Med. Res. 2006 Nov;124(5):491–504.
6. Zeng Y, He F-Y, He Y-J, Dai L-L, Fan L, Zhou H-H. Effect of bifendate on the pharmacokinetics of talinolol in healthy subjects. Xenobiotica. 2009 Nov;39(11):844–9.
7. Zeng Y, He Y, He F, Fan L, Zhou H. Effect of bifendate on the pharmacokinetics of cyclosporine in relation to the CYP3A4*18B genotype in healthy subjects. Acta Pharmacol. Sin. 2009 Apr;30(4):478–84.
8. Ивашкин ВТ, editor. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения: руководство для практикующих врачей. Москва: Литерра; 2003.
9. Кукес ВГ, editor. Клиническая фармакология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2004.
10. Белоусов ЮБ, Кукес ВГ, Лепяхин ВК, Петров ВИ, editors. Клиническая фармакология: национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
11. Михайлов ИБ. Основы фармакотерапии детей и взрослых: руководство для врачей. Санкт-Петербург: ООО «Сова»; 2005.
12. Schiff's diseases of the liver. 11th ed. / edited by Eugene R. Schiff, Willis C. Maddrey, Michael F. Sorrell. Chichester, West Sussex, UK: John Wiley & Sons; 2011.
13. Dooley J, Sherlock S, editors. Sherlock's diseases of the liver and biliary system. 12th ed. Chichester, West Sussex ; Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2011.
14. Kuntz E, Kuntz H-D. Hepatology, textbook and atlas. History, Morphology, Biochemistry, Diagnostics, Clinic, Therapy. 3rd ed. New York: Springer; 2008.
15. Kotb MA. Molecular mechanisms of ursodeoxycholic Acid toxicity & side effects: ursodeoxycholic Acid freezes regeneration & induces hibernation mode. Int J Mol Sci. 2012;13(7):8882–914.
16. Маевская МВ. Предварительные результаты открытого сравнительного рандомизированного исследования PHG-M3/P01-09 «ОРИОН» по применению препарата «Фосфоглив» в комбинированной терапии больных с хроническим гепатитом С. РЖГТК. 2011;(4):52–9.

* Здесь и далее. Список составлен при помощи свободно распространяемого программного обеспечения Zotero (<http://www.zotero.org>). Стиль оформления Vancouver.

ГЛАВА 2

Классификация гепатопротекторов

Говорить о классификации гепатопротекторов, учитывая вышеизложенное, и, прежде всего, отсутствие четких критериев, согласно которым препарат может считаться гепатопротектором, непросто. В данном разделе мы рассмотрим наиболее распространенные в отечественной медицинской литературе классификации.

Сразу заметим, что, как и в отношении определения самой группы, так и в отношении ее классификации, единого мнения специалистов в настоящий момент не существует. При анализе предложенных в разное время вариантов деления гепатопротекторов на группы обращает на себя внимание тот факт, что большинство авторов используют для классифицирования происхождение препаратов из того или иного сырья и химическую структуру активного компонента, например: препараты растительного происхождения, препараты животного происхождения, витамины, аминокислоты и так далее. В качестве примера приведем следующие классификации:

Классификация гепатопротекторов по С.В. Оковитому, 2002 (1)

1. Препараты, содержащие естественные или полусинтетические флавоноиды расторопши
2. Препараты, содержащие естественные или полусинтетические флавоноиды других растений
3. Органопрепараты животного происхождения
4. Препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды
5. Препараты разных групп

Классификация гепатопротекторов по Мубаракшиной, 2008 (2)

1. Препараты растительного происхождения
2. Препараты животного происхождения
3. Препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды
4. Аминокислоты или их производные
5. Витамины-антиоксиданты и витаминоподобные соединения
6. Препараты разных групп

Данный подход обладает определенными недостатками: лекарственные средства одной классификационной группы могут оказывать терапевтическое воздействие на различные звенья патогенеза разнородных заболеваний и при помощи разных механизмов; некоторые вещества сходной структуры (например, витамины) могут поступать в организм из нескольких источников, и потому расположение их только в одном узле классификации будет некорректным, так же, как и расположение их в отдельном узле, как, например, это сделано с эссенциальными фосфолипидами, которые могут иметь растительное и животное происхождение. Не будет ошибкой сказать, что практическая значимость происхождения препарата и его химической структуры не велика, так как не определяет вовсе или определяет мало эффективность и безопасность терапии.

С точки зрения базисной фармакологии, перспективной выглядит разделение гепатотропных препаратов на группы, основанное на механизме их действия. Мараховский Ю.Х. и Рубенс Ю.П. в статье, посвященной в том числе и вопросу классифицирования гепатопротекторов, приводят следующий вариант фармакологической классификации (3)

Фармакологическая классификация протекторов

1. Антиоксиданты
2. Средства, осуществляющие репарацию мембран гепатоцитов
3. Стимуляторы регенерации паренхимы печени

Как и приведенные выше варианты классификаций, основанные исключительно на структуре лекарств, данный вариант не может удовлетворить практические требования. Часть лекарственных средств может относиться к двум, а то и ко всем группам, и таких гепатопротекторов, пожалуй, большинство.

Более того, этапы развития патологического процесса подразумевают переход от оксидантного стресса к повреждению мембран и потере массы паренхимы органа. Соответственно, воздействуя на предыдущее звено патогенеза, лекарство предупреждает развитие последующего. То есть биофлаваноиды-антиоксиданты будут способствовать восстановлению мембран и способствовать регенерации печени. К какой группе указанной классификации их правильно отнести? Сложности возникнут и при рассмотрении места адеметионина, бетаина и многих других соединений.

Клинический смысл такого подхода также невелик. Патологии, развивающейся только по одному из упомянутых механизмов, не существует.

Понимая это, некоторые авторы используют в своих работах «смешанный» подход, объединяя в одну классификацию препараты с общим происхождением и препараты с общим механизмом действия.

Так, в изданном в 2010 году руководстве «Гепатопротекторы» С.В. Оковитого с соавторами (4) приводится следующая классификация.

Классификация гепатопротекторов (по С.В. Оковитому и др. 2010):

1. Препараты растительного происхождения
 - А. Препараты, содержащие флавоноиды расторопши
 - Б. Препараты, содержащие флавоноиды других растений
2. Препараты животного происхождения
3. Препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды
4. Препараты с преимущественным детоксицирующим действием
 - А. Препараты с преимущественным прямым детоксицирующим действием

Б. Препараты с преимущественным непрямым детоксицирующим действием

— препараты, уменьшающие образование эндогенных токсикантов

— препараты, активирующие образование эндогенных детоксикантов

— препараты, ускоряющие метаболизм токсикантов

5. Препараты разных групп

Данный подход также обладает некоторыми недостатками. Лекарственные средства, являющиеся представителями одного класса, могут соответствовать и требованиям, выдвигаемым авторами и для других классов. Так, силибинин, являясь флавоноидом расторопши (1-й узел классификации), может уменьшать образование эндогенных токсикантов и ускорять их метаболизм. Ряд лекарственных средств, не считающихся традиционно гепатопротекторами, но обладающих свойствами индукторов микросомальных ферментов, например, фенobarбитал или рифампицин, тоже могут считаться гепатопротекторами согласно данной классификации. Кстати, профессор Оковитый С.В. в своей книге (4) так и сделал — рассмотрел эти лекарственные средства как гепатопротекторы.

В качестве еще одного примера подобного подхода к разделению гепатопротекторов на группы приведем классификацию И.И. Дегтяревой (2002) в модификации Н.В. Хомяк (2008) (5):

Классификация гепатопротекторов (по И.И. Дегтяревой в модификации Н.В. Хомяк, 2008 (5))

1. Препараты растительного происхождения биофлавоноидной структуры
 - 1.1. Препараты на основе расторопши пятнистой
 - а) монокомпонентные
 - б) комбинированные
 - 1.2. Препараты артишока
 - 1.3. Другие комплексные средства
 2. Препараты эссенциальных фосфолипидов
 - 2.1. Препараты растительного происхождения
 - 2.2. Препараты животного происхождения
 3. Препараты аминокислот
-

- 3.1. Донаторы тиоловых соединений (метионин)
- 3.2. Препараты других аминокислот (орнитин, глутаргин)
4. Препараты желчных кислот
5. Синтетические средства (тиотриазолин)
6. Препараты разных групп (например, витамины)
7. Препараты с опосредованным гепатопротекторным эффектом (лактолоза)
8. Гомеопатические средства

Будучи лишенной некоторых недостатков вышеупомянутых вариантов классификаций гепатопротекторов, она порождает новые проблемы и вопросы. Насколько оправдано включение гомеопатических средств, не обладающих доказанной эффективностью, в данную классификацию? Ответ на этот вопрос вряд ли возможен в рамках данной работы и требует отдельного рассмотрения. Не совсем понятным для нас остается значение препаратов с так называемым «опосредованным» эффектом. Так, могут ли препараты для лечения алкогольной зависимости (например, дисульфирам или цианамид) считаться гепатопротекторами с подобным механизмом действия? Вряд ли. Еще один вопрос связан с тем, что не ясно место синтетических аналогов естественных соединений. Возьмем для примера силибинина дигидросукцинат динатриевой соли. Данное соединение не встречается в природе и должно находиться в группе «синтетических гепатопротекторов», но является аналогом натурального силибинина — одного из компонентов силимарина, действующего вещества расторопши пятнистой, то есть подходит и для группы «монокомпонентных препаратов на основе расторопши».

Обсуждение предложенных различными авторами классификаций гепатопротекторов можно было бы продолжить далее, но главный вывод, на котором мы бы хотели акцентировать внимание читателя, уже очевиден. В настоящее время не существует единой приемлемой классификации лекарственных средств с гепатопротекторным эффектом.

На наш взгляд, не совсем корректным является и подход к этой группе препаратов, используемый за рубежом. Основываясь на механизме действия, показаниях к применению и дока-

занной эффективности веществ, считающихся в нашей стране гепатопротекторами, иностранные авторы руководств по гепатологии предпочитают упоминать о них только в разделах, посвященных терапии конкретных заболеваний. Поэтому можно сказать, что и в западной медицине классификации гепатопротекторов, по крайней мере клинической, не существует.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) совместно с Норвежским институтом общественного здоровья разработала анатомо-терапевтическую классификацию лекарственных средств (АТС-классификация, она же АТС-индекс (6)). Датой начала разработки АТС классификации считается 1969 год. Она пересматривается 2 раза в год и призвана охватить все используемые в настоящее время лекарственные средства, вакцины и вещества, применяемые в диагностике, например, радиоизотопы (всего 14 больших классов). АТС-классификация используется во всех странах мира как государственными регуляторными органами, так и участниками фармацевтического рынка. Распространенность данной классификации объясняется, в частности, удобством ее использования в статистических и эпидемиологических исследованиях — расчетах потребления препаратов той или иной группы, продаж, маркетинговой активности и так далее.

Согласно индексу АТС, гепатопротекторные средства занимают свое место в группе лекарственных препаратов, влияющих на пищеварительную систему и метаболизм (А), предназначены для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей (А05). Название группы при этом звучит как «препараты, применяемые при заболеваниях печени, липотропные вещества» (А05В). В эту группу «гепатотропных средств» (А05ВА), а именно такой термин был выбран создателями классификации, входят как хорошо знакомые отечественным врачам гепатопротекторы, так и лекарственные вещества, не получившие у нас широкого распространения.

Группа гепатотропных лекарственных средств АТС-классификации ВОЗ (согласно пересмотру от 19 декабря 2011 года) (6)

А05ВА01 — Аргинин глутамат

А05ВА03 — Силимарин

А05ВА04 — Цитиолон

A05BA05 — Эпомедиол

A05BA06 — Орнитина оксоглутрат

A05BA07 — Тидиацик аргинин

A05BA08 — Глицирризиновая кислота

Лекарственное средство с кодом A05BA02 — альфа-липоевая (тиоктовая) кислота — было исключено из группы гепатотропных средств по причине его большей значимости в качестве препарата, предназначенного для борьбы с осложнениями сахарного диабета. В настоящее время это соединение занимает свое место в индексе АТС под кодом A16AX01 — «Прочие средства, влияющие на пищеварительную систему и метаболические процессы. Различные вещества, влияющие на пищеварительную систему и метаболизм».

Некоторые из хорошо знакомых нам гепатопротекторов были помещены в другие, порою совершенно неожиданные узлы АТС классификации. Так, незаменимая аминокислота метионин расположена в группе V03AB — антидоты (V03AB26), ее химическое соединение с аденозилом — адеметионин (S-аденозил-L-метионин, S-аденозилметионин, SAME) — в группе «Прочие средства, влияющие на пищеварительную систему и метаболические процессы. Аминокислоты и их производные». Конкретное упоминание о натуральных фосфолипидах имеется только в группе средств, воздействующих на дыхательную систему, а именно в разделе R07AA «Прочие средства, действующие на респираторную систему — Легочные сурфактанты». ЛС, содержащие эссенциальные фосфолипиды, получившие такое широкое распространение на отечественных просторах, свое место в АТС-индексе в качестве полноценного препарата, то есть имеющего собственный код, не нашли и учитываются статистиками стран, где данное вещество зарегистрировано и разрешено к медицинскому применению под универсальным кодом — A05BA50 — «различные гепатотропные препараты».

Причина подобной «мозаичности» расположения ЛС гепатопротекторного действия в АТС-классификации может быть объяснена как отсутствием единого международно признанного подхода к определению данной группы (о котором писалось выше), так и разнородностью показаний к их применению. Как показывает анализ индекса АТС, составители предпочитают

располагать ЛС в соответствии с их ведущими, наиболее важными, показаниями к назначению или же так, чтобы расположение учитывало максимальный спектр действия соединения. Например, витамины, определенная гепатопротекторная активность которых вероятна, можно было бы включить в разные узлы классификации: и в средства, влияющие на нервную систему, и в препараты, используемые в дерматологии или гематологии, но более рационально выделить витамины как отдельный класс препаратов. Было бы неправильно не отметить тот факт, что на присутствие соединения в индексе влияют и такие факторы как активность и заинтересованность производителей, а также регуляторных органов, которые имеют возможность подать заявку на свой продукт с целью внесения в АТС-классификацию на рассмотрение ВОЗ (формы доступны на сайте (6)), так и международное признание лекарственного вещества как эффективного медицинского средства. Отметим, что большинство препаратов, являющихся средствами альтернативной медицины, или же соединений — нутриентов в АТС-классификацию не включаются, так как не являются медицинскими препаратами.

АТС-DDD классификация, несмотря на кажущуюся простоту, является сложным фармакоэпидемиологическим инструментом, имеющим весьма сложную методологию создания и обновления. Область ее применения крайне широка, но все же ограничена. Так, составители данного индекса считают неправильным его использование для решения вопросов о ценообразовании, возмещении денежных средств (реимбурсации) и терапевтической замене лекарственных средств. В мировой практике АТС-системы и АТС-коды не должны использоваться в фармацевтической индустрии при продвижении лекарственных средств. АТС-DDD-классификация не является рекомендацией по применению лекарственных средств, не предоставляет выводы относительно их эффективности. АТС-DDD-система — это инструмент для предоставления данных о потреблении лекарственных средств с целью улучшения их использования (7).

Безусловно, АТС-классификация ВОЗ не является идеальной, но она оптимальна как для статистических и эпидемиоло-

гических исследований, а для авторов, является своеобразным «индикатором» международной значимости того или иного ЛС.

В последнее время подход, использованный в АТС-индексе специалистами ВОЗ, а именно простое перечисление гепатотропных препаратов, без разделения их на группы, используется и некоторыми отечественными авторами (например, в Национальном руководстве по клинической фармакологии и в других источниках ((8))).

Какой же должна быть идеальная клиническая классификация гепатопротекторов с нашей точки зрения? Во-первых, она должна учитывать механизмы действия соединений этой группы, желательно, но не обязательно, в связи с их химической структурой. Например, она не должна отделять синтетические производные натуральных соединений от их естественных предшественников. Во-вторых, и этого мнения придерживаются многие гастроэнтерологи (9), она должна учитывать обоснованные современными методами, прежде всего методами доказательной медицины, показания к применению. На наш взгляд, не логично объединение препаратов, показанных, прежде всего, при синдроме холестаза, например, урсодехсихолевой кислоты или препаратов артишока, с лекарственными средствами, эффективными при гепатоцеллюлярном типе поражения печеночной ткани, тем же силимарином, особенно принимая во внимание способность некоторых представителей последних вызывать холестаз. Необходимо четко определить место витаминов и аминокислот, также как и соединений с опосредованным гепатопротекторным эффектом. Должны ли они быть представлены как отдельная группа гепатопротекторов или целесообразнее не включать их в клиническую классификацию вообще?

Создание такой классификации — дело будущего, требующее активного участия как опытных практикующих специалистов гепатологов, так и фармакологов, общих и клинических, в тесном взаимодействии, которое возможно только в рамках работы на авторитетных научных форумах и путем дискуссий в медицинских изданиях, доступность которых, учитывая современный материальный уровень отечественной медицины, для большинства заинтересованных лиц крайне ограничена.

Список использованной литературы

1. Оковитый СВ. Клиническая фармакология гепатопротекторов. Практик. 2002;(3):33–58.
2. Мубаракшина ОА. Гепатопротекторы: сравнительная характеристика и аспекты клинического использования. Медицинский вестник. 2008;(34):17–9.
3. Мараховский ЮХ, Рубенс ЮП. Гепатопротекторы: потенциальные возможности и ограничения защиты печени. Медицина. 2004;(1):9–13.
4. Оковитый СВ, Безбородкина НН, Улейчик СГ, Шуленин СН. Гепатопротекторы. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010.
5. Хомяк НВ. Гепатопротекторы. Часть 3 [Internet]. Аптеки медицинской академии. Дайджест № 127. [cited 2012 Dec 27]. Available from: <http://www.ama.dp.ua/library/digest/127/>
6. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Norwegian Institute of Public Health. ATC-DDD index 2013 [Internet]. ATC-DDD classification. 2013. Available from: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/
7. Сергиенко О., Топузлиева Ю. Из первых уст: мировая практика обучения методологии ATC/DDD-классификации. Часть 2 [Internet]. Ежедневник АПТЕКА. 2012. Available from: <http://www.apteka.ua/article/150820>
8. Белоусов ЮБ, Кукес ВГ, Лепахин ВК, Петров ВИ, editors. Клиническая фармакология: национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
9. Ткач СМ. Эффективность и безопасность гепатопротекторов с точки зрения доказательной медицины. Здоровье Украины. 2009;(6/1):7–10.

ГЛАВА 3

Причины использования гепатопротекторов

3.1. Объективные
причины 31

3.2. Субъективные
причины..... 48

Обсуждение корректного определения и удобной в практическом использовании классификации так называемых гепатопротекторов лишено какого-либо смысла вне упоминания о причинах использования лекарств этой группы в современной медицине. Клинические исследования того или иного гепатопротектора будут обсуждаться в соответствующих разделах данной работы. В этой же главе мы хотим обратить внимание на мотивацию использования ЛС этой группы у врачей и их пациентов.

Группа лекарственных препаратов с гепатопротекторной активностью, как это было показано в многочисленных исследованиях отечественных специалистов, назначается врачами достаточно часто (1–3). Обсуждение каждой статьи, посвященной этому вопросу, в рамках данной работы не представляется возможным, поэтому ниже мы сосредоточили внимание на наиболее показательных.

При анализе соответствующей литературы нам показалось рациональным разделить причины, способствующие назначению гепатопротекторов, на объективные и субъективные. Рассмотрим каждую из групп детальнее.

3.1. Объективные причины

Заболеваемость и смертность от заболеваний печени несмотря на успехи, достигнутые в профилактике и терапии многих заболеваний, проявляет стойкую тенденцию к увеличению. Наиболее распространенными видами патологии гепатобилиарной системы являются острые и хронические вирусные гепатиты, токсические и лекарственные поражения, алкогольная болезнь печени и неалкогольный стеатогепатоз, который в последнее время небезосновательно рассматривается некоторыми специалистами как составная часть метаболического синдрома.

Согласно данным английских исследователей (4), около 2% всех смертей взрослого населения в благополучной Великобритании вызваны заболеваниями печени. При этом количество погибших увеличилось с 2001 года (9231 смертей) по 2009 (11575) более чем на 25%. Ведущей причиной гибели пациентов стала алкогольная болезнь печени (около 3880 человек в год — 0,8% от общего числа умерших). Злокачественные новообразования печени уносят жизни около 2000 англичан в год (0,4%), жировая дистрофия печени и вирусные гепатиты расцениваются как причина смерти значительно реже (около 648 и 191 человека в год соответственно).

Хронические вирусные гепатиты

Согласно данным ВОЗ 2004 года, вирусный гепатит В приводил к смерти более 1 миллиона человек во всем мире в год, а количество инфицированных человек превышало 350 миллионов. В 2012 году ВОЗ констатирует, что от последствий вирусного гепатита В в год умирает более 600 тысяч человек, а количество инфицированных этим вирусом выросло и приближается к 2 миллиардам. Уменьшение количества погибших связано с успехами современной фармакологии и, прежде всего, обусловлено использованием эффективных вакцин и ужесточением правил стерилизации медицинского инструментария (5).

Как справедливо отмечает профессор В.Г. Никитин, успешная вакцинация создала новую проблему — частота острых форм этой инфекции снизилась, а количество пациентов с хроническими формами в лучшую сторону не меняется, зато увеличивается частота возникновения стертых, асимптоматичных, диагностически трудных форм гепатита В (6).

Обращает на себя внимание тот факт, что заболеваемость вирусным гепатитом В распространена не равномерно. Существуют страны с очень высоким уровнем заболеваемости — это страны Азии, прежде всего, Китай (инфицировано 8 — 10% взрослого населения), субсахарская Африка, бассейн Амазонки, Средний Восток, Индия и юг Центральной и Восточной Европы (2 — 5% инфицированных), в том числе некоторые регионы России (Приамурье, Дальний Восток, Якутия, Бурятия, Тыва) и Украина.

Проведенные в Китае, где вирус гепатита В уносит 300 тысяч жизней в год, экономические исследования показали, что ежегодный ущерб экономике, причиняемый этим заболеванием, колеблется от 8,5 до 15,6 миллиарда долларов США (7,8).

В регионах с высоким уровнем заболеваемости вирус гепатита В является ведущей причиной развития злокачественных опухолей печени, особенно гепатоцеллюлярной карциномы. Риск летального исхода, обусловленного опухолью печени или ее циррозом, возрастает в зависимости от того, в каком возрасте пациент был заражен, — чем раньше это произошло, тем хуже (5,9).

Основными причинами распространенности данной инфекции в развивающихся странах ВОЗ называет следующие: недостаточная диагностика вирусного гепатита В у матерей в период беременности, что обуславливает инфицирование новорожденных в процессе родов, превалирование бессимптомных форм болезни у детей раннего возраста и их недостаточная диагностика, несоблюдение правил стерилизации медицинских инструментов и проведения инъекций, недостаточный контроль за забором, хранением и переливанием крови и ее компонентов, незащищенные половые контакты. В экономически развитых странах, где уровень инфицированности составляет менее 1% взрослого населения (США, Канада, Западная Европа), основными путями распространения вируса гепатита В являются половой (подростковый секс) и инъекционный (наркомания). Медработники являются особой группой риска во всех странах (там же).

Хотя эффективность вакцинации против гепатита В высока, она не абсолютна и, по данным многих авторов, составляет 95% (10,11). Актуальность назначения гепатопротекторов при этом заболевании обусловлена и исключительно превентивным дей-

ствием вакцины, так как вакцинация не способна ни излечить пациента, ни уменьшить активность патологического процесса.

Не лишено недостатков и этиопатогенетическое лечение HBV-инфекции. Эффективность монотерапии интерферонами невысока (около 30%), комбинированное с нуклеотидами/нуклеозидами лечение увеличивает ее эффективность в 2 и более раз, но не достигает 100% результата (12). Стоимость интерферонов, особенно пегилированных, и противовирусных средств — ламивудина, энтекавира, тенофовира, адефовира и других не всегда доступна для населения. Поэтому достаточно часто больные хроническим гепатитом В, да и лечащие их врачи, прибегают к помощи альтернативных средств (13).

Не утешительны и данные ВОЗ по заболеваемости и смертности, ассоциированной с вирусным гепатитом С (14). В мире насчитывается 150 миллионов человек с данным диагнозом и еще 3 — 4 миллиона человек инфицируется этим типом вируса ежегодно. Смертность, связанная с осложнением хронического вирусного гепатита С, достигает 350 тысяч человек в год. Специалисты ВОЗ считают, что цирроз развивается у 5 — 20% больных с вирусным гепатитом С, а 25% злокачественных опухолей печени вызваны именно этим вирусом, который, по мнению многих исследователей, считается более канцерогенным по сравнению с вирусом гепатита В (15–19). В США вирусный гепатит С является главной причиной трансплантации печени (20).

Как и для гепатита В, для вирусного гепатита С характерно неравномерное географическое распространение: в Египте, например, инфицирован каждый пятый житель этой страны (22%), в Пакистане и Китае инфицировано около 5% и 3% соответственно. Наиболее распространен инъекционный путь передачи этой инфекции (гемотрансфузии зараженной крови, плохо стерилизованный медицинский инструментарий, употребление инъекционных наркотиков и другое), реже встречаются вертикальный путь передачи (от матери к ребенку) и половой, еще реже инфицирование происходит в быту — при совместном использовании предметов, контаминированных кровью зараженного человека (бритвы, например).

Сказанное выше в отношении эффективности и безопасности «классических» средств терапии вирусного гепатита В справедливо и для лечения вирусного гепатита С. Процент неудач терапии этого заболевания колеблется в пределах 50% (21), а количество осложнений фармакотерапии в некоторых группах достигает 80% (22,23), что не может не влиять на приверженность пациентов к лечению (комплаенс). Интересно, что сама интерферонотерапия может служить пусковым фактором развития цитолиза гепатоцитов и приводить к фульминантному гепатиту (24).

В последнее время неэффективность интерферонотерапии у пациентов с HCV-инфекцией объясняют генетической разнородностью самого вируса — известно, что тип 1 плохо поддается лечению, а типы 2 и 3, напротив, хорошо (эффективность стандартной терапии достигает 80% и более). Ответ на лечение интерферонами, как было показано в некоторых работах, может быть обусловлен генетическими особенностями пациентов. Эффективность противовирусной терапии связывают с полиморфизмом гена, кодирующего структуру интерлейкина-28 (25,26).

Острые гепатиты (вирусные, аутоиммунные, токсические)

Не стоит сбрасывать со счетов и заболеваемость другими типами вирусных гепатитов. Безусловно, их опасность вряд ли сравнима с таковой вирусов гепатита В или С, однако вирусы гепатита А и Е могут послужить причиной фульминантного гепатита (острой печеночной недостаточности), который характеризуется крайне высокой смертностью. Ежегодно в мире регистрируется около 1,5 миллионов случаев гепатита А и 20 миллионов — гепатита Е. Кроме того, нельзя не принимать во внимание и тот факт, что экономический ущерб, связанный с достаточно долгим периодом восстановления, — огромен, и это также не позволяет врачам недооценивать серьезность данного заболевания, а следовательно и методы его терапии (27,28).

Не только терапия инфекционных заболеваний печени, но и лечение токсических, а также аутоиммунных поражений этого органа не является достаточно эффективным. К примеру, в проведенном в Японии в период с 1998 по 2003 год исследовании выживаемость пациентов с фульминантной формой аутоиммунного гепатита составила только 17,1% (29).

Не теряют своей значимости и острые токсические повреждения печени, вызванные как индустриальными, так и естественными токсинами. Поражение печени грибными токсинами в некоторых странах, например, составляет 3,6% от всех случаев острых поражений этого органа (30).

Лекарственные поражения печени

Безусловно, за последние годы терапия заболеваний гепатобилиарной системы шагнула вперед — разработаны и внедрены в практическое здравоохранение новые противовирусные препараты (пегилированные интерфероны и ингибиторы протеаз), определены протоколы лечения, исследуются, а при некоторых заболеваниях уже используются, вакцины. Однако, и в этом сходится мнение многих авторов статей, эффективность специфической терапии вирусного гепатита С, например, не превышает 50-60% (21,31). Кроме того, специфическая терапия не безопасна и достаточно часто вызывает побочные реакции. Специфическая терапия дорогостоящая, что немаловажно для стран постсоветского пространства, она имеет ряд противопоказаний. Безусловно, это играет определенную роль в сохранении популярности гепатопротекторов среди практикующих врачей (21).

Успехи современной фармакологии позволяют добиться излечения или стойкой ремиссии многих заболеваний, облегчить симптомы неизлечимых и помочь в изменении образа жизни (так называемые *life-style drugs*). Однако современные ЛС могут представлять потенциальную опасность для жизни и здоровья, так как могут вызывать развитие побочных реакций.

Побочная реакция — это любая нежелательная негативная, которая возникает при использовании лекарственных средств (32).

Лекарственные поражения печени — разнородная группа клинико-морфологических вариантов повреждения печени, вызванных лекарственными средствами, которые применяют по медицинским показаниям в терапевтических дозах и вводят в организм предусмотренными для каждого медикамента путями (33).

Согласно данным А.Б. Зборовского, лекарственные поражения печени — это основная причина прекращения клинических испытаний (1/3 по данным Spriet-Pourra) и прекращения реги-

страции на рынке, это 18% всех изъятых из общей мировой практики препаратов в период с 1961 по 1992 годы (см. таблицу), это 8% всех осложнений фармакотерапии и 3,5 — 9,5% сообщенных ПР ЛС. 2% госпитализаций по поводу возникновения желтухи и 25% всех случаев фульминантной печеночной недостаточности обусловлены гепатотоксичностью лекарственных средств. Именно прием парацетамола является основной причиной поражения печени в детском возрасте (34). Частота лекарственных поражений печени постоянно увеличивается, что обусловлено развитием фармацевтики и внедрением новых препаратов в практику (35).

В Украине, по данным специалистов Департамента пострегистрационного надзора Государственного экспертного центра Минздрава, о лекарственных поражениях печени сообщали около 0,1% карт-сообщений (форма 137/о), присланных врачами (36). Эта цифра получена в результате анализа информации, полученной «методом спонтанных сообщений», когда врач самостоятельно сообщает в регуляторный орган о побочной реакции. Активный мониторинг отделений стационаров — намного более информативный метод — для некоторых фармакологических групп показывает более высокую частоту развития этого осложнения (3 — 5%) (собственные данные).

В России острые лекарственные поражения печени выявляются у 3 — 5% больных, госпитализированных в гастроэнтерологическую или гепатологическую клинику. В этиологическом плане на первом месте находятся противотуберкулезные и антибактериальные средства, затем нестероидные противовоспалительные препараты; лекарства, регулирующие функции нервной системы, гормональные, цитостатические, гипотензивные, антиаритмические фармпрепараты. Общая смертность при медикаментозном поражении печени составляет около 5 — 11,9%. При отравлении парацетамолом даже в относительно невысоких дозах (в среднем 4 — 12 г) смертность может достигать 20% и более, ацетилсалициловой кислотой у детей (так называемый синдром Рейе) — 50% (33).

Подтверждение лекарственной этиологии повреждения печени требует значительных затрат, так как такой окончательный

диагноз, согласно рекомендациям Совета Международных организаций по медицинским наукам (CIOMS), может быть поставлен только при отсутствии доказательств причастности других причин поражения органа, что зачастую требует проведения морфологического исследования.

Таблица 3.1.

Некоторые лекарственные средства, применение которых прекращено по причине гепатотоксичности.

INN	Год изъятия*
Тиениловая кислота	1980
Бензбромарон	1980
Беноксапрофен	1982
Кломакрана фосфат	1982
Пергексилин	1985
Дилевалол	1990
Пемолин	1997
Троглитазон	1997
Толкапон	1998
Бромфенак	1998
Тровафлоксацин	1999
Препараты, содержащие кава-кава	2003
Ксимелагатран	2006
Люмиракоксиб	2007
Нимесулид	2007

Примечание: * — в некоторых странах дата прекращения регистрации отличается.

На рисунке 3.1. приведен один из алгоритмов, рекомендуемых для установки диагноза лекарственного поражения печени (см. рис. 3.1.) (37).

Следует отметить, что регуляторные органы некоторых стран не придерживаются рекомендаций ВОЗ или Европейского агентства по лекарственным препаратам (EMA). Например,

использование нимесулида запрещено во многих странах Европейского Союза, несмотря на то, что ЕМЕА рекомендовало лишь ограничение сроков и доз использования и сокращение



Рис. 3.1. Диагностический алгоритм диагностирования лекарственного поражения печени (по Navarro V.J., 2006 (37))

показаний к применению, но без ограничений продолжается во многих странах постсоветского пространства. В Украине применение нимесулида было значительно ограничено по дозе, длительности, возрасту (12 лет) и показаниям в 2007, а использование комбинаций нимесулида и парацетамола запрещено в 2009 году вообще. В Российской Федерации использование некоторых форм нимесулида разрешено с 2 лет, при этом создано авторитетное лобби против ограничений использования этого препарата. Одним из доводов, приводимых «защитниками» нимесулида является отсутствие данных о поражениях печени в России за 15 лет использования миллионами пациентов (38).

С нашей точки зрения, вряд ли это можно признать доводом безопасности, так как отсутствие таких данных может и, скорее всего, свидетельствует о недостаточной работе государственных органов фармаконадзора: неудовлетворительной активности врачей и отсутствии системы мониторинга побочных реакций в стационарах (см. таблицу 3.1.).

Крайне актуальным остается вопрос о влиянии средств нетрадиционной медицины, используемых по различным назначениям (39), и чаще всего — без ведома врача, на состояние гепатобилиарной системы (см. таблицу 3.2.).

Известно, что с 1990 по 1997 год американский рынок растительных препаратов вырос на 380% с 1,8 до 5,1 миллиарда долларов США (40). По данным Американского Ботанического Совета, несмотря на кризис американской и мировой экономики, в 2010 и 2011 годах объем продаж растительных препаратов прибавил 3,3% и 4,5% соответственно, при этом рост рынка наблюдается на протяжении 8 последних лет (41,42). В интересном исследовании Strader D.B., о котором подробно будет говориться далее, было выявлено, что 42% американцев прибегают к помощи альтернативных средств лечения заболеваний, 19% при этом отдают предпочтение диетическим добавкам. Эти данные — потребление препаратов растительного происхождения каждым пятым американцем — подтверждаются официальными органами США (43). 13,6% населения Италии регулярно используют средства нетрадиционной медицины, в том числе и 2,4% среди детей (44,45). Немецкое исследование показало более частое по сравнению с США и Италией использование средств альтернативной медицины жителями этой страны — 65% (46).

К сожалению, ни одно из представленных исследований не занималось изучением причин, побудивших больного к приему растительных средств альтернативной терапии. Частично ответ на этот вопрос дается в статьях Stickel F. и др. (2005) и Lu S. (2008): субъективная эффективность препаратов растительного происхождения, уверенность в том, что такое лечение натурально и, следовательно, безопасно; с другой стороны — неудовлетворенность лечением традиционными препаратами

Таблица 3.2.

**Некоторые лекарственные растения,
обладающие потенциальной гепатотоксичностью.**

Растение	Область применения	Влияние на гепатобилиарную систему
Огуречная трава, или Огуречник, или Бурачник (<i>Borago officinalis</i>)	Оказывают психостимулирующее, тонизирующее действие, используются для лечения гипертонии, бронхиальной астмы, артритов, переломов и так далее.	Содержат пирролизидиновые алкалоиды, которые являются дозозависимыми гепатотоксинами. Их употребление приводит к развитию вено-окклюзионного синдрома, центральнобулярному некрозу, острой или хронической печеночной недостаточности, фиброзу и циррозу.
Гелиотроп (<i>Heliotropium curassavicum</i>)		
Крестовник (<i>Senecio jacobaea</i> , <i>Senecio vulgaris</i>)		
Окопник (<i>Symphytum officinale</i>)		
Шлемник обыкновенный (<i>Scutellaria galericulata</i>)		
Мате (<i>Ilex paraguariensis</i>)		
Мать-и-мачеха (<i>Tussilago farfara</i>)		
Зеленый чай (<i>Camellia sinensis</i>)	Общетонизирующее действие, в виде экстракта используется по самым различным показаниям (диабет, опухоли и т.д.)	Содержащийся в экстракте эпигаллокатехин галлат или его метаболит эпигалкатехин галлат могут вызвать острый гепатит (в том числе и холестагический)
Эхинацея	Иммуностимуляция, комплексная терапия ОРЗ	Имеются данные о возникновении аутоиммунного гепатита
Ларрея трёхзубчатая, или креозотовый куст, или чапараль (<i>Larrea tridentata</i>) и, возможно, другие виды ларреи (<i>Larrea divaricata</i> , <i>Larrea mexicana</i>)	Лечение артритов, бронхита, насморка, диареи, хронических инфекций. Входит в состав «омолаживающих» БАДов.	За счет содержащейся в частях растения норгидрогуайаретовой кислоты вызывает холестаз, холангит, хронический гепатит и развитие цирроза печени.
Сенна александрийская (<i>Cassia angustifolia</i>)	Используется как слабительное средство.	Описаны случаи развития острого гепатита, холецистита, холангита.
Зверобой продырявленный (<i>Hypericum perforatum</i>)	Обладает седативным действием. Используется в терапии депрессий.	Хорошо известен своим индуцирующим действием на систему цитохрома (СУР3А4, СУР2С9). Увеличивает риск развития поражения печени другими токсинами.

Продолжение таблицы 3.2.

Лантана сводчатая (<i>Lantana camara</i>)	Используется в лечении язвенной болезни, лихорадки, респираторных инфекций	Содержит лантадины А и В. Прием лантаны в больших количествах приводит к развитию острого гепатита и смерти.
Баранец пыльный, или Плаун пыльный (<i>Lycopodium serratum</i> , <i>Huperzia serrata</i>)	Оказывает седативное действие, может использоваться в качестве ноотропа в терапии деменций	Описаны случаи острого и хронического холестаза, развития фиброза и цирроза печени. Связывают с наличием компонента — левотетрагидропалматина.
Стефания, род растений (<i>Stephania</i> spp.) и Хохлатка, род растений (<i>Corydalis</i> spp.)	Используются при заболеваниях периферической нервной системы, как седативные средства и др.	См. Баранец пыльный
Перец опьяняющий, кава, кава-кава (<i>Piper methysticum</i>)	Используется в терапии тревожных состояний, обладает седативным действием, вызывает эйфорию.	Специфические кава-лактоны могут вызвать острый гепатит (вплоть до фульминантного), холестаза.
Валериана лекарственная, или Кошачья трава (<i>Valeriana officinalis</i>)	Транквилизирующее и седативное действие. Используется в лечении депрессий, бессонницы.	Описаны случаи острого гепатита. Способна ингибировать изоферменты СУР3А4, СУР2D6 и СУР2С19, увеличивая риск гепатотоксичности других средств.
Колючник смолоносный (<i>Atrachylis gummiifera</i>)	Используется как противорвотное средство.	Компоненты колючника (антракилозиды и гуммиферин) могут привести к возникновению острого гепатита, вплоть до фульминантных форм, с последующим развитием гепатorenального синдрома и смерти пациента.
Импина, она же дикая или волоокая маргаритка (или нивяник, или ромашка) (<i>Callilepis laureola</i>)	В народной медицине южноафриканских племен используется как наружное дезинфицирующее, а внутрь как глистогонное, слабительное и противоязвенное средство, а также при укусах змей, болезненных месячных у девочек-подростков и др.	Антракилозиды растения могут вызывать острый гепатит, вплоть до фульминантных форм.

Окончание таблицы 3.2.

Чистотел большой (<i>Chelidonium majus</i>)	В народной медицине используется как общеукрепляющее средство, а также для лечения запоров, метеоризма и по другим весьма экзотичным показаниям.	Описаны случаи холестатического гепатита, фиброза печени, обсуждается роль чистотела в возникновении аутоиммунных поражений печени.
Клопогон, или воронец кистевидный (<i>Cimicifuga racemosa</i>)	За счет содержащихся фитогормонов нашел свое применение как противоклимактерическое средство.	Описаны случаи острого и хронического поражения печени.
Мята болотная (<i>Mentha pulegium</i>)	Используется как успокаивающее средство, а также в лечении респираторных заболеваний.	Предположительно за счет содержания пулегона вызывает некроз гепатоцитов
Эфедра (<i>Ephedra sinica</i>)	Используется как тонизирующее средство и средство для коррекции веса при ожирении.	Эфедрин — основной компонент эфедры, ответствен за развитие острого гепатита, а также холестаза. Описаны случаи развития аутоиммунного гепатита.
Джимнема Сильвестра или лесная (<i>Gymnema sylvestre</i>)	Входит в состав БАДов для похудения.	Имеются сообщения о развитии острого гепатита и холестатического синдрома.
Дубровник обыкновенный (<i>Teucrium chamaedrys</i>)	Используется для снижения веса при лечении ожирения, диареи, при инфекциях полости рта. Угнетает аппетит.	«Летальный синтез» входящих в состав дубровника дитерпеноидов приводит к образованию метаболитов, повреждающих белки и ДНК, что приводит к некрозу и апоптозу гепатоцитов (гепатоцеллюлярный тип поражения). В том числе описаны и летальные случаи.
Гарциния камбоджийская (<i>Garcinia cambogia</i>)	Входит в состав БАДов для похудения.	Имеются сообщения о развитии острого гепатита и холестатического синдрома.
Сассафрас, род растений (<i>Sieraphania spp.</i>)	Используется в качестве ароматизирующего, тонизирующего и противопохудения средства	За счет содержащегося алкалоида сафрола увеличивает риск развития хронического гепатита и опухолей.

в некоторых случаях, побочные эффекты и недостаточное сопереживание врачей, а также ложное чувство «контроля» над собственным лечением (47,48).

Проблема самостоятельного использования этих «лекарств» усугубляется тем фактом, что в нетрадиционной медицине часто используются не монопрепараты, а многокомпонентные настойки, отвары, чаи и тому подобное, что, во-первых, затрудняет идентификацию токсического агента, а во-вторых, создает условия для потенцирования негативного эффекта (см. таблицу 3.2.). Разность состава лекарственных растений в зависимости от их происхождения, климатических условий, условий сбора и хранения сырья и так далее создает дополнительные трудности не только в изучении медицинских препаратов растительного происхождения, что будет показано в следующих частях книги, но и в исследовании токсических свойств средств нетрадиционной медицины (49).

Не ясными остаются вопросы взаимодействия аллопатических лекарственных средств, в том числе и растительного происхождения, и средств народной медицины. Изучение негативного воздействия последних на организм человека вообще, и на печень в частности, осложняется отсутствием хорошо налаженной системы репортирования пациентами о побочных эффектах средств народной медицины (45). Не стоит считать, что это недоработка отечественных специалистов здравоохранения, занимающихся фармаконадзором, судя по высказываниям некоторых зарубежных клинических фармакологов, опыт такой работы с пациентами скуден и во многих европейских странах. Тем не менее глупо было бы отрицать, что отношение самих медработников к информированию регуляторных органов о побочных реакциях часто негативное, что в общем-то тоже не только сугубо украинская или российская проблема.

Еще одна проблема, связанная с гепатотоксическим воздействием средств народной медицины при самолечении, — это особые условия их регистрации на рынке. Если, например, гепатопротекторы, сердечные гликозиды и остальные официально зарегистрированные ЛС растительного происхождения прохо-

дят все фазы предрегистрационной экспертизы, выработанные для полноценных лекарственных средств, то многие средства нетрадиционной терапии продаются как диетические добавки, к которым настолько суровые требования по клиническому исследованию безопасности не предъявляются. Зачастую самому производителю выгодна именно такая форма представления своего продукта на рынке — она менее затратна и более быстра в отношении получения разрешительных документов. Кроме того, многие лекарственные травы в нашей стране предлагаются всем желающим в неприспособленных и специально неконтролируемых местах продажи (на рынках или автобусных остановках, например), а рецептуры можно без проблем узнать на соответствующих сайтах в интернете или в периодических изданиях соответствующего толка.

Алкогольная болезнь печени

Среди всех токсических поражений печени особое социальное и медицинское значение имеет алкогольная болезнь. С 1926 года, со времени первых исследований R. Pearl, установившего взаимосвязь между приемом алкоголя и циррозом печени, медицина далеко шагнула вперед в своем понимании патогенетических механизмов алкогольной болезни печени, но проблемы терапии и профилактики этого заболевания по-прежнему остаются крайне актуальными.

Кроме медицинских аспектов этой проблемы, большое значение имеют социальные факторы: доступность алкоголя в обществе, отношение правительства к контролю над его рекламой и ценообразованием. Потребление алкоголя населением находится в тесной связи со стабильностью гражданского общества. Хорошо известен тот факт, что после социальных потрясений, например, войн потребление алкоголя вырастает (50).

Основными проявлениями алкогольной болезни печени считаются стеатоз, поражающий около 20% алкоголиков и протекающий зачастую бессимптомно, алкогольный гепатит, который может принимать серьезные формы и приводить к смерти пациента, и цирроз печени (10 — 15% алкоголиков) — наиболее серьезная, необратимая и на ранних стадиях бессимптомная форма алкогольной болезни. Потребление алкоголя является фактором, отягчающим течение вирусных гепатитов, генетиче-

ских заболеваний печени, увеличивает риск развития опухолей печени при воздействии различных канцерогенных факторов (там же).

Развитие цирроза печени находится в тесной связи как с длительностью, так и с дозой ежедневно потребляемого алкоголя (см. рис. 3.2.).

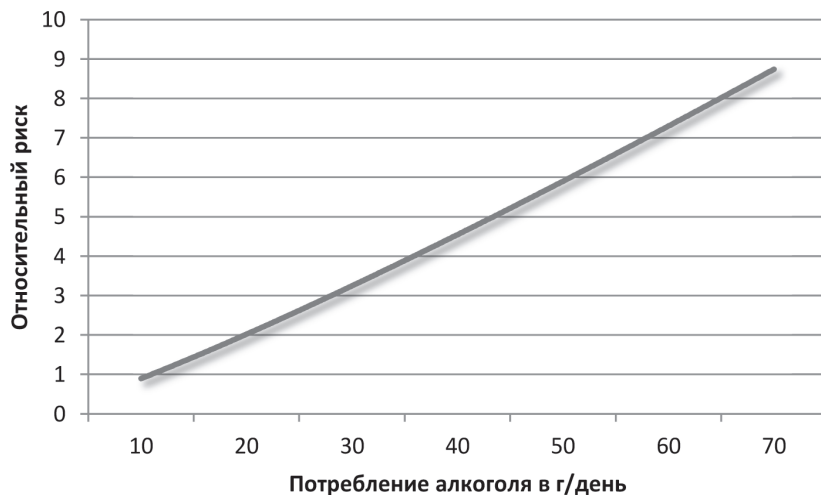


Рис. 3.2. Увеличение относительного риска возникновения цирроза в зависимости от количества потребленного алкоголя (г/день) по данным Mann R.E., 2003 (50) (усредненные данные Coates R.A. и др, Tuyns A.J., Réquignot G. (51,52) для обоих полов).

Алкогольная болезнь печени и ее крайнее проявление — цирроз являются одной из ведущих причин смертности во всех странах мира. По данным ВОЗ, потребление алкоголя обуславливает 3,3% глобальной смертности. В США в 2000 году цирроз явился непосредственной причиной смерти 1,1% всех умерших, что составило 9,6 на 100 тыс. населения и позволило занять 12 место в общем рейтинге причин смерти и 4 место среди причин смерти в возрасте 45-54 года (50,53). В России, по данным Немцова А. В. и Терехина А.Т., злоупотребление алкоголем приводит к преждевременной смерти вследствие различных осложнений алкогольной болезни, в том числе цирроза, более 500 тысяч человек ежегодно (каждая четвертая смерть, 30% — мужчины, 15% — женщи-

ны) (54). По данным тех же авторов, алкоголь обуславливает 68% смертей конкретно от цирроза печени (55). В США и ЕС алкогольная болезнь печени является второй по распространенности причиной трансплантации печени, в Европе она обуславливает 41,6% трансплантаций (53). В Украине распространенность цирроза печени с 1995 по 2005 год выросла на 35,3% (56).

Предсказать, как будет изменяться этот тренд в будущем, практически невозможно, так как смертность пациентов с этим заболеванием значительно зависит от ограничений, накладываемых государством на оборот алкогольных напитков, традиций потребления алкоголя, его типа и качества, социальной активности групп пациентов (общества анонимных алкоголиков, например), расовой, этнической и гендерной структуры населения (50), а также, что очевидно, религиозности и типа религии, преобладания сельского или городского населения в популяции, доступности медицинской помощи.

Выживаемость пациентов с циррозом печени зависит от способности больного прекратить дальнейший прием алкоголя, так называемой абстиненции. Это чрезвычайно важное условие успешной терапии алкогольной болезни печени, которое необходимо учитывать как практикующему врачу, так и исследователям эффективности фармакотерапии (2,50). Пятилетняя выживаемость пациентов с циррозом печени и абстиненцией увеличивается с 70% до 90%, при этом у пациентов с конечной стадией процесса, сопровождающейся асцитом, кровотечениями, желтухой — с 35% до 60% (50).

Неалкогольная жировая болезнь печени

Все большее значение в практике врачей приобретает неалкогольная жировая болезнь печени, и как один из этапов ее развития — неалкогольный стеатогепатоз (НАСГ), впервые описанный J. Ludwig и др. в 1980 году (57). Особая опасность НАСГ заключается в его частом бессимптомном течении — по данным литературы, от 48 до 100% пациентов не имеют каких-либо признаков патологического процесса и НАСГ диагностируется у них случайным образом (58).

Заболеваемость этой патологией растет как в развитых, так и развивающихся странах. По данным американских авторов, НАСГ в той или иной степени выраженности встречается у 30% населения этой страны. Вообще заболеваемость НАСГ в мире распределена неравномерно — от 1,2% в Японии, до 7 — 9% и

больше в западных странах. Считается, что именно это заболевание обуславливает большинство случаев криптогенного цирроза, который, по данным V. Ratziu, протекает более злокачественно, чем цирроз вследствие HCV-инфекции (59–61). Доказанной также может считаться роль НАСГ в развитии гепатоцеллюлярной карциномы (62).

Некоторые авторы рассматривают НАСГ как один из компонентов метаболического синдрома (он же синдром X, синдром Рейвена). Действительно, жировая болезнь печени обнаруживается у 80 — 90% взрослых людей и у 70 — 80% детей с ожирением (для примера: частота НАСГ у детей с нормальным весом — 3 — 10%). НАСГ часто определяется у пациентов с сахарным диабетом, дислипопротеидемиями, гипотиреозом, а также у пациентов, принимающих некоторые лекарственные средства (глюкокортикоиды, тамоксифен, амиодарон, тетрациклин, блокаторы кальциевых каналов и другие ЛС) (58).

Другие заболевания гепатобилиарной системы

Не теряет своей актуальности проблема терапии мультифакторных заболеваний невыясненной, но предположительно аутоиммунной или генетически обусловленной, этиологии. Среди таких нозологий отдельное внимание специалистов занимает первичный билиарный цирроз и первичный склерозирующий холангит.

Первичный билиарный цирроз был впервые описан в середине 50 годов. Он характеризуется прогрессирующим исчезновением небольших желчных протоков, что приводит к уменьшению секреции желчи и накоплению токсических продуктов обмена в печени. Последние вызывают разрушение гепатоцитов, развитие фиброза, цирроза и в результате — печеночную недостаточность. В последние 30 лет наблюдается рост заболеваемости этой нозологией, от которой страдают преимущественно женщины среднего возраста (9:1) (63).

Распространенность второго, по данным разных авторов, колеблется от 3,85 в Великобритании до 8 — 14 (США, Северная Европа) на 100000 населения, заболеваемость при этом составляет от 0,41 до 0,9 — 1,3 на 100000. Склерозирующий холангит поражает лиц молодого возраста, и 70 — 80% случаев сопровождается колитом. В печени проявляется воспалением и фиброзированием внутри— и внепеченочных протоков. Исходом этого медленно прогрессирующего заболевания является фиброз, за-

тем — цирроз печени, осложняемый развитием портальной гипертензии, кровотечением из варикозно расширенных вен и энцефалопатией, которые и могут выступить непосредственными причинами смерти таких пациентов (64–66).

Значительный рост заболеваемости патологией гепатобилиарной системы и смертности, ею обусловленной, все большая распространенность микст-инфекций, неудачи «классической терапии» этих заболеваний, в частности интерферонотерапии (по данным разных авторов, процент неудач достигает 50% и более), нуклеозидных противовирусных средств, в том числе и новых препаратов — ингибиторов протеаз и полимераз, значительный экономический ущерб, а также полученные позитивные результаты исследований альтернативных видов терапии этих болезней (о них детально речь пойдет дальше), не позволяют ни практикующим докторам, ни регуляторным органам многих стран пренебрегать препаратами группы гепатопротекторов.

Заметим, что в некоторых странах затраты пациента на покупку лекарств этой группы покрываются медицинской страховкой или подлежат реимбурсации. Так, в Японии терапия хронического вирусного гепатита С глицирризином оплачивается страховыми компаниями, так как считается стандартной у пациентов с резистентными к интерферону формами этой патологии (67).

3.2. Субъективные причины

В показательной работе украинских авторов (68), которые провели анкетирование врачей из 15 регионов Украины, основным ответом медработников на вопрос «Укажите, пожалуйста, чем, по вашему мнению, объясняется широкое использование гепатопротекторов в Украине?» является относительное отсутствие побочных эффектов и возможность их безрецептурного отпуска (32,1% респондентов). Среди других ответов можно отметить традиционность назначения (31,5% опрошенных), активность телевизионной и радио рекламы и активность медицинских представителей (20,1%), отсутствие проведенных рандомизированных клинических испытаний с этим классом ЛС (11,8%) и отсутствие объективной информации о препаратах (4,6%).

Данные результаты нуждаются в комментировании. На наш взгляд, учитывая современный уровень развития информаци-

онных технологий, отсутствие объективной информации, так же как и отсутствие данных РКИ (то есть ответы, которые прозвучали суммарно 16,4% анкет), вряд ли могут рассматриваться в качестве уважительной причины нерационального использования гепатопротекторов. Существует целый ряд современных высококачественных клинических исследований, посвященных вопросам эффективности ЛС, относимых к гепатопротекторам и проведенных при различных патологиях гепатобилиарной системы. Безусловно, некоторые из них противоречат друг другу, но, в то же время, результаты других достаточно однозначны, что будет продемонстрировано во второй части этой монографии, посвященной конкретным лекарственным средствам.

Научные публикации

Количество публикаций, посвященных использованию ЛС класса гепатопротекторов, нельзя назвать недостаточным, причем их количество растет с каждым годом (см. рис. 3.3.).

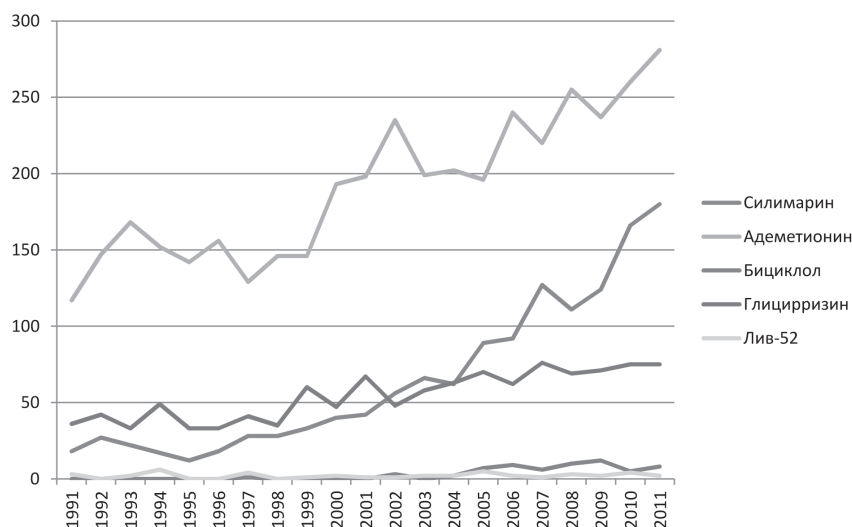


Рис. 3.3. Количество резюме публикаций в базе данных PubMed для некоторых гепатопротекторов (n в год).

Говоря о доступности научных публикаций, нельзя не сказать о проблеме «конфликта интересов», возникающей у авторов при написании научных статей. Конфликт интересов, по мне-

нию редакторов биомедицинских журналов, присутствует, когда авторы (либо организации, представляемые авторами), рецензенты или редакторы имеют финансовые или личные взаимоотношения, которые неуместным образом влияют на их действия (69). Для публикаций, посвященных вопросу использования гепатопротекторов, эта проблема также крайне актуальна. К конфликту интересов могут приводить личные отношения между авторами, конкуренция в академической среде и интеллектуальный энтузиазм. Но основной причиной многие специалисты, и не только они, считают финансирование исследований и публикаций со стороны фармацевтической промышленности (70).

Согласно данным академика Петрова В.И. (71), именно научные публикации являются для фармацевтических компаний основным способом доказательства врачам преимуществ выбора именно их препарата (см. рис. 3.4.), а согласно меткому выражению Ричарда Смита, бывшего главного редактора авторитетного *British Medical Journal*, «репутация журнала благословляет репутацию лекарства» (72).

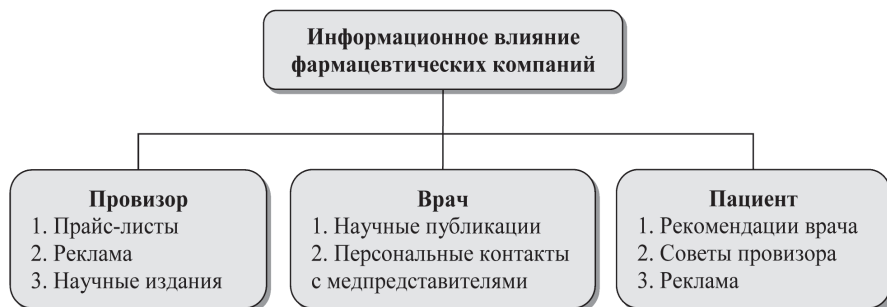


Рисунок 3.4. Информационное влияние фармкомпаний. Приоритеты распределены согласно данным социологических и маркетинговых исследований в порядке убывания (71).

Эти данные подтверждаются и мониторинговыми компаниями, оценивающими инвестиции в публикации в специализированных изданиях. Так, согласно данным агентства SBC Consulting (Украина), объем подобных вложений в медицинские и фармацевтические издания составил только за первый квартал 2012 года свыше 2 миллионов долларов США и 942 тысяч долларов соответственно. Данное соотношение инвестиций в пу-

бликации для докторов и провизоров, приблизительно 2,5 к 1, достаточно постоянно, что подтверждается данными того же агентства за 2009 — 2011 годы (73).

Анализируя качество научных работ, проводимых отечественными специалистами, хотелось бы отметить избыточный научный интерес к использованию медицинских препаратов всех групп, особенно гепатопротекторов и метаболитотропных, в экспериментальных моделях и при патологиях, не связанных с основными показаниями, рекомендуемыми производителем и регуляторным органом для данного препарата. Это может привести к весьма грозным последствиям: удорожанию фармакотерапии и уменьшению безопасности пациента при весьма и весьма сомнительной эффективности, а также возникновению предвзятого отношения к лекарственному средству в тех ситуациях, когда оно действительно показано и может оказаться эффективным.

Для данного феномена, характерного в разной степени выраженности для всех стран мира, по аналогии с кишечным синдромом избыточного бактериального роста мы рекомендуем термин «синдром избыточной научной деятельности». О некоторых последствиях этой беды для медицинского сообщества и пациентов говорилось выше, но последствия для отечественной науки тоже не малы. Во-первых, это увеличивает материальные затраты исследовательских учреждений; во-вторых, тратятся трудовые ресурсы активных людей — их силы, время, здоровье. В-третьих, это снижает авторитет отечественной науки на международном уровне. В-четвертых, нарушает основные правила международных деклараций о защите прав пациентов и бережном отношении к лабораторным животным. Этот список последствий можно было бы продолжить, но и приведенного выше вполне достаточно, чтобы поднять вопрос о существовании и лечении, а также профилактике «синдрома избыточной научной деятельности» в медицинском сообществе на публичном уровне.

Вот, к примеру, вывод одного из исследований: гепатопротектор X уступает по противовоспалительной активности НПВС диклофенаку натрия. На наш взгляд, такой вывод не может оправдать затраченных средств и усилий. Мало кому в голову может закрасться мысль — при артрите заменить хорошо известное своими

свойствами НПВС и назначить вместо него гепатопротектор. Можем предложить, не тратя ни копейки государственных и личных сбережений и не нарушая каких-либо принципов биоэтики, такие равнозначные выводы: «гепатопротектор X при ревматоидном артрите уступает по противовоспалительной активности преднизолону, мелоксикаму, эторикоксибу, низким дозам метотрексата» или «гепатопротектор X превосходит по своей антиэкссудативной активности гипотонический раствор натрия хлорида».

Далее, говоря о конкретных лекарственных средствах, мы еще приведем примеры таких исследований.

Было бы подобное возможно при следовании рецензентами и редакторами медицинских журналов международно признанным правилам хорошего тона? По нашему мнению, вряд ли. Может ли система государственного регулирования назначений врача оградить пациента от последствий избыточного научного интереса (путем внедрения протоколов, стандартов и формуляров)? Может. Однако проникновение рекомендаций, основанных на низко— или некачественных исследованиях, все-таки возможно вследствие лоббирования интересов производителя, поднятия авторитета научной школы или недостаточной подготовки специалистов, отвечающих за создание протокола, формуляра или стандарта.

Реклама

Принимая во внимание тот факт, что большинство ЛС группы A05B подлежат безрецептурному отпуску, закономерно было бы ожидать, что основное маркетинговое давление производителей гепатопротекторов будет направлено на работников аптеки. Однако, как показывают анализы SBC Consulting, в 2011 году в Топ-10 самых рекламируемых в медицинской прессе ЛС входил и представитель группы гепатопротекторов, а именно генерический силимарин болгарского производства — «Карсил». Затраты на подобное продвижение этого препарата составили порядка 50% от всех средств, потраченных разными производителями на продвижение остальных ЛС группы A05 (там же). В первом квартале 2012 года его место в Топ-10 занял другой гепатотропный препарат — адеметионин (73).

Такое поведение некоторых производителей не могло не

повлиять на уровень назначений гепатопротекторов врачами, что подтверждается ростом продаж препаратов этой группы. В.П. Попович с соавторами (74) в своей статье, посвященной анализу тенденций рынка гепатопротекторов в период 2006 — 2010 годов, показал, что в денежном эквиваленте рынок гепатопротекторов за указанный период вырос до 214,3%. Нужно отметить, что при анализе количества проданных упаковок за тот же период отмечается незначительное снижение до 94,6%. Этот факт вряд ли может послужить свидетельством появления критического отношения врачей к группе A05B, скорее всего, как указывают авторы исследования, он характеризует общее поведение фармацевтического рынка в Украине, который также сократился в указанные годы до 97,9%.

Как следует из приведенной выше схемы информационного влияния производителей лекарственных продуктов на других участников оборота ЛС, основной целевой аудиторией рекламных материалов (телевидение, радио) являются не врачи, а, прежде всего, пациенты и, во вторую очередь, провизоры.

Согласно аналитическим данным «Helicopter View» украинского еженедельника «Аптека», основные затраты фармацевтических компаний на продвижение своей продукции приходятся на телевизионную рекламу, и эти затраты ежегодно растут (от 90,1% рекламного бюджета в 2008 году до 95,8% в 2011 году). В отличие от телевизионной рекламы, доля затрат на рекламные публикации снижается (7,4% в 2008 году и 3,1% в 2011 году). Одним из препаратов группы гепатопротекторов, активно продвигаемых на телевидении в 2011 году, являлись эссенциальные фосфолипиды. По затратам на телевизионную рекламу бренд «Эссенциале» (Санофи, Франция) занял седьмое место в десятке препаратов-лидеров.

Не обходят вниманием производители гепатопротекторов и рекламу на радио. По объему инвестиций в этот тип продвижения в 2011 году, по данным того же исследования, препарат «Карсил» занял третье место в TOP-10 (75).

Данная стратегия продвижения — воздействие не на врача, а на пациента и/или провизора — оказалась эффективной. Препарат «Эссенциале» занимает стабильно высокие места в

рейтинге аптечных продаж в денежном выражении (третье место в 2011 году и второе место в 2009 и 2010 годах). Из других гепатопротекторов в рейтинг самых продаваемых ЛС попали «Тиотриазолин» (17-ое место в 2011 году, 20-ое и 24-ое в 2010 и 2009 соответственно) и «Карсил» (27-ое, 21-ое и 22-ое соответственно) (76).

Helicopter View 2011 выявляет еще один очень важный факт: согласно анализу воспоминаний о визите медицинских представителей, компания-производитель препарата Эссенциале мало активна в промоции своего препарата среди врачей и сосредоточивается на визитах к фармацевтам и чиновникам, отвечающим за централизованные закупки. Два гепатопротектора — «Тиотриазолин» и «Эссенциале» занимают ведущие места в рейтинге госпитальных закупок (9-ое и 18-ое место в рейтинге 2011 года соответственно), при этом сумма государственных затрат на их покупку с 2009 года увеличилась (77).

При обсуждении источников получения медицинской информации о медицинских препаратах вообще и о гепатопротекторах, в частности, нельзя не упомянуть о таком источнике, как интернет. Среди наиболее посещаемых врачами сайтов — специализированные медицинские форумы, электронные журналы и справочники, представительства аптек и фармацевтических компаний. В проведенном в 2012 году опросе врачей разных специальностей было выяснено, что 18,92% респондентов регулярно отслеживают сайты компаний, а 10,81% их полностью игнорируют. Основным содержимым таких сайтов, которое нравится врачам, является информация о новых препаратах и исследованиях (32,29%), статьи и обзоры (26,04%), все остальное — дизайн, навигация странички, информация о компании, объявления о наборе сотрудников и модерируемые компанией форумы интересуют докторов в значительно меньшей степени. Более половины опрошенных отмечали претенциозность подачи информации о препаратах на сайтах фармкомпаний (45,28%) и ее недостаточное количество (22,64%) (78).

Традиционность назначения

Как уже было показано выше, крайне важной субъективной причиной, способствующей широкому использованию гепато-

протекторов, по мнению врачей, является так называемая «традиционность» назначения этих препаратов (31,5% опрошенных). Сформулировать определение этому понятию непросто, речь идет об устоявшихся мнениях, навыках и привычках, сохраняющихся многие годы и передаваемых от врача к врачу.

Причины, способствующие «традиционному» назначению, были частично исследованы в опросе медицинских работников, проведенном в 2012 году специалистами российского журнала «Medicus Pharmaque». Было показано, что более 50% врачей используют «традиционные» препараты от случая к случаю, 13,85% поддаются требованиям пациентов и только 17,75% и 10,7% опрошенных или назначают «традиционные» лекарства всегда, или же полностью не приемлют такое назначение. 46,3% респондентов считают назначение таких препаратов полностью оправданным, 41,9% принимают во внимание специфические показания.

Среди свойств «традиционных» препаратов, обуславливающих их использование, наиболее часто назывались: личный положительный опыт применения в течение длительного времени (37,72%), невысокая стоимость (22,3%), наличие и доступность в аптеках (13,2%) и хорошая эффективность (13,18%). Безопасность «традиционных» препаратов привлекает врачей лишь в 3,5% случаев. Такие же причины, по мнению врачей, привлекательны в «традиционно назначаемых» лекарствах и для пациентов, дополнительное влияние на которых оказывает мнение других пациентов (10,08%) и самого врача (12,18%) (79).

Самолечение

Повторимся, что продвижение гепатопротекторов при помощи телевидения и радио направлено, в первую очередь, на потребителя ЛС, то есть пациента. Таким образом, закономерным выглядит вывод о важности исследования феномена самолечения пациентов, которые приобретают гепатопротекторные препараты под воздействием рекламы.

К сожалению, исследования подобного характера, проведенные в Украине или Российской Федерации, нам не известны и о масштабах этого явления мы можем судить только косвенно, опираясь на данные зарубежных исследователей.

В проведенном в 1996 году K. Flora с соавт. опросе пациентов

гепатологической клиники Орегонского университета выяснилось, что 31% пациентов регулярно использовал «нетрадиционные» ОТС (over-the-counter, безрецептурные) препараты, среди которых наиболее популярным оказался силимарин — смесь флавоноидов пятнистой расторопши. При этом половина опрошенных указывала на высокую эффективность такого лечения (80).

Популярность силимарина подтверждается и уже упомянутыми ранее исследованиями Американского Ботанического Совета — в 2010 — 2011 гг. в США силимарин занимал пятое место среди других средств растительного происхождения по объему продаж (41,42).

Результаты другого американского исследования, базирующегося на анкетировании пациентов с вирусным гепатитом С, показало схожие результаты: в течение месяца, предшествовавшего опросу, больные прибегали к альтернативным методам лечения в 41% случаев (81).

Эти данные не значительно отличаются от данных Сооп J. с соавт. Согласно им 36% пациентов с вирусным гепатитом С принимают фитопрепараты, а 67% респондентов связывают достигнутый эффект именно с приемом этого типа лекарственных средств (82).

В другом зарубежном исследовании изучалась фармакотерапия заболеваний печени у 989 пациентов 6 американских клиник. Оказалось, что 20 — 40% пациентов гепатологического профиля, в зависимости от клиники, принимают препараты растительного происхождения. Интересно, что 12% пациентов принимали силимарин, что превысило количество больных, принимающих любое другое средство растительного происхождения (препараты чеснока, женьшеня, алоэ и другие). Еще одним интересным открытием данного опроса оказался факт, что 69% респондентов скрывают от лечащего врача факт приема таких препаратов (83).

Говоря о проблеме самолечения, нельзя не упомянуть тот факт, что не только пациенты с патологией гепатобилиарной системы прибегают к назначению этой группы ЛС, но и пациенты с заболеваниями других органов и систем. В связи с этим вопрос исследования назначений препаратов группы так называемых гепатопротекторов вне показаний (off-label) является крайне актуаль-

ным, о чем пойдет речь в следующей главе данной монографии.

Использование гепатопротекторов off-label

Для врача, провизора и пациента документом, определяющим показания к назначению, рекомендации или использования того или иного препарата является Инструкция по медицинскому применению ЛС (Информация для пациента — для безрецептурных ЛС). Во время регистрации препарата на рынке эти тексты, которые являются обязательной составной частью регистрационной информации, проходят экспертизу и утверждаются соответствующими приказами Министерства здравоохранения. Таким образом, все назначения так называемых гепатопротекторов по показаниям, которые не указаны в Инструкции, являются назначениями off-label.

Являются ли факты применения лекарственных средств off-label абсолютным благом или злом? Мнения специалистов и государственных регулирующих органов расходятся. Попытки упорядочения таких назначений были предприняты в ряде стран, например в США.

По данным профессора А.Б. Зименковского, полученных в результате анкетирования 825 украинских врачей, более 12% опрошенных не знакомы с понятием «рациональная фармакотерапия». Только 22% специалистов для получения объективной информации о назначаемых ими лекарственных средствах используют интернет, каждый шестой медик отдает предпочтение получению информации о препаратах от коллег, а 50,2% опрошенных врачей вообще не интересуется инструкциями для медицинского применения лекарств (84).

Удивляет позиция некоторых производителей гепатотропных лекарственных средств в отношении рекламирования своей продукции в СМИ. В 2012 болгарский производитель гепатопротекторного препарата на основе расторопши запустил по центральным украинским каналам рекламный ролик, представляющий собой аналог бродвейского мюзикла (85). В этом клипе, хотя прямо и не говорится об off-label показаниях, делается визуальный и аудио акцент на употреблении силимарина молодыми людьми при занятиях спортом (занимающиеся фитнесом женщины), во время праздничных мероприятий, сопровождающих-

ся приемом алкоголя (свадебный стол), а также кормящими матерями (женщины с колясками) и так далее. Анализ Инструкции по медицинскому применению данного лекарственного средства позволяет сделать совершенно чёткий вывод: данный препарат показан при лечении токсических поражений печени, а именно, как сформулировано в его Инструкции, *«для поддерживающего лечения (не профилактики!) у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями печени или циррозом печени»*.

Материальное вознаграждение

Еще одной субъективной причиной, безусловно влияющей на назначения врачей, является личная материальная заинтересованность медицинского работника в назначении, даже необоснованном, того или иного препарата. Такое влияние фармацевтического бизнеса на назначения активно обсуждается в последние годы, причем не только в медицинской среде, но и обществе в целом. Как указывает профессор В.И. Петров (71), взаимоотношения врача и фармацевтического бизнеса находятся в этической плоскости и зависят от профессионализма врача. Проблему вознаграждения медработников сотрудниками компаний за назначения своих препаратов, несмотря на всю её актуальность, мы в рамках этого труда затрагивать не будем, так как она требует обстоятельного изучения причин и механизмов развития этого феномена.

Список использованной литературы

1. Дегтярева ИИ, Скрыпник ИН, Невоит АВ, Скопиченко СВ, Гуцало ЕВ, Козачок НН, et al. Гепатопротекторы-антиоксиданты в терапии больных с хроническими диффузными заболеваниями печени. Новые медицинские технологии. 2002;(6):18–24.
2. Никитин ИГ. Гепатопротекторы: мифы и реальные возможности. Фарматека. 2007;(13):14–8.
3. Федяк Ю. Клініко-економічний аналіз фармакотерапії хворих з хронічними вірусними гепатитами. Ліки України плюс. 2010;(1):40–6.
4. Deaths from liver disease — Implications for end of life care in England. [Internet]. The National End of Life Care Intelligence Network (NEoLCIN). 2012. Available from: <http://www.endoflifecare-intelligence.org.uk/view.aspx?rid=276>
5. WHO | Hepatitis B [Internet]. WHO. [cited 2013 Mar 3]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/index.html>
6. Кулигина Ю. Фосфоглив — реальная возможность продлить жизнь пациенту с хроническим вирусным гепатитом. Медицинский вестник. 2008;(19(446)):16.
7. Hu M, Chen W. Assessment of total economic burden of chronic hepatitis B (CHB)-related diseases in Beijing and Guangzhou, China. Value Health. 2009 Dec;12 Suppl 3:S89–92.
8. Shi G, Xie YF, Liu XY. Estimation of economic burden of hepatitis B. Chinese Primary Health Care. 2004;(8):18–9.
9. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. Hepatology. 2001 Dec;34(6):1225–41.
10. Mathew JL, El Dib R, Mathew PJ, Boxall EH, Brok J. Hepatitis B immunisation in persons not previously exposed to hepatitis B or with unknown exposure status. Cochrane Database Syst Rev. 2008;(3):CD006481.
11. Chen W, Gluud C. Vaccines for preventing hepatitis B in health-care workers. Cochrane Database Syst Rev. 2005;(4):CD000100.
12. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. J. Hepatol. 2012 Jul;57(1):167–85.
13. Xia Y, Han M, Liu JP, Gluud C. Glycyrrhizin for chronic hepatitis B virus infection (Protocol). Cochrane Database of Systematic Reviews. 2011;(1):CD008956.
14. WHO | Hepatitis C [Internet]. WHO. [cited 2013 Mar 3]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/index.html>
15. Bruix J, Barrera JM, Calvet X, Ercilla G, Costa J, Sanchez-Tapias JM, et al. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in Spanish patients with hepatocellular carcinoma and hepatic cirrhosis. Lancet. 1989 Oct 28;2(8670):1004–6.
16. Colombo M, Kuo G, Choo QL, Donato MF, Del Ninno E, Tommasini MA, et al. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in Italian patients with hepatocellular carcinoma. Lancet. 1989 Oct 28;2(8670):1006–8.
17. Hasan F, Jeffers LJ, De Medina M, Reddy KR, Parker T, Schiff ER, et al. Hepatitis C-associated hepatocellular carcinoma. Hepatology. 1990 Sep;12(3 Pt 1):589–91.

18. Kew MC, Houghton M, Choo QL, Kuo G. Hepatitis C virus antibodies in southern African blacks with hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 1990 Apr 14;335(8694):873–4.
19. Ikeda K, Saitoh S, Koida I, Arase Y, Tsubota A, Chayama K, et al. A multivariate analysis of risk factors for hepatocellular carcinogenesis: a prospective observation of 795 patients with viral and alcoholic cirrhosis. *Hepatology*. 1993 Jul;18(1):47–53.
20. Davis GL, Alter MJ, El-Serag H, Poynard T, Jennings LW. Aging of hepatitis C virus (HCV)-infected persons in the United States: a multiple cohort model of HCV prevalence and disease progression. *Gastroenterology*. 2010 Feb;138(2):513–521, 521.e1–6.
21. Ивашкин ВТ, Морозова МА, Маевская МВ, Федосыина ЕА. Препараты растительного происхождения в лечении гепатита С. *РЖГГК*. 2009;(3):70–5.
22. Butt AA, Wagener M, Shakil AO, Ahmad J. Reasons for non-treatment of hepatitis C in veterans in care. *J. Viral Hepat*. 2005 Jan;12(1):81–5.
23. Schaefer M, Schmidt F, Folwaczny C, Lorenz R, Martin G, Schindlbeck N, et al. Adherence and mental side effects during hepatitis C treatment with interferon alfa and ribavirin in psychiatric risk groups. *Hepatology*. 2003 Feb;37(2):443–51.
24. Самарин ДВ. Возможности использования эссенциальных фосфолипидов в лечении пациентов с вирусными гепатитами. *Therapia*. 2008;(5(26)):54–6.
25. Thompson AJ, Muir AJ, Sulkowski MS, Ge D, Fellay J, Shianna KV, et al. Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus. *Gastroenterology*. 2010 Jul;139(1):120–129.e18.
26. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J. Hepatol*. 2011 Aug;55(2):245–64.
27. WHO | Hepatitis A [Internet]. WHO. [cited 2013 Mar 3]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs328/en/index.html>
28. Tandon A, Tandon BN, Bhujwala RA. Clinical spectrum of acute sporadic hepatitis E and possible benefit of glycyrrhizin therapy. *Hepatol. Res*. 2002 May;23(1):55–61.
29. Fujiwara K, Mochida S, Matsui A, Nakayama N, Nagoshi S, Toda G. Fulminant hepatitis and late onset hepatic failure in Japan. *Hepatol. Res*. 2008 Jul;38(7):646–57.
30. Adukauskienė D, Dockienė I, Naginiene R, Kevelaitis E, Pundzius J, Kupcinskas L. Acute liver failure in Lithuania. *Medicina (Kaunas)*. 2008;44(7):536–40.
31. Baker DE. Pegylated interferon plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C. *Rev Gastroenterol Disord*. 2003;3(2):93–109.
32. МОЗ України. Про затвердження Порядку здійснення нагляду за побічними реакціями лікарських засобів, дозволених до медичного застосування [Internet]. 898 Dec 27, 2006. Available from: <http://www.moz.gov.ua/ua/main/docs/?docID=7451>

33. Буторова ЛИ, Калинин АВ, Логинов АФ. Лекарственные поражения печени. Москва: Институт усовершенствования врачей ФГУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова»; 2011.
34. Зборовский АВ, Тюренков ИН, Белоусов ЮБ. Неблагоприятные побочные эффекты лекарственных средств. Москва: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2008.
35. Maltz C. Twelve commonly asked questions about drug hepatotoxicity. *Emergency Medicine*. 2000 Oct;32(10):43–5.
36. Матвеева ОВ, Вікторов ОП, Бліхар ВЄ, Яйченя ВП, Логвіна ІО. Аналіз спонтанних повідомлень про побічні реакції лікарських засобів. *Укр. Мед. Часопис*. 2011;(3 (83)):22–4.
37. Navarro VJ, Senior JR. Drug-related hepatotoxicity. *N. Engl. J. Med*. 2006 Feb 16;354(7):731–9.
38. Каратеев АЕ. Нимесулид и пищеварительная система человека. *Consilium medicum Ukraina*. 2012;6(3):17–20.
39. Del Prete A, Scalera A, Iadevaia MD, Miranda A, Zulli C, Gaeta L, et al. Herbal products: benefits, limits, and applications in chronic liver disease. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2012;2012:837939.
40. Eisenberg DM, Davis RB, Ettner SL, Appel S, Wilkey S, Van Rompay M, et al. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990-1997: results of a follow-up national survey. *JAMA*. 1998 Nov 11;280(18):1569–75.
41. Blumenthal M, Lindstrom A, Lynch M, Rea P. Herb Sales Continue Growth — Up 3.3% in 2010. *HerbalGram*. 2011;(90):64–7.
42. Blumenthal M, Lindstrom A, Ooyen C, Lynch M. Herb Supplement Sales Increase 4.5% in 2011. *HerbalGram*. 2012;(95):60–4.
43. Barnes PM, Bloom B, Nahin RL. Complementary and alternative medicine use among adults and children: United States, 2007. *Natl Health Stat Report*. 2008 Dec 10;(12):1–23.
44. Menniti-Ippolito F, Forcella E, Bologna E, Gargiulo L, Traversa G, Raschetti R. Use of unconventional medicine in children in Italy. *Eur. J. Pediatr*. 2002 Dec;161(12):690.
45. Licata A, Macaluso FS, Craxi A. Herbal hepatotoxicity: a hidden epidemic. *Intern Emerg Med*. 2013 Feb;8(1):13–22.
46. Fogden E, Neuberger J. Alternative medicines and the liver. *Liver Int*. 2003;Aug;23(4):213–20.
47. Stickel F, Patsenker E, Schuppan D. Herbal hepatotoxicity. *J. Hepatol*. 2005 Nov;43(5):901–10.
48. Lu SC. Antioxidants in the treatment of chronic liver diseases: why is the efficacy evidence so weak in humans? *Hepatology*. 2008 Nov;48(5):1359–61.
49. Navarro VJ. Herbal and dietary supplement hepatotoxicity. *Semin. Liver Dis*. 2009 Nov;29(4):373–82.
50. Mann RE, Smart RG, Govoni R. The epidemiology of alcoholic liver disease. *Alcohol Res Health*. 2003;27(3):209–19.
51. Coates RA, Halliday ML, Rankin JG, Feinman SV, Fisher MM. Risk of fatty infiltration or cirrhosis of the liver in relation to ethanol consumption: a case-control study. *Clin Invest Med*. 1986;9(1):26–32.

52. Tuyns AJ, Pequignot G. Greater risk of ascitic cirrhosis in females in relation to alcohol consumption. *Int J Epidemiol.* 1984 Mar;13(1):53–7.
53. Altamirano J, Bataller R. Alcoholic liver disease: pathogenesis and new targets for therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011 Sep;8(9):491–501.
54. Немцов АВ, Терехин АТ. Размеры и диагностический состав алкогольной смертности в России. *Наркология.* 2007;(12):29–36.
55. Немцов АВ. Алкогольный урон регионов России. Москва: NALEX; 2003.
56. Скрыпник ИН. Метаболическая терапия алкогольной болезни печени. *Здоров'я України.* 2007;(1112):53.
57. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin. Proc.* 1980 Jul;55(7):434–8.
58. Khedmat H, Taheri S. Non-alcoholic steatohepatitis: An update in pathophysiology, diagnosis and therapy. *Hepat Mon.* 2011;11(2):74.
59. Bugianesi E, Leone N, Vanni E, Marchesini G, Brunello F, Carucci P, et al. Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2002 Jul;123(1):134–40.
60. Ratziu V, Bonyhay L, Di Martino V, Charlotte F, Cavallaro L, Sayegh-Tainturier M-H, et al. Survival, liver failure, and hepatocellular carcinoma in obesity-related cryptogenic cirrhosis. *Hepatology.* 2002 Jun;35(6):1485–93.
61. Hui JM, Kench JG, Chitturi S, Sud A, Farrell GC, Byth K, et al. Long-term outcomes of cirrhosis in nonalcoholic steatohepatitis compared with hepatitis C. *Hepatology.* 2003 Aug;38(2):420–7.
62. Shimada M, Hashimoto E, Taniai M, Hasegawa K, Okuda H, Hayashi N, et al. Hepatocellular carcinoma in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J. Hepatol.* 2002 Jul;37(1):154–60.
63. Gong Y, Huang ZB, Christensen E, Gluud C. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(3):CD000551.
64. Poropat G, Giljaca V, Stimac D, Gluud C. Bile acids for primary sclerosing cholangitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(1):CD003626.
65. Gordon FD. Primary sclerosing cholangitis. *Surg. Clin. North Am.* 2008 ec;88(6):1385–1407, x.
66. Card TR, Solaymani-Dodaran M, West J. Incidence and mortality of primary sclerosing cholangitis in the UK: a population-based cohort study. *J. Hepatol.* 2008 Jun;48(6):939–44.
67. Ikeda K, Arase Y, Kobayashi M, Saitoh S, Someya T, Hosaka T, et al. A long-term glycyrrhizin injection therapy reduces hepatocellular carcinogenesis rate in patients with interferon-resistant active chronic hepatitis C: a cohort study of 1249 patients. *Dig. Dis. Sci.* 2006 Mar;51(3):603–9.
68. Федяк ІО, Немченко АС, Корж ЮВ. Результати дослідження доцільності включення гепатопротекторів у формулярний перелік методом експертної оцінки. *Ліки України.* 2011;(3(149)):110–4.
69. Uniform Requirements for Manuscript Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication. Updated April 2010

- [Internet]. International Committee of Medical Journal Editors. 2010. Available from: http://www.icmje.org/urm_main.html
70. Alfonso F, Timmis A, Pinto FJ, Ambrosio G, Ector H, Kulakowski P, et al. Требования национальных кардиологических журналов европейского общества кардиологов в отношении раскрытия конфликта интересов. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2012;8(2):132–40.
 71. Белоусов ЮБ, Кукес ВГ, Лепяхин ВК, Петров ВИ, editors. Клиническая фармакология: национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
 72. Smith R. Medical journals are an extension of the marketing arm of pharmaceutical companies. PLoS Med. 2005 May;2(5):e138.
 73. Публикации [Internet]. SBC Consulting. 2012. Available from: <http://www.sbc.ua/pubs.php?lng=ru>
 74. Попович ВП, Громовик БП, Глуховський ПВ. Тенденції ринку гепатопротекторів в Україні. Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2012;(1 (8)):95–9.
 75. Шибаева А. Helicopter View: Реклама лекарственных средств в различных медиа в 2011 г. [Internet]. Еженедельник АПТЕКА. 2012. Available from: <http://www.apteka.ua/article/122484>
 76. Шибаева А. Helicopter View: Аптечный рынок Украины в 2011 г. [Internet]. Еженедельник АПТЕКА. 2012. Available from: www.apteka.ua/article/121101
 77. Шибаева А. Helicopter View: госпитальные закупки в Украине в 2011 г. [Internet]. Еженедельник АПТЕКА. 2012. Available from: www.apteka.ua/article/127545
 78. Шухаева И. Помогает ли Интернет выбрать лекарственный препарат? Medicus Pharmaque. 2012;(5):5–7.
 79. Шухаева И. Кто старое помянет, тому глаз вон, а кто забудет, тому оба! Medicus Pharmaque. 2012;(5):2–4.
 80. Flora K, Hahn M, Rosen H, Benner K. Milk thistle (*Silybum marianum*) for the therapy of liver disease. Am. J. Gastroenterol. 1998 Feb;93(2):139–43.
 81. Seeff LB, Lindsay KL, Bacon BR, Kresina TF, Hoofnagle JH. Complementary and alternative medicine in chronic liver disease. Hepatology. 2001 ep;34(3):595–603.
 82. Coon JT, Ernst E. Complementary and alternative therapies in the treatment of chronic hepatitis C: a systematic review. J. Hepatol. 2004 Mar;40(3):491–500.
 83. Strader DB, Bacon BR, Lindsay KL, La Brecque DR, Morgan T, Wright EC, et al. Use of complementary and alternative medicine in patients with liver disease. Am. J. Gastroenterol. 2002 Sep;97(9):2391–7.
 84. Зименковский АБ. Медицинские ошибки как один из факторов риска применения препаратов. Киев; 2012.
 85. Карсил-Мюзикл [Internet]. YouTube. 2012 [cited 2012 Dec 12]. Available from: <http://www.youtube.com/watch?v=VBCA4OJDa0E>
-

Часть 2

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ОТДЕЛЬНЫХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ ГРУППЫ ГЕПАТОПРОТЕКТОРОВ

Глава 4. S-Аденозил-L-метионин	65
Глава 5. Антраль	104
Глава 6. Бетаин	115
Глава 7. Бифендат	131
Глава 8. Бициклал	139
Глава 9. Глицирризин	153
Глава 10. Глутаргин	183
Глава 11. L-орнитин L-аспартат	210
Глава 12. Силимарин	233
Глава 13. Урсодезоксихолевая кислота	283
Глава 14. Эссенциальные фосфолипиды	353

ГЛАВА 4

S-Аденозил-L-метионин

4.1. История применения.....	65
4.2. Фармако-кинетики.....	68
4.3. Механизм действия.....	68
4.4. Данные клинических исследований.....	77
4.5. Безопасность.....	87
4.6. Доказательная медицина.....	89

4.1. История применения

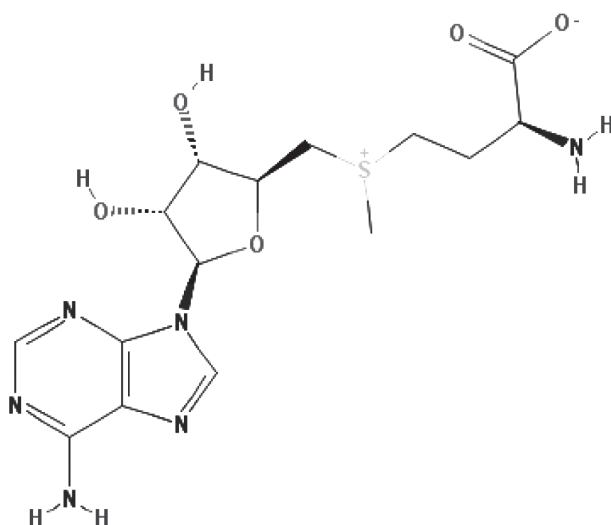


Рис. 4.1. Структура S-аденозил-L-метионина (сайт PubChem)

Адеметионин (S-аденозил-L-метионин, S-аденозилметионин, сульфаденозил-L-метионин, SAMe) является производным серосодержащей незаменимой аминокислоты L-метионина и аденозинтрифосфата (АТФ). Аденозилметионин является природным соединением, характерным для всех животных организмов, а также бактерий.

Образование адеметионина в печени происходит с участием фермента метионаденозилтрансферазы (МАТ). К настоящему моменту описано три типа этого фермента: МАТ I и МАТ III, которые отличаются строением молекулы фермента (тетрамер и димер соответственно), но их каталитическая субъединица кодируется одним геном МАТ 1А, расположенным в хромосоме 10q22, а также МАТ II, за синтез которой ответственен ген МАТ 2А, расположенный в хромосоме 2p11.2 (1). МАТ I/III присутствует в клетках печени взрослого человека и ответственна за синтез адеметионина в значительно большей степени чем МАТ II, которая обнаруживается во всех тканях организма, клетках фетальной и, в значительно меньшей степени, взрослой печени (2) (см. таблицу 4.1.).

Таблица 4.1.

**Особенности метионаденозилтрансферазы
(по Татаренко О., 2011 с незначит. изм. (3)).**

Изоформы МАТ	Ген	Каталитическая субъединица	Регуляторная субъединица	Структура	Тканевая локализация	Ингибирование SAMe
МАТ I	МАТ1А	$\alpha 1$	Нет	Тетрамер	Печень, поджелудочная железа	Нет
МАТ III	МАТ1А	$\alpha 1$	Нет	Димер		Нет
МАТ II	МАТ2А	$\alpha 2$	β	Разная	Фетальная печень, другие ткани организма, кроме печени, клетки гепатоцеллюлярной карциномы	Да
	МАТ2В					Неизвестно

Адеметионин впервые был описан в 1952 году Кантони (4) и по своей природе является одним из основных участников различных биохимических процессов, протекающих в клетках человека.

В настоящее время подсчитано, что печень человека в норме, в основном за счет активности МАТ I/III, может синтезировать до 8 грамм S-аденозилметионина в сутки. Печень также является и основным органом-потребителем этого соединения. Так, 85% всех реакций метилирования, в которых принимает участие адеметионин, протекают именно в печени, и именно в этом органе метаболизируется 45% потребляемого метионина (5).

Природный адеметионин является нестабильным соединением, и его использование в клинической практике продолжительное время было невозможно. Первое стабильное производное адеметионина было синтезировано в 1974 году в Италии, а в настоящее время в качестве лекарственного средства используют соли адеметионина — 1,4-бутандисульфат или тозилат (6,7). По данным Gluud С. с соавт. в 1992 году около 11 — 12% специалистов европейских стационаров от случая к случаю прибегают к назначению адеметионина пациентам с алкогольной болезнью печени (8).

Адеметионин — один из гепатопротекторов, который, согласно АТС-классификации, относится не к группе А05В — «Препараты, применяемые при заболеваниях печени, липотропные вещества», а к группе А16А — «Прочие средства, влияющие на пищеварительную систему и метаболические процессы. Аминокислоты и их производные».

Кроме гепатопротекторных эффектов S-аденозил-L-метионина, о которых пойдет речь ниже, представляют интерес и его антидепрессивные свойства. Известно, что от 60 до 85% хронических заболеваний ЖКТ сопровождаются эмоциональными расстройствами разной степени выраженности, а фармакотерапия некоторых заболеваний дополнительно повышает риск развития депрессии. Назначение «классических» антидепрессантов у этой категории больных может быть противопоказано, поэтому антидепрессивный эффект адеметионина может оказаться полезной опцией. Так как в данной работе мы сосредоточили свое внимание (прежде всего!) на гепатотропных эффектах адеметионина, то всем желающим ознакомиться с его влиянием на психоэмоциональную сферу можно рекомендовать целевые обзорные статьи Юрьева К.Л., Выборных Д.Э. и Кикты С.В., Carpenter D.J. и других исследователей (9–11).

Отметим также интерес исследователей к влиянию SAMe на частоту развития инфарктов, инсультов и тромбозов, что обусловлено позитивным воздействием адеметионина на уровень плазменного гомоцистеина, который рассматривается как предиктор указанных осложнений заболеваний сердечно-сосудистой системы (12).

4.2. Фармакокинетика

Адеметионин относится к тому типу лекарственных средств, для которых при пероральном применении характерен выраженный пресистемный метаболизм, поэтому биодоступность соединения в плазме крови после применения внутрь невысока. Максимальные концентрации при пероральном применении наблюдаются в плазме крови через 4 – 5 часов (5,13–15).

При внутримышечном введении 96% препарата быстро всасывается в системный кровоток и достигает максимальной концентрации в течение 45 минут. В исследовании Giulidori P. и др. изучалась кинетика инъекционных форм адеметионина в дозе 0,1 и 0,5 грамма. Исследователи отмечают большой объем распределения препарата — около 400 и 450 мл/кг массы тела соответственно дозе. Связь лекарственного препарата с белками сыворотки оказалась незначительной (< 5%). Периоды полувыведения ($T_{1/2}$) составили 80 и 100 минут. Преимущественный путь выведения, при учете того, что часть адеметионина расходуется в метаболических реакциях, колебались в пределах 34% и 40% от введенной дозы, при этом различие было незначительным. Производитель оригинального адеметионина фирма Abbott в Инструкции для медицинского применения своего препарата Гептрал указывает, что неметаболизируемый аденозилметионин имеет два пути экскреции — с мочой (около 15%) и с фекалиями (около 23%) (15,16).

4.3. Механизм действия

Согласно теории американского ученого Lieber C.S., известного также своими работами по изучению эссенциальных фосфолипидов (см. ниже), производное незаменимой аминокислоты метионина — адеметионин является эссенциальным нутриентом. Его синтез в организме без поступления основного «строительного»

материала, то есть метионина, невозможен. Вследствие нарушения функционирования ферментных систем в условиях патологии синтез адеметионина нарушается, соответственно, нарушаются и биохимические процессы с его участием, что еще более ухудшает состояние больного. Восполнение запасов адеметионина может нормализовать функционирование клетки (17,18).

Многие авторы обосновывают целесообразность применения адеметионина при заболеваниях печени, руководствуясь именно концепцией Lieber C.S. (19,20).

Действительно, в последние годы гипотеза угнетения МАТ I/III при патологии печени находит свое подтверждение экспериментально. Уровень экспрессии метионаденозилтрансферазы I/III прямо зависит от ацетилирования гистонов и обратно зависимо от метилирования CpG сайта ДНК. Чем более метилированы эти участки ДНК, тем более затруднено связывание с ней транскрипционных белков (например, факторов C/EBP, NF-1, HNF). В гепатоцитах фетальной печени, клетках гепатоцеллюлярной карциномы, при циррозах (класс С по Чайлду) CpG участки МАТ 1А гена метилированы и МАТ I/III не синтезируется, соответственно SАМе не образуется, а концентрация внутриклеточного метионина увеличивается (2,21–25).

Кроме того, было доказано, что свободные радикалы (кислород, NO) и некоторые цитокины (TNF-α, IL-6) могут инактивировать МАТ I/III, а глутатион, наоборот, реактивировать (26–28). При уменьшении концентрации МАТ I/III активность МАТ II, «нечувствительной» к действию окислительных радикалов вырастает (2).

Проведенные в 80-х годах прошлого века эксперименты показали, что семикратное превышение содержания метионина в рационе не влияет на содержание адеметионина в печени (29). Другими словами, принимаемый пациентами метионин не метаболизируется в SАМе, а увеличение его концентрации может достичь токсического порога, что наблюдается в частности у пациентов с выраженным циррозом (18,30).

Этот феномен пытаются объяснить нарушением функционирования ферментных систем, отвечающих за его синтез (7,18,30), но, с другой стороны, это может свидетельствовать о насыщении клетки конечным продуктом и угнетении синтеза новых молекул

SAME, то есть о проявлении регулирования по принципу обратной связи. Примеры, когда концентрация продукта регулирует активность фермента, его образующего, хорошо известны (цикл Кребса, β -окисление жирных кислот и другие реакции). Как уже было сказано выше, подавление экспрессии метионинаденозилтрансферазы I/III при патологических состояниях доказано, но синтез новых молекул адеметионина в этих условиях «берет на себя» MAT II, аффинность которой к субстрату, однако, значительно ниже. Угнетение активности образующего фермента SAME было экспериментально подтверждено для MAT II (22). Но можно предположить, что, влияя на метилирование ДНК, адеметионин влияет и на метилирование генов, ответственных за синтез MAT I/III. Метилирование этих генов приводит к снижению синтеза фермента, образующего SAME (2). Таким образом, неэффективность высоких доз метионина в повышение печеночного SAME, обнаруженное в экспериментах Финкельштейна и Мартина (29), может объясняться и наличием обратной регуляции образования адеметионина (см. рис. 4.2).

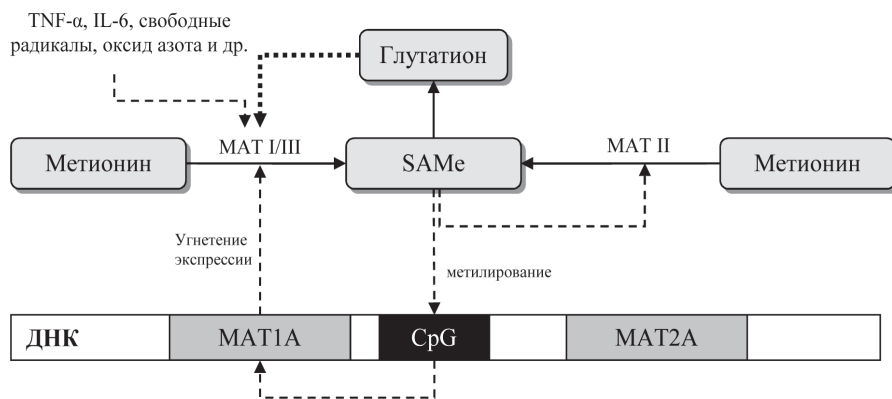


Рис. 4.2. Регуляция синтеза адеметионина (объяснение в тексте). Примечания: сплошные тонкие стрелки — естественное течение биохимического процесса, тонкие пунктирные стрелки — отрицательное, угнетающее влияние, стрелки из крупной точки — реактивирующее действие.

В механизме действия адеметионина можно выделить несколько составляющих, и он не может быть сведен к влиянию на какой-то один процесс.

Прежде всего, адеметионин является естественным донором лабильных метильных групп, в этом его эффективность превышает таковую метионина. Реакции переноса метильных групп (трансметилирования) важны для синтеза фосфолипидов, в том числе фосфатидилхолина, некоторых протеинов (акцелерина, например), биогенных аминов, стероидов, гистонов, а также метилирования ДНК. Наиболее важным в механизме действия аденозилметионина при заболеваниях печени многие авторы считают его влияние на синтез фосфатидилхолина, в том числе и из фосфатидилэтаноламина, и образованных им фосфолипидов. Фосфолипиды участвуют в процессах восстановления клеточных мембран, препятствуют нарушению функционирования ассоциированных с ними рецепторов и транспортных систем, восстанавливают текучесть мембраны за счет нормализации соотношения холестерина к фосфолипидам и др. (см. также главу «Эссенциальные фосфолипиды»). Угнетение активности фосфолипидметилтрансферазы — ключевого фермента синтеза фосфолипидов — наблюдается при многих заболеваниях печени, например, при циррозах ее активность снижается на 50% (6,20,31,32).

Кроме образования фосфолипидов, реакции трансметилирования чрезвычайно важны для синтеза белка, интенсивно протекающего в гепатоцитах, а также для метаболизма ксенобиотиков, в том числе лекарственных средств. Процесс метилирования — важный этап синтеза нейротрансмиттеров в нервных клетках, например, серотонина и глицина, что может частично объяснить центральные эффекты адеметионина (1,6,33).

Интересные данные касательно роли реакций метилирования в развитии резистентности к интерферонам были получены в последние годы. Аргининметилтрансфераза — специфический фермент, отвечающий за метилирование белков-факторов транскрипции STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription), предотвращает связывание STAT1 его ингибитором (PIAS1), и, таким образом, способствует развитию эффектов интерферонотерапии. HCV, напротив, стимулирует синтез каталитической субъединицы белковой фосфатазы A_2 и вызывает деметилирование STAT1. Результаты экспериментов *in vitro* показывают, что

присутствие адеметионина в клетке способствует развитию эффектов интерферонов, предотвращая HCV-ассоциированное угнетение активности генов, ответственных за развитие эффектов интерферонов (6,34–36).

Еще одно исследование, заслуживающее отдельного внимания, — исследование Bardag-Gorce F. и соавторов, в котором изучалась роль адеметионина в экспрессии ферментов, ответственных за метаболизм этанола — алкогольдегидрогеназы 1, ацетальдегиддегидрогеназы и CYP2E1. Оказалось, что SAdMe через 3 часа после введения этанола за счет метилирования гистона H3K4me2 усиливает экспрессию и синтез алкогольдегидрогеназы 1. Количество мРНК ацетальдегиддегидрогеназы и CYP2E1 увеличивается, но не приводит к росту концентрации этих ферментов (37). Следует отметить, что влияние аденозилметионина и других метильных доноров на уровень алкоголя в крови и моче было отмечено многими авторами и ранее (38), однако исследование Bardag-Gorce F. с соавт. впервые прояснило механизм такого воздействия.

Неоднозначность воздействия адеметионина на активность CYP2E1 была показана в фундаментальной работе Wu и Cederbaum (39).

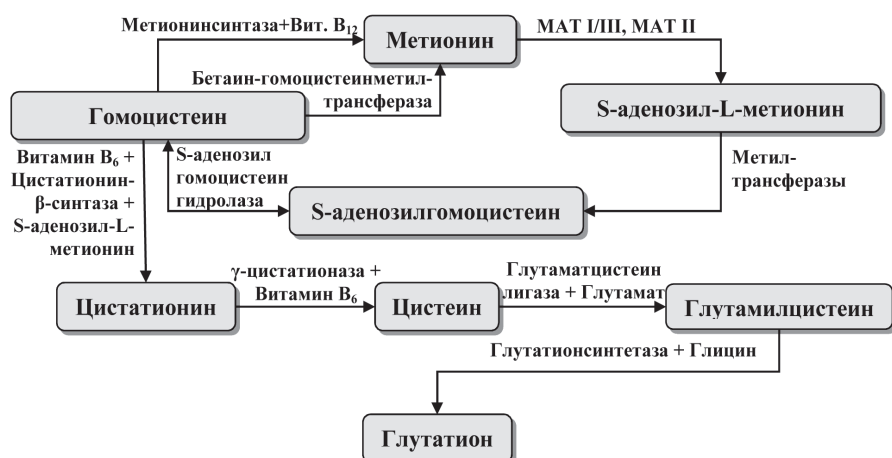


Рис.4.3. Участие аденозилметионина в синтезе глутатиона.

SAdMe участвует в реакциях транссульфурирования, которые необходимы для синтеза основного компонента внутриклеточ-

ной антиоксидантной системы — глутатиона. При этом влияние адеметионина происходит как на этапе синтеза цистатинина из гомоцистеина, так и на этапе образования его предшественника — аденозилгомоцистеина. Обязательным условием образования глутатиона под влиянием SAMe является присутствие витамина B₆, являющегося кофактором цистатинин-β-синтазы. Кроме того известно, что SAMe угнетает активность метионинсинтазы и бетаингомоцистеинметилтрансферазы (см. рис. 4.3.), и таким образом блокирует образование метионина и стимулирует синтез цистатинина (в итоге — глутатиона). Восполнение дефицита эндогенного адеметионина позитивно влияет статус антиоксидантной защиты и предотвращает или уменьшает повреждения, причиненные свободными радикалами (6,17,40,41).

В 1990 году Чарльз Либер в экспериментах на павианах, получающих алкогольную диету, показал, что терапия адеметионином восстанавливает уровень глутатиона (42), а позже, также экспериментально, было доказано, что адеметионин уменьшает проявления перекисного окисления и стеатоза, которые были индуцированы алкоголем (43–45). Отметим, что в отличие от адеметионина, метионин в той же модели на павианах не смог продемонстрировать превентивного эффекта в отношении развития алкогольного стеатоза и цирроза (46). Имеются и клинические доказательства нормализации содержания глутатиона под влиянием SAMe (см. ниже).

Уменьшение уровня гомоцистеина, опосредованное участием адеметионина в реакции образования цистатинина, имеет и самостоятельное значение. В настоящее время повышенная концентрация гомоцистеина рассматривается как фактор риска развития стеатоза и фиброза печени, особенно в сочетании с HCV-инфекцией, а также неврологических и кардиологических заболеваний. Известно, что гомоцистеин увеличивает резистентность ткани к инсулину, увеличивает экспрессию SREBP-1 и TIMP 1, стимулирует образование NF-κB, которые способствуют развитию стеатоза и фиброзированию печени (см. также главу о бетаине) (47).

Третий тип реакций, в которых принимает участие адеметионин — реакции трансаминирования (аминопропилирования), ко-

которые необходимы для синтеза полиаминов (спермина, спермидина, их предшественника — путресцина), то есть функционирования рибосом и синтеза белка. Можно сказать, что этот тип реакций способствует регенерации печени (32,48), однако, как показывают экспериментальные данные, регуляция процессов пролиферации гепатоцитов под влиянием адеметионина более тонкая.

Аденозилметионин двойственно влияет на процессы пролиферации гепатоцитов, то есть регенерацию печеночной ткани и развитие опухолей. С одной стороны, повышенная активность МАТ II и дефицит этого соединения в клетке ассоциируются с клеточной пролиферацией, а с другой — экспрессия МАТ I/III и избыток SAME, напротив, замедляют этот процесс. Считается, что фактор роста гепатоцитов (HGF) через ацетилирование гистонов увеличивает экспрессию МАТ II и именно таким образом стимулирует регенерацию ткани печени и малигнизацию, а SAME является непрямым антагонистом HGF, так как блокирует МАТ II. В подтверждение этому в экспериментах было показано, что у нокаутных мышей, лишенных гена МАТ1А, МАТ II способствует развитию гепатоцеллюлярной карциномы, а назначение адеметионина уменьшает риск развития стимулированных канцерогенами опухолей (2,3).

Таким образом, физиологическая и позитивная роль адеметионина как регулятора пролиферации, по мнению Anstee и Day, заключается в следующем: повреждение гепатоцитов приводит к нарушению структуры МАТ I/III (см. выше), следовательно — угнетению продукции SAME, сохранению АТФ и к последующей активации МАТ II, которая стимулирует пролиферацию гепатоцитов, то есть регенерацию паренхимы. Длительный дефицит SAME при хронических заболеваниях печени, согласно Anstee и Day, уже способствует малигнизации. Поэтому восстановление физиологических концентраций адеметионина может быть крайне важно при лечении гепатобилиарной патологии (2).

Мы считаем, что данное суждение может и должно быть дополнено следующим, вытекающим из вышесказанного, утверждением: избыток SAME при хронической патологии печени, если действие повреждающего агента (инфекции, вирусов, свободных радикалов и так далее) не нивелировано, будет препятствовать

регенерации и, теоретически, способствовать фиброзу. Хотя к настоящему моменту мы не располагаем данными, подтверждающими или опровергающими такое суждение, отсутствие позитивного влияния адеметионина на процессы фиброзирования, полученные в ряде работ и мета-анализе Rambaldi A., Gluud C. (49) может быть, по крайней мере, частично, объяснено подобным образом.

Возвращаясь к вопросу адеметионин-опосредованного синтеза полиаминов, отметим, что спермин и спермидин в экспериментах проявляют анальгетические и противовоспалительные свойства (50), а путресцин может выступать в роли комитогена эпидермального ростового фактора (EGF) и самостоятельно стимулировать пролиферацию гепатоцитов (3).

Один из основных метаболитов адеметионина — таурин играет важную роль в синтезе желчных кислот, что обуславливает эффективность SАМе в лечении холестатического синдрома. Дефицит таурина приводит к нарушению растворимости желчных кислот и их кумуляции в гепатоците, что приводит к гибели клетки преимущественно путем апоптоза (19,32,51). Еще одна важная роль таурина в обеспечении нормального функционирования гепатоцита — сохранение постоянства осмотического давления в ответ на повышение осмолярности межклеточной жидкости (см. также раздел о механизме действия бетаина) (52).

В литературе встречаются упоминания о возможной роли адеметионина как донатора серосодержащих групп в реакциях транссульфурирования токсических желчных кислот (9,19,48).

Механизмы развития противовоспалительного и антифибротического эффектов адеметионина связывают как с его влиянием на выше перечисленные реакции, так и с прямым угнетением/индукцией ферментов, которое изучено не в полной степени. В экспериментах была продемонстрирована способность адеметионина угнетать продукцию провоспалительного цитокина TNF- α , в том числе стимулированную бактериальным липополисахаридом, а также стимулировать продукцию IL-10. Данные эффекты связывают с угнетением активности NF- κ B (точные механизмы воздействия пока не изучены), наблюдаемой при назначении адеметионина, с эффектами полиаминов, образующихся

с его участием, а также активного метаболита адеметионина — 5'-метилтиоаденозина (6,53–55).

Имеются доказательства того, что аденозилметионин угнетает продукцию индуцибельной NO-синтетазы, что способствует уменьшению воспаления (19). SAdMe блокирует TGF- β стимулированный синтез коллагена 1-го типа (56).

Определенную роль S-аденозилметионин может играть и при перегрузке гепатоцитов железом. Являясь источником цистеина, который за счет хелатных свойств связывает растворимое железо, адеметионин может оказаться полезным у пациентов с токсическими поражениями печени железосодержащими соединениями, анемиями различного генеза и алкогольной болезнью печени (20).

Влияние аденозилметионина на процессы апоптоза изучены недостаточно. В экспериментальных моделях на культурах нормальных печеночных клеток было продемонстрировано, что данное соединение блокирует высвобождение цитохрома C из митохондрий, угнетает активность каспазы 3 и распад АДФ-рибозной полимеразы. Обратный эффект — стимулирование апоптоза — наблюдается в культурах малигнизированных клеток. Уже известно, что SAdMe и 5'-метилтиоаденозин в раковых клетках нарушают процессы фосфорилирования, что приводит к нарушению сплайсинга генов и последующей индукции Bcl-x_s, то есть к апоптозу. Также имеются сообщения, что гомоцистеин, образуемый в большем количестве за счет SAdMe-ассоциированного угнетения бетаин-гомоцистеин метилтрансферазы, также может приводить к развитию апоптоза раковых клеток (2). Тем не менее, известные нам сегодня механизмы действия адеметионина не могут объяснить наблюдаемые *in vivo* эффекты, поэтому воздействие адеметионина на апоптоз гепатоцитов продолжает активно изучаться.

Отдельного внимания заслуживают результаты недавнего экспериментального исследования Liu Q. и коллег. Оказывается, белок X вируса гепатита В (HBx) уменьшает экспрессию гена MAT1A и, соответственно уровень эндогенного адеметионина, но прямо, через транскрипционные факторы NF- κ B и CREB (cAMP response element-binding protein) стимулирует синтез MAT II, что

приводит, как уже было показано выше, к пролиферации гепатоцитов и угнетению их апоптоза. В результате такого влияния риск развития гепатоцеллюлярной карциномы возрастает (57).

В последние годы на различных моделях (*in vitro* и *in vivo*) активно изучается роль адеметионина в предотвращении и преодолении инсулинорезистентности. Известно, что SАМе является донором метильной группы для N-аргининметилтрансферазы 1 (РЕМТ 1), которая осуществляет метилирование гетерогенного ядерного рибонуклеопротеина (hnRNPQ), а он, в свою очередь, принимает участие в активации инсулинового рецептора и повышении его концентрации в цитоплазме (58–60). Отметим, что многообещающие результаты экспериментов пока не нашли свое подтверждение в высококачественных клинических исследованиях.

При написании этого раздела мы сознательно более детально рассмотрели физиологические эффекты адеметионина, его метаболитов и ферментов, принимающих участие в их синтезе. Руководствуясь концепцией Charles Lieber (17,18), дополненной данными современной молекулярной биологии и биохимии, именно восстановлением свойственных нормальной клетке процессов можно объяснить большинство положительных эффектов SАМе. Хотя это утверждение и справедливо, действие адеметионина все же не может быть сведено только к «нормализации протекания реакций метилирования, транссульфирования и аминопропилирования», как это утверждается в некоторых статьях. Как мы попытались показать в этой работе, в понимании механизма действия адеметионина все еще достаточно «белых пятен» и противоречий, разрешение которых поможет более точно определить место этого лекарственного средства в фармакотерапии заболеваний печени.

4.4. Данные клинических исследований

Холестатическое поражение печени

Как указывают многие авторитетные ученые, основным показанием для назначения адеметионина является холестатический синдром (32).

Эффективность SАМе при внутripеченочном холестазае различной этиологии изучалась, например, в итальянском мульти-

центровом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании Manzillo с соавторами. Исследование включало 420 пациентов с острой и хронической патологией, не получающих гормонального или противовирусного лечения, из 12 клиник Италии. Адеметионин (0,8 г в сутки внутривенно — 2 недели, затем 1,6 г/сутки перорально — 8 недель) привел к биохимическому ответу у 60% пациентов (из 256 человек группы), а кожный зуд уменьшился у 77,6% из 105 пациентов группы вмешательства, у которых исследовался этот параметр (в группе плацебо 34% и 27,8% соответственно) (61).

В несколько более ранней работе Frezza M. и соавторов, которая представляла собой мультицентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, адеметионин внутрь в дозе 1,6 г в сутки через 2 недели после лечения приводил к заметному улучшению самочувствия пациентов с внутрипеченочным холестазом различной этиологии ($n = 220$, хронические вирусные гепатиты, цирроз и др.). 84% пациентов группы SAMe и только 29% пациентов группы контроля отметили улучшение самочувствия на 50% и более ($p < 0,01$). Относительный риск возникновения кожного зуда в группе адеметионина составил 0,46 (95% ДИ 0,27 — 0,69), то есть препарат в 2 раза снижал вероятность его возникновения. Статистически значимые различия разной степени выраженности были отмечены и для биохимических маркеров холестаза (62).

Итальянское открытое нерандомизированное не плацебо-контролируемое исследование Fiorelli G. включало 640 пациентов с внутрипеченочным холестазом разного происхождения (в основном — цирроз, хронические вирусные гепатиты и другие заболевания). Пациенты были разделены на две группы в зависимости от дозы и путей введения препарата. После недели лечения снижение уровня билирубина и активности ЩФ были выявлены у 39% пациентов, получавших 0,5 г адеметионина внутримышечно, и у 43% больных, получавших 0,8 г адеметионина внутривенно. Через 15 дней — у 61% и 62% больных, соответственно. Уменьшение или исчезновение кожного зуда отмечено у 74% и у 69% больных, а улучшение самочувствия, оцениваемое по визуальной шкале, соответственно у 72 и 69% пациентов. Та-

ким образом, исследование не обнаружило преимуществ какого-либо парентерального пути введения над другим (63).

Следует отметить, что данное исследование неоднократно подвергалось критике (например, в работе Anstee Q.M. и Day C.P. (2)) за некачественный дизайн (отсутствие рандомизации и контроля), недостаточное описание пациентов и другие несоответствия современным критериям качества клинических исследований, что делает невозможным его учет в мета-анализах.

Среди работ российских авторов следует упомянуть исследование Рейзис А.Р. с соавт., в котором изучалось антихолестатическое действие адеметионина у детей-подростков с микст-инфекцией HCV + HBV ассоциированной с употреблением инъекционных наркотиков. Назначение SAMe приводило к быстрому уменьшению выраженности астенического синдрома, уменьшению концентрации биохимических маркеров холестаза и цитолиза (64).

Эффективность аденозилметионина при холестазе различной этиологии являлась предметом изучения в работе Подымовой С.Д. и Надинской М.Ю.. 32 пациента с холестазом, вызванным преимущественно первичным билиарным циррозом (50%), на протяжении 16 дней получали 0,8 г адеметионина в виде инъекций и 16 дней — 1,6 г перорально. Отмечались регрессия клинических симптомов — астенического синдрома, кожного зуда, желтухи и снижение концентрации биохимических маркеров холестаза — билирубина, щелочной фосфатазы, ГГТП и цитолиза — АСТ и АЛТ. Если улучшение клинической картины наблюдалось в первую фазу лечения, то уменьшение биохимических показателей — во вторую фазу, то есть при пероральном приеме.

Особый интерес представляла динамика показателей в группе тяжелого первичного билиарного цирроза: у 9% пациентов под влиянием адеметионина наблюдалось увеличение активности щелочной фосфатазы, а динамика других показателей холестаза и цитолиза оказалась статистически не значимой. Повторное обследование пациентов с первичным билиарным циррозом, у которых удалось достичь позитивных изменений, показало, что позитивный эффект лечения сохраняется через 2 — 3 месяца после окончания исследования (65).

Кроме упомянутых выше работ, в отношении эффективности адеметионина при внутрипеченочном холестазах, не связанном с беременностью, было проведено и несколько менее крупных исследований (например, исследования 1985-го года Bombardieri G. и др. (66), 1987-го года — Frezza и др. (67), 2000-го года — Qin B. с соавт. (68)). Эти работы были включены в обзор и мета-анализ, проведенный М. Hardy с коллегами в 2002 году, результаты которого будут представлены ниже (69).

Отдельным видом холестаза, который достаточно длительно изучался в плане влияния адеметионина на его течение, является холестаз беременных. В наиболее крупном исследовании (n=74), посвященном этой проблеме, проведенном Roncaglia N. с соавторами в 2004 году, эффекты SAMe (1,0 грамм в сутки перорально) сравнивались с эффектами урсоедоксихолевой кислоты (0,6 г/сутки) и их комбинации. Несмотря на эквивалентную эффективность обоих препаратов в контроле над кожным зудом адеметионин показал себя худшим вмешательством для влияния на концентрацию желчных кислот в сыворотке и биохимические маркеры холестаза (70).

Не было получено убедительных доказательств эффективности адеметионина у беременных пациенток с холестазом и в плацебо-контролируемом исследовании Ribalta J. с соавт., а также в сравнительном (препарат сравнения — УДХК) исследовании Floreani A. и др. В обоих исследованиях оценивались биохимические показатели, такие как концентрация желчных кислот, АЛТ, билирубин, щелочная фосфатаза и клинические: частота и выраженность кожного зуда, последствия для матери и ребенка (71,72).

Эти данные противоречат результатам работ, продемонстрировавших эффективность аденозилметионина у пациентов с обсуждаемой патологией, и, прежде всего, результатам исследований, проведенных в разные годы группой ученых из Италии под руководством М. Frezza. В этих работах SAMe в сравнении с плацебо показал себя эффективным средством, позволяющим добиться улучшения показателей АЛТ, билирубина, щелочной фосфатазы, выраженности кожного зуда (73–75).

Окончательная оценка целесообразности назначения адеметионина при холестазах беременных была предпринята в си-

стематических обзорах М. Hardy с соавт. и Burrows R.F. с соавт. (69,76), результаты которых представлены в разделе доказательной медицины.

Хронические вирусные гепатиты

Хотя предположение о том, что адеметионин может оказаться эффективным адъювантным средством при противовирусной терапии хронических гепатитов, в частности за счет предотвращения развития интерферонорезистентности, было высказано достаточно давно (77), изучение целесообразности его применения началось только в последние годы.

В российском открытом исследовании профессора Буеверова А.О. и др., предварительные результаты которого были опубликованы в 2010 году, авторы оценивали эффекты адеметионина (1200 мг в сутки) в сравнении с плацебо у пациентов с хроническим гепатитом С. Все 80 пациентов, включенных в это исследование, получали комплексную терапию интерфероном $\alpha 2b$ и рибавирином. В зависимости от генотипа вируса длительность противовирусной терапии составила 48 и 24 недели соответственно для 1-го и 2-го — 3-го типов. Период наблюдения во всех группах — 24 недели. Было отмечено статистически значимое уменьшение частоты депрессии в группе адеметионина, но его влияние на частоту вирусологического ответа через 4 и 12 недель (быстрого и раннего ответов) продемонстрировать не удалось. Авторы связывают такой результат с неправильным составом групп, так как в группу адеметионина отобрались пациенты с большим количеством факторов, негативно влияющих на частоту достижения устойчивого вирусологического ответа (78).

Эти результаты находятся в противоречии с выводами некоторых других работ. Так, в похожем зарубежном пилотном открытом исследовании, опубликованном в том же году, у 29 пациентов-«неответчиков» повторный курс пегилированными интерферонами и рибавирином, дополненный адеметионином и бетаином, привел к раннему вирусологическому ответу у 17 (59%) пациентов. Устойчивого ответа, однако, удалось достигнуть у 3 (около 10%) человек (79).

В открытом исследовании J.J. Feld и соавторов 24 пациентам с вирусным гепатитом С (1-й генотип), «не ответившим» на

предшествующую терапию интерферонами и рибавирином, назначали курс пегилированного интерферона $\alpha 2a$ и рибавирина (2 недели), затем через 1 месяц — адеметионин (1,6 г в сутки на протяжении двух недель) и по окончании его приема повторяли курс интерферонотерапии и рибавирина (48 недель). Ранний вирусологический ответ (12 неделя) был достигнут у 11 из 21 больных, окончивших исследование, а на 24-й неделе отсутствие РНК HCV сохранялось у 10 пациентов (80).

Следует заметить, что полученные результаты, которые позволили авторам говорить о SAME как о «своеобразном» сенситайзере интерферона (80), все-таки получены в небольших исследованиях, отличающихся невысоким методологическим качеством. Проведение крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований должно дать более точный ответ на вопрос, имеет ли позитивный клинический эффект метилирование STAT1 адеметионином или нет.

Лекарственные поражения печени

Особый интерес представляют собой работы, посвященные эффективности адеметионина в предотвращении лекарственных поражений печени.

Santini D. с соавторами исследовали эффективность адеметионина у 50 пациентов с лекарственным поражением печени химиотерапевтическими средствами. Нормализация активности трансаминаз и лактатдегидрогеназы отмечалась уже через неделю от начала терапии и сохранялась на протяжении последующих двух недель, что позволило максимально сохранить длительность и своевременность терапии рака. Таким образом, аденозилметионин продемонстрировал свою эффективность в лечении лекарственных поражений печени, однако, и на этом настаивают сами авторы исследования, реальная оценка целесообразности его назначения возможна только после проведения крупных исследований 3-ей фазы (81).

Манзюк Л.В. с соавт. изучали влияние адеметионина на течение лекарственных поражений печени, вызванных химиотерапевтическими средствами, у 19 пациентов с раками различной локализации. У 10 пациентов 0,8 грамма адеметионина внутрь позволили добиться нормализации трансаминаз через 1 месяц

терапии, у остальных пациентов, которые принимали более гепатотоксичные препараты, курс терапии SАМе колебался от 2 до 4 месяцев. Таким образом, терапия аденозилметионином позволила проведение полного курса химиотерапии без отклонения от протокола (цит. по Татаренко О., 2011 (3)).

В недавнем исследовании Vincenzi В. и Daniele S. 78 больных с колоректальным раком дополнительно к основному курсу химиотерапии (капецитабин + оксалиплатин) получали бевацизумаб, а часть пациентов еще и адеметионин. Авторам удалось добиться статистически значимого уменьшения уровня трансаминаз, лактатдегидрогеназы, общего билирубина, ГГТП в группе адеметионина по сравнению с группой, в которой он не применялся (3).

Алкогольная болезнь печени

Исследования эффективности и безопасности адеметионина в лечении алкогольной болезни печени проводятся с 80-х годов 20-го века. В одном из ранних рандомизированных исследований Vendemiale G с соавт. 1989 года, включавшем 39 (17 в группе адеметионина) пациентов с этой патологией, было обнаружено восстановление уровня глутатиона в гепатоцитах под влиянием шести месяцев терапии, включавшей 1,2 грамма адеметионина (82). Следует отметить, что к этому исследованию недавно были высказаны замечания методологического характера. Anstee Q. и Day С. отмечают, что несмотря на задекларированное в разделе «Материалы и методы» гистологическое исследование ткани печени, результатов этого анализа представлено не было, а авторы сосредоточились на описании улучшений биохимических маркеров и глутатиона (2).

Среди других работ, проведенных в 80-х годах предыдущего столетия, следует отметить работы Altomare с соавт. и Cibir с соавт. (83,84). Проведенные с выполнением рандомизации и с использованием плацебо на небольших группах пациентов (35 и 64 человека, соответственно) с алкогольной болезнью печени разной степени выраженности (тяжелой декомпенсированной с циррозом и гепатитом без цирроза), они показали значительное увеличение концентрации глутатиона, цистеина, таурина, сопровождаемое снижением уровня внутрипеченочного ме-

тионина (83), и уменьшение тревожности, депрессии, активности ГГТ и количества потребляемого алкоголя (84) при лечении адеметионином в дозе 1,2 г/сутки внутрь (первое исследование) и 200 мг/сутки внутримышечно (второе).

Положительные результаты применения адеметионина у пациентов с алкогольной болезнью печени были получены и в более поздних рандомизированных плацебо-контролируемых испытаниях: Corrales и др. (алкогольная болезнь разной степени, тип вмешательства — 1,2 г/сутки внутрь), Loguercio и др. (20 пациентов с алкогольным циррозом и 20 без него, тип вмешательства — 2,0 г/сутки внутривенно), Diaz Belmont с соавт. (0,2 г/день внутривенно), Chawla с соавт. (7 пациентов с алкогольным циррозом, тип вмешательства — 0,8 г адеметионина в/в). В этих исследованиях, включенных позднее в мета-анализ гепатобилиарной группы Кокрейновского сообщества (см. ниже), было продемонстрировано улучшение метаболизма метионина, увеличение концентрации в крови глутатиона и цистеина, а также улучшение некоторых биохимических параметров (85–88).

В работе коллектива исследователей под руководством Trespi изучалось действие комбинации адеметионина (1,5 г/сутки) и тауроурсодезоксихолевой кислоты в сравнении с монотерапией только последним препаратом. Исследование включало 210 пациентов с алкогольной болезнью печени и продолжалось 24 недели. В выводах этого исследования значится, что комбинация адеметионина и тауроурсодезоксихолевой кислоты приводит к значительно более выраженному улучшению биохимических маркеров (89).

В мультицентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании Mato J.M. и соавторов изучались эффекты адеметионина (1200 мг/сутки) у 123 пациентов (из них 61 пациент контрольной группы) с алкогольным циррозом печени. Авторы обнаружили снижение смертности и продление сроков до пересадки органа, то есть отсрочки трансплантации (30% и 16% в группе плацебо и SAME соответственно, $p = 0,077$). Эти явления оказались статистически значимыми (29% и 12%, $p = 0,025$) только после исключения пациентов с тяжелыми формами цирроза (класс C), то есть только в группе

пациентов с ранними стадиями заболевания (классы Child A и B) (90). Среди других недостатков этого исследования, которое среди всех исследований эффективности SАМе при алкогольной болезни печени, проведенных к настоящему моменту, считается наиболее крупным и продолжительным, называют присутствие пациентов с хроническим вирусным гепатитом (HBV и HCV) в исследуемых группах. Количество таких пациентов составило почти $\frac{1}{4}$ (41,49).

В уже упоминавшемся выше открытом нерандомизированном исследовании Fiorelli и др., упоминания о котором иногда встречаются в отечественной литературе, посвященной назначению адеметионина при алкогольной болезни печени, только 18% из 640 включенных пациентов имели такой диагноз (63). Как уже говорилось, каких-либо преимуществ одного пути введения адеметионина над другим выявлено не было, само исследование показало улучшение биохимических показателей, но подвергалось критике за низкое методологическое качество (см. выше).

В недавнем исследовании Medici с соавторами, результаты которого были опубликованы в ноябре 2011 года в авторитетном журнале «Alcoholism», было изучено влияние двухлетнего курса адеметионина (1,2 г/сутки перорально) на уровни биохимических маркеров и морфологическую картину печени у 37 пациентов с алкогольной болезнью печени в сравнении с плацебо. Абстиненция была важным условием включения пациентов в это исследование. После 24 месяцев терапии авторам не удалось обнаружить каких-либо статистически значимых отличий в показателях трансаминаз, билирубина, щелочной фосфатазы, международного нормализованного отношения (МНО), общего белка, концентрации SАМе, аденозилгомоцистеина и, что наиболее важно, показателях фиброза. Гистологического улучшения под влиянием терапии адеметионином в сравнении с плацебо также не было обнаружено (оценивались признаки стеатоза, фиброза, воспаления и тельца Мэллори-Денка). Среди недостатков этого исследования сами авторы отмечают небольшое количество пациентов, высокую частоту досрочного завершения исследования пациентами вследствие нарушения абстиненции, небольшое количество проведенных биопсий, а также отсутствие оценки кон-

центрации адеметионина в ткани печени. Авторы данного двойного слепого РПКИ обращают внимание на патофизиологически обоснованную целесообразность комбинирования SАМе и витамина В₆, уровни которого снижены у пациентов с алкогольной болезнью печени, и который необходим для реализации некоторых эффектов адеметионина (образование глутатиона из гомоцистеина) (41).

Неалкогольная жировая болезнь печени

Значение терапии SАМе в лечении жировой болезни печени неопределенно. Патофизиологическая основа эффективности адеметионина заключается в его влиянии на синтез фосфатидилхолина и глутатиона (см. раздел Механизмы действия). Экспериментально обнаруженные в опытах на грызунах, в том числе нокаутных крысах линии MATO (лишенных гена MAT1A), позитивные эффекты SАМе (91–94) только недавно стали находить свое подтверждение у человека.

Так, Kalhan S.C. с соавторами задокументировали угнетение реакций реметилирования гомоцистеина и уменьшение утилизации (трансметилирования) метионина у 15 пациентов с гистологически подтвержденным стеатогепатитом в сравнении с 19 здоровыми добровольцами, что было связано с угнетением MAT I/III свободными радикалами (95).

Как и другим авторам обзоров, посвященных адеметионину (2,96), нам не удалось обнаружить высококачественных клинических исследований, в которых исследовалось воздействие SАМе на течение неалкогольной жировой болезни печени. Упомянем о российском открытом рандомизированном исследовании Барановского А.Ю., проведенном в 2010 году у 84 пациентов с неалкогольным стеатогепатитом. Больным, наряду с диетой, направленной на снижение массы тела, назначали адеметионин в дозе 1,2 грамма (1 группа, n = 29) и 0,8 г (2 группа, n = 27). На 10-й день терапии у 25 (86,2%) пациентов первой группы, а через 1 месяц у 26 пациентов первой и у 17 второй группы отмечали нормализацию показателей цитолиза (АЛТ) и улучшение сонографической картины печени, которые оставались в пределах нормы в течение 2 месяцев после окончания курса лечения (97).

4.5. Безопасность

Как уже говорилось в предыдущих разделах, адеметионин — достаточно нестойкое во внешней среде соединение, подверженное разрушающему воздействию света, температуры и pH. Строгое соблюдение правил хранения и введения препарата — обязательное условие его безопасного использования.

Мнения авторов исследований и систематических обзоров в отношении риска развития побочных реакций обсуждаемого средства неоднозначны. Если одни авторы утверждают, что SAME — исключительно безопасный препарат, риск развития ПР которого весьма низкий, то другие призывают сохранять настороженность в отношении его применения.

Профессор Т.Д. Звягинцева указывает, что частота развития побочных реакций при пероральном приеме адеметионина составляет 13%, внутривенном и внутримышечном — 2,7 и 5,6% соответственно, незначительно отличаясь в исследованиях от частоты побочных реакций в группе плацебо (19). Производитель адеметионина фирма Abbott в Инструкции по применению своего препарата указывает несколько большую, вероятно усредненную, цифру — 7,2% (15).

Среди описанных авторами исследований эффективности SAME при различных заболеваниях печени побочных эффектов наиболее часто встречаются: диарея или, напротив, запор, вздутие живота, боль в области живота, изжога, преходящая бессонница, сухость во рту, головокружение, потливость (69,98). Не исключено развитие аллергических реакций разной степени тяжести — ангионевротического отека, отека гортани, появление аллергических энантем, а также местных эффектов — флебитов и некрозов (15).

В исследовании Medici V. с соавт. описана редкая побочная реакция, возможно связанная с приемом адеметионина: потеря волос, ксеростома и ночное потоотделение (41).

Среди других, возможно (!) связанных с приемом адеметионина, ПР указываются: увеличение риска развития урологических инфекций, мышечные судороги, болезненность суставов, гипертермия, гриппоподобный синдром, желудочно-кишечное кровотечение (15).

В проанализированной нами литературе встречаются указания на возможность развития тяжелого серотонинового синдрома при одновременном применении SAMe и некоторых антидепрессантов (кломипрамин, трициклики, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, триптофан-содержащие средства) (99,100). Эти данные, однако, не нашли своего подтверждения в некоторых последних исследованиях, по крайней мере, для СИОЗС (9,101–103).

Настороженность в отношении побочных реакций со стороны центральной нервной системы следует сохранять при назначении адеметионина пациентам с сопутствующими биполярными расстройствами. Имеются сообщения о возникновении гипоманий, маний или повышении тревожности под влиянием SAMe у таких пациентов (98,99). Наиболее оптимальным решением в таких случаях, на наш взгляд, является отмена адеметионина. Рекомендуемый некоторыми авторами (98) прием «стабилизаторов настроения» в качестве «фоновых» препаратов нецелесообразен, так как влечет за собой дополнительные риски развития побочных реакций как со стороны гепатобилиарной и центральной нервной системы, так и других органов и систем.

В Инструкции по использованию оригинального адеметионина имеется упоминание о весьма редкой ПР — суицидальном поведении и суицидальных мыслях, которые возникают в период лечения депрессии до перехода этого заболевания в стадию ремиссии. Необходимо учесть, что возникновение этой реакции может быть связано и с самой болезнью. Соблюдение мер безопасности, прежде всего — постоянное и тщательное наблюдение за пациентами, является необходимым до выздоровления больного.

Использование адеметионина, и это указано в Инструкциях по применению препаратов его содержащих, способно влиять на скорость реакции и вызывать обмороки, поэтому от работы, требующей повышенного внимания (вождение транспорта, например) в период лечения адеметионином стоит воздержаться (15).

Несмотря на тот факт, что использование адеметионина у беременных женщин с холестазом не обнаружило каких-либо негативных воздействий на плод, в I и II триместре беременности препарат назначают только после всесторонней оценки риска

развития побочных реакций у матери и плода и потенциальной пользы от его применения. Такое же предостережение актуально и в периоде лактации (15).

Безопасность и эффективность назначения аденозилметионина в детском возрасте до настоящего времени не установлена. Имеется ряд работ, в которых SAMe назначался подросткам, однако крупных исследований, подтверждающих безопасность его использования, нами обнаружено не было.

4.6. Доказательная медицина

Как было показано в предыдущих частях нашей работы, согласиться с необоснованными декларациями некоторых авторов о том, что адеметионин не исследован в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях (100), нельзя. Однако данные систематических обзоров и мета-анализов, в том числе и тех, что были проведены Гепато-Билиарной группой Кокрейновского сообщества, не всегда однозначны и не лишены недостатков.

Пожалуй, первая попытка систематизации накопленных данных об эффективности адеметионина у пациентов с заболеваниями печени, которые сопровождаются внутрипеченочным холестазом, является обзор 1990-го года, проведенный Coltorti M. с соавторами. В него были включены как исследования низкого качества (открытые, типа «случай-контроль» и другие), так и более качественные (рандомизированные, плацебо-контролируемые). Авторы обзора приходят к выводу о том, что аденозилметионин способен уменьшать клинические проявления холестаза (зуд, дискомфорт, утомляемость) и позитивно влиять на уровни биохимических маркеров — билирубина и щелочной фосфатазы (104).

Одним из первых систематических обзоров эффективности адеметионина при внутрипеченочном холестазе, сопровождаемом мета-анализом, является анализ Frezza M. с соавторами, опубликованный в начале 90-х годов прошлого века. Он включал 6 контролируемых исследований, проведенных у пациентов с различными заболеваниями. Адеметионин в сравнении с плацебо через 15 — 30 дней терапии статистически значимо прекращал

кожный зуд, нормализовал или выраженно снижал (более чем на 50%) уровни общего и связанного билирубина, АЛТ, гаммаглутамилтранспептидазы и щелочной фосфатазы. Авторы обзора отмечают, что хотя адеметионин и влиял положительно на симптомы поражения печени, его действие изучено недостаточно (105,106).

В небольшом обзоре и мета-анализе R. Tambini и др., который был опубликован в 1997 году, изучалось влияние адеметионина на исход внутрипеченочного холестаза беременных. Авторы проанализировали результаты трёх плацебо-контролируемых исследований и пришли к выводу, что SAMe может оказаться эффективным симптоматическим средством для уменьшения выраженности зуда и уменьшения концентрации билирубина (107). В выводах последующего систематического обзора и мета-анализов, проведенных M. Hardy в начале 2000-х годов, было уточнено влияние адеметионина на течение холестаза разной этиологии, хронических гепатитов и цирроза (69).

При оценке исходов холестаза беременных и влияния адеметионина на них использовали два таких параметра, как кожный зуд и концентрация билирубина. В сравнении с плацебо SAMe статистически значимо уменьшал как выраженность первого показателя, так и уровень второго. Внимание исследователей было направлено и на сравнительные исследования адеметионина с другими антихолестатическими средствами, прежде всего с урсодеоксихолевой кислотой. Так как количество таких сравнительных исследований оказалось невелико, Hardy M. с соавт. ограничились качественным анализом, который показал, что оба препарата обладают выраженным противозудным действием, но уступают по своей эффективности собственной комбинации. В отношении влияния аденозилметионина и УДХК на уровни билирубина какого-либо вывода сделать не удалось. Если в одном из трех отобранных для анализа исследований их эффективность оказалась сравнимой (108), то в двух других — адеметионин уступал УДХК (71,109).

Следует отметить, что хотя комбинация «УДХК + адеметионин» и показала себя более эффективной в сравнении с монотерапией одним из этих средств, безопасность ее в отно-

шении здоровья плода остается предметом дальнейшего изучения (7,110,111). Следует также отметить, что в 2009 году Европейская Ассоциация по изучению печени включила рекомендации по использованию упомянутой комбинации у беременных женщин с внутрипеченочным холестазом при неэффективности монотерапии УДХК (112). Результаты анализа влияния адеметионина и комбинации его с УДХК, также как и монотерапии этими средствами, были рассмотрены в систематическом обзоре сотрудников Кокрейновского сообщества Burrows R.F. с соавторами 2001 года и пересмотрены в 2010 году (76) (см. далее).

Такие же исходы оценивались и при анализе влияния адеметионина у пациентов с хроническими гепатитами. Относительный риск сохранения клинически выраженного зуда в группах SAME оказался в 2 раза меньше, чем в группах плацебо. Подобные результаты были получены авторами и при проведении оценки относительного риска уменьшения уровня билирубина. Аденозилметионин статистически значимо лучше плацебо уменьшал выраженность этого показателя (69).

В отношении исходов острого гепатита, цирроза печени различной этиологии, заболеваний печени без холестаза и цирроза, а также трансплантаций печени авторам не удалось сделать однозначного вывода о влиянии адеметионина. Это связано как с малочисленностью качественных исследований, посвященных изучению его эффективности для некоторых патологий (острый гепатит — 2 работы, трансплантация печени — 1 работа), так и с гетерогенностью диагнозов и исходов для других. Авторы отмечают, что влияние адеметионина на показатели выживаемости пациентов с гепатобилиарной патологией, за редким исключением (работа Mato J.M. с соавт. (90)), практически не изучалось, а основное внимание исследователей было сосредоточено на изменении биохимических маркеров. Наиболее чувствительными маркерами влияния аденозилметионина явились трансаминазы, уменьшение их уровня отмечалось в большинстве проанализированных статей (7).

Систематический обзор/мета-анализ М. Hardy с соавторами считается наиболее обширным из проведенных к настоящему времени. Он использовался в работе Агентством по оценке исследований в области здравоохранения и изучению качества медицинского обслуживания (Agency for Healthcare Research and Quality/AHRQ) Департамента здравоохранения и социальных служб США (U.S. Department of Health and Human Services/HHS) (7).

Нельзя назвать утешающими данные систематического обзора и мета-анализа эффективности перорального и инъекционного адеметионина у пациентов с алкогольной болезнью печени ($n = 434$), опубликованного Гепатобилиарной группой Кокрейновского сообщества в 2001 году и обновленном в 2006 году. Анализировались общая смертность пациентов, смертность, ассоциированная с заболеваниями печени, частота трансплантаций и осложнений основного заболевания и фармакотерапии. Из 9 отобранных авторами исследований только одно, упомянутое выше исследование Mato J.M. с соавторами (90), отвечало стандартным критериям включения и сообщало о положительном воздействии адеметионина на течение алкогольной болезни печени. Тем не менее, даже к этой работе у специалистов Гепатобилиарной группы имелись замечания. Авторы обзора призывают к проведению многочисленных и высококачественных исследований в будущем, которые, в частности, дадут ответ на наболевшие вопросы об оптимальной дозе, качестве жизни и фармакоэкономической составляющей терапии SAMe и будут проведены с учетом данных морфологического исследования. В настоящее время основания его использования в практической деятельности сомнительны, так как адеметионин не продемонстрировал значимого влияния на оцениваемые показатели (см. выше), а также на количество потребляемого алкоголя (49).

В уже упомянутом Кокрейновском систематическом обзоре 2001 года Burrows R.F. с соавторами, который был обновлен в 2010 году, в отличие от мета-анализа М. Hardy с соавторами (69) было включено только 5 РПКИ, посвященных изучению эффективности адеметионина у беременных с холестазом.

Авторы обзора констатируют недостаточное методологическое качество исследований, проведенных по данной проблеме, подчеркивают хороший профиль безопасности препарата и в итоге приходят к выводу, что в настоящее время убедительных доказательств эффективности SAMe, впрочем, как и УДХК, в терапии холестаза беременных не существует, хотя адеметионин и способен положительно влиять на выраженность зуда (76).

Неоднозначны данные о влиянии адеметионина на течение и исход HCV и других вирусных инфекций. Хотя систематических обзоров без или с мета-анализами к настоящему времени не проведено, следует помнить, что результаты имеющихся исследований противоречивы, а наблюдаемые некоторыми авторами открытых исследований позитивные изменения при этих болезнях могут быть объяснены не только метилированием STAT1 и сенситизацией к интерферону, но и влиянием адеметионина на внутриспеченочный холестаз, развитие которого характерно для интерферонотерапии. Нивелирование такого побочного эффекта интерферонов также позволяет провести полноценный курс противовирусной терапии и добиться более выраженных результатов (32).

Таким образом, несмотря на достаточно большое количество исследований эффективности адеметионина, с точки зрения доказательной медицины говорить о целесообразности его обязательного назначения пациентам с инфекционными гепатитами, алкогольной болезнью печени и холестазе беременных преждевременно. Являясь средством симптоматического лечения, он способен уменьшить проявления холестаза и депрессии, улучшить качество жизни у этих пациентов, но его воздействие на более глобальные показатели (смертность общая, смертность вследствие гепатобилиарной патологии, прогрессирование фиброза) остается под вопросом.

Адеметионин имеет хороший терапевтический потенциал, основанный на многовекторном механизме действия, относительно безопасен, но по-прежнему нуждается в проведении высококачественных клинических исследований и работ их обобщающих.

Список использованной литературы

1. Encyclopedia of molecular mechanisms of disease. Berlin: Springer; 2009.
2. Anstee QM, Day CP. S-adenosylmethionine (SAME) therapy in liver disease: a review of current evidence and clinical utility. *J. Hepatol.* 2012 Nov;57(5):1097–109.
3. Татаренко О. Адеметионин — надежная защита печени и поддержка пациента во время химиотерапии. *Здоров'я України.* 2011;(Тематический номер):23–5.
4. Cantoni GL. The nature of the active methyl donor formed enzymatically from L-methionine and adenosinetriphosphate. *J Am Chem Soc.* 1952;74(2942-2943).
5. Friedel HA, Goa KL, Benfield P. S-adenosyl-L-methionine. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in liver dysfunction and affective disorders in relation to its physiological role in cell metabolism. *Drugs.* 1989 Sep;38(3):389–416.
6. Ивашкин ВТ, Буеверов АО. Патогенетическое и клиническое обоснование применения адеметионина в лечении больных с внутрипеченочным холестазом. *Здоровье Украины.* 2010 Apr;(4):3–4.
7. Юрьев КЛ. Адеметионин при болезнях печени. Доказательное досье. *Укр. Мед. Часопис.* 2011;(3(83)):63–9.
8. Glud C, Afroudakis A, Caballeria J, Laskus T, Morgan MY, Rueff B. Diagnosis and treatment of alcoholic liver disease in Europe. *Gastroenterology International.* 1993;6(4):221–30.
9. Юрьев КЛ. Гептрал (адеметионин) — гепатопротектор и антидепрессант. *Укр. Мед. Часопис.* 2012;(1(87)):61–9.
10. Выборных ДЭ, Кикта СВ. Лечение депрессий в гастроэнтерологической практике. Клинические перспективы гастроэнтерологии и гепатологии. 2010;(6):21–8.
11. Carpenter DJ. St. John's wort and S-adenosyl methionine as «natural» alternatives to conventional antidepressants in the era of the suicidality boxed warning: what is the evidence for clinically relevant benefit? *Altern Med Rev.* 2011 Mar;16(1):17–39.
12. Loehrer FM, Schwab R, Angst CP, Haefeli WE, Fowler B. Influence of oral S-adenosylmethionine on plasma 5-methyltetrahydrofolate, S-adenosylhomocysteine, homocysteine and methionine in healthy humans. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1997 Aug;282(2):845–50.
13. Bombardieri G, Pappalardo G, Bernardi L, Barra D, Di Palma A, Castrini G. Intestinal absorption of S-adenosyl-L-methionine in humans. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 1983 Apr;21(4):186–8.
14. Kaye GL, Blake JC, Burroughs AK. Metabolism of exogenous S-adenosyl-L-methionine in patients with liver disease. *Drugs.* 1990;40 Suppl 3:124–8.
15. Довідник лікарських засобів [Internet]. Київ: Державний Експертний Центр Міністерства охорони здоров'я України; 2012. Available from:

<http://pharma-center.kiev.ua>

16. Giulidori P, Cortellaro M, Moreo G, Stramentinoli G. Pharmacokinetics of S-adenosyl-L-methionine in healthy volunteers. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1984;27(1):119–21.
17. Lieber CS, Packer L. S-Adenosylmethionine: molecular, biological, and clinical aspects--an introduction. *Am. J. Clin. Nutr.* 2002 Nov;76(5):1148S–50S.
18. Lieber CS. S-Adenosyl-L-methionine: its role in the treatment of liver disorders. *Am J Clin Nutr.* 2002 Nov 1;76(5):1183S–1187S.
19. Звягинцева ТД, Чернобай АИ. Внутрипеченочный холестаз: от патогенеза до лечения. *Укр. Мед. Часопис.* 2012;(5/6):79–83.
20. Харченко НВ, Харченко ВВ, Анохина ГА. Метаболическая терапия больных с алкогольной болезнью печени. *Ліки України.* 2008;(4(120)):80–2.
21. Torres L, Avila MA, Carretero MV, Latasa MU, Caballería J, López-Rodas G, et al. Liver-specific methionine adenosyltransferase MAT1A gene expression is associated with a specific pattern of promoter methylation and histone acetylation: implications for MAT1A silencing during transformation. *FASEB J.* 2000 Jan;14(1):95–102.
22. Mato JM, Corrales FJ, Lu SC, Avila MA. S-Adenosylmethionine: a control switch that regulates liver function. *FASEB J.* 2002 Jan;16(1):15–26.
23. Duce AM, Ortíz P, Cabrero C, Mato JM. S-adenosyl-L-methionine synthetase and phospholipid methyltransferase are inhibited in human cirrhosis. *Hepatology.* 1988 Feb;8(1):65–8.
24. Avila MA, Berasain C, Torres L, Martín-Duce A, Corrales FJ, Yang H, et al. Reduced mRNA abundance of the main enzymes involved in methionine metabolism in human liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol.* 2000 Dec;33(6):907–14.
25. Martínez-Chantar ML, García-Trevijano ER, Latasa MU, Pérez-Mato I, Sánchez del Pino MM, Corrales FJ, et al. Importance of a deficiency in S-adenosyl-L-methionine synthesis in the pathogenesis of liver injury. *Am. J. Clin. Nutr.* 2002 Nov;76(5):1177S–82S.
26. Avila MA, Mingorance J, Martínez-Chantar ML, Casado M, Martin-Sanz P, Boscá L, et al. Regulation of rat liver S-adenosylmethionine synthetase during septic shock: role of nitric oxide. *Hepatology.* 1997 Feb;25(2):391–6.
27. Sánchez-Góngora E, Ruiz F, Mingorance J, An W, Corrales FJ, Mato JM. Interaction of liver methionine adenosyltransferase with hydroxyl radical. *FASEB J.* 1997 Oct;11(12):1013–9.
28. Ruiz F, Corrales FJ, Miqueo C, Mato JM. Nitric oxide inactivates rat hepatic methionine adenosyltransferase In vivo by S-nitrosylation. *Hepatology.* 1998 Oct;28(4):1051–7.
29. Finkelstein JD, Martin JJ. Methionine metabolism in mammals. Adaptation to methionine excess. *J. Biol. Chem.* 1986 Feb 5;261(4):1582–7.
30. Hardwick DF, Applegarth DA, Cockcroft DM, Ross PM, Cder RJ. Pathogenesis of methionine-induced toxicity. *Metab. Clin. Exp.* 1970 May;19(5):381–91.
31. Kathirvel E, Morgan K, Nandgiri G, Sandoval BC, Caudill MA, Bottiglieri T, et al. Betaine improves nonalcoholic fatty liver and

- associated hepatic insulin resistance: a potential mechanism for hepatoprotection by betaine. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2010 Nov;299(5):G1068–1077.
32. Бабак ОЯ. Синдром холестаза: что нужно знать каждому врачу. *Український Терапевтичний Журнал.* 2005;(3):4–22.
33. Papakostas GI. Evidence for S-adenosyl-L-methionine (SAM-e) for the treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry.* 2009;70 Suppl 5:18–22.
34. Duong FHT, Christen V, Filipowicz M, Heim MH. S-Adenosylmethionine and betaine correct hepatitis C virus induced inhibition of interferon signaling in vitro. *Hepatology.* 2006 Apr;43(4):796–806.
35. Jiang D, Guo H, Xu C, Chang J, Gu B, Wang L, et al. Identification of three interferon-inducible cellular enzymes that inhibit the replication of hepatitis C virus. *J. Virol.* 2008 Feb;82(4):1665–78.
36. Жданов КВ, Гусев ДА, Рязанов АН. Адеметионин в терапии хронического вирусного гепатита С. *Клин. перспект. гастроэнтерол., гепатол.* 2009;(2):24–9.
37. Bardag-Gorce F, Oliva J, Wong W, Fong S, Li J, French BA, et al. S-adenosylmethionine decreases the peak blood alcohol levels 3 hours after an acute bolus of ethanol by inducing alcohol metabolizing enzymes in the liver. *Exp Mol Pathol.* 2010 Dec;89(3):217–21.
38. Powell CL, Bradford BU, Craig CP, Tsuchiya M, Uehara T, O'Connell TM, et al. Mechanism for prevention of alcohol-induced liver injury by dietary methyl donors. *Toxicol. Sci.* 2010 May;115(1):131–9.
39. Wu D, Cederbaum AI. Opposite action of S-adenosyl methionine and its metabolites on CYP2E1-mediated toxicity in pyrazole-induced rat hepatocytes and HepG2 E47 cells. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2006 Apr;290(4):G674–684.
40. Ou X, Yang H, Ramani K, Ara AI, Chen H, Mato JM, et al. Inhibition of human betaine-homocysteine methyltransferase expression by S-adenosylmethionine and methylthioadenosine. *Biochem. J.* 2007 Jan 1;401(1):87–96.
41. Medici V, Virata MC, Peerson JM, Stabler SP, French SW, Gregory JF 3rd, et al. S-adenosyl-L-methionine treatment for alcoholic liver disease: a double-blinded, randomized, placebo-controlled trial. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2011 Nov;35(11):1960–5.
42. Lieber CS, Casini A, DeCarli LM, Kim CI, Lowe N, Sasaki R, et al. S-adenosyl-L-methionine attenuates alcohol-induced liver injury in the baboon. *Hepatology.* 1990 Feb;11(2):165–72.
43. Halsted CH, Villanueva JA, Devlin AM, Niemelä O, Parkkila S, Garrow TA, et al. Folate deficiency disturbs hepatic methionine metabolism and promotes liver injury in the ethanol-fed micropig. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2002 Jul 23;99(15):10072–7.
44. Esfandiari F, You M, Villanueva JA, Wong DH, French SW, Halsted CH.

- S-adenosylmethionine attenuates hepatic lipid synthesis in micropigs fed ethanol with a folate-deficient diet. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2007 Jul;31(7):1231–9.
45. Villanueva JA, Esfandiari F, White ME, Devaraj S, French SW, Halsted CH. S-adenosylmethionine attenuates oxidative liver injury in micropigs fed ethanol with a folate-deficient diet. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2007 Nov;31(11):1934–43.
46. Lieber CS, DeCarli LM. An experimental model of alcohol feeding and liver injury in the baboon. *J. Med. Primatol.* 1974;3(3):153–63.
47. Roblin X, Pofelski J, Zarski J-P. [Steatosis, chronic hepatitis virus C infection and homocysteine]. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 2007 Apr;31(4):415–20.
48. Буеверов АО. Адеметионин: биологические функции и терапевтические эффекты. *Клин. перспект. гастроэнтерол. гепатол.* 2001;(3):16–20.
49. Rambaldi A, Gluud C. S-adenosyl-L-methionine for alcoholic liver diseases. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(2):CD002235.
50. Bottiglieri T. S-Adenosyl-L-methionine (SAdMe): from the bench to the bedside--molecular basis of a pleiotrophic molecule. *Am. J. Clin. Nutr.* 2002 Nov;76(5):1151S–7S.
51. Голованова ЕВ, Петраков АВ. Диагностика и лечение внутрипеченочного холестаза при хронических заболеваниях печени. *Тер.архив.* 2011;(2):33–9.
52. Wettstein M, Weik C, Holneicher C, Häussinger D. Betaine as an osmolyte in rat liver: metabolism and cell-to-cell interactions. *Hepatology.* 1998 Mar;27(3):787–93.
53. Veal N, Hsieh C-L, Xiong S, Mato JM, Lu S, Tsukamoto H. Inhibition of lipopolysaccharide-stimulated TNF-alpha promoter activity by S-adenosylmethionine and 5'-methylthioadenosine. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2004 Aug;287(2):G352–362.
54. Chawla RK, Watson WH, Eastin CE, Lee EY, Schmidt J, McClain CJ. S-adenosylmethionine deficiency and TNF-alpha in lipopolysaccharide-induced hepatic injury. *Am. J. Physiol.* 1998 Jul;275(1 Pt 1):G125–129.
55. Purohit V, Abdelmalek MF, Barve S, Benevenga NJ, Halsted CH, Kaplowitz N, et al. Role of S-adenosylmethionine, folate, and betaine in the treatment of alcoholic liver disease: summary of a symposium. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007 Jul;86(1):14–24.
56. Nieto N, Cederbaum AI. S-adenosylmethionine blocks collagen I production by preventing transforming growth factor-beta induction of the COL1A2 promoter. *J. Biol. Chem.* 2005 Sep 2;280(35):30963–74.
57. Liu Q, Chen J, Liu L, Zhang J, Wang D, Ma L, et al. The X protein of hepatitis B virus inhibits apoptosis in hepatoma cells through enhancing the methionine adenosyltransferase 2A gene expression and reducing S-adenosylmethionine production. *J. Biol. Chem.* 2011 May 13;286(19):17168–80.

58. Iwasaki H. Involvement of PRMT1 in hnRNPQ activation and internalization of insulin receptor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2008 Jul 25;372(2):314–9.
59. Iwasaki H. Impaired PRMT1 activity in the liver and pancreas of type 2 diabetic Goto-Kakizaki rats. *Life Sci.* 2009 Jul 17;85(3-4):161–6.
60. Iwasaki H, Yada T. Protein arginine methylation regulates insulin signaling in L6 skeletal muscle cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2007 Dec 28;364(4):1015–21.
61. Manzillo G, Piccinino F, Surrenti C, Frezza M, Giudici GA, Grazie DCL. Multicentre Double-Blind Placebo-Controlled Study of Intravenous and Oral S-Adenosyl-L-Methionine (S-AMe) in Cholestatic Patients with Liver Disease. *Drug Invest.* 1992 Jan 1;4(4):90–100.
62. Frezza M, Surrenti C, Manzillo G, Fiaccadori F, Bortolini M, Di Padova C. Oral S-adenosylmethionine in the symptomatic treatment of intrahepatic cholestasis. A double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology.* 1990 Jul;99(1):211–5.
63. Fiorelli G. S-adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of chronic liver disease: a field trial. *Curr Ther Res Clin Exp.* 1999;60(6):335–48.
64. Рейзис АР, Нурмухаметова ЕА, Дрондина АК, Никитина ТС. Клиническая эффективность гептрала у детей, больных гепатитами и с токсическими поражениями печени. *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 1997;(3):52–5.
65. Подымова СД, Надинская МЮ. Оценка эффективности препарата гептрал у больных хроническими диффузными заболеваниями печени с синдромом внутрипеченочного холестаза. *Клин. мед.* 1998;(10):45–8.
66. Bombardieri G, Milani A, Bernardi L. Effects of S-adenosyl-methionine (S-AMe) in the treatment of Gilbert's syndrome. *Curr. Ther. Res.* 1985;37(3):580–5.
67. Frezza M, Di Padova C, Italian Study Group for S-AMe in Liver Disease. Multicenter placebo controlled clinical trial of intravenous and oral S-adenosylmethionine (S-AMe) in cholestatic patients with liver disease. *Hepatology (Baltimore, Md.).* 1987;7(5):1105.
68. Qin B, Guo S, Zhao Y, Zou S, Zhang Q, Wang Z, et al. A trial of ademetionine in the treatment of intrahepatic biliary stasis viral hepatitis. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* 2000 Jun;8(3):158–60.
69. Southern California Evidence-Based Practice Center/RAND. S-adenosyl-L-methionine for treatment of depression, osteoarthritis, and liver disease. Rockville, MD (2101 East Jefferson Street, Rockville, 20852): U.S. Department of Health and Human Services, Agency for Healthcare Research and Quality; 2002.
70. Roncaglia N, Locatelli A, Arreghini A, Assi F, Camerini I, Pezzullo JC, et al. A randomised controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of gestational cholestasis. *BJOG.* 2004 Jan;111(1):17–21.

71. Floreani A, Paternoster D, Melis A, Grella PV. S-adenosylmethionine versus ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: preliminary results of a controlled trial. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 1996 Aug;67(2):109–13.
72. Ribalta J, Reyes H, Gonzalez MC, Iglesias J, Arrese M, Ponichik J, et al. S-adenosyl-L-methionine in the treatment of patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with negative results. *Hepatology.* 1991 Jun;13(6):1084–9.
73. Frezza M, Pozzato G, Pison G. S-adenosylmethionine counteracts oral contraceptive hepatotoxicity in women. *Am. J. Med. Sci.* 1987;293(4):234–8.
74. Frezza M, Centini G, Cammareri G, Le Grazie C, Di Padova C. S-adenosylmethionine for the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. Results of a controlled clinical trial. *Hepatogastroenterology.* 1990 Dec;37 Suppl 2:122–5.
75. Frezza M, Pozzato G, Chiesa L, Stramentinoli G, di Padova C. Reversal of intrahepatic cholestasis of pregnancy in women after high dose S-adenosyl-L-methionine administration. *Hepatology.* 1984 Apr;4(2):274–8.
76. Burrows RF, Clavisi O, Burrows E. Interventions for treating cholestasis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(4):CD000493.
77. Adachi Y, Nanno T, Kanbe A. The effects of S-adenosylmethionine on intrahepatic cholestasis. *Japanese Archives of Internal Medicine.* 1986;33(6):185–92.
78. Буверов АО, Ивашкин ВТ, Богомолов ПО, Дубинина НВ, Мациевич МВ. Предварительные результаты применения адеметионина в комплексной терапии хронического гепатита С. *Здоров'я України.* 2010;(тематический номер):3–4.
79. Filipowicz M, Bernsmeier C, Terracciano L, Duong FHT, Heim MH. S-adenosyl-methionine and betaine improve early virological response in chronic hepatitis C patients with previous nonresponse. *PLoS ONE.* 2010;5(11):e15492.
80. Feld JJ, Modi AA, El-Diwany R, Rotman Y, Thomas E, Ahlenstiel G, et al. S-adenosyl methionine improves early viral responses and interferon-stimulated gene induction in hepatitis C nonresponders. *Gastroenterology.* 2011 Mar;140(3):830–9.
81. Santini D, Vincenzi B, Massacesi C, Picardi A, Gentilucci UV, Esposito V, et al. S-adenosylmethionine (AdoMet) supplementation for treatment of chemotherapy-induced liver injury. *Anticancer Res.* 2003 Dec;23(6D):5173–9.
82. Vendemiale G, Altomare E, Trizio T, Le Grazie C, Di Padova C, Salerno MT, et al. Effects of oral S-adenosyl-L-methionine on hepatic glutathione in patients with liver disease. *Scand. J. Gastroenterol.* 1989 May;24(4):407–15.
83. Altomare E, Vendemiale G, Marchesini G, Legrazie C, Di Padova C. Increased bioavailability of sulfurated compounds after S-adenosylmethionine (SAME) administration to alcoholics. *Biomed Soc Aspects Alcohol Alcohol.* 1988;(805):353–6.
84. Cibir M, Gentile N, Ferri M, Canton G, Legrazie C, Gallimberti L. S-adenosylmethionine (SAME) is effective in reducing ethanol abuse in an

- outpatient program for alcoholics. *Biomed Soc Aspects Alcohol Alcohol*. 1988;805:357–60.
85. Chawla RK, Gaetke L, McClain CJ. S-adenosylmethionine (Adomet) and plasma methionine clearance in alcoholic subjects. *Hepatology*. 1999;30(4):397A.
86. Corrales F, Paiares M, Pliego M, Ortiz P, Moreno J, Puerta J, et al. Effect of S-adenosylmethionine treatment on methionine intolerance in alcoholic cirrhosis. *Journal of Hepatology*. 1991;13, Supplement 2:S111.
87. Diaz Belmont A, Dominguez Henkel R, Uribe Ancira F. [Parenteral S-adenosylmethionine compared to placebos in the treatment of alcoholic liver diseases]. *An Med Interna*. 1996 Jan;13(1):9–15.
88. Loguercio C, Nardi G, Argenzio F, Aurilio C, Petrone E, Grella A, et al. Effect of S-adenosyl-L-methionine administration on red blood cell cysteine and glutathione levels in alcoholic patients with and without liver disease. *Alcohol Alcohol*. 1994 Sep;29(5):597–604.
89. Trespi E, Vigoni R, Matti C, Colla C. TUDCA, UDCA and ademethionine (Ade) in the treatment of alcohol-induced liver damage. *J Hepatol*. 1997;26(Suppl. 1):128.
90. Mato JM, Cámara J, Fernández de Paz J, Caballería L, Coll S, Caballero A, et al. S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial. *J. Hepatol*. 1999 Jun;30(6):1081–9.
91. Anstee QM, Goldin RD. Mouse models in non-alcoholic fatty liver disease and steatohepatitis research. *Int J Exp Pathol*. 2006 Feb;87(1):1–16.
92. Wortham M, He L, Gyamfi M, Copple BL, Wan Y-JY. The transition from fatty liver to NASH associates with SAME depletion in db/db mice fed a methionine choline-deficient diet. *Dig. Dis. Sci*. 2008 Oct;53(10):2761–74.
93. Cano A, Buqué X, Martínez-Uña M, Aurrekoetxea I, Menor A, García-Rodríguez JL, et al. Methionine adenosyltransferase 1A gene deletion disrupts hepatic very low-density lipoprotein assembly in mice. *Hepatology*. 2011 Dec;54(6):1975–86.
94. Lu SC, Alvarez L, Huang ZZ, Chen L, An W, Corrales FJ, et al. Methionine adenosyltransferase 1A knockout mice are predisposed to liver injury and exhibit increased expression of genes involved in proliferation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2001 May 8;98(10):5560–5.
95. Kalhan SC, Edmison J, Marczewski S, Dasarathy S, Gruca LL, Bennett C, et al. Methionine and protein metabolism in non-alcoholic steatohepatitis: evidence for lower rate of transmethylation of methionine. *Clin. Sci*. 2011 Aug;121(4):179–89.
96. Anstee QM, McPherson S, Day CP. How big a problem is non-alcoholic fatty liver disease? *BMJ*. 2011 Jul 18;343(jul18 1):d3897–d3897.
97. Барановский АЮ. Применение Гептрала в терапии неалкогольного стеатогепатита. *Клин. перспективы и гастроэнтерол. и гепатол*. 2010;(1):23–7.
98. Mischoulon D, Fava M. Role of S-adenosyl-L-methionine in the treatment of depression: a review of the evidence. *Am. J. Clin. Nutr*. 2002 Nov;76(5):1158S–61S.

99. Papakostas GI, Alpert JE, Fava M. S-adenosyl-methionine in depression: a comprehensive review of the literature. *Curr Psychiatry Rep.* 2003 Dec;5(6):460–6.
 100. Морозов СВ, Кучерявый ЮА. Гепатопротекторы в клинической практике: рациональные аспекты использования: пособие для врачей. Москва: 4TE Арт; 2011.
 101. Levkovitz Y, Alpert JE, Brintz CE, Mischoulon D, Papakostas GI. Effects of S-adenosylmethionine augmentation of serotonin-reuptake inhibitor antidepressants on cognitive symptoms of major depressive disorder. *J Affect Disord.* 2012 Feb;136(3):1174–8.
 102. Levkovitz Y, Alpert JE, Brintz CE, Mischoulon D, Papakostas GI. Effects of S-adenosylmethionine augmentation of serotonin-reuptake inhibitor antidepressants on cognitive symptoms of major depressive disorder. *Eur. Psychiatry.* 2012 Oct;27(7):518–21.
 103. Papakostas GI, Mischoulon D, Shyu I, Alpert JE, Fava M. S-adenosyl methionine (SAME) augmentation of serotonin reuptake inhibitors for antidepressant nonresponders with major depressive disorder: a double-blind, randomized clinical trial. *Am J Psychiatry.* 2010 Aug;167(8):942–8.
 104. Coltorti M, Bortolini M, Di Padova C. A review of the studies on the clinical use of S-adenosylmethionine (SAME) for the symptomatic treatment of intrahepatic cholestasis. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 1990 Feb;12(1):69–78.
 105. Frezza M, Terpin M. Use of S-adenosyl-L-methionine in the treatment of cholestatic disorders: meta-analysis of clinical trials. *Drug Investigation (New Zealand).* 1992;4(Suppl. 4):101–8.
 106. Frezza M. [A meta-analysis of therapeutic trials with ademetionine in the treatment of intrahepatic cholestasis]. *Ann. Ital. Med. Int.* 1993 Oct;8 Suppl:48S–51S.
 107. Tambini R, Fracassetti O, Minola E. S-adenosyl-l-methionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: preliminary results of a meta-analysis study. *J. Hepatol.* 1997;26(Suppl.1):168.
 108. Nicastrì PL, Diaferia A, Tartagni M, Loizzi P, Fanelli M. A randomised placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1998 Nov;105(11):1205–7.
 109. Roncaglia N, Locatelli A, Bellini P. A randomized controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of gestational cholestasis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000;181(1-2):S167.
 110. Binder T, Salaj P, Zima T, Vitek L. Randomized prospective comparative study of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Perinat Med.* 2006;34(5):383–91.
 111. Binder T, Salaj P, Zima T, Vitek L. [Ursodeoxycholic acid, S-adenosyl-L-methionine and their combinations in the treatment of gestational intrahepatic cholestasis (ICP)]. *Ceska Gynekol.* 2006 Mar;71(2):92–8.
 112. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J. Hepatol.* 2009 Aug;51(2):237–67.
-

ГЛАВА 5

Антраль

5.1. История
применения..... 102

5.2. Фармако-
кинетика.....103

5.3. Механизм
действия103

5.4. Данные
клинических
исследований105

5.5. Безо-
пасность.....108

5.1. История применения

Антраль (антранилат алюминия, трис[N(2,3-диметилфенил)антранилато]алюминия моногидрат) был синтезирован в начале 80-х годов XX века на основе координационного соединения алюминия с N-(2,3-диметил)-фенилантраниловой (мефенамовой, она же мефенаминовая) кислотой и изучен специалистами НИИ фармакологии и токсикологии НАМН Украины, Института физической химии НАН Украины, Национальной фармацевтической академии Украины и в других научно-исследовательских учреждениях.

Мефенамовая кислота, послужившая основой антраля, была синтезирована в середине 20-го века в лабораториях несуществующей ныне фирмы «Parke, Davis & Company» (сейчас — филиал компании Pfizer) и используется по настоящее время как нестероидное противовоспалительное средство (1).

При экспериментальном исследовании молекулы антраля, наряду с ожидаемыми противовоспалительными свойствами, исследователями неожиданно был отмечен гепатопротекторный эффект, который проявлялся снижением

смертности животных при отравлении тетрахлорэтаном. Этот эффект был подтвержден в дальнейших исследованиях. Изучение гепатопротекторных свойств антраля продолжается и в настоящее время (2,3).

В клинической практике украинских врачей антраль как гепатопротектор используется более 10 лет. В настоящее время он зарегистрирован в Украине (с 1994 года) и некоторых других странах СНГ, например, с 2010 года в Казахстане (4).

5.2. Фармакокинетика

Научных публикаций, посвященных изучению особенностей фармакокинетики антраля критически мало. Согласно Инструкции по медицинскому применению этого средства, антраль достигает максимальных концентраций в сыворотке крови через 3 — 4 часа после приема, а период его полувыведения составляет 4 — 5 часов. Препарат выводится с мочой и калом.

5.3. Механизм действия

В доступной нам литературе имеются сообщения о присущей антралю антиоксидантной, противовоспалительной, анальгезирующей, собственной анти-HBV активности, иммуностимулирующих и других свойств (5,6).

Антиоксидантный эффект антраля обусловлен наличием оксиметильной группы в N-положении бензольного кольца. Выступая в качестве «ловушки» радикалов, антраль уменьшает выраженность процессов перекисного окисления. Соответственно, синтез белка, фосфолипидов и гликогена в печени восстанавливается, облегчается регенерация ткани печени и ее детоксицирующая функция. Продукция трансаминаз и щелочной фосфатазы снижается. Уровень АТФ в плазме и эритроцитах вырастает, коэффициент цАМФ/цГМФ нормализуется (3,5). Данный механизм действия достаточно универсален для всех гепатопротекторов с антиоксидантной активностью.

Особенностью антраля является присущий ему анальгезирующий и противовоспалительный эффекты. Противовоспалительное действие препарата объясняется входящей в его состав мефенамовой кислотой, которая является «классическим» нестероидным противовоспалительным средством. Мефенамовая

кислота, как и другие НПВС, неселективно воздействует на циклооксигеназу (ЦОГ), уменьшая продукцию простагландинов, простациклинов, тромбоксанов, что приводит, в том числе, и к развитию анальгетического и антипиретического эффектов (7). Имеются данные и о прямом влиянии антраля на синтез и активность брадикинина, что частично обуславливает его анальгетическую активность (8).

Проведенные эксперименты *in vitro* и *in vivo* показали, что производное мефенамовой кислоты — антраль уменьшает миграцию лейкоцитов в очаг воспаления и тормозит дегрануляцию базофилов. Угнетение ЦОГ приводит к накоплению ее основного субстрата — арахидоновой кислоты, что позитивно сказывается на стабильности клеточных мембран, в частности — лизосомальных (5). Противовоспалительная активность антраля может быть объяснена и его способностью угнетать активность брадикинина и других кининов. Данный эффект объясняют угнетением специфических протеаз, действующих на α_2 -кининоген глобулиновой фракции белков (3,9).

Способность мефенамовой кислоты стимулировать продукцию эндогенного интерферона известна с начала 1980-х годов (1) (Войтенко Г.Н., 2011). Описана она и для антраля. В экспериментах и клинических работах была показана способность этого препарата стимулировать фагоцитарную активность макрофагов и нейтрофилов, увеличивать количество Т-хелперов и снижать уровни циркулирующих иммунных комплексов (фракции 11S — 19S), увеличивать продукцию эндогенного интерферона (5,10,11).

Влияние антраля на циклооксигеназу может объяснить и описанные в литературе эффекты на уровне микроциркуляторного русла. Блокада производства тромбоксанов тромбоцитами и простациклинов эндотелиальными клетками приводит к уменьшению агрегации кровяных пластинок, сладж эритроцитов, предотвращает микротромбоз и, следовательно, улучшает микроциркуляцию. Ангиопротекторная активность гистологически проявляется восстановлением капиллярной гемоперфузии, исчезновением аваскулярных зон и закрытием артерио-венулярных шунтов, нормализацией калибра и формы микрососудов (9).

Антраль стимулирует синтез белка в гепатоцитах, что проявляется повышением уровней специфических и неспецифических белков — протромбина, альбуминов, гамма-глобулинов (3,12). Эти эффекты могут объясняться как угнетением продукции свободных радикалов, так и специфическим действием антраля на механизмы биосинтеза белка. К сожалению, точные механизмы с описанием «участия» конкретных ферментов и регуляторных молекул к настоящему времени в литературе не описаны.

5.4. Данные клинических исследований

К сожалению, утверждения некоторых авторов о многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях антраля при анализе специализированной медицинской литературы не подтверждаются, по крайней мере, в части клинического изучения этого препарата. Клинические исследования антраля отличаются низким, с точки зрения доказательной медицины, качеством и ограничиваются наблюдениями «случай-контроль» или изучением динамики показателей до и после назначения лекарственного средства. Нам не удалось обнаружить ни одного рандомизированного и/или слепого, и/или плацебо-контролируемого исследования эффективности и безопасности антраля при заболеваниях печени. Ниже приведены данные тех клинических исследований, которые частично лежат в основе рекомендаций к его применению.

Лекарственные поражения печени

Акулинин В.Н. и Рачкаускас Г.С. изучали эффективность приема антраля у пациентов с шизофренией, резистентной к нейролептикам, то есть той группе пациентов, которые находятся в зоне высокого риска развития лекарственных поражений печени, так как вынуждены принимать несколько нейролептиков одновременно. Антраль значительно улучшал интерфероновый статус у таких больных, что может играть определенную роль в предотвращении резистентности и лекарственных поражений печени. Какие-либо специфические печеночные показатели в этой работе не изучались (13).

Вирусный гепатит С и алкогольная болезнь печени

В исследовании харьковских гастроэнтерологов, проведенном под руководством профессора Звягинцевой Т.Д., о котором

сообщалось на сателлитном симпозиуме компании «Фармак» в рамках 3-й гастроэнтерологической недели в 2009 году, изучалась эффективность антраля у пациентов с комбинированной патологией — вирусный гепатит С и алкогольная болезнь печени. В результате использования этого гепатопротектора отмечали статистически значимое ($p < 0,001$) снижение активности АЛТ (с $1,67 \pm 0,06$ до $0,7 \pm 0,02$), АСТ (с $1,84 \pm 0,08$ до $0,47 \pm 0,01$) и ГГТП ($6,1 \pm 1,2$ и $5,4 \pm 0,17$). У всех пациентов нормализовались показатели ПОЛ, содержание жирорастворимых витаминов. К сожалению, в доступной нам литературе не удалось найти упоминания о дизайне этого исследования и количестве исследуемых. По всей видимости, речь, как и в предыдущем случае, идет об открытом несравнительном исследовании данных до и после лечения (14).

Неалкогольный стеатогепатит

В открытом несравнительном исследовании Звягинцевой Т.Д. изучались эффекты антраля у 28 пациентов с неалкогольным стеатогепатитом. Оценивались показатели перекисного окисления, антиоксидантной защиты, показатели углеводного, липидного обменов, трансаминазы, клеточный и гуморальный иммунитет, а также жалобы пациентов и данные физикального осмотра до и после лечения антралем. Для всех показателей отмечена статистически значимая ($p < 0,001$) позитивная динамика в сторону нормализации, за исключением гаммаглутамил-транспептидазы, индекса атерогенности (холестерол/ЛПНП), некоторых показателей ПОЛ и АОЗ, а также количества Т-супрессоров, натуральных киллеров, комплимента, иммуноглобулина А и циркулирующих иммунных комплексов (5).

В рамках уже упоминавшегося сателлитного симпозиума (3-я украинская гастроэнтерологическая неделя, 2009 год) производителя антраля — компании «Фармак» были представлены предварительные результаты исследования, проведенного в Национальном медицинском университете имени А.А. Богомольца. 45 пациентам с диагностированным при помощи УЗИ стеатозом печени без признаков стеатогепатита проводили оценку детоксикационной функции печени, используя ^{13}C -метацетиновый дыхательный тест. Средняя концентрация $^{13}\text{CO}_2$ составляла

13,9±1,91%. Применение антраля (0,2 г 3р/сутки) на протяжении месяца привело к нормализации показателей ¹³C-метацетинового теста у 34% пациентов. Данных о наличии контрольной группы, рандомизации, периоде последующего наблюдения и другой информации не представлено (14).

В открытом исследовании О.Я. Бабак с соавторами 20 пациентам с неалкогольной жировой болезнью печени в составе комплексной терапии (эссенциальные фосфолипиды, витамин Е) назначался антраль 0,6 грамма 3 раза в сутки. Оценивалась выраженность основных клинических проявлений заболевания, показатели функциональных проб печени, липидного и углеводного обменов, а также инструментальные показатели, отражающие степень выраженности стеатоза печени. В результате терапии с применением антраля улучшились субъективные показатели самочувствия больных, ультразвунографически подтверждено уменьшение размеров печени и выраженности стеатоза. Снижение АЛТ к окончанию исследования не отличалась в основной и контрольной группах, так же как и АСТ. Различия уровней ГГТП в группах было значимым, комплекс с антралем снижал уровни этого фермента более выражено. Значимое различие было зафиксировано для показателей билирубина и тимоловой пробы. Антраль значимо снижал уровни глюкозы, общего холестерина и триглицеридов в сравнении с исходными данными, но значимого отличия с группой контроля не обнаружено. Достоинствами данной работы по сравнению с другими публикациями, посвященными клиническому исследованию антраля, являются использование группы контроля и репортирование авторами о безопасности этого средства. В основной группе у одного пациента отмечено ухудшение диспептического синдрома, которое купировалось самостоятельно (15).

В недавней статье профессора Н.В. Харченко приведены результаты исследования динамики фиброзирующих процессов в печени с использованием теста ФиброМакс под влиянием антраля у 20 пациентов с НАСГ. Все больные получали монотерапию антралем в дозе 1,2 г/сутки (по 0,4 3 раза). В результате лечения наблюдалось снижение уровня стеатоза печени у подавляющего большинства исследуемых больных, при этом ста-

тистически значимых изменений параметров НАСГ, фиброза печени, теста ActiTest после терапии антралем не обнаружено. Наиболее выраженное снижение коэффициента стеатоза наблюдалось у тех пациентов, у которых до лечения определялся стеатоз 1 — 2 степени. Некоторая позитивная динамика определялась при ультрасонографическом исследовании: полной нормализации размеров органа удалось добиться у 4 пациентов, у 12 они уменьшились на 1 — 2 см. Параллельно с уменьшением размеров наблюдалось снижение степени жировой инфильтрации ткани, выраженный стеатоз сохранялся у 7 больных, умеренный — у 9-ти, а у 3 участников наблюдались явления незначительного стеатоза печени. Авторы отмечают определенный гепатопротекторный эффект антраля, однако заостряют внимание на том, что более значимых результатов при тяжелом НАСГ можно было бы добиться, увеличив длительность терапии. Также они акцентируют необходимость качественного исследования антраля в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях (16).

5.5. Безопасность

Антраль представляет собой комплексное соединение алюминия и мефенамовой кислоты, что уменьшает риск возникновения побочных эффектов, свойственных лиганду (17).

Доклинические исследования этого препарата не продемонстрировали каких-либо раздражающих, эмбриотоксических и тератогенных свойств. Специфической токсичности и способности к кумуляции в организме также не было обнаружено (3).

За время клинического использования препарата в Украине Государственным Экспертным Центром Минздрава и производителем антраля были накоплены определенные данные о побочных реакциях, которые привели к изменению разделов «Побочное действие», «Противопоказания» и «Особенности применения» Инструкции по медицинскому применению. Так, согласно версии Инструкции на март 2012 года, антраль может вызывать такие неспецифические реакции: слабость, головокружение, диспептические расстройства (тошнота, боль в животе, диарея), которые проходят после отмены препарата, а также ал-

лергические реакции, как легкие типа сыпи или зуда, так и серьезные, например, ангионевротический отек.

Противопоказаниями к применению антраля, кроме «стандартной» индивидуальной непереносимости, являются нарушение функции почек и детский возраст до 4 лет. Так как исследования антраля у беременных и кормящих женщин не проводились, то использование препарата у этой категории больных не рекомендуется (18).

Еще одна проблема безопасности использования антраля заключается в возможном развитии побочных реакций, характерных для его составляющих — мефенамовой кислоты и алюминия. С одной стороны, антраль является координационным соединением этих компонентов, и риск развития таких реакций нивелируется и становится ничтожно малым. С другой — до сих пор не проведено крупных клинических исследований, направленных на изучение безопасности этого средства, а имеющиеся работы включают малое количество пациентов и в большинстве своем игнорируют этот аспект, отделиваясь «стандартными» фразами о хорошей переносимости.

По нашему мнению, при использовании антраля все же следует сохранять определенную настороженность в отношении риска развития побочных реакций, свойственных мефенамовой кислоте и алюминию. Напомним вкратце о них. Со стороны органов ЖКТ возможно развитие диареи (у 11 — 46% пациентов) или, напротив, запора, изжоги, метеоризма, болей в эпигастриальной области. Мефенамовая кислота, как и некоторые другие НПВС, способна вызывать гастропатии (у до 70% пациентов, принимающих стандартные дозы) и повышение уровня трансаминаз. Со стороны дыхательной системы возможны жалобы на одышку, бронхоспазм, со стороны выделительной системы — расстройства мочеиспускания разного характера и разной степени выраженности. Для мефенамовой кислоты описаны побочные реакции, проявляющиеся нарушениями кроветворения (тромбоцитоз — и лейкопения), эозинофилией, нарушениями свертывания крови, повышением давления, отеками, синкопе. Со стороны ЦНС возможны жалобы на нарушения зрения и слуха, нарушения сна, слабость и раздражительность (19).

Потенциальный риск возникновения кровотечения у лиц, принимающих пероральные антикоагулянты — производные кумарина в комбинации с мефенамовой кислотой, был описан еще в 60-х годах прошлого века (20). Описано, что мефенамовая кислота способна вымещать варфарин из связи с белками, таким образом их совместное применение не рекомендуется (21).

Для мефенамовой кислоты описано усиление симптомов псориаза, однако механизм развития такого осложнения остается невыясненным (22).

Нарушения работы органов ЖКТ, выделительной системы и кроветворения могут усугубиться действием алюминия.

5.6. Доказательная медицина

Учитывая отсутствие крупных и высококачественных, с точки зрения «медицины, основанной на доказательствах», клинических исследований, а также факт отсутствия регистрации антраля во многих странах, то не вызывает удивления и отсутствие какой-либо позиции Кокрейновского сообщества в отношении эффективности и безопасности его применения. Кокрейновская база данных не содержит ни одного исследования, в котором бы участвовал антраль.

Не проводилось попыток систематического обзора, тем более сопровождаемого мета-анализом, и в Украине. Учитывая невысокое методологическое качество имеющихся работ, а также их дублирование под разными названиями в разных источниках (например, статьи «Настоящее и будущее Антраля в лечении неалкогольного стеатогепатита» в журнале *Consilium Medicum* №5 2008 года и статья тех же авторов «Современные подходы к лечению неалкогольного стеатогепатита» в журнале «Сучасна гастроентерологія» №3 2009 года) на настоящий момент времени это представляется маловозможным.

Список использованной литературы

1. Войтенко ГН. Мефенаминовая кислота-Дарница: уменьшая лихорадку, активирует иммунную защиту. Укр. Мед. Часопис. 2011;(1 (81)):75–8.
2. Григорьева АС, Киричок ЛМ, Мохорт НА. Трис N-2,3-диметилфенилан-транилато/алюминий, проявляющий противовоспалительное, анальгезирующее, жаропонижающее, а также противоцирротическое действие. Киев; 1984.
3. Мохорт МА, Серединська НМ, Киричок ЛМ. Модифікація молекули N-(2,3-диметилфеніл)-антранілової кислоти — шлях до створення високоефективних лікарських засобів різних фармакотерапевтичних груп (огляд літератури та власних досліджень). Журнал НАМН України. 2012;18(2):152–60.
4. Баймашева ЗН. Гепатопротектор с универсальным механизмом действия. Казахстанский фармацевтический вестник. 2010;(22(362)):10.
5. Звягинцева ТД, Чернобай АИ. Современные подходы к лечению неалкогольного стеатогепатита. Сімейна медицина. 2009;(2):12–7.
6. Родіонов ВП, Денисова МФ, Галана ІК. Клініко-імунологічна характеристика препарату Антраль в комплексному лікуванні хронічних гепатитів та цирозу печінки у дітей. Ліки. 1994;(1):40–3.
7. Moll R, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oral mefenamic acid for acute postoperative pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2011;(3):CD007553.
8. Ошивалова ОО. Актуальність гепатопротекторної терапії у хворих на псоріаз. Український журнал дерматології, венерології, косметології. 2012;(1 (44)):128–30.
9. Бычкова ОЮ, Савченко ВН, Томина ЕЕ, Картвелишвили АЮ. Клиническая фармакология гепатотропных препаратов. Вестник Харьковского национального университета имени В.Н.Каразина. 2011;(22 (938)):56–62.
10. Рачкаускас ГС. Клинико-иммунологические показатели при лечении антралем больных хроническим алкоголизмом с патологией печени. Екологія промислового регіону Донбасу. Київ, Луганськ; 1994. р. 52–3.
11. Петруня АП. Вплив Антраля на імунний статус та стан мікроциркуляції у хворих на хронічні вірусні гепатити. Інфекційні хвороби. 1996;(4):15–6.
12. Чібісова ІВ. Вплив Антраля на показники енергетичного метаболізму у жінок з хронічною патологією гепатобіліарної системи. Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: Зб. наук. праць. Київ-Луганськ-Харків. 2000;(6):135–44.
13. Акулинин ВН, Рачкаускас ГС. Интерфероновый статус у больных терапевтически резистентной шизофренией на фоне хронической патологии гепатобилиарной системы при введении гепатопротектора Антраля. Український морфологічний альманах. 2009;7(3):8–10.

14. Килимчук В. Современные гепатопротекторы в практике врача-гастроэнтеролога. Здоров'я України. 2009;(11):15–6.
15. Бабак ОЯ, Фадеенко ГД, Колесникова ЕВ. Опыт применения препарата Антраль в составе комплексной терапии неалкогольной жировой болезни печени. CONSILIUM MEDICUM UKRAINA. 2010;4(5):22–5.
16. Харченко НВ, Лопух ИЯ, Стукало ВМ. Изменения показателей теста FibroMax у больных неалкогольной жировой болезнью печени под влиянием лечения препаратом Антраль. Здоров'я України. 2012;(15-16(292-293)):48–50.
17. Григор'єва ГС, Киричок ЛМ, Конахович НФ. Комплексоутворення як спосіб підвищення нешкідливості сполук мікроелементів. Соврем. пробл. токсикол. 1998;(1):21–3.
18. Довідник лікарських засобів [Internet]. Київ: Державний Експертний Центр Міністерства охорони здоров'я України; 2012. Available from: <http://pharma-center.kiev.ua>
19. Коваленко ВН, Викторов АП. Компендиум 2011 — лекарственные препараты. Киев: Морион; 2011.
20. Holmes EL. Experimental observations on flufenamic, mefenamic, and meclofenamic acids. IV. Toleration by normal human subjects. Ann Phys Med. 1966;Suppl:36–49.
21. Sellers EM, Koch-Weser J. Displacement of warfarin from human albumin by diazoxide and ethacrynic, mefenamic, and nalidixic acids. Clin. Pharmacol. Ther. 1970 Aug;11(4):524–9.
22. Meyerhoff JO. Exacerbation of psoriasis with meclofenamate. N. Engl. J. Med. 1983 Aug 25;309(8):496.

ГЛАВА 6

Бетаин

6.1. История применения113

6.2. Фармако-
кинетика.....115

6.3. Механизм
действия.....116

6.4. Данные
клинических
исследований.....121

6.5. Безо-
пасность.....123

6.6. Доказательная
медицина.....123

6.1. История применения

Бетаин (триметилглицин, оксиневерин, триметиламиноацетат, триметиламиноуксусная кислота, TMG) — производное глицина (аминоуксусной кислоты), обладающее тремя метильными группами, которые обуславливают физиологическую роль этого соединения (см. рис. 6.1.). Бетаин поступает в организм с пищей, но может синтезироваться *de novo* из холина.

Наиболее богаты бетаином пшеничные отруби, макаронные изделия и хлеб, шпинат, сахарная свекла, морепродукты (1,2). Количество бетаина, которое должно поступать с пищей, до настоящего момента не определено и, по мнению разных авторов, колеблется от 100 до 300 мг в сутки (3).

Синтез бетаина из холина протекает в организме человека в печени и почках в результате двух последовательных реакций. Первая реакция заключается в превращении холина в бетаина альдегид при участии митохондриальной холиноксидазы (холиндегидрогеназы), а вторая — в превращении бетаина альдегида в бетаин бетаинальдегиддегидрогеназой, которая протекает как в цитоплазме, так и в митохондриях (3,4).

Катаболизм бетаина в основном

осуществляется цинк-зависимой бетаингомоцистеинметилтрансферазой, экспрессия которой обратно регулируется метаболитом бетаина — диметилглицином (5).

С 1952 года бетаин используется в комплексном лечении врожденной гипергомоцистеинемии. Выраженная гомоцистеинемия — тяжелая патология, вызванная генетическим дефектом синтеза метионинсинтазы или цистатионин- β -синтазы. Это заболевание отличается поражением скелетно-мышечной нервной и сосудистой систем и приводит к инвалидности и смерти пациента. Описаны также случаи гипергомоцистеинемии средней степени выраженности, которая встречается в популяции значительно чаще и связывается с полиморфизмом гена MTHFR (5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы, она же — метионинсинтаза). Это заболевание обычно протекает легче и ассоциируется с пороками развития нервной и нарушениями функционирования выделительной системы (6–9).

Как гепатопротекторное средство бетаин был впервые рассмотрен в статье французских авторов Savel J. и Leroi E. 1964 года, но значительный интерес к его использованию при патологии печени возник только в конце 80-х годов после публикации Barak A.J. с соавт. (10,11). В отличие от адеметионина, бетаин дешев и стабилен при воздействии факторов внешней среды.

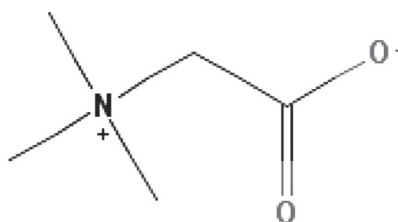


Рис. 6.1. Структура бетаина (с сайта Pubchem)

В настоящее время бетаин выпускается как в виде монопрепарата (в России и Украине зарегистрирован бетаина цитрат), так и в составе биологически активных добавок в комплексе с витаминами и микроэлементами.

6.2. Фармакокинетика

В настоящее время в медицине используются таблетированные формы бетаина. При однократном применении после перорального приема препарат быстро, в течение 15 — 20 минут, всасывается в тонком кишечнике. Специфических белков, ответственных за всасывание бетаина в ЖКТ, к настоящему времени не обнаружено, оно осуществляется неспецифическими транспортными системами. Биодоступность бетаина велика и достигает практически 100%. Пиковая концентрация C_{\max} достигается в течение 50 минут (T_{\max}), после чего бетаин распределяется в ткани организма. Период полувыведения $T_{1/2}$ этого средства в значительной степени зависит от режима терапии и составляет 13 — 14 часов при однократном и до 30 — 40 и более часов при регулярном повторном применении. Экскретируется бетаин в виде метаболитов, в основном — диметилглицина, почками. Почечная экскреция, тем не менее, обуславливает клиренс только 4 — 5% всей введенной дозы бетаина, остальное расходуется внутриклеточно в метаболических реакциях (5,12,13).

Имеются данные, что значительная часть бетаина (более 98%), попадающая в первичную мочу, в проксимальных канальцах реабсорбируется и снова поступает в системный кровоток, поэтому при заболеваниях почек, когда реабсорбция затруднена, уровень бетаина в плазме снижается (14). Подобное действие на сывороточные концентрации бетаина наблюдается при сахарном диабете и при дислипидемиях (15,16).

Бетаин и диметилглицин способны кумулироваться в организме вследствие насыщения процессов метаболизма, распределения и экскреции, индекс кумуляции (accumulation ratio) составляет 2,5 — 4,5. Большое количество этих соединений накапливается в мозговой части почек, где принимает участие в

регуляции осмотического давления. Следует отметить, что выведение бетаина почками значительно варьирует в зависимости от осмолярности мочи: в случае ее гипотонического характера по отношению к медуллярным клеткам — бетаин экскретируется, при гипертонической моче — накапливается в клетке, предотвращая потерю интрацеллюлярной воды (там же).

Кроме почек и печени, органами, способными к кумуляции бетаина, являются селезенка, кишечник и мужские половые железы. Кстати, клетки Сертоли — единственные, экспрессирующие мРНК бетаингомоцистеинметилтрансферазы, кроме гепатоцитов. Считается, что бетаин ответственен в яичках за синтез креатина, который влияет на подвижность сперматозоидов (17).

У пациентов с гипергомоцистеинемией и гомоцистеинурией распределение и элиминация бетаина ускоряется, что требует изменения режима терапии с 2-кратного приема до 3-кратного (12,13).

6.3. Механизм действия

В настоящее время эффективность бетаина при заболеваниях печени объясняется его участием в сохранении осмотического давления, влиянием на механизм развития эффектов инсулина и участием в реакциях трансметилирования.

Теория, что молекулы бетаина обеспечивают сохранение объема клеток, была высказана давно, но нашла свое подтверждение экспериментально только в последние годы. Концентрация бетаина внутри клеток значительно выше, чем в плазме (17). Бетаин препятствует выходу воды из клетки, когда осмолярность межклеточной жидкости повышается (3). Сохранение нормального градиента осмотического давления обеспечивает функционирование мембранных белков (рецепторов, ионных каналов, специфических транспортеров и других), а также протеинов, расположенных внутри клетки. В экспериментах на лабораторных животных и клеточных культурах было показано, что увеличение осмолярности межклеточной жидкости на 10 — 15% приводит к 7 — 10 кратному усилению экспрессии циклооксигеназы-2, продукции простагландинов (E_2 , D_2) и тромбксана B_2 клетками

Купфера, а бетаин способен нивелировать эти эффекты (18,19).

Бетаин может синтезироваться в клетке из холина согласно описанной выше реакции, а может транспортироваться извне при помощи специфического бетаин/ГАМК транспортного белка (BGT-1) (20). Активность этого транспортера прямо, а активность бетаингомоцистеинметилтрансферазы обратно зависит от осмотического давления (21). Таким образом, при повышении осмолярности межклеточной жидкости и соответственно понижении внутриклеточной, интенсивность транспорта бетаина внутрь клетки возрастает, а его катаболизм в пользу метионина угнетается, что способствует увеличению бетаина, сохранению гомеостаза давления и сохранению клеточных функций. Синтез бетаина из холина при этом сохраняется (21).

Описанные эффекты характерны для клеток разных тканей организма, в том числе и гепатоцитов, хотя и выражены в меньшей степени по сравнению с медуллярными клетками почек (3).

Особый интерес представляет механизм воздействия бетаина на механизмы реализации ответа клетки на инсулин, то есть метаболизм глюкозы. Оказывается, он стимулирует фосфорилирование, то есть активирование, белка-субстрата инсулинового рецептора 1 (IRS1) и протеинкиназу В (PKB/Akt). За счет действия бетаина на эти белки фактор транскрипции FoxO1a ингибируется, соответственно уменьшается синтез PEPCK (фосфоэнолпируваткарбоксикиназы) — одного из ключевых ферментов глюконеогенеза. Таким образом, бетаин уменьшает производство новых молекул глюкозы. Также в экспериментах установлено, что синтез гликогена гликогенсинтазой (GSK), опять-таки за счет воздействия бетаина на протеинкиназу В, увеличивается. То есть бетаин не только уменьшает синтез глюкозы, но и способствует ее утилизации, превращая в гликоген (22).

Влияние бетаина на липидный обмен заключается в активации и восстановлении уровня АМФ-активируемой протеинкиназы (АМРК). Последняя, влияя на инактивацию ацетилкоэнзим-А-карбоксилазы, уменьшает синтез жирных кислот в печени (22,23).

Эффекты бетаина связывают и с его способностью участвовать в реакциях метилирования, о которых уже подробно

говорилось в разделе, посвященном S-аденозил-L-метионину (см. выше). Триметилглицин участвует в синтезе метионина из гомоцистеина (см. рис. 6.2.), снижая его концентрацию, однако эта реакция, опосредованная цинк-зависимой бетаингомоцистеинметилтрансферазой и протекающая с участием витамина B₁₂, менее выражена у человека и приматов за счет незначительного количества бетаина в клетке по сравнению с другими видами животных, например, грызунов (24,25). Основная часть метионина из гомоцистеина в организме человека образуется все же в фолатном цикле при участии метионинсинтазы, фолиевой кислоты и кобаламина (3,26). Эта реакция угнетена у лиц с недостатком фолата и/или кобаламина в пище и у алкоголиков (27).

Вследствие недостатка 5-метилтетрагидрофолата, который выступает донором метильных групп в фолатном цикле, или его кофактора — кобаламина, роль бетаина в синтезе метионина и в последствие адеметионина из гомоцистеина соответственно возрастает (3,28). Эффекты и механизмы адеметионина, напомним, были рассмотрены нами в одном из предыдущих разделов.

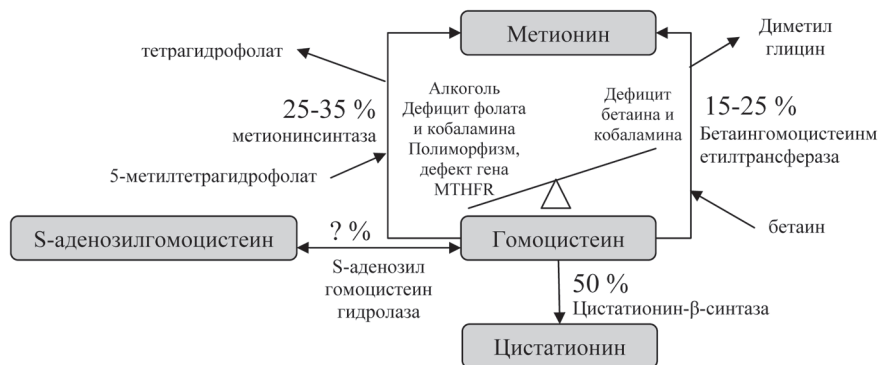


Рис. 6.2. Метаболизм гомоцистеина и роль бетаина (объяснение в тексте).

Регулярный прием бетаина и увеличение концентрации метионина должно приводить к усилению синтеза цистеина и глутатиона, который является основным внутриклеточным антиоксидантом (25). Увеличение уровня последнего наблюдается при назначении больших доз бетаина экспериментальным жи-

вотным с острым хлороформ-индуцированным гепатитом (29), однако при хроническом поражении печени такого эффекта отмечено не было (25).

Следует отметить, что предположения о том, что бетаин сам за счет своей структуры способен влиять на уровень активных радикалов, были подтверждены в экспериментах, однако механизм развития такого эффекта остается не полностью изученным (30,31). В экспериментах на клеточной культуре HepG2 бетаин не уменьшал и даже незначительно увеличивал стимулированную алкоголем экспрессию CYP2E1, уменьшал экспрессию глутатион-пероксидазы 4 и супероксиддисмутазы 2, HSP₇₀, SESL1, но снижал уровни малонового диальдегида (32), то есть наряду с антиоксидантными эффектами бетаин проявлял и некоторую прооксидантную активность.

Нельзя назвать позитивным воздействие бетаина на синтез таурина, участвующего в обезвреживании токсических желчных кислот и выполняющего, как и сам бетаин, функции осмолита. Дело в том, что триметилглицин угнетает реакцию превращения цистеина в таурин, что способствует увеличению синтеза глутатиона из цистеина, однако, как мы уже упоминали, такой эффект не всегда имеет место (25).

При недостатке SAMe в клетке бетаин непосредственно участвует в синтезе фосфатидилхолина. Он поставляет метильные группы для синтеза фосфатидилхолина из фосфатидил-этаноламина и, таким образом, улучшает структуру и функции мембран, а также способствует формированию липопротеидов (см. также Эссенциальные фосфолипиды).

Еще одним важным механизмом действия бетаина считают его влияние на концентрацию адеметионина и, следовательно, на фермент PEMT 1, что приводит к увеличению концентрации и активности инсулинового рецептора (см. также главу об адеметионине), то есть к уменьшению инсулинорезистентности печеночной ткани (22).

В эксперименте Powell C.L. с соавт., о котором уже упоминалось в разделе, посвященном адеметионину, бетаин в дозе 15г/кг массы тела приводил к уменьшению уровня алкоголя в

крови на 15%, однако механизмы такого эффекта остаются неясными (33). Возможно, этот эффект обусловлен непосредственным участием бетаина в метилировании определенных участков ДНК, но нельзя исключить, что бетаин воздействует на ДНК опосредованно, увеличивая концентрацию адеметионина.

В заключение этого раздела отметим, что бетаин, как и многие другие гепатопротекторы (адеметионин, силимарин), не раз рассматривался как потенциальный противоопухолевый агент. В экспериментах на животных в модели диэтилнитрозамин-индуцированного канцерогенеза терапия бетаином способствовала метилированию промотора протоонкогена *c-myc* и предотвращала ингибирование p16 (белка супрессора циклин D-зависимых протеинкиназ), который угнетает пролиферацию гепатоцитов в G1 фазе клеточного цикла. С чем связаны такие эффекты бетаина, остается предметом изучения специалистов. Высказаны предположения, что такие эффекты развиваются вследствие воздействия бетаина на антиоксидантную систему клетки, а также вследствие его участия в метилировании ДНК (31).

Следует также отметить, что противоопухолевый эффект бетаина в продолжительных клинических и популяционных исследованиях пока подтвержден не был. В крупном эпидемиологическом исследовании Cho E. и других ($n = 39246$ медсестер), проведенном в рамках Nurses' Health Study, изучались влияние холина и бетаина на частоту возникновения колоректальной аденомы. В то время как повышенное содержание холина в пище увеличивало риск возникновения опухолей толстого кишечника, прием бетаина его снижал. Уменьшение риска при этом, хотя и было статистически значимым, оказалось слабым и имело нелинейный характер (34). Неоднозначные результаты бетаин показал и во влиянии на риск возникновения рака молочной железы: если в одном исследовании, проведенном среди женщин в постменопаузе, бетаин не влиял на частоту диагностирования этого онкологического заболевания (35), то во втором, проведенном в рамках крупного эпидемиологического исследования Long Island Breast Cancer Study Project, бетаин дозозависимо уменьшал как общую смертность, так и смертность, ассоциированную с раком

молочной железы (1).

Подчеркнем, что обнаруженные межвидовые различия в регулировании и экспрессии ферментов, принимающих участие в метаболизме бетаина, порою могут носить разнонаправленный характер (36). Поэтому результаты экспериментов, проведенных на животных, не всегда могут быть экстраполированы на человека, что, впрочем, справедливо и в отношении других лекарственных средств.

6.4. Данные клинических исследований

Неалкогольная жировая болезнь печени

Бетаин рассматривается как гепатопротекторное лекарственное средство, эффективное при лечении неалкогольной жировой болезни печени, которая, напомним, в настоящее время рассматривается как составная часть метаболического синдрома. В то же время результаты исследований бетаина при этой патологии противоречивы.

Одно из первых рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований было проведено в 2000 году Miglio F. (n=191, 96 человек в группе изучения и 95 — в группе контроля). Восьмимесячная терапия бетаином сопровождалась назначением диэтанолamina глюкуроната и никотинамида аскорбата. Автором наблюдалось улучшение биохимических (АЛТ, АСТ) и сонографических параметров (около 25%), изучение морфологии печеночной ткани не проводили (37).

Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование Abdelmalek M.F. и соавторов, которое на сегодня остается самым крупным исследованием эффектов бетаина при НАСГ, хоть и показало значимое увеличение сывороточного уровня метионина и адеметионина, а также выраженность стеатоза в биоптатах, не смогло подтвердить позитивное влияние бетаина на степень фиброза при жировой болезни печени и на уровни гомоцистеина, лептина и адипонектина. Мало того, у некоторых пациентов (5 человек), получающих бетаин, наблюдалось ухудшение морфологии печени и усиление фиброза на 1 балл и более. Уменьшение уровня трансаминаз в группе лечения не отличалось от группы плацебо. В этом исследовании принимали

участие 55 пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом неалкогольного стеатогепатита, исследование закончило 35 человек (17 — бетаин, 18 — плацебо), большинство выбывших отказались или были исключены по причине развития побочных реакций бетаина (38).

Упомянутая работа опровергает результаты пилотного исследования той же группы ученых, полученные ранее, в 2001 году (39). В этой работе авторы отмечали улучшение гистологических и биохимических показателей, но малое количество пациентов ($n=10$, 3 выбыло из исследования) серьезно ограничивает ее ценность.

В проспективном когортном исследовании Mukherjee S. и соавт., которое проводилось с 2003 по 2006 год, 35 пациентов с неалкогольным стеатогепатитом принимали 10 г бетаина дважды в сутки на протяжении 12 месяцев. Из 23 человек, окончивших лечение (5 отказалось, 7 оказались толерантны к бетаину), у 62,9% нормализовался или улучшился уровень трансаминаз, у 57,1% в биоптатах печени уменьшились проявления стеатоза, у 60% — уменьшились признаки воспаления и у 62,9% — фиброза. Влияние бетаина на уровень гомоцистеина вследствие малой выборки оказалось позитивным (57%), но статистически не значимым ($p>0,05$) (40,41).

Руководствуясь соображениями о том, что бетаин показал себя эффективным средством в лечении жировой болезни, рядом исследователей было проведено изучение этого средства у пациентов с кардиологической патологией. В качестве маркера эффективности бетаина использовали концентрацию гомоцистеина. Это оправдано по двум причинам. Первая — бетаин участвует в метаболизме гомоцистеина и превращает его в метионин, вторая — гипергомоцистеинемия как симптом является фактором риска развития таких осложнений сосудистых заболеваний, как тромбоз глубоких вен нижних конечностей, инфаркт миокарда, инсульт и других, а также неврологических и психических заболеваний (9,42–45).

Так как эффективность гепатопротекторов в лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы не является предметом обсуждения в рамках данной работы, мы ограничимся лишь

упоминанием подобных исследований и коротким изложением их основных результатов. В исследованиях Holm с соавт., проведенных у 500 и 10700 относительно здоровых человек, уровень бетаина значимо обратно коррелировал с уровнем плазменного гомоцистеина, вызванного приемом гомоцистеина или адеметионина, особенно в группах с дефицитом фолиевой кислоты и кобаламина (46,47).

В результате анализа анкет 1960 участников известного кардиологам когортного исследования Framingham Offspring Study было выяснено, что уровень принимаемого с пищей бетаина обратно коррелировал с уровнем гомоцистеина плазмы. При этом особенно выражено у лиц, принимающих алкоголь, или у тех, чья диета содержала низкое количество фолиевой кислоты (48).

Справедливо будет отметить, что такая взаимосвязь не была подтверждена в других менее крупных исследованиях (5,16,49).

6.5. Безопасность

Бетаин, как и любое другое лекарственное средство, способен вызывать аллергические реакции, хотя частота их возникновения остается неизученной.

Многие авторы доступных нам статей отмечают высокую безопасность бетаина, однако, напомним, что в самом крупном исследовании бетаина при НАСГ (38), большинство пациентов группы бетаина выбыло именно по причине развития гастроинтестинальных побочных реакций — тошноты, рвоты, метеоризма и диареи (33% против 9% в группе плацебо).

Так как в медицине используется бетаина цитрат, следует помнить о возможном эффекте защелачивания мочи. При совместном использовании бетаина и препаратов, прежде всего антибиотиков, чувствительных к изменению pH мочи, стоит принимать во внимание возможное уменьшение активности последних.

6.6. Доказательная медицина

Анализ доступных источников кокрейновской базы данных показывает, что бетаин несколько раз становился объектом внимания авторов систематических обзоров.

Гомоцистеинемия

Один из них посвящен применению разных лекарственных средств, снижающих уровни гомоцистеина у пациентов с заболеваниями периферических артерий. Обзор был проведен в 2002 и пересмотрен в 2006 году. Авторам не удалось обнаружить каких-либо качественных исследований с бетаином, которые были бы завершены или продолжались на момент написания и пересмотра обзора. Соответственно, какого-либо заключения по целесообразности применения бетаина у таких пациентов сделано не было (50).

Неалкогольный стеатогепатит

В качестве одного из антиоксидантов, возможно эффективных при неалкогольном стеатогепатите и других формах жировой болезни печени, бетаин выступил объектом изучения систематического обзора Lirussi F. с соавт. Только упомянутое выше исследование Miglio (37) отвечало критериям включения. Авторы обзора не смогли подтвердить или опровергнуть эффективность применения антиоксидантов, в том числе бетаина, у пациентов с жировой болезнью печени (51).

Изучение эффектов бетаина при неалкогольной жировой болезни печени и неалкогольном стеатогепатите было заявлено в кокрейновском систематическом обзоре с мета-анализом, выполненном Angelico F. с соавт., однако ни одно из проведенных к моменту составления обзора исследований бетаина не соответствовало критериям включения (52).

В доступной нам литературе и базах данных медицинских исследований обнаружить какие-либо другие систематические обзоры эффективности и безопасности бетаина как гепатопротектора, сопровождаемые мета-анализом или же без него, не удалось. Существует достаточно большое количество обзорных статей, посвященных разным аспектам использования бетаина при печеночной патологии, которые, однако, не отличаются систематическим подходом.

На наш взгляд, такое отсутствие качественных обзоров закономерно и логично, так как количество высококачественных исследований незначительно.

Список использованной литературы

1. Xu X, Gammon MD, Zeisel SH, Bradshaw PT, Wetmur JG, Teitelbaum SL, et al. High intakes of choline and betaine reduce breast cancer mortality in a population-based study. *FASEB J.* 2009 Nov;23(11):4022–8.
2. Sakamoto A, Nishimura Y, Ono H, Sakura N. Betaine and homocysteine concentrations in foods. *Pediatr Int.* 2002;44(4):409–13.
3. Ueland PM. Choline and betaine in health and disease. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2011 Feb;34(1):3–15.
4. Lin C-S, Wu R-D. Choline oxidation and choline dehydrogenase. *Journal of Protein Chemistry.* 1986 Jun;5(3):193–200.
5. Allen RH, Stabler SP, Lindenbaum J. Serum betaine, N,N-dimethylglycine and N-methylglycine levels in patients with cobalamin and folate deficiency and related inborn errors of metabolism. *Metab. Clin. Exp.* 1993 Nov;42(11):1448–60.
6. Brenton DP, Cusworth DC, Dent CE, Jones EE. Homocystinuria. Clinical and dietary studies. *Q. J. Med.* 1966 Jul;35(139):325–46.
7. Smolin LA, Benevenga NJ, Berlow S. The use of betaine for the treatment of homocystinuria. *J. Pediatr.* 1981 Sep;99(3):467–72.
8. Kang SS. Treatment of hyperhomocyst(e)inemia: physiological basis. *J. Nutr.* 1996 Apr;126(4 Suppl):1273S–5S.
9. Encyclopedia of molecular mechanisms of disease. Berlin: Springer; 2009.
10. SAVEL J, LEROI E. [COMPARATIVE EXPERIMENTAL STUDY OF THE HEPATOPROTECTOR CAPACITY OF CERTAIN BETAINE, CHOLINE AND METHIONINE DERIVATIVES]. *Pathol. Biol.* 1964 Jul;12:718–22.
11. Barak AJ, Tuma DJ, Beckenhauer HC. Ethanol, the choline requirement, methylation and liver injury. *Life Sci.* 1985 Sep 2;37(9):789–91.
12. Johnson TN, Rostami-Hodjegan A, Matthews A, Tucker GT, Bonham J. Betaine kinetics in man. *Br J Clin Pharmacol.* 2001;(51):386–7.
13. Schwahn BC, Hafner D, Hohlfeld T, Balkenhol N, Laryea MD, Wendel U. Pharmacokinetics of oral betaine in healthy subjects and patients with homocystinuria. *Br J Clin Pharmacol.* 2003 Jan;55(1):6–13.
14. Lever M, Sizeland PC, Bason LM, Hayman CM, Chambers ST. Glycine betaine and proline betaine in human blood and urine. *Biochim. Biophys. Acta.* 1994 Aug 18;1200(3):259–64.
15. Dellow WJ, Chambers ST, Lever M, Lunt H, Robson RA. Elevated glycine betaine excretion in diabetes mellitus patients is associated with proximal tubular dysfunction and hyperglycemia. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1999 Feb;43(2):91–9.
16. Lever M, George PM, Dellow WJ, Scott RS, Chambers ST. Homocysteine, glycine betaine, and N,N-dimethylglycine in patients attending a lipid clinic. *Metab. Clin. Exp.* 2005 Jan;54(1):1–14.

17. SLOW S, LEVER M, CHAMBERS ST, GEORGE PM. Plasma dependent and independent accumulation of betaine in male and female rat tissues. *Physiol Res.* 2009;58(3):403–10.
18. Zhang F, Warskulat U, Wettstein M, Schreiber R, Henninger HP, Decker K, et al. Hyperosmolarity stimulates prostaglandin synthesis and cyclooxygenase-2 expression in activated rat liver macrophages. *Biochem. J.* 1995 Nov 15;312 (Pt 1):135–43.
19. Zhang F, Warskulat U, Wettstein M, Häussinger D. Identification of betaine as an osmolyte in rat liver macrophages (Kupffer cells). *Gastroenterology.* 1996 May;110(5):1543–52.
20. Yamauchi A, Uchida S, Kwon HM, Preston AS, Robey RB, Garcia-Perez A, et al. Cloning of a Na(+)- and Cl(-)-dependent betaine transporter that is regulated by hypertonicity. *J. Biol. Chem.* 1992 Jan 5;267(1):649–52.
21. Burg MB, Ferraris JD. Intracellular organic osmolytes: function and regulation. *J. Biol. Chem.* 2008 Mar 21;283(12):7309–13.
22. Kathirvel E, Morgan K, Nandgiri G, Sandoval BC, Caudill MA, Bottiglieri T, et al. Betaine improves nonalcoholic fatty liver and associated hepatic insulin resistance: a potential mechanism for hepatoprotection by betaine. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2010 Nov;299(5):G1068–1077.
23. Song Z, Deaciuc I, Zhou Z, Song M, Chen T, Hill D, et al. Involvement of AMP-activated protein kinase in beneficial effects of betaine on high-sucrose diet-induced hepatic steatosis. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2007 Oct;293(4):G894–902.
24. Lieber CS, Packer L. S-Adenosylmethionine: molecular, biological, and clinical aspects--an introduction. *Am. J. Clin. Nutr.* 2002 Nov;76(5):1148S–50S.
25. Kim SK, Kim YC. Effects of betaine supplementation on hepatic metabolism of sulfur-containing amino acids in mice. *J. Hepatol.* 2005 Jun;42(6):907–13.
26. Anstee QM, Day CP. S-adenosylmethionine (SAME) therapy in liver disease: a review of current evidence and clinical utility. *J. Hepatol.* 2012 Nov;57(5):1097–109.
27. Kazimierska E, Drobińska-Jurowiecka A, Lipiński M, Świątkowska-Stodulska R, Wiśniewski P, Słomińska EM, et al. Serum concentrations of homocysteine and betaine in patients with alcoholic liver disease. *E&C Hepatology.* 2009;5(1):23–6.
28. Barak AJ, Beckenhauer HC, Junnila M, Tuma DJ. Dietary betaine promotes generation of hepatic S-adenosylmethionine and protects the liver from ethanol-induced fatty infiltration. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 1993 Jun;17(3):552–5.
29. Kim SK, Kim YC, Kim YC. Effects of singly administered betaine on hepatotoxicity of chloroform in mice. *Food Chem. Toxicol.* 1998 Aug;36(8):655–61.
30. Erman F, Balkan J, Cevikbaş U, Koçak-Toker N, Uysal M. Betaine or taurine administration prevents fibrosis and lipid peroxidation induced by rat liver by ethanol plus carbon tetrachloride intoxication. *Amino Acids.* 2004 Oct;27(2):199–205.

31. Du Y, Peng J, Sun A, Tang Z, Ling W, Zhu H. Assessment of the effect of betaine on p16 and c-myc DNA methylation and mRNA expression in a chemical induced rat liver cancer model. *BMC Cancer*. 2009;9:261.
 32. Oliva J, Bardag-Gorce F, Tillman B, French SW. Protective effect of quercetin, EGCG, catechin and betaine against oxidative stress induced by ethanol in vitro. *Exp. Mol. Pathol.* 2011 Jun;90(3):295–9.
 33. Powell CL, Bradford BU, Craig CP, Tsuchiya M, Uehara T, O'Connell TM, et al. Mechanism for prevention of alcohol-induced liver injury by dietary methyl donors. *Toxicol. Sci.* 2010 May;115(1):131–9.
 34. Cho E, Willett WC, Colditz GA, Fuchs CS, Wu K, Chan AT, et al. Dietary choline and betaine and the risk of distal colorectal adenoma in women. *J. Natl. Cancer Inst.* 2007 Aug 15;99(16):1224–31.
 35. Cho E, Holmes M, Hankinson SE, Willett WC. Nutrients involved in one-carbon metabolism and risk of breast cancer among premenopausal women. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2007 Dec;16(12):2787–90.
 36. Shinohara M, Ji C, Kaplowitz N. Differences in betaine-homocysteine methyltransferase expression, endoplasmic reticulum stress response, and liver injury between alcohol-fed mice and rats. *Hepatology*. 2010 Mar;51(3):796–805.
 37. Miglio F, Rovati LC, Santoro A, Setnikar I. Efficacy and safety of oral betaine glucuronate in non-alcoholic steatohepatitis. A double-blind, randomized, parallel-group, placebo-controlled prospective clinical study. *Arzneimittelforschung*. 2000 Aug;50(8):722–7.
 38. Abdelmalek MF, Sanderson SO, Angulo P, Soldevila-Pico C, Liu C, Peter J, et al. Betaine for nonalcoholic fatty liver disease: results of a randomized placebo-controlled trial. *Hepatology*. 2009 Dec;50(6):1818–26.
 39. Abdelmalek MF, Angulo P, Jorgensen RA, Sylvestre PB, Lindor KD. Betaine, a promising new agent for patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *Am. J. Gastroenterol.* 2001 Sep;96(9):2711–7.
 40. Mukherjee S, Bernard T, Kharbanda K, Barak A, Sorrell M, Tuma D. Impact of Betaine on Hepatic Fibrosis and Homocysteine in Nonalcoholic Steatohepatitis – A Prospective, Cohort Study. *The Open Translational Medicine Journal*. 2011 Apr 28;3(1):1–4.
 41. Mukherjee S. Betaine and nonalcoholic steatohepatitis: back to the future? *World J. Gastroenterol.* 2011 Aug 28;17(32):3663–4.
 42. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA*. 1995 Oct 4;274(13):1049–57.
 43. Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC, Newcomer LM, Upson B, Ullmann D, et al. A prospective study of plasma homocyst(e)ine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA*. 1992 Aug 19;268(7):877–81.
 44. Perry IJ, Refsum H, Morris RW, Ebrahim SB, Ueland PM, Shaper AG. Prospective study of serum total homocysteine concentration and risk of stroke in middle-aged British men. *Lancet*. 1995 Nov 25;346(8987):1395–8.
-

45. Den Heijer M, Koster T, Blom HJ, Bos GM, Briet E, Reitsma PH, et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N. Engl. J. Med.* 1996 Mar 21;334(12):759–62.
46. Holm PI, Ueland PM, Vollset SE, Midttun Ø, Blom HJ, Keijzer MBAJ, et al. Betaine and folate status as cooperative determinants of plasma homocysteine in humans. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005 Feb;25(2):379–85.
47. Holm PI, Hustad S, Ueland PM, Vollset SE, Grotmol T, Schneede J. Modulation of the homocysteine-betaine relationship by methylenetetrahydrofolate reductase 677 C->T genotypes and B-vitamin status in a large-scale epidemiological study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007 Apr;92(4):1535–41.
48. Cho E, Zeisel SH, Jacques P, Selhub J, Dougherty L, Colditz GA, et al. Dietary choline and betaine assessed by food-frequency questionnaire in relation to plasma total homocysteine concentration in the Framingham Offspring Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2006 Apr;83(4):905–11.
49. McGregor DO, Dellow WJ, Lever M, George PM, Robson RA, Chambers ST. Dimethylglycine accumulates in uremia and predicts elevated plasma homocysteine concentrations. *Kidney Int.* 2001 Jun;59(6):2267–72.
50. Hansrani M, Stansby G. Homocysteine lowering interventions for peripheral arterial disease and bypass grafts. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(3):CD003285.
51. Lirussi F, Azzalini L, Orando S, Orlando R, Angelico F. Antioxidant supplements for non-alcoholic fatty liver disease and/or steatohepatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(1):CD004996.
52. Angelico F, Burattin M, Alessandri C, Del Ben M, Lirussi F. Drugs improving insulin resistance for non-alcoholic fatty liver disease and/or non-alcoholic steatohepatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(1):CD005166.

ГЛАВА 7

Бифендат

7.1. История применения.....129

7.2. Фармако-
кинетика.....130

7.3. Механизм
действия.....130

7.4. Данные
исследований....131

7.5. Безо-
пасность.....132

7.6. Доказательная
медицина.....133

7.1. История применения

Бифендат (бифенилдикарбоксилат, BDD или DDB) так же, как и бициклол, о котором речь пойдет далее, является синтетическим производным специфического компонента китайского лимонника — лигнана шизандрина С. Бифендат можно считать предшественником бициклола, они имеют схожее химическое строение и именно клинические эффекты DDB в свое время подвигли китайских ученых к поиску более активных соединений подобной структуры (см. рис. 7.1.).

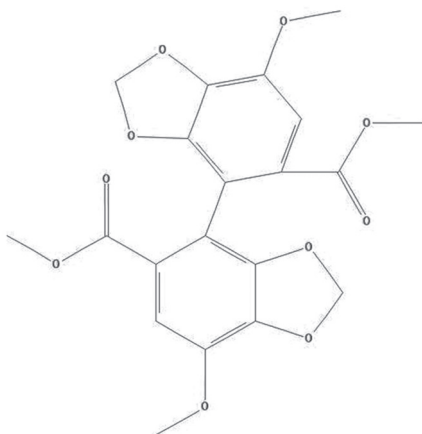


Рис. 7.1. Структура бифендата
(с сайта Pubchem)

В настоящее время бифендат используется только в некоторых странах Азии (Китай, Южная Корея, Вьетнам, Пакистан, Индонезия) и арабского мира

(Египет). Из стран СНГ он зарегистрирован только в Казахстане (на момент написания данной главы).

Показаниями к назначению бифендата в тех странах, где он прошел процедуру государственной регистрации, являются хронические вирусные гепатиты В и С, токсические, в том числе и алкогольные, поражения печени.

7.2. Фармакокинетика

Несмотря на широкое использование бифендата в Азии, его фармакокинетические параметры остаются до конца неизученными. Бифендат используется перорально. Концентрация препарата в плазме крови после приема его *per os* невелика. Период полувыведения DDB варьирует в пределах 2 — 3 часов. Метаболизм бифендата протекает в несколько этапов преимущественно путем деметилизации и отщепления алкильной группы в микросомах печени и с участием цитохромов CYP3A4 и CYP1A2. Незначительная часть вторичных метаболитов DDB образуется и при помощи изофермента CYP2C9 (1).

Таким образом, при назначении бифендата учитывать риск его фармакокинетического взаимодействия с другими лекарственными средствами, которые метаболизируются теми же ферментами, необходимо (1–3).

7.3. Механизм действия

Механизм действия DDB остается и, учитывая появление его аналога — бициклола, скорее всего, останется неизученным в деталях. Предполагается, что данное лекарственное средство обладает антиоксидантным эффектом и влияет на синтез глутатиона в митохондриях гепатоцитов (4–8). Опосредованно, через систему глутатиона, DDB воздействует на внутриклеточный гомеостаз кальция, синтез ДНК и блокирует процессы апоптоза (9) (Wang C. 2008). Бифендат усиливает синтез белка и гликогена в гепатоцитах и способен индуцировать активность ферментов системы цитохрома P450, прежде всего — CYP3A4 (1,10).

Было также предположено, что DDB способен стимулировать синтез собственного интерферона в гепатоцитах и прямо угнетать репликацию вируса гепатита В (11). Этот механизм, по мнению некоторых ученых, сомнителен, так как описан для

комбинации бифендата и амантадина и не был подтвержден в некоторых клинических работах снижением уровня вирусной ДНК (12).

Ряд исследователей рассматривает бифендат как потенциальный противоопухолевый агент. В экспериментах *in vitro* на культурах раковых клеток (линии MCF-7/Adr, KBv200, Bel7402 и других) был продемонстрирован проапоптотический эффект, связанный со стимуляцией активности каспазы-3, а также способность бифендата предотвращать развитие резистентности к цитостатикам — винкристину, доксорубину и паклитакселу (13–15).

7.4. Данные исследований

Результаты исследования бифендата, полученные как клинически, так и в разных экспериментальных моделях, достаточно противоречивы. Например, в работах Wassfy A. A. (2011) (16), Megahed H.A. (2010) (17), Abdel-Salam O.M.E. (2007) (18), Lee (1996) (19), Akbar (1998) (20), Kim (2000) (21) и других были продемонстрированы, в том числе и гистологически, выраженные противовоспалительные и антифибротические эффекты бифендата при токсических поражениях печени, алкогольном и неалкогольном стеатогепатите, хронических вирусных гепатитах.

Другие исследователи (12,22–24) подвергают подобную эффективность сомнению, так как им не удалось обнаружить каких-либо позитивных изменений в морфологии печени при назначении DDB в различных моделях токсического поражения этого органа.

Клинические исследования бифендата, проведенные в основном в Китае, Корее и Египте, показали, что этот препарат, назначенный в течение двух недель и более, способен выражено снижать уровни АЛТ, а также АСТ, билирубина и щелочной фосфатазы у пациентов с вирусными гепатитами В и С, правда, последних — значительно в меньшей степени, (16,20,25–27). Имеются также данные, что уровень АЛТ после терапии DDB в течение полугода возвращается к своим предшествующим значениям (12).

Выраженное влияние бифендата на уровень АЛТ и непродолжительность такого эффекта (около 26 недель), отсутствие положительных морфологических признаков позволило Huber R. сформулировать гипотезу селективного угнетения синтеза и/или деградации АЛТ бифендатом, которая в последнее время подтверждается исследованиями на культурах печеночных клеток (8,12,28,29).

По мнению Huber R., DDB не стоит назначать пациентам с вирусными гепатитами, так как активность АЛТ при этих заболеваниях играет исключительно диагностическую и прогностическую роли и не отражает реальную эффективность лечения, а при использовании «классической» противовирусной терапии, АЛТ-снижающие препараты, то есть бифендат, затрудняют оценку ее эффективности. Кроме того, нормализация этого маркера может ввести пациентов в заблуждение, принудить их к нарушению комплаенса или прекращению этиопатогенетического лечения и, хотя бы только поэтому, назначение бифендата только для нормализации АЛТ неэтично и опасно (9,12).

Как уже отмечалось выше, противовирусный эффект бифендата также является недоказанным. В некоторых работах, например, в исследовании Cui S. и соавторов у пациентов с хроническим вирусным гепатитом В (26), такой эффект был продемонстрирован. Согласно данным этих авторов, после месячного курса терапии бифендатом уровень АЛТ снижался до обычных показателей у 70% пациентов, маркеры HBeAg, HBeAb и HBV DNA нормализовались (исчезли или появились) у 44,4%, 29,3%, 38,5% больных соответственно. В других работах такого выраженного противовирусного эффекта достигнуть не удалось (12).

7.5. Безопасность

Многие авторы отдельно подчеркивают высокую безопасность бифендата, которая проявляется относительно малой частотой побочных реакций. Из описанных в литературе реакций следует отметить появление кожных сыпей, тошноту, потерю аппетита (30). DDB, как и другие шизандрины, за счет усиления синтеза триглицеридов обладает проатерогенным

эффектом (31). Кроме того, в литературе описаны случаи лекарственного поражения печени самим бифендатом (32,33). Не стоит пренебрегать и вероятным взаимодействием этого препарата с другими лекарственными средствами, к настоящему времени уже детально изучена клиническая значимость взаимодействия бифендата и цисклоспорина А, а также бифендата и талинолола (34,35).

7.6. Доказательная медицина

Как это показано в главе, посвященной бициклолу, сами разработчики этих двух препаратов признают заметно меньшую эффективность бифендата в сравнении со своим современным аналогом.

Принимая во внимание тот факт, что эффективность бициклола при хронических вирусных гепатитах была небезосновательно подвергнута сомнению в обзорах Кокрейновского сообщества (см. соответствующий раздел), вряд ли от бифендата можно ожидать более значимых результатов. Следует сказать, что эффективность самого бифендата при заболеваниях печени вплоть до настоящего времени не становилась предметом изучения специалистов Гепато-Билиарной группы Кокрейновского сообщества. Только однажды он удостоился упоминания — в критическом обзоре, посвященном бициклолу, в котором авторы подвергли критике идею проведения сравнительных исследований бициклола с бифендатом, обладающим недоказанным эффектом (36).

Список использованной литературы

1. Baek MS, Kim JY, Myung SW, Yim YH, Jeong JH, Kim DH. Metabolism of dimethyl-4,4'-dimethoxy-5,6,5',6'-dimethylene dioxybiphenyl-2,2'-dicarboxylate (DDB) by human liver microsomes: characterization of metabolic pathways and of cytochrome P450 isoforms involved. *Drug Metab. Dispos.* 2001 Apr;29(4 Pt 1):381–8.
2. Kim JY, Baek MS, Lee SY, Kim SO, Dong MS, Kim BR, et al. Characterization of the selectivity and mechanism of cytochrome P450 inhibition by dimethyl-4,4'-dimethoxy-5,6,5',6'-dimethylenedioxybiphenyl-2,2'-dicarboxylate. *Drug Metab. Dispos.* 2001;29(12):1555–60.
3. Liu Z, Wang Y, Zhou Z. Effect of bifendate on pharmacokinetics of cyclosporine A in rabbits. *Chin Hosp Pharm J.* 2002;(8):456–6.
4. Li XJ, Zhao BL, Liu GT, Xin WJ. Scavenging effects on active oxygen radicals by schisandrins with different structures and configurations. *Free Radic. Biol. Med.* 1990;9(2):99–104.
5. Lu H, Liu GT. Anti-oxidant activity of dibenzocyclooctene lignans isolated from Schisandraceae. *Planta Med.* 1992 Aug;58(4):311–3.
6. El-Beshbishy HA. The effect of dimethyl dimethoxy biphenyl dicarboxylate (DDB) against tamoxifen-induced liver injury in rats: DDB use is curative or protective. *J. Biochem. Mol. Biol.* 2005 May 31;38(3):300–6.
7. Ip SP, Che CT, Ko KM. Structure-activity relationship of schisandrins in enhancing liver mitochondrial glutathione status in CCl₄-poisoned mice. *Zhongguo Yao Li Xue Bao.* 1998 Jul;19(4):313–6.
8. Ip SP, Yiu HY, Ko KM. Differential effect of schisandrin B and dimethyl diphenyl bicarboxylate (DDB) on hepatic mitochondrial glutathione redox status in carbon tetrachloride intoxicated mice. *Mol. Cell. Biochem.* 2000 Feb;205(1-2):111–4.
9. Wang C, Xu YQ. Diphenyl Dimethyl Bicarboxylate in the Treatment of Viral Hepatitis, Adjuvant or Curative? *Gastroenterology Research.* 2008;1(1):2–7.
10. Li XY. Bioactivity of neolignans from Fructas shizandrae. *Mem. Inst. Oswaldo. Cruz.* 1991;86(Suppl. 2):31–7.
11. Joo SS, Won TJ, Kim MJ, Hwang KW, Lee DI. Interferon signal transduction of biphenyl dimethyl dicarboxylate/amantadine and anti-HBV activity in HepG2 2.2.15. *Arch. Pharm. Res.* 2006 May;29(5):405–11.
12. Huber R, Hockenjos B, Blum HE. DDB treatment of patients with chronic hepatitis. *Hepatology.* 2004 Jun;39(6):1732–3.
13. Sun H, Liu G. Chemopreventive effect of dimethyl dicarboxylate biphenyl on malignant transformation of WB-F344 rat liver epithelial cells. *Acta Pharmacol. Sin.* 2005 Nov;26(11):1339–44.
14. Jin J, Sun H, Wei H, Liu G. The anti-hepatitis drug DDB chemosensitizes multidrug resistant cancer cells in vitro and in vivo by inhibiting P-gp and enhancing apoptosis. *Invest New Drugs.* 2007 Apr;25(2):95–105.

15. Liu Z, Cui Q, Fu T. [Inducing effect of dimethyl-4, 4'-dimethoxy-5, 6,5',6-dimethylenedioxybiphenyl-2, 2'-dicarboxylate (DDB) on differentiation of leukemia HL-60 cells]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 1996 Mar;76(3):214–7.
16. Wassfy A, Ellaithy H, Hamza Y, Arbid M, Osman A, Kandil S. Therapeutic and Protective Effects of Biphenyl Dimethyl Dicarboxylate (DDB) and Silymarin in Human Infected with HCV and in Carbon Tetrachloride Induced Hepatitis in Rats. *Journal of American Science*. 2011;7(1):352–64.
17. Megahed H, Zahran H, Arbid M, Osman A, Kandil S. Comparative study on the protective effect of Biphenyl Dimethyl Dicarboxylate (DDB) and Silymarin in Hepatitis induced by carbon tetrachloride (CCl4) in rats. *New York Science Journal*. 2010;3(9):1–11.
18. Abdel-Salam OME, Sleem AA, Morsy FA. Effects of biphenyldimethyl-dicarboxylate administration alone or combined with silymarin in the CCL4 model of liver fibrosis in rats. *ScientificWorldJournal*. 2007;7:1242–55.
19. Lee H, Ju S, Jeong H, Jung H. Effect of Biphenyl Dimethyl Dicarboxylate on Thioacetamide induced Hepatotoxicity. *J. Hepatology*. 1996;25(1):207.
20. Akbar N, Tahir RA, Santoso WD, Soemarno, Sumaryono, Noer HM, et al. Effectiveness of the analogue of natural Schisandrin C (HpPro) in treatment of liver diseases: an experience in Indonesian patients. *Chin. Med. J*. 1998 Mar;111(3):248–51.
21. Kim JH. Effect of biphenyl dimethyl dicarboxylate on the cellular and nonspecific immunotoxicity by ethanol in mice. *Biol. Pharm. Bull*. 2000 Oct;23(10):1206–11.
22. Hassan EH, Mageed NA, Wahaab NA, Aref H, Seif S. Effect of Bifendate (DDB) On Normal and Diseased Liver of Adult Male Albino Rats: An Experimental Study. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*. 2005;(19):101 – 110.
23. Kim SG, Kim HJ, Choi SH, Ryu JY. Inhibition of lipopolysaccharide-induced I-kappaB degradation and tumor necrosis factor-alpha expression by dimethyl-4,4'-dimethoxy-5,6,5',6'-dimethylene dioxybiphenyl-2,2'-dicarboxylate (DDB): minor role in hepatic detoxifying enzyme expression. *Liver*. 2000 Jul;20(4):319–29.
24. Nan JX, Park EJ, Kim HJ, Ko G, Sohn DH. Antifibrotic effects of the methanol extract of *Polygonum aviculare* in fibrotic rats induced by bile duct ligation and scission. *Biol. Pharm. Bull*. 2000 Feb;23(2):240–3.
25. Shimabukuro K. (1997): Therapeutic effects of DDB on chronic hepatitis C// *Japan Medical Journal No.3841*, 6. *Japan Medical Journal*. 1997;(6):38–41.
26. Cui S, Wang M, Fan G. [Anti-HBV efficacy of bifendate in treatment of chronic hepatitis B, a primary study]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2002 Apr 25;82(8):538–40.
27. Lee HS, Kim YT, Jung HC, Yoon YB, Song IS. Prospective randomized controlled trial biphenyl dimethyl dicarboxylate in chronic active liver disease: the effect in lowering serum alanine aminotransferase levels. *Korean J Intern Med*. 1991;40:173–8.

28. Kim SN, Kim SY, Yim HK, Lee WY, Ham KS, Kim SK, et al. Effect of dimethyl-4,4'-dimethoxy-5,6,5',6'-dimethylenedioxybiphenyl-2,2'-dicarboxylate (DDB) on chemical-induced liver injury. *Biol. Pharm. Bull.* 1999 Jan;22(1):93–5.
29. Fu T, Liu G. Protective effects of dimethyl-4,4'-dimethoxy-5,6,5',6'-dimethylene dioxybiphenyl-2,2'-dicarboxylate on damages of isolated rat hepatocytes induced by carbon tetrachloride and D-galactosamine. *Biomed. Environ. Sci.* 1992 Sep;5(3):185–94.
30. Yao GB, Ji YY, Wang QH, Zhou XQ, Xu DZ, Chen XY, et al. A randomized double-blind controlled trial of bicyclol in treatment of chronic hepatitis B. *Chinese Journal of New Drug and Clinical Remedies.* 2002;21(8):457–62.
31. Pan S-Y, Yang R, Han Y-F, Dong H, Feng X-D, Li N, et al. High doses of bifendate elevate serum and hepatic triglyceride levels in rabbits and mice: animal models of acute hypertriglyceridemia. *Acta Pharmacol. Sin.* 2006 Jun;27(6):673–8.
32. Wu S, Hou Z, Li Y. Aggravated liver damage attributed to bifendate. *Adverse Drug Reactions Journal* [Internet]. 2008;10(5). Available from: http://en.cnki.com.cn/Article_en/CJFDTOTAL-YWBL200805021.htm
33. *Adverse Drug Reactions Journal.* Hepatitis E aggravated by bifendate administration [Internet]. CNKI. 2005. Available from: http://en.cnki.com.cn/Article_en/CJFDTOTAL-YWBL200501001.htm
34. Zeng Y, He F-Y, He Y-J, Dai L-L, Fan L, Zhou H-H. Effect of bifendate on the pharmacokinetics of talinolol in healthy subjects. *Xenobiotica.* 2009 Nov;39(11):844–9.
35. Zeng Y, He Y, He F, Fan L, Zhou H. Effect of bifendate on the pharmacokinetics of cyclosporine in relation to the CYP3A4*18B genotype in healthy subjects. *Acta Pharmacol. Sin.* 2009 Apr;30(4):478–84.
36. Wu T, Roger H, Xie L, Liu G, Hao B. Bicyclol for chronic hepatitis B. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(4):CD004480.

ГЛАВА 8

Бициклол

8.1. История применения.....137

8.2. Фармако-
кинетика.....138

8.3. Механизм
действия.....139

8.4. Данные
клинических
исследований....140

8.5. Безо-
пасность.....144

8.6. Доказательная
медицина.....145

8.1. История применения

Бициклол является относительно новым гепатопротектором не только в странах СНГ, но и во всем мире. В начале 70-х годов 20 века в Китае было клинически и экспериментально отмечено, что плоды китайского лимонника (*Schisandra chinensis*) — растения семейства магнолиевых, издавна применяемого в нетрадиционной восточной медицине как тонизирующее средство, могут быть эффективны при лечении пациентов с вирусным гепатитом типа В и при некоторых химических интоксикациях, например, парацетамолом (1,2). Дальнейшие исследования показали, что данный эффект развивается преимущественно за счет действия специфического компонента лимонника — лигнана шизандрина С. Так как синтез этого вещества в лабораториях оказался безуспешным, то работа химиков сосредоточилась на поиске эффективного аналога этого соединения.

Синтезированный в начале 80-х годов диметил-4, 4'-диметокси-5, 6, 5', 6'-диметилен диоксибифенил-2, 2'-дикарбоксилат (бифендат, DDB), о котором речь пойдет в соответствующей главе, показал достаточную эффективность при поражениях печени в

экспериментах на животных и был рекомендован для дальнейшего клинического изучения. С 1983 года бифендат широко использовался в Китае и ряде восточных стран (Корея, Египет, например) для лечения пациентов с вирусным гепатитом В. Несмотря на то, что терапия препаратом была безопасной, эффективность такого лечения оказалась неудовлетворительной. Биодоступность DDB была невысокой, а собственная противовирусная активность оказалась слабой (3).

Изучение зависимости гепатопротекторной и противовирусной активности в зависимости от положения химических радикалов в структуре DDB привело к синтезу нового производного этой молекулы — бициклолу (виз.4,4'-диметокси-5,6,5',6' — бис (метилен-диокси) — 2 — гидроксиметил — 2' — метоксикарбонилбифенил) (см. рис. 8.1.).

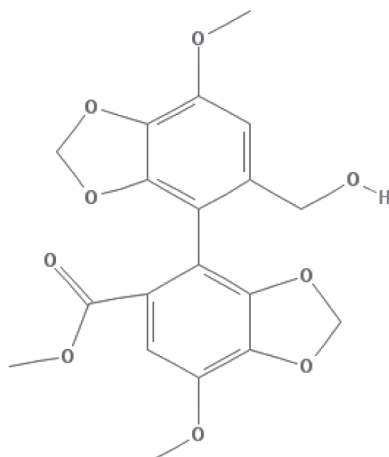


Рис. 8.1. Структура бициклола (с сайта Pubchem)

В настоящее время бициклол зарегистрирован в Китае, Вьетнаме, Украине, Казахстане, Узбекистане. В Российской Федерации препарат процедуру регистрации не завершил.

8.2. Фармакокинетика

Проведенные фармакокинетические исследования на животных показали, что бициклол достаточно быстро всасывается в ЖКТ, после перорального приема он обнаруживается в плазме крови через 15 минут. Присутствие пищи в ЖКТ увели-

чивает количество всасываемого лекарства и, таким образом, повышает его концентрацию в крови. Объем распределения препарата большой, бициклол обнаруживается в тканях печени, легких, почек, мозга, скелетной мускулатуры и жировой ткани. Максимальные концентрации лекарственного средства в плазме достигаются в течение 1,8 часов, в печени — 4 часов.

Степень связывания с белками — около 78%.

Метаболизм бициклола протекает с участием реакций первой фазы и образованием неактивных метаболитов — 4' и 4 гидроксibiциклола (4). В настоящее время известно, что бициклол может угнетать активность цитохромов CYP2C и CYP2D, индуцировать CYP2E1. Фармакокинетическое взаимодействие бициклола с другими лекарственными средствами, метаболизирующимися с участием цитохромов CYP3A, CYP1A2, CYP2E1 и CYP2C, возможно и зависит от конкретного препарата (5,6). Исследования, посвященные влиянию бициклола на системы метаболизма, продолжаются и в настоящее время (7).

Бициклол выводится преимущественно с калом (30%), в меньшей степени мочой (1,3%) и, крайне мало, желчью (0,03%) (3,8).

8.3. Механизм действия

Эксперименты, проведенные учеными Института Материя Медика Академии Медицинских Наук Китая на модели утиного гепатита и на культуре клеток гепатоцеллюлярной карциномы, показали, что бициклол обладает противовирусной активностью, не связанной, однако, с прямым угнетением вирусной ДНК-полимеразы (9). Многообещающими оказались и результаты экспериментов, в которых изучались протективные эффекты бициклола при поражении печени четыреххлористым углеродом, D-галактозамином и парацетамолом, а также при моделировании аутоиммунного гепатита (модель с использованием БЦЖ или *Corynebacterium parvum* в комбинации с липополисахаридом и без него) (10–14).

Проведенные китайскими специалистами доклинические токсикологические исследования не обнаружили у бициклола собственной специфической токсичности (мутагенной, тератогенной и другими), а LD₅₀ бициклола превышает 5 г/кг массы тела,

что позволяет отнести его к малотоксичным соединениям (15).

Считается, что бициклол реализует свои позитивные эффекты посредством следующих механизмов:

Стимуляция синтеза белка в гепатоцитах, в том числе и белков теплового шока HSP 70/27, которые принимают участие в регуляции процессов воспаления и апоптоза (3,16);

Связывание свободных радикалов, участвующих в процессах перекисного окисления липидов (3,16);

Предупреждение повреждения митохондрий гепатоцитов, повышение текучести их мембран, препятствие высвобождению из них АСТ и цитохрома С (11);

Уменьшение экспрессии матричной РНК Fas/FasL и интерферона-альфа, что приводит к угнетению процесса апоптоза гепатоцитов (17);

Уменьшение продукции индуцибельной синтазы оксида азота и активности ядерного фактора NF-κB в макрофагах, за счет чего оказывается противовоспалительное действие (18);

Угнетение в клетках печени синтеза ростового фактора TGF-α, который принимает участие в процессах фиброзирования (19,20).

В последние годы появились работы, посвященные изучению антиканцерогенного эффекта бициклола. Так, в исследованиях *in vitro* была продемонстрирована способность препарата стимулировать дифференцировку клеток гепатокарциномы человека (линии HepG2 и Bel-7402), предупреждать стимулированную 3-метилхолантеном и 12-О-тетрадеканойл-форбол-13-ацетатом трансформацию эпителиальных клеток печени крыс WB-F344 (21). В экспериментах *in vivo* бициклол предупреждал канцерогенез, инициированный диэтилнитрозамином и поддерживаемый фенобарбиталом (7).

8.4. Данные клинических исследований

Большое количество успешных экспериментов на лабораторных животных послужило основанием для разрешения регуляторным органом КНР исследования бициклола в клинике. Проведенные в конце 90-х — начале 2000-х годов исследования первой и второй фазы подтвердили данные, полученные в экс-

периментах.

Вирусные гепатиты

Исследования третьей фазы (мультицентровые, рандомизированные) у пациентов с вирусным гепатитом В показали, что бициклол в сравнении с препаратом сравнения, а в качестве такового был выбран DDB, значительно снижает уровни АЛТ и АСТ по сравнению с исходным уровнем (у 53,5% и 48,7% пациентов соответственно) и способствует их сохранению в течение 3 месяцев после прекращения лечения (40,2% и 48,7% больных). Тем не менее, доказать преимущества бициклола по снижению уровня трансаминаз перед DDB не удалось.

Более значимый результат был получен при исследовании динамики маркеров вирусного гепатита В — HBsAg, HBeAg и HBV-DNA (ДНК). В группе пациентов, принимающих бициклол, после 6 месяцев терапии HBeAg и HBV-DNA не были обнаружены у 20,8% и 39% пациентов соответственно, у 15,6% были выявлены антитела анти-HBe. Через 12 недель после завершения терапии бициклолом подобные показатели маркеров были обнаружены у 29%, 45,7% и 20,8% исследуемых соответственно. Динамика этих же показателей в группе сравнения оказалась схожей (15,2%, 37,7% и 9,4% пациентов к моменту завершения исследования и 21%, 38,4% и 14,5% через 12 недель после окончания терапии). Различие между бициклолом и DDB (маркеры HBeAg и анти-HBe) оказалось статистически значимым только для группы пациентов, в которой АЛТ была изначально повышена в 5 и более раз по сравнению с нормой и только для показателей, измеряемых через 3 месяца после окончания лечения. Динамика субъективных симптомов, таких как слабость, анорексия, боли в области печени и др. заметно снижалась в обеих группах. Частота побочных реакций также была невысока: 1 случай сыпи и тошноты в группе бициклола против 4 (сыпь и тошнота — 1 пациент, только сыпь — 2 пациента, потеря аппетита и тошнота — 1 пациент) (22). Авторы исследования на основании полученных результатов сделали вывод, что бициклол проявляет большую противовирусную активность чем DDB, безопасен и эффективен у пациентов с вирусным гепатитом В и высоким уровнем

трансаминаз.

Еще одно исследование третьей фазы с перекрестным дизайном было посвящено изучению эффективности бициклола у пациентов с вирусным гепатитом С (23). Проведенное в начале 2000-х годов, оно включало всего 39 пациентов: 20 принимали бициклол, 19 — плацебо в течение 3 месяцев, после перекреста пациенты первой группы продолжили лечение бициклолом в той же дозировке еще 3 месяца, а пациенты второй группы начали терапию этим препаратом, которая продолжалась 6 месяцев. Оценивались клинические симптомы, показатели функции печени, маркеры HCV RNA (РНК) и anti-HCV. Результаты этого исследования показали, что терапия бициклолом приводит к значимому снижению АЛТ по сравнению с исходным уровнем и группой плацебо. К окончанию терапии бициклолом нормализации этого показателя удалось достичь у 25 пациентов (64%), однако через 3 месяца нормальные уровни АЛТ отмечены только у 19 человек (49%). У пациентов обеих групп после лечения бициклолом наблюдалась регрессия клинических симптомов. HCV RNA оказался отрицательным только у 5 пациентов, при этом только у 2 этот показатель оставался негативным в течение 3 месяцев после окончания терапии, что не является статистически значимым результатом. Безопасность бициклола была подтверждена и в этом исследовании.

Тем не менее, результатов исследований третьей фазы оказалось достаточно для регуляторного органа Китая (China FDA) для того, чтобы разрешить производство и продажу бициклола в стране. После его регистрации был проведен ряд клинических исследований (четвертая фаза), результаты которых кратко представлены ниже.

2064 пациента, включая подростков в возрасте 12 — 17 лет (150 человек), с вирусным гепатитом В были объектами исследования эффективности и безопасности бициклола. Результаты данной работы подтвердили способность препарата нормализовать уровни трансаминаз и определенную противовирусную активность, более выраженную у пациентов с высоким уровнем АЛТ (более 5 норм) и у пациентов молодого возраста (12 — 17 лет). В среднем нормализации уровня вирусных мар-

кером удалось добиться у четверти пациентов (3).

Еще одно исследование китайских авторов подтвердило выводы других исследователей об активности бициклола в отношении вируса гепатита В и определило, что бициклол проявляет дозозависимый эффект (24). В то же время 24-недельное сравнительное исследование эффективности бициклола с бифендатом у 407 пациентов с вирусным гепатитом В, кстати, единственное признанное Кокрейновским сообществом как высококачественное (см. ниже), не выявило каких-либо преимуществ бициклола перед препаратом сравнения ни в частоте нормализации трансаминаз, ни во влиянии на уровни вирусных маркеров (22).

Исследования четвертой фазы у пациентов с вирусным гепатитом С были менее многочисленны и включали 100 человек с данным заболеванием. Результаты оценивались после 6 месячного курса бициклола (25–50 мг трижды в день). Нормализации как АЛТ, так и АСТ удалось достигнуть у 31,5% участников, при этом АЛТ показала более выраженную чувствительность к терапии бициклолом (54% пациентов), чем АСТ (38%). У 18% больных по окончании исследования и у 22% через 3 месяца после завершения курса терапии удалось достигнуть выраженного снижения маркера HCV-RNA, определяемого при помощи ПЦР, что позволило авторам говорить о полной элиминации вируса у этих пациентов (25). Многообещающие результаты у этой категории больных были получены Guo Q. с соавторами и Sun J.M. (26,27).

В последней работе бициклол использовался в комбинации с рибавирином и частота нормализации АЛТ достигала 76% пациентов, а отсутствия маркера HCV-RNA удалось достигнуть у 43% больных. Следует отметить, что данное исследование было немногочисленным и включало 21 человека с вирусным гепатитом С и 50 человек группы контроля.

Значительное количество работ было посвящено вопросу эффективности бициклола в комбинации с противовирусными средствами — ламивудином (28–32) и адефовиrom (33–37), а также препаратами интерферона-α (38,39). Как было показано в этих исследованиях, комбинация ламивудина или адефовира, или препаратов интерферона-α с бициклолом явля-

ется более эффективной по сравнению с монотерапией этими лекарственными средствами, как в плане влияния на уровни трансаминаз, так и на уровень репликации вируса. Интересно, что бициклол показал способность предотвращать появление резистентных к ламивудину YMDD штаммов вируса гепатита В (40).

Китайские ученые не обошли своим вниманием и вопрос влияния бициклола на процессы фиброзирования печеночной ткани (41–43). Хотя такие исследования были немногочисленными и оперировали в основном биохимическими маркерами фиброза, такими как гиалуроновая кислота, ламинин, коллагены 1, 3 и 4 типов и другими, они показали статистически значимое ингибирующее воздействие бициклола на процессы фиброзирования. В ряде работ подобный эффект был дополнительно подтвержден с помощью УЗИ (43) или биопсии печени (41,42). Полученные результаты подтверждают данные, полученные в экспериментальных работах.

Имеется определенный опыт применения бициклола и в Украине, однако украинские исследования носили преимущественно наблюдательный характер и включают в себя описания отдельных клинических случаев и исследования типа «случай-контроль» (44,45).

8.5. Безопасность

Практически во всех работах, посвященных изучению бициклола, отмечается его удовлетворительная безопасность. Описаны и внесены в Инструкцию по медицинскому применению следующие побочные реакции этого препарата: головная боль, кожная сыпь, головокружение, тошнота, метеоризм, нарушения сна, транзиторная гипербилирубинемия, гипергликемия, повышение уровня креатинина и, редко, нарушения гемопоэза — лейко- и тромбоцитопения (15,22,23,46).

Говоря о бициклоле, нельзя не упомянуть и результаты работ Pan S.Y. et al. (2000, 2002, 2006 годов), в которых было показано, что шизандрины и родственные им соединения дозозависимо усиливают синтез триглицеридов в печени и способны вызывать гипертриглицеридемию. По всей видимости,

этот проатерогенный эффект, который можно расценить только как негативный, является класс-специфическим (47–49).

Принимая во внимание ограниченный опыт применения бициклола у детей, пожилых пациентов (старше 70 лет) и беременных или кормящих женщин, препарат не рекомендован к приему этими категориями больных. Следует отметить, что работы, посвященные изучению эффективности и безопасности бициклола у детей, все же существуют, хотя их, и с нами в этом согласны и другие исследователи (50), крайне мало. Авторы этих исследований типа «случай-контроль» показали, что эффективность и безопасность препарата в детском возрасте сопоставимы с таковой у взрослых (51,52). Еще раз хочется заострить внимание на том, что полноценных клинических исследований эффективности и безопасности бициклола у детей не проводилось, поэтому любая попытка такого назначения будет противоречить Инструкции.

8.6. Доказательная медицина

Многочисленные работы, посвященные изучению эффективности бициклола у пациентов с хроническими вирусными гепатитами и сообщаемые о хороших результатах такой терапии, не могли остаться вне внимания Гепато-Билиарной группы Кокрейновского сообщества.

Хронические вирусные гепатиты

Существует два систематических обзора, опубликованные в 2006 и обновленные в 2009 году сотрудниками этой группы. Первый посвящен эффективности бициклола у пациентов с вирусным гепатитом В (53), второй — с вирусным гепатитом С (54). Как в первом, так и во втором случае, авторы кокрейновских обзоров смогли обнаружить только по одной работе, отвечающей всем требованиям доказательной медицины. Это работы, выполненные под руководством Yao в 2002 году (22,23). К сожалению, выводы систематических обзоров не смогли подтвердить или опровергнуть заявления китайских исследователей об эффективности бициклола.

Прежде всего, это связано с низким качеством клиниче-

ских исследований, для большинства из которых характерно нарушение процедуры рандомизации и «ослепления». Во-вторых, замечают авторы обзоров, им не удалось обнаружить исследований, в которых бициклол сравнивается с плацебо или отсутствием вмешательства. Также отсутствуют работы, проведенные на должном методологическом уровне, в которых монотерапия бициклолом сравнивалась бы с международно принятыми методами терапии гепатита В, то есть группа бициклола с группой ламивудина, интерферона и других ЛС, а не с комбинациями бициклола и этих препаратов. Настораживает авторов кокрейновских обзоров и отсутствие или же недостаточное количество данных о побочных реакциях бициклола в ряде статей.

Напомним, что для большинства китайских работ, как впрочем, и для отечественных, характерна избыточная публикация позитивных результатов исследований, что приводит к неверной оценке терапевтической эффективности лекарственного средства (так называемая *positive results publication bias*). Проведенное в 2002 году исследование J. Liu и M. Yang показало, что 92% опубликованных в Китае работ, которые были посвящены вопросу эффективности средств китайской народной медицины у пациентов с вирусными гепатитами и легли в основу клинических рекомендаций, сообщали о позитивных результатах (55).

По мнению специалистов Кокрейновского сообщества, регистрация этого лекарственного средства в Китае и других странах оказалась преждевременной, так как бициклол нуждается в более подробном изучении в виде проведения высококачественных рандомизированных исследований.

Список использованной литературы

1. Liu GT, Wei HL. [Protection by fructus Schizandrae against acetaminophen hepatotoxicity in mice]. Yao Xue Xue Bao. 1987 Sep;22(9):650–4.
2. Liu GT. Pharmacological actions and clinical use of fructus schizandrae. Chin. Med. J. 1989 Oct;102(10):740–9.
3. Liu GT. Bicyclol: a novel drug for treating chronic viral hepatitis B and C. Med Chem. 2009 Jan;5(1):29–43.
4. Ju M, Li Y. [Metabolism of bicyclol in rat and human liver microsomes in vitro]. Yao Xue Xue Bao. 2005 Feb;40(2):111–6.
5. Yao X-M, Wang B-L, Gu Y, Li Y. Effects of bicyclol on the activity and expression of CYP450 enzymes of rats after partial hepatectomy. Yao Xue Xue Bao. 2011 Jun;46(6):656–63.
6. Hu J, Chen H, Li Y. Effect of bicyclol on liver microsomal cytochrome P450 isozymes and phase II enzymes in rats. Chinese Journal of New Drugs. 2009;18(4):340–344+348.
7. Sun H, Yu L, Wei H, Liu G. A novel antihepatitis drug, bicyclol, prevents liver carcinogenesis in diethylnitrosamine-initiated and phenobarbital-promoted mice tumor model. J. Biomed. Biotechnol. 2012;2012:584728.
8. Довідник лікарських засобів [Internet]. Київ: Державний Експертний Центр Міністерства охорони здоров'я України; 2012. Available from: <http://pharma-center.kiev.ua>
9. Liu GT. The anti-virus and hepatoprotective effect of bicyclol and its mechanism of action. Chin. J. New Drugs. 2001;10(5):325–7.
10. Wang H, Li Y. Protective effect of bicyclol on acute hepatic failure induced by lipopolysaccharide and D-galactosamine in mice. Eur. J. Pharmacol. 2006 Mar 18;534(1-3):194–201.
11. Zhao D, Liu G. Protective effect of bicyclol on acetaminophen induced liver mitochondria injury in mice. , 2002, 11, 536-540. Chin. J. New Drugs. 2002;(7):536–40.
12. Li Y, Dai GW, Li Y, Liu GT. [Effect of bicyclol on acetaminophen-induced hepatotoxicity: energetic metabolism and mitochondrial injury in acetaminophen-intoxicated mice]. Yao Xue Xue Bao. 2001 Oct;36(10):723–6.
13. Zhao D, Liu G. [Protective effect of bicyclol on concanavalin A-induced liver nuclear DNA injury in mice]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2001 Jul 25;81(14):844–8.
14. Liu GT, Li Y, Wei HL, Zhang H, Xu JY, Yu LH. Mechanism of protective action of bicyclol against CCl₄-induced liver injury in mice. Liver Int. 2005 Aug;25(4):872–9.
15. Liu G-T, Li Y, Wei H-L, Lu H, Zhang H, Gao Y-G, et al. Toxicity of novel anti-hepatitis drug bicyclol: a preclinical study. World J. Gastroenterol. 2005 Feb 7;11(5):665–71.
16. Bao X, Liu G. Bicyclol protects HepG2 cells against D-galactosamine-induced apoptosis through inducing heat shock protein 27 and mitochondria associated

- pathway. *Acta Pharmacol. Sin.* 2010 Feb;31(2):219–26.
17. Li M, Liu G-T. Inhibition of Fas/FasL mRNA expression and TNF- α release in concanavalin A-induced liver injury in mice by bicyclol. *World J. Gastroenterol.* 2004 Jun 15;10(12):1775–9.
 18. Li M, Liu GT. Inhibitory effect of bicyclol on iNOS expression and NF-KB activation degradation in macrophages induced by lipopolysaccharides. *Chin. Pharmacol. Bull.* 2006;22(12):1438–43.
 19. Li Y, Liu GT. Protective effect of bicyclol on experimental liver fibrosis induced by carbon tetrachloride. *Natl. Med. J. China.* 2004;84(24):2096–101.
 20. Hu Q-W, Liu G-T. Effects of bicyclol on dimethylnitrosamine-induced liver fibrosis in mice and its mechanism of action. *Life Sci.* 2006 Jul 4;79(6):606–12.
 21. Sun H, Liu G-T. Chemopreventive effect of bicyclol on malignant transformation of WB-F344 rat liver epithelial cells and its effect on related signal transduction in vitro. *Cancer Lett.* 2006 May 18;236(2):239–49.
 22. Yao GB, Ji YY, Wang QH, Zhou XQ, Xu DZ, Chen XY. A randomized double-blind controlled trial of bicyclol in treatment of chronic hepatitis B. *Chinese Journal of New Drug and Clinical Remedies.* 2002;21(8):457–62.
 23. Yao G, Ji Y, Zhou X, Wang Q, Wu W. [Treatment of chronic hepatitis C by bicyclol, a randomized double-blind placebo controlled trial]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2002 Jul 25;82(14):958–60.
 24. Jiang JJ, Kan ZC, Jia J. Analysis of chronic hepatitis B treated by bicyclol at different doses. *Infect. Dis. Inform.* 2005;18(2):80–1.
 25. Yao GB, Xu DZ, Lan P, Xu CB, Wang C, Luo J, et al. Efficacy and safety of bicyclol in treatment of 2200 chronic viral hepatitis. *Chin. J. New Drugs Clin. Rem.* 2005;24(6):421–5.
 26. Guo Q, Zhang YJ, Wang J, Su CL, Chang X. Evaluation of clinical usage of bicyclol in the treatment of chronic HCV. *Eval. Anal. Drug Use Hospitals China.* 2003;3(6):337–9.
 27. Sun JM. Efficacy of bicyclol combined with rivabirin in the treatment of chronic hepatitis C patients failure or contradiction to interferon therapy. *China Clin. Pract. Med.* 2007;(1 (8)):45–6.
 28. Wan X, Yang Z, Zhang L, Zhu Y, Zhuge C. Lamivudine alone or in combination with bicyclol to treat chronic viral hepatitis B. A clinical study. *Chin. J. Nosocomiol.* 2006;16(7):811–3.
 29. Ye XG, Wang RL. Comparison of anti-HBV and liver function recovery between bicyclol and lamivudine in treating chronic hepatitis B. *Chin. J. Clin. Pharm.* 2005;14(2):74–6.
 30. Tao XH. Therapy of bicyclol combined with lamivudine in 28 patients resistance to lamivudine. *ZheJiang Tradit. Chin. West. Med.* 2005;(15):428–9.
 31. Huang YC, Xu D, Zhang ZG, Tian DY, Qi JY. Clinical study of sequential treatment of bicyclol in patients after treatment of lamivudine. *Chin. J.*
-

- Pharmacoeidemiol. 2005;14(6):321–3.
32. Zhu CL, Chen JM, Huangpu YS, Zhang LX. Clinical observation of the efficacy of sequential therapy of bicyclol and lamivudine in rebound after stopped lamivudine in chronic hepatitis B. *Infect. Dis. Inform.* 2006;19(2):79.
 33. Wu XL, Wang HX, Zhong GQ. Study of clinical curative effect of bicyclol combined with lamivudine in treatment of chronic hepatitis B and the influence on T cell subset. *Eval. Anal. Drug Use Hospitals China.* 2005;5(4):235–7.
 34. Yu JG, Shang QH, An Y. Effectiveness and safety of adefovir dipivoxil combined with bicyclol in treatment of chronic hepatitis B. *Infect. Dis. Inform.* 2007;20(5):299–301.
 35. Zhang W-J, Cai S-P, Fan Z-P, Ji Y-J, He W-P. [The clinical efficacy and safety of adefovir dipivoxil in combination with bicyclol for the treatment of senior patients with chronic hepatitis B]. *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi.* 2011 Dec;25(6):453–6.
 36. Xie W, Shi G, Zhang H, Zhao G, Yu Z, Lang Z, et al. A randomized, multi-central, controlled study of patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B treated by adefovir dipivoxil or adefovir dipivoxil plus bicyclol. *Hepatol Int.* 2012 Apr 1;6(2):441–8.
 37. Xiang D-R, Sheng J-F. [The analyse of effectiveness in HBeAg-positive chronic viral hepatitis B treated by adefovir dipivoxil combined with bicyclol]. *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi.* 2009 Aug;23(4):299–301.
 38. Wan XF, Wu LC, Yun B. Interferon α -2b alone and combined with bicyclol in the treatment of chronic viral hepatitis B. *Zhejiang Clin. Med.* 2006;8(9):904–5.
 39. Liang XG, Liu WD, Wang JF, Chen BX. Clinical observation of combination therapy of bicyclol with interferon- α in the therapy of positive HBeAg patients. *Infect. Dis. Inform.* 2007;20(2):115–6.
 40. Zeng JH, Yang TX. Effect of lamivudine combined bicyclol therapy on mutant hepatitis B virus. *Pract. Med. J.* 2007;239(17):2741.
 41. Yi JH, Li W, Xiong Y. Clinical study on bicyclol against liver fibrosis induced by chronic hepatitis B. *J. Clin. Intern. Med.* 2006;23(1):57–9.
 42. Yi JH, Li W, Zeng LL, Luo DD. Effect and mechanism of bicyclol on the hepatic fibrotic patients with chronic hepatitis B. *J. Dalian Univ.* 2006;27(4):27–30.
 43. Wang, XH. Clinical observation of bicyclol in the treatment of early liver fibrosis of chronic hepatitis B. *Proc. Clin. Med. J.* 2005;(14):143–4.
 44. Боброва ІА, Матяш ВІ, Шевчук ВБ. Біциклол — «нестандартна терапія» хронічних вірусних гепатитів. Матер. наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Харків; 2007. р. 58–9.
 45. Зайцев ІА. Эффективность Бициклола у пациента с рецидивом хронического вирусного гепатита С после 48-недельной терапии пегилированным интерфероном альфа-2а и рибавирином. Клиническое наблюдение. Сучасні інфекції. 2006;(3-4):89–90.
-

46. Yin H. Results of phase IV clinical trial of bicyclol on chronic viral hepatitis. *China Prescription Drug*. 2004;9:25–7.
47. Pan SY. New use of schisandrin. *Chin Bull Inve Patent*. 2000;(16):11.
48. Pan SY, Han YF, Carlier PR, Pang YP, Mak DHF, Lam BYH, et al. Schisandrin B protects against tacrine— and bis(7)-tacrine-induced hepatotoxicity and enhances cognitive function in mice. *Planta Med*. 2002 Mar;68(3):217–20.
49. Pan S-Y, Yang R, Han Y-F, Dong H, Feng X-D, Li N, et al. High doses of bifendate elevate serum and hepatic triglyceride levels in rabbits and mice: animal models of acute hypertriglyceridemia. *Acta Pharmacol. Sin*. 2006 Jun;27(6):673–8.
50. Рикало НА. Лікування хронічних вірусних гепатитів у дітей. Місцеве лікування. 2009;(7(63)):62–6.
51. Крамарев СА, Шпак ИВ, Большакова ЛА. Современные возможности лечения хронических вирусных гепатитов у детей. *Клиническая педиатрия*. 2007;(4 (7)):120–2.
52. Денисова МФ, Музыка НН. Опыт применения бициклола в лечении хронических вирусных гепатитов у детей. *Сучасні інфекції*. 2010;(1):118–22.
53. Wu T, Roger H, Xie L, Liu G, Hao B. Bicyclol for chronic hepatitis B. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(4):CD004480.
54. Yang XY, Zhuo Q, Wu TX, Liu GJ. Bicyclol for chronic hepatitis C. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(1):CD004994.
55. Liu J, Yang M. Alternative Therapies for Viral Hepatitis in Chinese Textbook of Infectious Diseases: What is the Evidence? [Internet]. *Cochrane Colloquium Abstracts Journal*. 2002. Available from: <http://www.imbi.uni-freiburg.de/OJS/ccs/index.php?journal=cca&page=article&op=view&path%5B%5D=3721>

ГЛАВА 9

Глицирризин

9.1. История применения151

9.2. Фармако-
кинетика.....153

9.3. Механизм
действия.....157

9.4. Данные
клинических
исследований....159

9.5. Безо-
пасность.....165

9.6. Доказательная
медицина.....171

9.1. История применения

Глицирризин производится при помощи водяного экстрагирования из корня солодки голой, она же гладкая (*Glycyrrhiza glabra*), или солодки уральской (*Glycyrrhiza uralensis*) — многолетнего растения семейства бобовых, распространенного в Азии, Восточной и Южной Европе. Лечебные свойства солодки хорошо известны со времен Древнего Египта и Рима. Используемая в китайской медицине более 5000 лет, солодка входит в состав прописей для лечения заболеваний дыхательной системы, болевом синдроме, лихорадке и др. Кроме глицирризина (тритерпенового сапонины), корень солодки содержит эфирные масла, витамины, кумарины, флаваноиды и другие соединения. По данным А.А. Рябоконт, солодка (*Джан Као*) — наиболее часто упоминаемое растение в рецептах традиционной китайской медицины (1).

Глицирризин по химической структуре (см. рис. 9.1.) представляет собой кальциево-калиевую соль глицирризиновой кислоты, агликоном которой является глицирретиновая кислота. Углеводная часть глицирризина представлена двумя молекулами

глюкуроновой кислоты. Глицирризиновая кислота сходна по строению со стероидными гормонами, в частности с фенантреновой частью стероидов, что может объяснить сходные со стероидными препаратами некоторые побочные реакции и ряд положительных эффектов (1,2).

Интерес к этому препарату как гепатопротектору появился в странах Западной Европы в середине 50-х годов 20-го века (3–5), но наибольшее распространение глицирризин получил в странах Азии, прежде всего — в Японии (6,7). Ни в Украине, ни в Российской Федерации монопрепараты глицирризина на момент написания этого раздела не зарегистрированы, отечественные врачи назначают это средство только в комбинации с другими гепатопротекторами. Препарат Stronger Neo-Minophagen C японского производства, пожалуй, наиболее часто упоминаемый в статьях, посвященных гепатотропным эффектам солодки, из стран СНГ зарегистрирован пока только в Узбекистане.

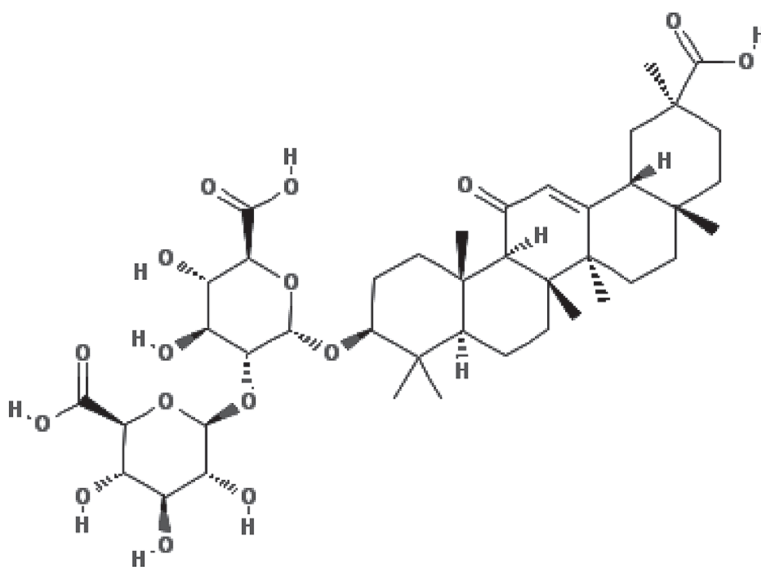


Рис. 9.1. Структура глицирризина (с сайта Pubchem)

Актуальность детального изучения позитивных и негативных эффектов экстракта солодки и его активного компонента

— глицирризина, обусловлена еще и весьма широким их использованием в пищевой, косметической и табачной промышленности (1,8–10). Последняя, кстати, является ведущим потребителем солодки и ее производных в США, закупая для ароматизации сигар, сигарет и трубочного табака как минимум в два раза больше сырья (50 — 90% от всего объема продаваемой солодки), чем пищевая или фармацевтическая отрасль (11).

9.2. Фармакокинетика

Фармакокинетика монопрепаратов глицирризина достаточно хорошо изучена и отличается от таковой водного экстракта солодки, который кроме самого глицирризина содержит и другие биологически активные вещества. Среди сложностей, сопутствующих изучению фармакокинетики глицирризина и экстракта солодки, главными, пожалуй, являются неодинаковый состав исследуемого экстракта, зависящий от типа растения, его происхождения, климатических факторов и других условий (см. также раздел о силимарине), межвидовые различия факторов, влияющих на фармакокинетику, наблюдаемые, например, у разных видов животных, а также объясняемые фармакогенетическими особенностями некоторых этносов (12,13).

Биодоступность неизмененного глицирризина после перорального приема крайне низка — его сывороточные концентрации становятся определяемыми только после приема крайне высоких доз препарата (100 — 1600 мг/кг массы тела) (14–16).

Пиковые концентрации глицирризина, определяемые по глицирретиновой кислоте, ниже и наступают позже по времени при использовании экстракта солодки, но не монопрепаратов в эквивалентной дозе. T_{\max} глицирризина зависит от принятой дозы — при приеме 200 мг глицирризина оно составляет 10 часов, 500 мг препарата — 3 часа, 1500 мг — 4 часа, что свидетельствует о лимитировании процессов всасывания и биотрансформации, о которых речь пойдет далее (17). Также и площадь под кривой концентрации (AUC) для монопрепаратов больше приблизительно в 2,5 раза (18–20). Такое различие в фармакокинетики между очищенным глицирризином и глицирризином как составной частью сложного экстракта может быть объяс-

нено только наличием других активных компонентов корня солодки. Известно, что последние способны усиливать выделение желчи, замедлять пассаж содержимого по желудку и абсорбцию глицирризина в кишечнике (11,19,21). К сожалению, конкретные химические соединения, вызывающие перечисленные эффекты, к настоящему времени не определены.

Абсорбция активного компонента солодки невозможна без участия кишечной флоры (см. рис. 9.2.). В настоящее время идентифицировано несколько штаммов бактерий (стрептококки, руминококки, непатогенные клостридии, бактероиды и некоторые другие эубактерии), которые вследствие активности присущей им β -глюкуронидазы способны гидролизировать глицирризин. В результате такого пресистемного метаболизма образуется глицирретиновая кислота или промежуточный метаболит — 3β -моноглюкуронил- 18β -глицирретиновая кислота, который впоследствии гидролизуется опять-таки до глицирретиновой кислоты. Последняя и вызывает присущие солодке фармакологические эффекты, в том числе и гепатопротективный (22–25). Многие авторы связывают развитие псевдоаллергического — серьезного побочного эффекта глицирризина (см. ниже), именно с попадающей в системную циркуляцию 3β -моноглюкуронил- 18β -глицирретиновой кислотой (26).

Значение бактерий в метаболизме глицирризина было продемонстрировано в экспериментах на лишенных кишечной микрофлоры крысах. Независимо от дозы введенного препарата в плазме крови таких животных не определяется ни сам глицирризин, ни глицирретиновая кислота (24,27).

Таким образом, на фармакокинетику глицирризина значительно влияет наличие и активность соответствующей кишечной микрофлоры. Именно индивидуальными различиями в количественном соотношении этих бактерий могут быть объяснены наблюдаемые исследователями различия в фармакокинетике, метаболизме и эффективности препаратов глицирризина (11). Этот факт необходимо учитывать и при совместном назначении глицирризина и лекарственных средств, воздействующих на флору кишечника, прежде всего — антибиотиков.

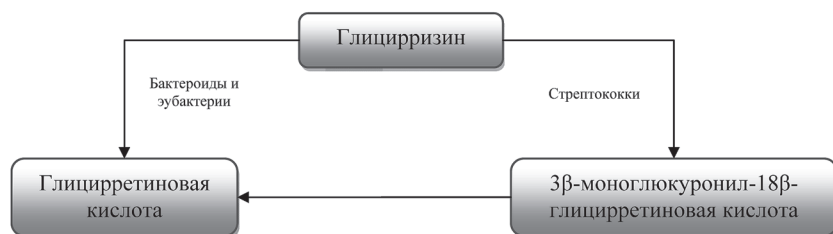


Рис. 9.2. Пресистемный метаболизм глицирризина в ЖКТ человека (по Isbrucker 2006 с измен. (11)).

В экспериментах на животных было продемонстрировано, что для глицирретиновой кислоты характерна энтерогепатическая циркуляция: часть препарата, меченная радиоактивным изотопом (третий), реабсорбировалась в кишечнике и повторно выделялась с желчью (14, 29 и 31% через 6, 24 и 48 часов соответственно). Так как в печени глицирретиновая кислота метаболизируется путем конъюгации (глюкуронирования и сульфатирования) с образованием следующих метаболитов: 18β-глицирретил-30-глюкуронида, 18β-глицирретил-3-О-глюкуронида и 18β-глицирретил-3-О-сульфата, то последние, попадая в кишечник, заново подвергаются деконъюгированию ферментами кишечных бактерий (11,25,28).

Наличие энтерогепатической циркуляции глицирризина подтверждается и многопиковым характером кривой «плазменная концентрация — время», если у здоровых добровольцев после однократного приема 225 мг глицирризина первый пик концентрации наблюдается через 10 часов (плазменная концентрация глицирретиновой кислоты — 1 мг/мл), то второй и третий, соответственно, через 30 и 50 часов (0,2 и 0,1 мг/мл). Экскреция глицирризина после однократного перорального приема, таким образом, может продолжаться в течение нескольких дней (29). Инъекционные формы глицирризина после метаболизма β-D-глюкуронидазой активного компонента в печени и образования 3β-моноголюкуронил-18β-глицирретиновой кислоты также подвергаются энтерогепатической циркуляции вследствие наличия практически единственного пути элиминации (12,13).

Описанная особенность фармакокинетики глицирризина должна учитываться при назначении и изучении препаратов

солодки и потому, что рециркуляция глицирризина зависит не только от активности микрофлоры, о чем говорилось выше, но и частоты приема пищи, характера принимаемой еды, функционального состояния желчного пузыря (11,13,25).

Хотя метаболизм глицирризина, согласно современным данным, не связан с реакциями окисления-восстановления, его влияние на активность ферментов первой фазы не исключается. Как и во многом другом, что касается глицирризина, данные о его воздействии на ферменты метаболизма отличаются противоречивостью. В экспериментальной работе Pandit S. и соавторов экстракт солодки и, в меньшей степени, глицирризин незначительно угнетали активность изоферментов CYP2D6 и CYP3A4. Клиническую значимость такое воздействие может приобрести при использовании комбинаций экстракта солодки с другими ингибиторами указанных ферментов (30). Ингибирующее влияние глицирретиновой кислоты на активность CYP3A4 нашло свое подтверждение и в работе под руководством Li H.Y. (31). Угнетение CYP3A4 продемонстрировано также для экстракта солодки китайской (*G. uralensis*), однако объясняется активностью других компонентов этого растения (32).

В экспериментальных работах Paolini были достигнуты следующие результаты: глицирризин в дозе 240 и 480 мг/кг внутрь в течение 4 и 10 дней приводил к индукции изоферментов CYP3A2, CYP3A1, CYP2B1 и CYP2B9, CYP1A2, CYP1A1 и CYP2A1, CYP2C11, а также 16- β -тестостеронгидроксилазы. Однократное введение при этом не оказывало какого-либо влияния на активность микросомальных ферментов, что позволило автором прийти к выводу, что именно многократность назначения высоких доз глицирризина способна индуцировать указанные ферменты (33,34). Индукция CYP3A4, но не CYP2C19, была доказана в исследовании Tu J.H. с соавт., проведенном на здоровых добровольцах, что противоречит данным предшествующих исследований (35).

Глицирретиновая кислота выводится преимущественно с желчью, значение почечного пути экскреции минимально (около 2% введенной дозы) (28). Поэтому состояние печени, активность протекающего в ней метаболизма глицирретиновой кислоты, может значительно снижать плазменный

клиренс этого лекарственного средства, что было продемонстрировано в исследованиях клиренса препаратов глицирризина у пациентов с HCV-инфекцией и циррозом печени (11,13,25).

Глицирретиновая кислота в экспериментах на крысах показала способность проникать через плацентарный барьер. У самок, получающих глицирризиновую кислоту в дозе 100 мг/кг/сутки с 13-го дня беременности, концентрации этого соединения в плазме плода составили 5, 18 и 32 мг/мл на 17, 19 и 21 день соответственно (36).

Проникает глицирризин и через другой гистогематический барьер — гематоэнцефалический (37). Нам не удалось обнаружить какие-либо данные о проникновении глицирризина и его производных в грудное молоко.

9.3. Механизм действия

Несмотря на более чем полувековую историю изучения глицирризина его механизм действия все еще остается не проясненным в деталях. В исследованиях *in vitro* и в экспериментальных моделях на животных глицирризин показал себя как эффективный антиоксидант (скавенжер свободных радикалов). За счет антиоксидантного действия в цитозоле гепатоцитов он стабилизирует мембрану и снижает ее проницаемость, в том числе и для вирионов (38,39). Предотвращая разрушение мембран митохондрий радикалами, глицирризин блокирует высвобождение цитохрома C и последующую за этим активацию каспазы-3, запускающей процесс апоптоза гепатоцита (40). Также этот препарат в экспериментах с использованием липополисахарида/D-галактозамина оказался способен блокировать апоптоз и по каспазозависимому пути, стимулированному провоспалительным интерлейкином-18 (41).

Глицирризин обладает противовирусными свойствами, он способствует гликозилированию и сialiрованию поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg), что приводит к его задержке в аппарате Гольджи, за счет ингибирования протеинкиназы Р блокирует процессы фосфорилирования вирусных белков в инфицированном гепатоците. Кроме того, глицирризин стимулирует выработку интерферона-гамма, с последу-

ющей активацией макрофагов и В-лимфоцитов, увеличивает активность цитотоксических NK-лимфоцитов (42–45).

Противовирусная активность глицирризина независимо от вида сырья, из которого он был получен — *Glycyrrhiza glabra* или *Glycyrrhiza uralensis*, была продемонстрирована в экспериментах *in vitro* для следующих типов вирусов: вирус Эпштейна-Барра, ротавирусы, вирус японского энцефалита, вирус гепатита В, гепатита С, цитомегаловирус, коронавирус SARS, ВИЧ, гриппа и другие (42,46,47). Взаимодействует ли глицирризин непосредственно с нуклеиновыми кислотами вообще и вирусов в частности, в настоящее время не известно, так как интимные механизмы этих процессов только начали изучаться (48,49).

Хорошо известна способность глицирризина блокировать 11 β -гидроксистероиддегидрогеназу — фермент, ответственный за метаболизм кортизола. Накопление последнего приводит к усилению и пролонгированию противовоспалительного эффекта, характерного для всех глюкокортикоидов (12). Структурное сходство глицирризина с глюкокортикоидами может объяснить способность его высоких доз воздействовать на активность липокортина и угнетать связанную с этим активность фосфолипазы A_2 — ключевого фермента синтеза медиаторов воспаления — простагландинов, простациклинов, лейкотриенов (43,45). Имеются сведения о непосредственном взаимодействии глицирризина и глюкокортикоидных рецепторов (50). Также имеются доказательства того, что глицирризин способен блокировать активность NF- κ B по рецептор-независимому пути (51).

В некоторых экспериментальных работах была продемонстрирована способность глицирризина угнетать еще один ключевой фермент воспаления — циклооксигеназу 2-го типа (52). Глицирризин влияет на воспалительный ответ, стимулируя синтез противовоспалительных цитокинов (например, IL-10, IL-2, IL-12) и угнетая экспрессию провоспалительных (IL-8, IL-1 β , TNF- α) (53–55). В последнее время активно изучается процесс влияния глицирризина на текучесть и архитектуру клеточных мембран и возможная роль этого явления в реализации воспаления (56).

Jeong и Kim в своей работе обнаружили, что глицирретиновая кислота, воздействуя на экспрессию ядерного фактора NF-κB, усиливала активность NO-синтазы и продукцию NO в макрофагах (57).

Противофибротическая активность экстракта солодки объясняется способностью его компонентов — глицирризина и глицирризиновой кислоты — подавлять экспрессию гена коллагена 1-го типа, которая была изучена Moro T. с соавторами на экспериментальной модели печеночного фиброза у мышей (58).

9.4. Данные клинических исследований

Хронические вирусные гепатиты

Использование глицирризина при хронических гепатитах изучается с середины 50-х годов. К сожалению, большинство исследований, проведенных до разработки принципов доказательной медицины, отличаются низким методологическим уровнем, а данные современных исследований оказываются противоречивыми.

Для лечения хронического гепатита В глицирризин используют в Японии с 1977 года, в Китае — с 1984, но количество исследований, посвященных его эффективности при этом заболевании крайне невелико, а выводы их — противоречивы. Практически ко всем работам можно высказать замечания по качеству проведения исследования — немногочисленность групп, отсутствие плацебо-контроля, нарушение процедуры рандомизации или ослепления (59). Исследование Hayashi и коллег включало только 17 пациентов с вирусным гепатитом В, терапия инъекционным глицирризином привела к сероконверсии у 3 пациентов, а у 10 — снижению HBeAg до не определяемых уровней (60). В неслепом исследовании Xianshi и соавторов монотерапия глицирризином привела к снижению концентрации поверхностного антигена (HBsAg) до не определяемых значений у 9 из 17 пациентов опытной группы против отсутствия каких-либо изменений в группе контроля (61). Напротив, в более современном рандомизированном исследовании, которое включало 25 пациентов с циррозом и 14 с

хроническим активным гепатитом, удалось достигнуть только статистически незначимого биохимического ответа (снижение трансаминаз), а влияние глицирризина на клиренс HBV, частоту осложнений цирроза и выживаемость отсутствовало (62).

Количество качественных — с точки зрения доказательной медицины — исследований эффективности глицирризина у больных с вирусным гепатитом С также невелико, эти исследования включают незначительное количество пациентов и, опять-таки, противоречивы в своих выводах (2,43,44,63).

В двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании группы исследователей под руководством van Rossum 57 пациентов, не ответивших на терапию интерфероном и рибавирином, получали терапию глицирризином в разных дозах внутривенно трижды в неделю на протяжении месяца. Только в группе высоких доз (240 мг препарата Stronger Neo-Minophagen C) отмечалось значимое снижение уровня АЛТ, который, однако, возвращался к своим предшествующим лечению значениям сразу после отмены глицирризина (13). Не удалось достигнуть стойкого и значимого вирусологического и биохимического ответа в открытом с параллельными группами исследовании Tsubota A., в котором инъекционный глицирризин использовался как в виде монотерапии, так и в комбинации с урсодеоксихолевой кислотой (64).

Напротив, зависимое от дозы глицирризина снижение АЛТ было продемонстрировано и в исследовании группы японских ученых под руководством Miyake K. В нем статистически значимые данные удалось получить после 12-недельного курса лечения пациентов с вирусным гепатитом С препаратом глицирризина в дозе 100 мг внутривенно 3 раза в неделю (65).

Не только высокие дозы и длительность терапии, но и частота введения препаратов глицирризина имеет значение в снижении биохимических маркеров гепатита. В качестве примера продемонстрируем результаты исследования Orient H., проведенное с участием 117 пациентов с вирусным гепатитом С. Все пациенты, включенные в это исследование, имели 1-й генотип вируса, высокую вирусную нагрузку и не ответили на комбинированную терапию «интерферон + рибавирин». Все

пациенты получали глицирризин (Stronger Neo-Minophagen C) в дозе 200 мг 6 раз в неделю на протяжении одного месяца. 72 человека (61,5%), «ответивших» статистически значимым снижением уровня АЛТ, рандомизированно распределили по трем группам: та же доза глицирризина назначалась 6, 3 и 1 раз в неделю на протяжении 22 недель. К моменту окончания терапии приемлемые уровни АЛТ отмечались у 60% человек первой группы, 24% и 9% — во второй и третьей соответственно. Значимого воздействия глицирризина на гистологическую картину в печени не обнаружено ни в одной группе (66).

В недавнем шестимесячном рандомизированном мультицентровом исследовании у 131 пациента с третьим типом HCV комбинация глицирризина (250 мг) с интерфероном- $\alpha 2b$ (3 млн МЕ), хоть и вызывала меньшее количество лейкопений и анемий, показала значимо худшую эффективность, оцениваемую по вирусной нагрузке, по сравнению с комбинацией интерферона- $\alpha 2b$ (3 млн МЕ) и рибавирина (1 г/сутки). Выраженного снижения вирусной нагрузки в группе глицирризина удалось достичь у 46,9% пациентов, а в группе рибавирина — у 65,7% ($p = 0,03$) (67).

В двух более ранних исследованиях у пациентов с вирусным гепатитом С глицирризин (40 мл препарата Stronger Neo-Minophagen C) также не смог продемонстрировать лучшего вирусологического ответа по сравнению с интерфероном- α (68,69).

Определенные надежды на окончательное прояснение ситуации с влиянием глицирризина по сравнению с интерферонотерапией на течение и исход вирусного гепатита С (частота развития цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы) не оправдались, так как исследование SCH-54031, которое было призвано решить эту проблему, было досрочно прекращено из-за малой вовлеченности пациентов и сложностей технического характера. Полученные в SCH-54031 данные интерпретировать корректно невозможно (2,70).

Учитывая тот факт, что монопрепараты глицирризина не зарегистрированы во многих странах СНГ, определенный интерес может представлять исследование эффективности комбинации глицирризина и эссенциальных фосфолипидов.

дов (препарат «Фосфоглив») у пациентов с HCV-инфекцией. В 2011 году были опубликованы предварительные данные открытого рандомизированного исследования «Орион», в котором 80 пациентов с вирусным гепатитом С (40 с 1-м типом генотипа, 40 — со 2-м и 3-м) получали интерферонотерапию (интерферон $\alpha 2b$) и рибавирин. Пациенты первой группы дополнительно получали комбинацию «глицирризин + фосфолипиды» — 4 недели инъекционно перед интерфероном и рибавирином, 4 недели параллельно с ними и 44 и 20 недель внутрь в зависимости от типа вируса (1-ый и 2-ой с 3-им соответственно). Оказалось, что лечение Фосфогливом в дозе 2,5 грамма/5 раз в неделю, предшествующее стандартной терапии, приводит к значимому снижению трансаминаз (АЛТ, АСТ) и гаммаглутамилтранспептидазы. Отсутствие HCV-RNA через 4 недели было зафиксировано у 3 человек в группе с глицирризином-фосфолипидами против 0 в группе сравнения. Исследование не завершено, и окончательные результаты, включающие морфологическую оценку эффективности, на момент написания этой главы не опубликованы (71).

Влияние глицирризина на частоту развития гепатоцеллюлярной карциномы также активно изучалось в клинических работах. Например, в исследовании Н. Kumada длительные инъекции глицирризина у пациентов с гепатитом типа С, не ответивших на стандартную терапию пегилированным интерфероном, уменьшали риск развития гепатоцеллюлярной карциномы (72).

Японское ретроспективное когортное исследование, проведенное Ikeda с соавторами в 2005 году у 1249 пациентов с интерферон-резистентным вирусным гепатитом С и высокими значениями АЛТ, которые, как было показано ранее, ассоциируются с более высоким риском развития гепатоцеллюлярной карциномы (73,74), показало, что внутривенные инъекции глицирризина (длительное, интермиттирующее лечение) значительно снижают частоту развития этой опухоли печени. Авторы исследования отмечают эффективность глицирризина и у пациентов с выраженным циррозом печени, когда интерферонотерапия может оказаться опасной по причине высокой ча-

стоты осложнений — перитонита, кровотечений, пневмонии и других (6). К недостаткам этой работы можно отнести неопределенность авторов относительно необходимых для достижения подобного эффекта конкретных дозировок этого гепатопротектора и длительности терапии.

Острые гепатиты

Не до конца определенной остается роль глицирризина у пациентов с острыми формами гепатита. В недавнем исследовании Yasui S. с соавторами была продемонстрирована эффективность назначения инъекционного глицирризина у пациентов с аутоиммунным гепатитом. Раннее назначение этого лекарственного средства при остром дебюте аутоиммунного процесса выраженно снижает активность АЛТ и предотвращает прогрессирование этого грозного заболевания, смертность от фульминантных форм которого в Японии превышает 80% (согласно данным Fujiwara K. и соавторов, 2008 (75)). Интересно, что монотерапия глицирризином в этом исследовании оказалась даже более успешной, чем комбинация глицирризина и кортикостероидов, считающихся «классическими» средствами терапии при аутоиммунном гепатите (7). К недостаткам данной работы можно отнести немногочисленность групп пациентов (17 человек получали препарат глицирризина и 14 — комбинированную терапию) и отсутствие данных относительно эффективности терапии глюкокортикоидами без глицирризина.

В более ранней индийской работе Tandon A. сообщалось о высокой эффективности глицирризина у пациентов с вирусным гепатитом E — как тяжелой, так и среднетяжелой формы (76). Выживаемость пациентов с подострой формой печеночной недостаточности, независимо от этиологии, под влиянием глицирризина увеличивалась и в исследовании Acharya S. (77). Как отмечают некоторые исследователи обоснованности назначения глицирризина у пациентов с острыми гепатитами, например Yasui S., рациональность его использования все еще может считаться недоказанной (7).

Алкогольная болезнь печени

Количество исследований эффективности глицирризина у пациентов-алкоголиков ничтожно мало. Поэтому крайне значимой является работа российских исследователей Никитина С.Г. и коллег, посвященная исследованию глицирризин-содержащего препарата у пациентов с хроническим алкогольным гепатитом. В этой работе 106 пациентам с алкогольной болезнью печени, рандомизированно распределенным на две группы — опытную и контрольную, назначали препарат «Фосфоглив» (комбинация эссенциальных фосфолипидов и тринатриевой соли глицирризина) внутривенно 2,5 грамма дважды в неделю или плацебо на протяжении 52 недель с последующим годовым периодом наблюдения. Обязательным условием являлось воздержание от приема алкоголя. В результате лечения у пациентов опытной группы удалось достигнуть выраженного снижения активности трансаминаз, билирубина и уровня TNF- α (значимость различия с контролем — $p < 0,01$). Интересной находкой данного исследования является уменьшение уровней рецидивов алкоголизма в опытной группе (55% против 33%) (78). К сожалению, в данной работе использовался не монопрепарат, так как такового в России не зарегистрировано, а комбинация глицирризина и фосфолипидов, воздействие которых в отдельной группе не изучалось, что несколько снижает ее ценность для суждения об эффекте именно глицирризина.

Неалкогольная жировая болезнь печени

Количество исследований эффективности глицирризина при неалкогольном стеатозе крайне незначительно. Из клинических работ высокого качества следует отметить недавно опубликованную работу Ali Akbar Hajiaghahmohammadi с соавторами (79). В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, включавшем 66 пациентов с НАЖБП (2 группы), оценивали активность трансаминаз, динамику индекса массы тела (ИМТ) и данные сонографии. Экстракт солодки водный (2 грамма один раз в сутки в течение 2 месяцев) статистически значимо уменьшал активность трансаминаз, но не индекса массы тела, а также не влиял на данные

ультразвукового исследования. Таким образом, заключают авторы, для решения вопроса о целесообразности использования солодки для лечения НАЖБП необходимы дальнейшие исследования с оценкой морфологии печени (79).

До получения результатов таких работ использование глицирризина в клинике вряд ли оправданно.

Лекарственные поражения печени

Влияние глицирризина на течение лекарственных поражений печени, хоть и представляет собой большой практический интерес, изучено недостаточно. Большинство работ, посвященных данному аспекту использования экстракта солодки и глицирризина, характеризуются низким качественным уровнем. Например, при изучении вопроса терапии поражений печени противотуберкулезными средствами, которые хорошо известны своей гепатотоксичностью, Liu Q. с соавторами обнаружил всего 4 статьи, посвященные использованию глицирризина при этой патологии, ни одна из которых не отвечала современным требованиям доказательной медицины, что сделало невозможным вывод о его эффективности (80).

9.5. Безопасность

Глицирризин, как и остальные лекарственные средства, не является абсолютно безопасным препаратом. Согласно данным, имеющимся в распоряжении С.М. Ткача и С.В. Оковитого, частота побочных эффектов глицирризина в различных клинических исследованиях достигает 20%, то есть развивается у каждого пятого пациента (45,63). Далее будут рассмотрены основные побочные реакции глицирризина.

Как уже было указано, глицирризин за счет ингибирования 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы угнетает катаболизм кортизола в печени, что приводит к увеличению его уровня в крови, связанной с этим задержке соли и воды, гипокалиемии и артериальной гипертензии (2). Способность солодки увеличивать выработку альдостерона в надпочечниках (псевдоальдостеронизм) и приводить к отекам (6) может сыграть критическую роль у пациентов с хроническими заболеваниями печени, почек и сердца. Для купирования реакции псевдоальдостеронизма С.В. Оковитый и

др. предлагают использовать невысокие дозы спиронолактона (50 — 100 мг) за день до и через день после инъекции глицирризин-содержащего препарата (45). Данный метод профилактики в настоящее время отражен в Инструкции по медицинскому применению российского препарата «Фосфоглив-Форте».

Развивающаяся под влиянием глицирризина гипокалиемия может приводить к таким, описанным в литературе, грозным побочным эффектам как тахикардия «типа пируэт» и остановка сердца (81,82). Таким образом, проводить мониторинг сыровороточного уровня калия у пациентов с заболеваниями печени и терапией глицирризином рационально и в отношении предупреждения развития негативного влияния лечения на сердечно-сосудистую систему.

Интересный факт — количество кардиоваскулярных осложнений глицирризина сравнимо с таковыми у известных своей кардиотоксичностью препаратов аконита (борца) и эфедры (83).

Voganen Н. с соавторами было подсчитано, что относительно безопасной в отношении развития артериальной гипертензии дозой солодки является 10 — 30 грамм в день, что равно 9,5 мг глицирретиновой кислоты — агликона глицирризина (9). Эти значения несколько ниже тех, что были определены как безопасные на состоявшемся в 2005 году собрании JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives — Объединенный экспертный комитет по пищевым добавкам Всемирной организации здравоохранения и Продовольственной и сельскохозяйственной организации ООН) — 100 мг в сутки для взрослого человека. Правда, в своем решении эксперты JECFA подчеркивали, что развитие неблагоприятных эффектов глицирризина возможно и при употреблении более низких доз (84), что и было показано Voganen Н. и коллегами.

Учитывая высокое содержание глицирризина, более половины молекулярной массы которого приходится на глицирретиновую кислоту, в фармакологических препаратах (Фосфоглив капсулы — 35 мг, Фосфоглив-Форте — 65 мг, Фосфоглив для инъекций — 200 мг, Стронгер Нео-Минофаген С — 40 мг)

медработники должны быть осторожны в отношении риска развития артериальной гипертензии у пациентов, получающих эти лекарства.

С использованием глицирризина у некоторых больных связывают и возникновение синдрома исчезновения желчных протоков, для которого характерно прогрессирующее разрушение внутрипеченочных желчных путей и развитие холестаза (43).

Еще одним нежелательным эффектом глицирризина является возможное, так как признается не всеми исследователями этой проблемы, угнетение синтеза тестостерона за счет структурного сходства агликона и стероидных гормонов (85–87). На наш взгляд, риск возникновения данной ПР должен приниматься во внимание лечащими врачами.

Упомянутая выше способность глицирретиновой кислоты проникать через плацентарный барьер и возможное тератогенное действие не могли остаться без внимания токсикологов. Проведенные на 4 видах млекопитающих (мыши, крысы, хомяки и кролики) эксперименты показали противоречивые результаты: в исследованиях FDA тератогенного влияния глицирризина не отмечено (88); в японской работе Itami с соавторами в одной из опытных групп (доза глицирризина — 80 мг/кг) наблюдалась деформация почечной лоханки, в двух других группах (400 и 2000 мг/кг) — статистически значимое уменьшение темпов набора массы беременных самок (89); Mantovani и коллеги, хотя и не сделали однозначного вывода о тератогенности глицирризина, обнаружили деформации скелета, прежде всего грудины, и аномалии развития почек у животных, принимавших 100 и 200 мг/кг массы тела этого соединения (90). В уже упомянутой работе Hundertmark S. было обнаружено значимое влияние глицирретиновой кислоты на синтез сурфактанта в легких плода, которое, однако, не повлияло на смертность потомства (36).

Клинические исследования, проведенные с участием беременных женщин, не выявили схожих тератогенных эффектов у человека (91), но показали, что солодка увеличивает риск

преждевременных родов в 2 — 3 раза. Эти данные были получены в крупных популяционных исследованиях, включавших 1049 и 95 женщин, проживающих в Финляндии (92,93).

В относительно недавнем исследовании специалистов Эдинбургского и Хельсинкского университетов было доказано дозозависимое влияние потребления солодки беременными на развитие психокогнитивных расстройств (расстройства внимания и общения, агрессивное поведение) у детей в будущем. Значимый уровень потребления солодки матерями, по данным этих авторов, составляет 500 и более мг/неделю (94). Данные негативные эффекты глицирризина сходны с таковыми глюкокортикоидов и связывают их с ингибирующим влиянием на активность 2-го типа 11β -гидроксистероиддегидрогеназы — плацентарного фермента, предотвращающего воздействие материнского кортизола на мозг плода, возможной собственной глюкокортикоид-подобной активностью и влиянием глицирризина на артериальное давление. Впрочем, точные механизмы этих явлений до конца не изучены (94,95).

Негативное воздействие солодки на нервную систему человека было описано и до указанной выше работы Rääkkönen К., однако сообщалось о других побочных реакциях — параличе, преходящем нарушении зрения, головной боли, но не расстройствах психики (12).

Учитывая отсутствие каких-либо данных о проникновении глицирризина в грудное молоко, его влиянии на новорожденных и детей до 12 лет, препараты его содержащие регуляторными органами России и Украины не рекомендуются к применению в указанные периоды жизни человека. Это мнение не разделяется некоторыми зарубежными авторами, например S. Mills и K. Bone, которые считают, что препараты солодки в невысоких дозах могут назначаться кормящим матерям, так как негативные эффекты лечения, описанные в литературе, развивались вследствие приема очень больших доз (96).

Определенное клиническое значение имеет негативное влияние экстракта солодки и глицирризина на мышечную систему. В литературе описаны случаи развития мышеч-

ной слабости, миопатии, миоглобинурии и даже рабдомиолиза, развившихся вследствие приема этих лекарственных средств (97,98).

Так как полученные данные о влиянии глицирризина на активность изоферментов цитохрома противоречивы и, по всей видимости, имеют место только при длительном приеме крайне высоких доз, всё же необходимо сохранять определенную настороженность при назначении комбинаций глицирризина как с потенциальными индукторами, так и с ингибиторами этих ферментов, прежде всего — СYP3A (30,32–34).

В литературе описаны следующие значимые взаимодействия глицирризина: с гликозидами сенны, пероральными контрацептивами и другими лекарственными средствами (см. таблицу 9.1.).

Таблица 9.1.

**Некоторые лекарственные взаимодействия
глицирризина и др. производных экстракта солодки**

Лекарственное средство	Эффект	Источник
Варфарин	Экстракт китайской солодки (<i>G. Uralensis</i>) увеличивает клиренс варфарина у крыс.	Mu et al., 2006 (99)
Пероральные контрацептивы	Увеличивается риск развития побочных реакций глицирретиновой кислоты (гипокалиемия, отеки, гипертензия).	Bernardi M. et al., 1994 (100) De Klerk G.J. et al., 1997 (101)
Парацетамол	Экстракт солодки и глицирризин у крыс усиливали глюкуронирование парацетамола и его экскрецию	Moon A., 1996 (102)
Сенна, натрия пикосульфат и другие слабительные	Компоненты сенны значительно угнетают всасывание глицирретиновой кислоты, снижают ее AUC и C_{\max} . Натрия пикосульфат может угнетать пресистемный метаболизм глицирризина.	Mizuhara Y. et al., 2005 (103) Goto E. et al., 2005 (104)

Продолжение таблицы 9.1.

1	2	3
Глюкокортикоиды (гидрокортизон, преднизолон, дексаметазон и др.)	Глицирретиновая кислота замедляла клиренс преднизолона, увеличивала его AUC и пиковые концентрации, потенцировала эффекты гидрокортизона	Teelucksingh S. et al., 1990 (105) Chen M.F. et al., 1991 (106)
Дигоксин	Увеличение риска развития побочных реакций дигоксина вследствие гипокалиемии. Увеличение плазменных концентраций дигоксина.	Mills S., Bone K. 2004 (96)
Диуретики (петлевые и тиазидные)	Увеличение риска развития гипокалиемии и побочных реакций с ней связанных	Mills S., Bone K. 2004 (96)
Антигипертен- зивные лекарственные средства	Снижение эффективности гипотензивных средств вследствие задержки жидкости под влиянием глицирризина	Stockley's Herbal Medicines Interactions , 2009 (107)
Препараты железа	Солодка увеличивает абсорбцию железа и его концентрацию в крови у крыс	Stockley's Herbal Medicines Interactions , 2009 (107)
Метронидазол в комбинации с амоксициллином или кларитромицином	Угнетение реакции гидролиза глицирризина до абсорбируемой формы — глицирретиновой кислоты вследствие влияния на микрофлору кишечника. Эффект непродолжительный и исчезает при длительном приеме глицирризина	He J.X., 2001 (108) Stockley's Herbal Medicines Interactions , 2009 (107)
Циметидин	Возможно уменьшение AUC глицирретиновой кислоты на 42%	He J.X., 2001 (108) Stockley's Herbal Medicines Interactions , 2009 (107)

9.6. Доказательная медицина

Несмотря на большое количество исследований эффективности и безопасности препаратов солодки и глицирризина при патологии гепатобилиарной системы сами по себе глицирризин и водный экстракт солодки до последнего времени не удостоивались внимания Кокрейновской Гепато-Билиарной группы.

В 2011 году были опубликованы протоколы двух будущих исследований, посвященных сравнению эффективности глицирризина и противовирусных средств при HBV-инфекции и эффективности глицирризина при этой же патологии (109,110). В последней работе предполагается сравнить эффективность разных солей глицирризина — аммониевой, натриевой и других. К моменту написания этого раздела, результаты этих обзоров опубликованы еще не были.

Еще раз необходимо напомнить о крайне критическом отношении многих европейских, да и китайских, последователей доказательной медицины к клиническим работам, проведенным в Китае (80,111). Крайне низкое качество клинических исследований глицирризина из КНР, с детальным разбором каждого недостатка обсуждается в замечательной статье Zheng M.H. с соавторами. Авторы подчеркивают следующие критические моменты этих работ: отсутствие рандомизации вообще или проведение рандомизации с нарушениями, отсутствие или некачественное «ослепление» исследований, неправильное планирование и математически некорректное число участников в группах, не позволяющее проведение качественного статистического анализа, отсутствие описаний причин исключения пациентов из исследования и так далее (112).

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Рябоконь АА. Солодка, или Лакричный корень (аналитический обзор) [Internet]. Провизор. №2. 2003. Available from: http://www.provisor.com.ua/archive/2003/N2/art_16.php
2. Ивашкин ВТ, Морозова МА, Маевская МВ, Федосына ЕА. Препараты растительного происхождения в лечении гепатита С. РЖГГК. 2009;(3):70–5.
3. Finney RS, Somers GF. The antiinflammatory activity of glycyrrhetic acid and derivatives. J. Pharm. Pharmacol. 1958 Oct;10(10):613–20.
4. Doll R, Hill ID. Triterpenoid liquorice compound in gastric and duodenal ulcer. Lancet. 1962 Dec 1;2(7266):1166–7.
5. Pompei R, Flore O, Marccialis MA, Pani A, Loddo B. Glycyrrhizic acid inhibits virus growth and inactivates virus particles. Nature. 1979 Oct 25;281(5733):689–90.
6. Ikeda K, Arase Y, Kobayashi M, Saitoh S, Someya T, Hosaka T, et al. A long-term glycyrrhizin injection therapy reduces hepatocellular carcinogenesis rate in patients with interferon-resistant active chronic hepatitis C: a cohort study of 1249 patients. Dig. Dis. Sci. 2006 Mar;51(3):603–9.
7. Yasui S, Fujiwara K, Tawada A, Fukuda Y, Nakano M, Yokosuka O. Efficacy of intravenous glycyrrhizin in the early stage of acute onset autoimmune hepatitis. Digestive diseases and sciences. 2011;56(12):3638–47.
8. Рябоконь АА. Солодка, или Лакричный корень (аналитический обзор) [Internet]. Провизор. №3. 2003. Available from: http://www.provisor.com.ua/archive/2003/N3/art_33.php
9. Boganen H, van Hee K, Grundmeijer HGLM. [Hypertension due to liquorice and liquorice tea consumption]. Ned Tijdschr Geneesk. 2007 Dec 22;151(51):2825–8.
10. Knipping K, Garssen J, van't Land B. An evaluation of the inhibitory effects against rotavirus infection of edible plant extracts. Virol. J. 2012;9:137.
11. Isbrucker RA, Burdock GA. Risk and safety assessment on the consumption of Licorice root (*Glycyrrhiza* sp.), its extract and powder as a food ingredient, with emphasis on the pharmacology and toxicology of glycyrrhizin. Regul. Toxicol. Pharmacol. 2006 Dec;46(3):167–92.
12. Asl MN, Hosseinzadeh H. Review of pharmacological effects of *Glycyrrhiza* sp. and its bioactive compounds. Phytother Res. 2008 Jun;22(6):709–24.
13. Van Rossum TG, Vulto AG, Hop WC, Brouwer JT, Niesters HG, Schalm SW. Intravenous glycyrrhizin for the treatment of chronic hepatitis C: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase I/II trial. J. Gastroenterol. Hepatol. 1999 Nov;14(11):1093–9.
14. Gunnarsdóttir S, Jóhannesson T. Glycyrrhetic acid in human blood after ingestion of glycyrrhizic acid in licorice. Pharmacol. Toxicol. 1997 Dec;81(6):300–2.

15. Raggi MA, Maffei F, Bugamelli F, Cantelli Forti G. Bioavailability of glycyrrhizin and licorice extract in rat and human plasma as detected by a HPLC method. *Pharmazie*. 1994 Apr;49(4):269–72.
 16. Yamamura Y, Kawakami J, Santa T, Kotaki H, Uchino K, Sawada Y, et al. Pharmacokinetic profile of glycyrrhizin in healthy volunteers by a new high-performance liquid chromatographic method. *J Pharm Sci*. 1992 Oct;81(10):1042–6.
 17. Barceloux DG. Medical toxicology of natural substances: foods, fungi, medicinal herbs, plants, and venomous animals. Hoboken, N.J: John Wiley & Sons; 2008.
 18. Hou Y-C, Hsiu S-L, Ching H, Lin Y-T, Tsai S-Y, Wen K-C, et al. Profound difference of metabolic pharmacokinetics between pure glycyrrhizin and glycyrrhizin in licorice decoction. *Life Sci*. 2005 Jan 21;76(10):1167–76.
 19. Cantelli-Forti G, Maffei F, Hrelia P, Bugamelli F, Bernardi M, D'Intino P, et al. Interaction of licorice on glycyrrhizin pharmacokinetics. *Environ. Health Perspect*. 1994 Nov;102 Suppl 9:65–8.
 20. Wang Z, Nishioka M, Kurosaki Y, Nakayama T, Kimura T. Gastrointestinal absorption characteristics of glycyrrhizin from glycyrrhiza extract. *Biol. Pharm. Bull*. 1995 Sep;18(9):1238–41.
 21. Cantelli-Forti G, Raggi MA, Bugamelli F, Maffei F, Villari A, Trieff NM. Toxicological assessment of liquorice: biliary excretion in rats. *Pharmacol. Res*. 1997 May;35(5):463–70.
 22. Kim DH, Lee SW, Han MJ. Biotransformation of glycyrrhizin to 18beta-glycyrrhetic acid-3-O-beta-D-glucuronide by *Streptococcus* LJ-22, a human intestinal bacterium. *Biol. Pharm. Bull*. 1999 Mar;22(3):320–2.
 23. Kim DH, Hong SW, Kim BT, Bae EA, Park HY, Han MJ. Biotransformation of glycyrrhizin by human intestinal bacteria and its relation to biological activities. *Arch. Pharm. Res*. 2000 Apr;23(2):172–7.
 24. Akao T, Hayashi T, Kobashi K, Kanaoka M, Kato H, Kobayashi M, et al. Intestinal bacterial hydrolysis is indispensable to absorption of 18 beta-glycyrrhetic acid after oral administration of glycyrrhizin in rats. *J. Pharm. Pharmacol*. 1994 Feb;46(2):135–7.
 25. Ploeger B, Mensinga T, Sips A, Seinen W, Meulenbelt J, DeJongh J. The pharmacokinetics of glycyrrhizic acid evaluated by physiologically based pharmacokinetic modeling. *Drug Metab. Rev*. 2001 May;33(2):125–47.
 26. Makino T, Ohtake N, Watanabe A, Tsuchiya N, Imamura S, Iizuka S, et al. Down-regulation of a hepatic transporter multidrug resistance-associated protein 2 is involved in alteration of pharmacokinetics of glycyrrhizin and its metabolites in a rat model of chronic liver injury. *Drug Metab. Dispos*. 2008 Jul;36(7):1438–43.
 27. Takeda S, Ishihara K, Wakui Y, Amagaya S, Maruno M, Akao T, et al. Bioavailability study of glycyrrhetic acid after oral administration
-

- of glycyrrhizin in rats; relevance to the intestinal bacterial hydrolysis. *J. Pharm. Pharmacol.* 1996 Sep;48(9):902–5.
28. Iveson P, Lindup WE, Parke DV, Williams RT. The metabolism of carbenoxolone in the rat. *Xenobiotica.* 1971 Jan;1(1):79–95.
29. Ploeger B, Mensinga T, Sips A, Meulenbelt J, DeJongh J. A human physiologically-based model for glycyrrhizic acid, a compound subject to presystemic metabolism and enterohepatic cycling. *Pharm. Res.* 2000 Dec;17(12):1516–25.
30. Pandit S, Ponnusankar S, Bandyopadhyay A, Ota S, Mukherjee PK. Exploring the possible metabolism mediated interaction of Glycyrrhiza glabra extract with CYP3A4 and CYP2D6. *Phytother Res.* 2011 Oct;25(10):1429–34.
31. Li HY, Xu W, Su J, Zhang X, Hu LW, Zhang WD. In vitro and in vivo inhibitory effects of glycyrrhetinic acid on cytochrome P450 3A activity. *Pharmacology.* 2010;86(5-6):287–92.
32. Tsukamoto S, Aburatani M, Yoshida T, Yamashita Y, El-Beih AA, Ohta T. CYP3A4 inhibitors isolated from Licorice. *Biol. Pharm. Bull.* 2005 Oct;28(10):2000–2.
33. Paolini M, Pozzetti L, Sapone A, Cantelli-Forti G. Effect of licorice and glycyrrhizin on murine liver CYP-dependent monooxygenases. *Life Sci.* 1998;62(6):571–82.
34. Paolini M, Barillari J, Broccoli M, Pozzetti L, Perocco P, Cantelli-Forti G. Effect of liquorice and glycyrrhizin on rat liver carcinogen metabolizing enzymes. *Cancer Lett.* 1999 Oct 18;145(1-2):35–42.
35. Tu J-H, Hu D-L, Dai L-L, Sun Y, Fan L, Zhang M, et al. Effect of glycyrrhizin on CYP2C19 and CYP3A4 activity in healthy volunteers with different CYP2C19 genotypes. *Xenobiotica.* 2010 Jun;40(6):393–9.
36. Hundertmark S, Dill A, Bühler H, Stevens P, Looman K, Ragosch V, et al. 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1: a new regulator of fetal lung maturation. *Horm. Metab. Res.* 2002 Oct;34(10):537–44.
37. Tabuchi M, Imamura S, Kawakami Z, Ikarashi Y, Kase Y. The blood-brain barrier permeability of 18 β -glycyrrhetinic acid, a major metabolite of glycyrrhizin in glycyrrhiza root, a constituent of the traditional Japanese medicine yokukansan. *Cell. Mol. Neurobiol.* 2012 Oct;32(7):1139–46.
38. Van Rossum TG, Vulto AG, de Man RA, Brouwer JT, Schalm SW. Review article: glycyrrhizin as a potential treatment for chronic hepatitis C. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1998 Mar;12(3):199–205.
39. Crance JM, Lévêque F, Bizziagos E, van Cuyck-Gandré H, Jouan A, Deloince R. Studies on mechanism of action of glycyrrhizin against hepatitis A virus replication in vitro. *Antiviral Res.* 1994 Jan;23(1):63–76.
40. Yang B-S, Ma Y-J, Wang Y, Chen L-Y, Bi M-R, Yan B-Z, et al. Protective effect and mechanism of stronger neo-minophagen C against fulminant hepatic failure. *World J. Gastroenterol.* 2007 Jan 21;13(3):462–6.

41. Ikeda T, Abe K, Kuroda N, Kida Y, Inoue H, Wake K, et al. The inhibition of apoptosis by glycyrrhizin in hepatic injury induced by injection of lipopolysaccharide / D-galactosamine in mice. *Arch. Histol. Cytol.* 2008 Nov;71(3):163–78.
 42. Fiore C, Eisenhut M, Krausse R, Ragazzi E, Pellati D, Armanini D, et al. Antiviral effects of Glycyrrhiza species. *Phytother Res.* 2008 Feb;22(2):141–8.
 43. Сторожаков ГИ, Байкова ИЕ. Глицирризин в лечении ХВГ. *Клиническая фармакология и терапия.* 2000;(4):39–41.
 44. Сторожаков ГИ, Байкова ИЕ, Никитин ИГ, Арчаков АИ, Ипатова ОМ. Теоретические и практические аспекты применения глицирризина. *Клин. перспект. гастроэнтерол. гепатол.* 2009;(1):35–9.
 45. Оковитый СВ, Безбородкина НН, Улейчик СГ, Шуленин СН. Гепатопротекторы. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010.
 46. Kwon H-J, Kim H-H, Ryu YB, Kim JH, Jeong HJ, Lee S-W, et al. In vitro anti-rotavirus activity of polyphenol compounds isolated from the roots of Glycyrrhiza uralensis. *Bioorg. Med. Chem.* 2010 Nov 1;18(21):7668–74.
 47. Lin J-C, Chheng J-M, Hung M-S, Baltina LA, Baltina L, Kondratenko R. Inhibitory effects of some derivatives of glycyrrhizic acid against Epstein-Barr virus infection: structure-activity relationships. *Antiviral Res.* 2008 Jul;79(1):6–11.
 48. Nafisi S, Bonsaii M, Manouchehri F, Abdi K. Interaction of glycyrrhizin and glycyrrhetic acid with DNA. *DNA Cell Biol.* 2012 Jan;31(1):114–21.
 49. Nafisi S, Manouchehri F, Bonsaii M. Study on the interaction of glycyrrhizin and glycyrrhetic acid with RNA. *J. Photochem. Photobiol. B, Biol.* 2012 Jun 4;111:27–34.
 50. Yoh T, Nakashima T, Sumida Y, Kakisaka Y, Nakajima Y, Ishikawa H, et al. Effects of Glycyrrhizin on Glucocorticoid Signaling Pathway in Hepatocytes. *Dig Dis Sci.* 2002 Aug 1;47(8):1775–81.
 51. Takei H, Baba Y, Hisatsune A, Katsuki H, Miyata T, Yokomizo K, et al. Glycyrrhizin inhibits interleukin-8 production and nuclear factor-kappaB activity in lung epithelial cells, but not through glucocorticoid receptors. *J. Pharmacol. Sci.* 2008 Mar;106(3):460–8.
 52. Kase Y, Saitoh K, Ishige A, Komatsu Y. Mechanisms by which Hangeshashin-to reduces prostaglandin E2 levels. *Biol. Pharm. Bull.* 1998 Dec;21(12):1277–81.
 53. Matsui S, Matsumoto H, Sonoda Y, Ando K, Aizu-Yokota E, Sato T, et al. Glycyrrhizin and related compounds down-regulate production of inflammatory chemokines IL-8 and eotaxin 1 in a human lung fibroblast cell line. *Int. Immunopharmacol.* 2004 Dec 15;4(13):1633–44.
 54. Yuan H, Ji W-S, Wu K-X, Jiao J-X, Sun L-H, Feng Y-T. Anti-inflammatory effect of Diammonium Glycyrrhizinate in a rat model of ulcerative colitis. *World J. Gastroenterol.* 2006 Jul 28;12(28):4578–81.
-

55. Raphael TJ, Kuttan G. Effect of naturally occurring triterpenoids ursolic acid and glycyrrhizic acid on the cell-mediated immune responses of metastatic tumor-bearing animals. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2008;30(2):243–55.
56. Schröfelbauer B, Raffetseder J, Hauner M, Wolkerstorfer A, Ernst W, Szolar OHJ. Glycyrrhizin, the main active compound in liquorice, attenuates pro-inflammatory responses by interfering with membrane-dependent receptor signalling. *Biochem. J*. 2009 Aug 1;421(3):473–82.
57. Jeong HG, Kim JY. Induction of inducible nitric oxide synthase expression by 18beta-glycyrrhetinic acid in macrophages. *FEBS Lett*. 2002 Feb 27;513(2-3):208–12.
58. Moro T, Shimoyama Y, Kushida M, Hong YY, Nakao S, Higashiyama R, et al. Glycyrrhizin and its metabolite inhibit Smad3-mediated type I collagen gene transcription and suppress experimental murine liver fibrosis. *Life Sci*. 2008 Oct 10;83(15-16):531–9.
59. Modi AA, Wright EC, Seeff LB. Complementary and alternative medicine (CAM) for the treatment of chronic hepatitis B and C: a review. *Antivir. Ther. (Lond.)*. 2007;12(3):285–95.
60. Hayashi J, Kajiyama W, Noguchi A, Nakashima K, Hirata M, Hayashi S, et al. Glycyrrhizin withdrawal followed by human lymphoblastoid interferon in the treatment of chronic hepatitis B. *Gastroenterol. Jpn*. 1991 Dec;26(6):742–6.
61. Su XS, Chen HM, Wang LH, Jiang CF, Liu JH, Zhao MQ, et al. Clinical and laboratory observation on the effect of glycyrrhizin in acute and chronic viral hepatitis. *J Tradit Chin Med*. 1984 Jun;4(2):127–32.
62. Dhiman RK, Chawla YK. Herbal medicines for liver diseases. *Dig. Dis. Sci*. 2005 Oct;50(10):1807–12.
63. Ткач СМ. Эффективность и безопасность гепатопротекторов с точки зрения доказательной медицины. *Здоровье Украины*. 2009;(6/1):7–10.
64. Tsubota A, Kumada H, Arase Y, Chayama K, Saitoh S, Ikeda K, et al. Combined ursodeoxycholic acid and glycyrrhizin therapy for chronic hepatitis C virus infection: a randomized controlled trial in 170 patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999 Oct;11(10):1077–83.
65. Miyake K, Tango T, Ota Y, Mitamura K, Yoshiba M, Kako M, et al. Efficacy of Stronger Neo-Minophagen C compared between two doses administered three times a week on patients with chronic viral hepatitis. *J. Gastroenterol. Hepatol*. 2002 Nov;17(11):1198–204.
66. Orlent H, Hansen BE, Willems M, Brouwer JT, Huber R, Kullak-Ublick GA, et al. Biochemical and histological effects of 26 weeks of glycyrrhizin treatment in chronic hepatitis C: a randomized phase II trial. *J. Hepatol*. 2006 Oct;45(4):539–46.
67. Acharya SK, Sreenivas V, Gupta SD, Kumar S, Chawla YK, Tandon A, et al. Treatment of Chronic Hepatitis due to Hepatitis C Virus (CH-C) in India: A Randomized Controlled Trial Comparing Daily Interferon-alfa-2b and Ribavirin with Daily Interferon-alfa-2b and Glycyrrhizin—A Multicenter Study. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 2012 Mar;2(1):10–8.

68. Fujiyama S, Chikazawa H, Honda Y, Kukida T, Iida S, Kawakami T. Treatment of chronic active hepatitis C with interferon alpha 2b-alone and in combination with Stronger Neo Minophagen C. *Biother Jpn.* 1998;(12):1495–513.
69. Suzuki Y, Ikeda K, Saitoh S, Kobayashi M, Tsubota A, Koida I. A prospective randomised administration of Stronger Neo Minophagen C as an adjuvant therapy for chronic hepatitis type C treated with interferon. *Acta Hepatol Jpn.* 1996;(37):363–7.
70. SCH-54031 Efficacy of Peginterferon Alfa-2b (SCH 054031) vs Glycyrrhizin in Interferon (IFN)-Treated Patients With Chronic Hepatitis C and F2/F3 Liver Fibrosis (P04773) [Internet]. *ClinicalTrials.gov*. 2012. Available from: <http://clinicaltrials.gov/beta/show/NCT00686881>
71. Маевская МВ. Предварительные результаты открытого сравнительного рандомизированного исследования PHG-M3/P01-09 «ОРИОН» по применению препарата «Фосфоглив» в комбинированной терапии больных с хроническим гепатитом С. *РЖГГК.* 2011;(4):52–9.
72. Kumada H. Long-term treatment of chronic hepatitis C with glycyrrhizin [stronger neo-minophagen C (SNMC)] for preventing liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Oncology.* 2002;62 Suppl 1:94–100.
73. Tarao K, Takemiya S, Tamai S, Sugimasa Y, Ohkawa S, Akaike M, et al. Relationship between the recurrence of hepatocellular carcinoma (HCC) and serum alanine aminotransferase levels in hepatectomized patients with hepatitis C virus-associated cirrhosis and HCC. *Cancer.* 1997 Feb 15;79(4):688–94.
74. Tarao K, Rino Y, Ohkawa S, Shimizu A, Tamai S, Miyakawa K, et al. Association between high serum alanine aminotransferase levels and more rapid development and higher rate of incidence of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus-associated cirrhosis. *Cancer.* 1999 Aug 15;86(4):589–95.
75. Fujiwara K, Mochida S, Matsui A, Nakayama N, Nagoshi S, Toda G. Fulminant hepatitis and late onset hepatic failure in Japan. *Hepatol. Res.* 2008 Jul;38(7):646–57.
76. Tandon A, Tandon BN, Bhujwala RA. Clinical spectrum of acute sporadic hepatitis E and possible benefit of glycyrrhizin therapy. *Hepatol. Res.* 2002 May;23(1):55–61.
77. Acharya SK, Dasarathy S, Tandon A, Joshi YK, Tandon BN. A preliminary open trial on interferon stimulator (SNMC) derived from *Glycyrrhiza glabra* in the treatment of subacute hepatic failure. *Indian J. Med. Res.* 1993 Apr;98:69–74.
78. Никитин ИГ, Байкова ИЕ, Волынкина ВМ, Гогова ЛМ, Сторожаков ГИ, Прушковская МП. Опыт использования глицирризиновой кислоты в лечении пациентов с алкогольной болезнью печени. *РЖГГК.* 2009;(1):53–8.
79. Hajiaghahmohammadi AA, Ziaee A, Samimi R. The efficacy of licorice root extract in decreasing transaminase activities in non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled clinical trial. *Phytother Res.* 2012 Sep;26(9):1381–4.

80. Liu Q, Garner P, Wang Y, Huang B, Smith H. Drugs and herbs given to prevent hepatotoxicity of tuberculosis therapy: systematic review of ingredients and evaluation studies. *BMC Public Health*. 2008;8:365.
81. Eriksson JW, Carlberg B, Hillörn V. Life-threatening ventricular tachycardia due to liquorice-induced hypokalaemia. *J. Intern. Med*. 1999 Mar;245(3):307–10.
82. Bannister B, Ginsburg R, Shneerson J. Cardiac arrest due to liquorice-induced hypokalaemia. *Br Med J*. 1977 Sep 17;2(6089):738–9.
83. Ernst E. Cardiovascular adverse effects of herbal medicines: a systematic review of the recent literature. *Can J Cardiol*. 2003 Jun;19(7):818–27.
84. Evaluation of certain food additives. Sixty-third report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. [Internet]. Geneva: World Health Organisation; 2005 p. 158. Report No.: 928. Available from: http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_928.pdf
85. Zamansoltani F, Nassiri-Asl M, Sarookhani M-R, Jahani-Hashemi H, Zangivand A-A. Antiandrogenic activities of *Glycyrrhiza glabra* in male rats. *Int. J. Androl*. 2009 Aug;32(4):417–22.
86. Deluca D, Krazeisen A, Breitling R, Prehn C, Möller G, Adamski J. Inhibition of 17 β -hydroxysteroid dehydrogenases by phytoestrogens: comparison with other steroid metabolizing enzymes. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol*. 2005 Feb;93(2-5):285–92.
87. Armanini D, Mattarello MJ, Fiore C, Bonanni G, Scaroni C, Sartorato P, et al. Licorice reduces serum testosterone in healthy women. *Steroids*. 2004 Nov;69(11-12):763–6.
88. Teratogenic evaluation of FDA 71-1 (ammonium glycyrrhizinate) [Internet]. Maspeth, N.Y.: Food and Drug Research Labs., Inc.; 1971 Dec p. 50. Report No.: PB-221 793/3. Available from: <http://www.ntis.gov/search/product.aspx?ABBR=PB221793>
89. Itami T, Ema M, Kanoh S. Effect of Disodium Glycyrrhizinate on Pregnant Rats and Their Offspring. *Shokuhin Eiseigaku Zasshi (Food Hygiene and Safety Science)*. 1985;26(5):460–4.
90. Mantovani A, Ricciardi C, Stazi AV, Macri C, Piccioni A, Badellino E, et al. Teratogenicity study of ammonium glycyrrhizinate in the Sprague-Dawley rat. *Food Chem. Toxicol*. 1988 May;26(5):435–40.
91. Sun Q-F, Ding J-G, Wang X-F, Fu R-Q, Yang J-X, Hong L, et al. Efficacy and safety of intravenous stronger neo-minophagen C and S-adenosyl-L-methionine in treatment of pregnant woman with chronic hepatitis B: a pilot study. *Med. Sci. Monit*. 2010 Aug;16(8):PR9–14.
92. Strandberg TE, Järvenpää AL, Vanhanen H, McKeigue PM. Birth outcome in relation to licorice consumption during pregnancy. *Am. J. Epidemiol*. 2001 Jun 1;153(11):1085–8.

93. Strandberg TE, Andersson S, Järvenpää A-L, McKeigue PM. Preterm birth and licorice consumption during pregnancy. *Am. J. Epidemiol.* 2002 Nov 1;156(9):803–5.
 94. Räikkönen K, Pesonen A-K, Heinonen K, Lahti J, Komsu N, Eriksson JG, et al. Maternal licorice consumption and detrimental cognitive and psychiatric outcomes in children. *Am. J. Epidemiol.* 2009 Nov 1;170(9):1137–46.
 95. Räikkönen K, Seckl JR, Heinonen K, Pyhälä R, Feldt K, Jones A, et al. Maternal prenatal licorice consumption alters hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis function in children. *Psychoneuroendocrinology.* 2010 Nov;35(10):1587–93.
 96. The essential guide to herbal safety. St. Louis, Mo: Elsevier Churchill Livingstone; 2005.
 97. Shintani S, Murase H, Tsukagoshi H, Shiigai T. Glycyrrhizin (licorice)-induced hypokalemic myopathy. Report of 2 cases and review of the literature. *Eur. Neurol.* 1992;32(1):44–51.
 98. Van den Bosch AE, van der Klooster JM, Zuidgeest DMH, Ouwendijk RJT, Dees A. Severe hypokalaemic paralysis and rhabdomyolysis due to ingestion of liquorice. *Neth J Med.* 2005 Apr;63(4):146–8.
 99. Mu Y, Zhang J, Zhang S, Zhou H-H, Toma D, Ren S, et al. Traditional Chinese medicines Wu Wei Zi (*Schisandra chinensis* Baill) and Gan Cao (*Glycyrrhiza uralensis* Fisch) activate pregnane X receptor and increase warfarin clearance in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2006 Mar;316(3):1369–77.
 100. Bernardi M, D’Intino PE, Trevisani F, Cantelli-Forti G, Raggi MA, Turchetto E, et al. Effects of prolonged ingestion of graded doses of licorice by healthy volunteers. *Life Sci.* 1994;55(11):863–72.
 101. De Klerk GJ, Nieuwenhuis MG, Beutler JJ. Hypokalaemia and hypertension associated with use of liquorice flavoured chewing gum. *BMJ.* 1997 Mar 8;314(7082):731–2.
 102. Moon A, Kim SH. Effect of *Glycyrrhiza glabra* roots and glycyrrhizin on the glucuronidation in rats. *Planta Med.* 1997 Apr;63(2):115–9.
 103. Mizuhara Y, Takizawa Y, Ishihara K, Asano T, Kushida H, Morota T, et al. The influence of the sennosides on absorption of glycyrrhetic acid in rats. *Biol. Pharm. Bull.* 2005 Oct;28(10):1897–902.
 104. Goto E, He J-X, Akao T, Tani T. Bioavailability of glycyrrhizin from Shaoyao-Gancao-Tang in laxative-treated rats. *J. Pharm. Pharmacol.* 2005 Oct;57(10):1359–63.
 105. Teelucksingh S, Mackie AD, Burt D, McIntyre MA, Brett L, Edwards CR. Potentiation of hydrocortisone activity in skin by glycyrrhetic acid. *Lancet.* 1990 May 5;335(8697):1060–3.
 106. Chen MF, Shimada F, Kato H, Yano S, Kanaoka M. Effect of oral administration of glycyrrhizin on the pharmacokinetics of prednisolone. *Endocrinol. Jpn.* 1991 Apr;38(2):167–74.
-

107. Stockley's herbal medicines interactions: a guide to the interactions of herbal medicines, dietary supplements and nutraceuticals with conventional medicines. London ; Chicago: Pharmaceutical Press; 2009.
 108. He JX, Akao T, Nishino T, Tani T. The influence of commonly prescribed synthetic drugs for peptic ulcer on the pharmacokinetic fate of glycyrrhizin from Shaoyao-Gancao-tang. *Biol. Pharm. Bull.* 2001 Dec;24(12):1395–9.
 109. Xia Y, Han M, Liu JP, Gluud C. Glycyrrhizin for chronic hepatitis B virus infection (Protocol). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011;(1):CD008956.
 110. Xia Y, Liu JP, Gluud C. Glycyrrhizin versus antiviral drugs for chronic hepatitis B virus infection (Protocol). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011;(2):CD009003.
 111. Liu J, Yang M. Alternative Therapies for Viral Hepatitis in Chinese Textbook of Infectious Diseases: What is the Evidence? [Internet]. *Cochrane Colloquium Abstracts Journal*. 2002. Available from: <http://www.imbi.uni-freiburg.de/OJS/cca/index.php?journal=cca&page=article&op=view&path%5B%5D=3721>
 112. Zheng MH, Yu SC, Shi KQ, Jin XZ, Chen YP. A systematic review of quality of randomized controlled trials of glycyrrhizin acid to treat hepatitis in China. *Clinical Reviews And Opinions*. 2009 Oct;1(1):8–16.
-

ГЛАВА 10

Глутаргин

10.1. История применения.....181

10.2. Фармакокинетика.....181

10.3. Механизм действия.....182

10.4. Данные клинических и экспериментальных исследований....186

10.5. Безопасность.....198

10.6. Доказательная медицина.....200

10.1. История применения

Глутаргин (L-глутамил L-аргинин) — препарат, разработанный группой украинских ученых под руководством Анатолия Шеина в 1993 г. в лаборатории физико-химических процессов Государственного научного центра лекарственных средств (г. Харьков).

Приоритет в дальнейшем клиническом изучении эффективности глутаргина принадлежит луганской и харьковской школам гастроэнтерологов под руководством профессора Фролова В.М. и профессора Бабака О.Я..

Профессор Фролов В.М. в своем докладе на конференции «Достижения и перспективы использования отечественного препарата Глутаргин в клинике внутренних болезней», которая состоялась в 2005 году в Харькове, указал, что первые серии препарата вошли в практику инфекционистов еще в 1996 году, но широкое клиническое применение глутаргин нашел после вспышки вирусного гепатита А в Суходольске Луганской области в 2003 году (1).

10.2. Фармакокинетика

Фармакокинетические особенности глутаргина изучены недостаточно.

Имеются сообщения об индукции глутаргином некоторых микросомальных ферментов печени — деметилаз и гидроксилаз (2). На рынке препарат доступен как в форме для инъекций, так и в формах для перорального применения (таблетки, саше).

10.3. Механизм действия

Механизм действия глутаргина изучен недостаточно, имеющиеся в настоящее время гипотезы его влияния на патологические процессы в печени (антиоксидантная, пластическая, энергетическая и другие) не лишены некоторых недостатков и противоречий (3).

Фармакологические эффекты глутаргина связывают, прежде всего, с его влиянием на процессы перекисного окисления. Входящая в состав глутаргина аминокислота L-аргинин является субстратом для образования цитруллина и оксида азота (NO), который в определенных условиях и в количестве близком к физиологическому может оказывать антиоксидантный эффект. Также известна способность L-аргинина индуцировать NO-синтазу (4–7). Инактивация супероксиданиона оксидом азота приводит к уменьшению повреждения белков, нуклеиновых кислот и липидов в гепатоците и может выступать ключевым звеном процессов детоксикации (8). Сам оксид азота улучшает микроциркуляцию, способствует уменьшению синусоидального сопротивления, устранению венозного стаза в системе портальной вены, снижает проявления портальной гипертензии (7,9).

Глутаминовая кислота, она же глутамат, потенцирует антиоксидантные свойства аргинина за счет собственной антиоксидантной активности (10) и стимулирует образование оксида азота из аргинина. Точный молекулярный механизм такого потенцирования в настоящее время неизвестен (11). Глутаминовая кислота также способна непосредственно взаимодействовать с аммиаком, образуя глутамин (12), этот процесс наиболее выражен в клетках мышечной ткани и астроцитах мозга (см. также раздел, посвященный орнитина аспартату).

Глутамат, входящий в состав глутаргина, участвует в про-

цессах синтеза основного внутриклеточного антиоксиданта — глутатиона. Превращение цистеина в глутамилцистеин, который впоследствии метаболизируется в глутатион, протекает с участием глутаматцистеинлигазы и глутамата (см. рис. 4.3.). Недостаток глутамата в клетке может привести к дефициту глутатиона и снижению активности антиоксидантной защиты.

Тесная взаимосвязь оксида азота и процессов перекисного окисления липидов, а также антиоксидантной защиты, под влиянием терапии глутаргином в разных моделях патологии печени была продемонстрирована в экспериментальной работе тернопольских фармакологов — профессора Посоховой Е.А. и её коллег. В серии экспериментов было установлено, что при острой циркуляторно-гемической гипоксии, обусловленной кровопотерей, острой и хронической гемической гипоксии (ингаляции CO), хронической гипоксической гипоксии (модель пребывания в замкнутом пространстве), стрептозотоциновом сахарном диабете, остром поражении печени CCl₄ и при ишемически-реперфузионном поражении в печени глутаргин существенно уменьшал процессы липидной пероксидации (гидроперекисей липидов и продуктов ТБК), усиливал активность антиоксидантной системы (СОД и глутатион) и нормализовал содержание нитрит-аниона (13).

С другой стороны, хорошо известна и прооксидантная активность NO: способность инициировать процессы перекисного окисления и его стимулирующее влияние на процессы апоптоза печеночных клеток, в частности — звездчатых клеток (5,14,15).

Настораживающими можно назвать выводы Н.А. Рыкало, который в эксперименте с индуцированным четыреххлористым углеродом гепатитом обнаружил, что глутаргин, в отличие от других гепатопротекторов (силимарина, бициклола, эссенциальных фосфолипидов и других), увеличивает фрагментацию ДНК в гепатоците и стимулирует апоптоз, что может привести к уменьшению массы паренхимы органа и, впоследствии, к фиброзу. Автор предостерегает от неосторожного использования глутаргина в гепатологической практике и свя-

зывает такой эффект препарата с его способностью выступать в качестве донатора азота (16).

Антитоксический эффект глутаргина обусловлен как его влиянием на процессы перекисного окисления, так и непосредственным стимулирующим влиянием на карбамоилфосфатсинтазу — ключевой фермент синтеза мочевины, а также глутаминсинтазу — фермент, отвечающий за реакцию взаимодействия аммиака и глутаминовой кислоты. L-аргинин также принимает участие в синтезе мочевины, из аргинина под воздействием аргиназы образуется L-орнитин и, собственно, мочевина (3,17,18).

Способность L-аргинина стимулировать синтез белка хорошо известна. Эта аминокислота увеличивает содержание полиаминов — спермина и спермидина, индуцирующих процессы транскрипции нуклеиновых кислот и «сборку» рибосом, а также увеличивает внутриклеточное содержания ионов калия, стимулируя Na^+/K^+ -АТФ-азу (19). В экспериментах также была продемонстрирована способность глутаргина значительно увеличивать внутриклеточную концентрацию креатинфосфата, выступающего в роли источника энергии для клетки. Этот эффект связывают со способностью аргинина поставлять амидин для синтеза гаунидолимонной кислоты, участвующей в креатининовом цикле (3,12).

Антифибротическую активность глутаргина, например, при алкогольном циррозе связывают с угнетением синтеза коллагена и гликозаминогликанов, усилением продукции протеогликанов и увеличением коллагенолитической активности плазмы крови. Описанные эффекты могут быть объяснены улучшением микроциркуляции в печеночной ткани и устранением гипоксии — одного из факторов, провоцирующих развитие соединительной ткани (20).

Влияние глутаргина на процессы этерификации холестерина может частично обусловить эффективность этого препарата при неалкогольном стеатогепатозе (21).

В уже упоминавшейся работе Хухлиной О.С., кроме воздействия глутаргина на обмен соединительной ткани, была обнаружена способность этого соединения угнетать неконтро-

лируемый протеолиз, наблюдаемый у пациентов с хроническими гепатитами, однако значимость такого воздействия пока не определена (20).

Определенная роль в развитии эффектов глутаргина, особенно при длительных интоксикациях тяжелыми металлами, может принадлежать восстановлению структуры и функций клеток слизистой оболочки кишечника, которое было продемонстрировано для этого препарата в морфологических экспериментах на грызунах (22). Значение такого эффекта в лечении заболеваний печени пока еще неясно.

В заключение этого раздела отметим, что на сегодня имеются морфологические доказательства стимулирующего влияния глутаргина на синтез белка и гликогена в гепатоцитах, полученные у крыс с гербицид-индуцированным токсическим поражением печени, поражении тетрахлорметаном и в других экспериментальных моделях (23,24). Имеются работы, в которых показано улучшение показателей связывающей функции сывороточного альбумина, например, при токсическом поражении печени гидразином (25).

В связи с вышесказанным большое значение приобретают выделяющиеся из общего числа исследований с позитивными для глутаргина результатами работы Г.Б. Кулинич и О.И. Дельцовой с соавторами 2012 года. Авторами морфологически доказано, что при поражении печени пестицидом 2,4-Д (14 дней, пероральное введение пестицида проводили через день) и его коррекции глутаргином (одновременный ежедневный прием с пестицидом на протяжении 14 дней, затем введение на протяжении 2 недель) через месяц после прекращения терапии глутаргином нормализации структуры печени не происходит, хотя позитивные изменения на протяжении первого месяца отмечались (26,27).

Морфометрические исследования на культуре клеток НерG2, проведенные Волчик И.В. и Дроговоз К.В., показали, что протекторная активность глутаргина при поражении гепатоцитов тетрациклином превышает таковую комбинации антраля (см. главу об антрале) и лецитина (см. главу об эссенциальных фосфолипидах) и сравнима с активностью

силимарина (28). Этой же группой исследователей на клеточной культуре НерG2 ранее уже было продемонстрировано увеличение выживаемости гепатоцитов под действием гентамицина (29).

Тем не менее, механизмы гепатопротекторного действия глутаргина, не связанные с его влиянием на синтез аммиака и оксида азота, остаются недостаточно изученными.

10.4. Данные клинических и экспериментальных исследований

К сожалению, количество клинических, да и экспериментальных, исследований, посвященных изучению безопасности и эффективности глутаргина при заболеваниях печени, крайне невысоко. К настоящему моменту в доступной нам литературе и электронных базах данных мы не обнаружили ни одного истинно рандомизированного исследования, посвященного вопросу использования глутаргина при той или иной патологии вообще.

При анализе доступных работ обращает на себя внимание большое количество статей, в которых обсуждаются эффекты глутаргина в самых неожиданных для гепатопротектора ситуациях. Глутаргин, напомним, позиционировался на украинском рынке производителем прежде всего как гепатотропный и антитоксический препарат, эффективный у лиц с заболеваниями печени. Представление о глутаргине как об универсальном антитоксическом препарате, показанном при практически любом типе интоксикации (так называемом синдроме эндогенной метаболической интоксикации (30,31)), развилось относительно недавно — с середины 2000-х годов.

Существует большое количество работ, в которых назначение глутаргина может быть оправдано не поражением печени или желчевыводящей системы, а, скорее, сопутствующим синдромом метаболической интоксикации, хотя в представленном ниже списке можно встретить нозологии, интоксикацией не сопровождающиеся.


Например, интерес исследователей был направлен на изучение эффективности глутаргина и его влияния на:

- вопросы регуляции метаболизма и кровоснабжения коры

- головного мозга крыс в зависимости от метеоситуации (32);
- физические свойства костной ткани, морфофункциональные изменения в надпочечниках и содержание калия в сыворотке крыс при воздействии гипергравитации (33–35);
 - неврологический статус, липидный обмен, артериальное давление и показатели доплерографии сосудов мозга у железнодорожников (36). При этом в этой работе изучалось воздействие ингаляций (?) глутаргина в комплексе с вакуум-терапией и санаторно-курортным лечением;
 - акушерские и перинатальные осложнения при преэклампсии беременных (37);
 - регресс клинических симптомов при хроническом дуодените (sic!) у детей (sic!) (38);
 - показатели перекисного окисления у женщин с раком тела матки (39);
 - продукцию оксида азота и его метаболизм у детей с острой крапивницей различной степени выраженности и с разнообразной сопутствующей патологией, включая внебольничную пневмонию (40). Влияние глутаргина в комбинации с артишока-экстрактом на выраженность процессов ПОЛ и концентрацию «средних молекул» изучалось и у взрослых пациентов с аллергодерматозами (41);
 - изменение неспецифических показателей иммунитета у пациентов с синдромом хронической усталости (42).
 - изменения показателей клеточного иммунитета у женщин с обострениями хронического сальпингоофорита хламидийной этиологии. Сравнивалось влияние комбинации глутаргина и циклоферона (в одной группе) в сравнении с лечением без интерферона и глутаргина (контрольная группа) (43);
 - показатели ПОЛ и синтез/метаболизм оксида азота при диабетической нефропатии и умеренной артериальной гипертензии (44);
 - показатели липидного и углеводного обмена, ПОЛ, метаболизм азота у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, избыточной массой тела и артериальной гипер-
-

тензией (45).

- выраженность процессов перекисного окисления и состояние антиоксидантной защиты, содержание «средних молекул» и улучшение клинической картины подростков с соматизированными депрессивными расстройствами (46).
- показатели фагоцитарной активности макрофагов у подростков с ОРВИ на фоне стандартного лечения (47).
- содержание бомбезина, субстанции P, вазоактивного интестинального пептида, каспаз 1, 3 и 8, sCD95, sFas-L и sCD117, фибронектина, sVCAM-1 и sE-селектина при разных типах вегетососудистой дистонии. Изучалось воздействие комбинации глутаргина и эрбисола, а также монотерапии указанными препаратами в добавление к «стандартной терапии» (48,49).
- нормализацию ядерного индекса и индекса хроматизации и уменьшение морфологически измененных ядер нейтрофилов периферической крови у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (50).
- показатели ПОЛ и антиоксидантной защиты, содержание «средних молекул» в плазме и содержание NO₂ в ткани печени лабораторных крыс при моделировании острого перитонита (51).
- функциональный почечный резерв у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы и ренальной дисфункцией перед оперативным вмешательством в качестве нефропротектора (52).

Содержание уровня «средних молекул», продуктов ПОЛ, уменьшение продолжительности психотического состояния у пациентов с алкогольным делирием и острым инфекционным процессом. В этой работе, кроме антипсихотиков, НПВС, противовирусных и противомикробных препаратов, использовали реамберин, «детоксицирующий коктейль» из 5 препаратов (см. источник), глутаргин и энтеросорбенты (53). 

Стоит ли **упоминать** о том, что во всех **упомянутых** работах, за исключением большей части работы Кричун I.I. (48), да и практически во всех остальных, посвященных глутаргину,

он проявил себя как крайне эффективный и абсолютно безопасный препарат?

На этом фоне редкие сообщения об эффективности глутаргина конкретно при патологии печени приобретают большее значение даже несмотря на невысокое с точки зрения доказательной медицины качество (большинство исследований проведено по схеме «случай — контроль» с неадекватными методами статистической обработки и некорректным распределением пациентов по группам исследования).

Отдельного упоминания заслуживает цикл работ, посвященных использованию глутаргина при токсическом поражении печени разными химическими элементами. Так, в экспериментах на крысах глутаргин уменьшал проявления перекисного окисления липидов, позитивно влиял на синтез гемоглобина и обмен азота, функции иммунной системы, снижал содержание в ткани печени свинца, кадмия и нормализовал биохимические показатели здоровья печени (АЛТ, АСТ, ГГТП, лактатдегидрогеназу, ЩФ) в периферической крови (54–57).

Среди клинических работ, посвященных этой проблеме, внимания заслуживает работа М.Ф. Стефанюк и С.С. Рудковской. В исследование были включены 30 пациентов с токсическим гепатитом, как сопровождающимся поражением почек (нетяжелая хроническая болезнь почек, пиелонефрит), так и без него (по 15 человек). Поражение печени было вызвано разнообразными токсическими агентами: суррогатами алкоголя, желтым фосфором, пестицидами, растворителями и лекарственными средствами (без уточнения какими именно). Глутаргин в сравнении с препаратом контроля (ЭФЛ) приводил к более быстрому регрессу симптомов интоксикации, астенического и астеноневротического синдромов, уменьшал продолжительность периода желтухи, снижал активность трансаминаз и позитивно влиял на состояние ферментов антиоксидантной защиты (СОД, глутатионредуктазы и пероксидазы), уменьшал концентрацию продуктов ПОЛ. Авторы считают глутаргин более целесообразным компонентом детоксикационных схем, используемых при токсических гепатитах, чем ЭФЛ (58).

В исследовании Соломенник А.О. и др. больные с вирусным

гепатитом А наряду с базисной и дезинтоксикационной терапией (без уточнения конкретных ЛС) получали лечение глутаргином (в/в, капельно по 5 мл 40% раствора — 5 дней, потом 0,5 г три раза в день в течение 10 дней внутрь). Исследование проведено с участием 30 пациентов, размер и состав группы контроля в статье не указан. У пациентов опытной группы наблюдалась лучшая динамика клинической симптоматики (слабости, отсутствия аппетита, гепатомегалии, тошноты, желтухи и холурии). Статистическая значимость такого различия (величина p) однако не была указана. После терапии глутаргином авторы отметили значимое уменьшение активности АЛТ, концентрации билирубинов и показателя тимоловой пробы (59).

Эффективность глутаргина у пациентов с хроническим алкогольным гепатитом изучалась в нескольких доступных нам работах. В исследовании Невойт А.В. 157 пациентов с алкогольным гепатитом были разделены на группы, в которых назначались глутаргин или его комбинации с силимарином или эссенциальными фосфолипидами. Было выяснено, что комбинация глутаргина с ЭФЛ и с силимарином по своей эффективности превосходит монотерапию любым из указанных выше препаратов (60).

В другой работе той же группы ученых глутаргин (3 грамма в сутки внутривенно 3 дня, затем по 0,75 г внутрь 4 недели) назначался 28 пациентам с хроническим алкогольным гепатитом. В результате лечения было отмечено значительное уменьшение субъективной и клинической симптоматики, увеличение активности аргиназы крови, орнитиндекарбоксилазы, характеризующей белковосинтетическую функцию печени, АЛТ и концентрации билирубина (21). При этом, как отмечают сами авторы работы, после 1 месяца терапии глутаргином им не удалось достигнуть показателей нормы, в связи с чем было рекомендовано продолжать терапию этим лекарственным средством как минимум еще 2-3 месяца.

В экспериментальной работе Скирак З.С. у белых лабораторных крыс на модели острого алкогольного поражения печени было показано, что глутаргин улучшает показатели би-

лирубина, белковосинтетической функции печени, уменьшает выраженность процессов ПОЛ (61). Хотя анализ показал статистическую значимость таких изменений для всех изучаемых параметров, за исключением тимоловой пробы, отметим, что выбранные авторами статистические методы (t-тест Стьюдента) не соответствует модели эксперимента (несколько групп, требующих множественного сравнения) и пригоден только для выборок с параметрическим распределением и сравнимой дисперсией, определение которых не проводилось. Эта, пожалуй, самая распространенная ошибка в отечественных клинических и экспериментальных исследованиях приводит к ошибочному выводу о наличии различий при их реальном отсутствии.

В работе Игнатенко Г.А. исследовалось влияние глутаргина и комплекса экстракта артишока с витаминами на состояние иммунной системы, биохимические показатели и клиническую симптоматику 38 пациентов со стеатозом печени и хроническим некалькулезным холециститом. Автором была отмечена нормализация уровня циркулирующих иммунных комплексов. Уменьшение активности трансаминаз, концентрации билирубина, щелочной фосфатазы, нормализация показателей осадочных проб, также как и уменьшение сроков пребывания в стационаре декларируются, но не подкрепляются какими-либо данными, подвергнутыми статистической обработке (62).

Та же комбинация «глутаргин + артишока-экстракт» исследовалась и в недавней работе О.Я. Бабака с соавторами у пациентов с хроническим некалькулезным холециститом и НАСГ. Работа включала 43 пациента в основной группе и 32 — в группе сравнения. Авторы обнаружили улучшение клинической картины заболевания и функционального состояния печени, что позволило им говорить о достижении клинико-биохимической ремиссии. Также исследователи констатировали значимое снижение концентрации «средних молекул», конечных и промежуточных продуктов ПОЛ. Таким образом, заключают авторы работы, включение глутаргина и артишока-экстракта в

комплекс лечения пациентов с НАСГ и хроническим некалькулёзным холециститом можно считать патогенетически обоснованным, клинически целесообразным и перспективным (63).

Улучшение клинической картины и увеличение активности каталазы и супероксиддисмутазы у 72 пациентов с ожирением и хроническим некалькулёзным холециститом при использовании глутаргина и артихола отмечалось в исследовании Кононова В.Н., который пришел к выводу, что назначение такой комбинации у обозначенной категории пациентов является клинически целесообразным (64,65).

В работе Лещинского Т.П. глутаргин в комбинации с растительным препаратом анемином, состав которого авторами не раскрывается, снижал выраженность перекисного окисления и степень гемолиза эритроцитов у 89 беременных пациенток с гепатобилиарной патологией и железодефицитной анемией. Кроме указанных препаратов, все включенные в исследование больные получали «стандартное лечение». Что входило в состав «стандартной» терапии, для читателя статьи остается неизвестным, также как выраженность и характер патологии печени (66).

Снижение выраженности перекисного окисления липидов под влиянием глутаргина, но уже в комбинации с лизормом (листья клубники, трава зверобоя, корень барбариса, листья крапивы и другие компоненты), отмечалась у пациентов с раком гортани в исследовании Пищикова О.К., что может, по мнению автора, служить доказательством уменьшения гепатотоксичности химиотерапии (67).

Позвольте на этом остановиться. Для интересующихся — в таблице 10.1. мы привели краткие сведения о других работах, в которых исследовался глутаргин и хоть косвенно, но затронуты проблемы терапии гепатобилиарной патологии. Эти исследования были выбраны нами случайно и, на наш взгляд, они достаточно явно представляют качественный уровень и научную базу исследований этого препарата.

Таблица 10.1.
Исследования эффективности глутаргина и его комбинаций при гепатобилиарной патологии.

Исследуемый препарат или комбинация	Патология	Результаты исследования	Практический вывод	Автор, ссылка
Антитуберкулезная терапия в комбинации с глутаргином (группа исследования) или другими гепатопротекторами (ЭФЛ, силимарин)	89 пациентов с туберкулезом легких, распределенные в 2 группы (46 и 43 пациента).*	Уменьшение выраженности перекисного окисления (диеновые конъюгаты, малоновый диальдегид), уменьшение клин. симптоматики, нормализация ОАК в группе глутаргина	Полученные результаты «позволяют рекомендовать его [глутаргин] во фтизиатрической практике».	Чопорова А.И., 2009 (68)
«Стандартная терапия» в комбинации с глутаргином, эрбисолом, реамберин (1-я группа) и только «стандартная терапия».	102 человека с хроническим алкогольным гепатитом и некалькулезным холециститом — группа исследования, 62 с той же патологией — группа контроля.*	Уменьшение сроков достижения ремиссии и увеличение ее продолжительности, уменьшение холестаза, выраженности ПОЛ, концентрации IL-1 β , TNF α , увеличение концентрации IL-4, IL-10, нормализация показателей клеточного иммунитета (CD4/CD8) в группе исследования.	Амбулаторным пациентам с указанной патологией с целью оптимизации терапии целесообразно назначать глутаргин внутрь и эрбисол в/м. При метаболической интоксикации — реамберин в/в.	Шаповалов К.А., 2005 (69)
«В комплексе другого лечения» основная группа получила глутаргин и ренорм, контрольная — общепринятую терапию в среднетерапевтических дозах.	98 пациентов (50 — основная группа, 48 — контрольная с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки и хроническим некалькулезным холециститом. *	Восстановление клеточного иммунитета (количества и субпопуляционного состава Т-лимфоцитов), повышение иммунорегуляторного индекса, показателей реакции бласттрансформации лимфоцитов с фитогемагглютинином.	Использование глутаргин и ренорма у пациентов такой патологией «патогенетично обосновано и клинически эффективно».	Абу Хаматтах Сулейман Салам, 2004 (70)

Продолжение таблицы 10.1.

1	2	3	4	5
Лечение согласно протоколам лечения изучаемых патологий (НАСГ и ИБС). Основная группа дополнительно получала глутаргин и экстракт артишока.	109 пациентов молодого возраста с НАСГ и ИБС. 69 человек — основная группа, 40 — контрольная*.	Уменьшение жалоб, проявлений астеноневротического синдрома, гепатомегалии. Снижение уровня билирубина, АЛТ, АСТ.	Применение комбинации глутаргина и экстракта артишока при указанной патологии патогенетически обоснованно, так как она значительно улучшает клиническую картину и нормализует липидный обмен, уменьшает проявления цитолиза.	Иванова Л.Н., 2008 (71)
Пациенты основной группы получали глутаргин, экстракт артишока и Полифит П (сорбент**), группы контроля — аллохол, папаверин, препараты расторопши и, иногда, антибактериальные средства.	65 пациентов-подростков с хроническим некалькулёзным холециститом были разделены на 2 группы: основную (33 человека) и контрольную (32 пациента)*.	Позитивная динамика клинических симптомов, нормализация концентрации билирубинов, тимоловой пробы, трансаминаз, щелочной фосфатазы, ГГТП (сравнение с контролем не проводилось). В основной группе в сравнении с контролем нормализовались показатели фагоцитарной активности макрофагов ($p < 0,05$).	Использование глутаргина, артишока и Полифита у подростков с хроническим некалькулёзным холециститом «патогенетически обоснованно, целесообразно и клинически перспективно».	Хомутянська Н.І. и др. 2010 (72)
Пациенты основной группы вдобавок к «стандартным протоколам» получали глутаргин и артихол (экстракт артишока с феноксилотами, биофлавоноидами и др.).	72 пациента с обострением хронического некалькулёзного холецистита и ожирением (35 — основная группа, 37 — контрольная)*.	Позитивная динамика клинических симптомов и биохимических показателей: уменьшение связанного билирубина, нормализация трансаминаз, ЩФ, ГГТП, показателя тимоловой пробы, способствует нормализации концентрации ЦИК и их состава.	Использование комбинации глутаргина и артихола в комплексе лечения указанных больных «патогенетически обоснованно, целесообразно и клинически перспективно».	Кононов В.М. 2009, 2010 (65,73)

Продолжение таблицы 10.1.

1	2	3	4	5
В комплексе определенного «стандартизированными протоколами» лечения спазмолитики, желчегонные и антибактериальные средства) у больных 1-й группы были добавлены глутаргин и артихол	132 человека с хроническим некалькулезным холециститом и ожирением распределены в две группы (65 и 67 пациентов в основной и контрольной группе, соответственно) *	У пациентов, принимавших глутаргин и артихол, обнаружено: улучшение клинической картины, устранение астеновегетативного синдрома, «практически полная нормализация» показателей ПОЛ (малоновый альдегид, диеновые конъюгаты), показателя перекисного гемолиза эритроцитов, общего и фракционированного билирубина, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, альбумина, показателя тимоловой пробы.	Рекомендуется включение антиоксидантов (указанной комбинации) в комплекс лечения у таких пациентов.	Кононов В.М. 2010 (74)
В группе основного лечения пациенты дополнительно к курсу реабилитации, определенной стандартными протоколами, получали глутаргин (по 2 недели в/в и перорально) и артишока экстракт.	84 пациента с хроническим некалькулезным холециститом и синдромом раздраженного кишечника и дисбиозом (44 — основная, 40 — контрольная группа)	Терапия способствует улучшению общего состояния, ликвидации проявлений обострения хронической патологии желчного пузыря и кишечника, нормализации количества и соотношений представителей кишечной микрофлоры, достижение стойкой клинической ремиссии и нормализации показателей фагоцитарной активности моноцитов и лабораторных показателей дисбиоза	Включение глутаргина и экстракта артишока в программу реабилитации таких больных можно считать «целесообразным, патогенетически обоснованным и перспективным».	Бабак О.Я. и др. 2012 (75)

Продолжение таблицы 10.1.

1	2	3	4	5
Пациенты основной группы кроме общепринятого лечения получали комплекс хофитола и глутаргина	68 пациентов с хроническим некалькулёзным холестиститом и хроническим бронхитом (35 и 33 человека в основной и контрольной группе соответственно)*.	Указанная комбинация нормализовала уровень циркулирующих иммунных комплексов и уменьшало концентрацию их мелко- и средномолекулярной фракции.	Практических рекомендаций авторами сделано не было.	Рябенко Н.Б. 2004 (76)
Наряду со «стандартным лечением» (спазмолитики, желчегонные, иногда — антибиотики) пациенты основной группы получали глутаргин, экстракт артишока и энтеросорбент «Полифит-П»**.	107 подростков с хроническим некалькулёзным холестиститом (55 — основная группа, 52 — контрольная)*.	Указанная комбинация приводила к « <i>нормализации морфологических нарушений и улучшению микрогемодиализации</i> », а также « <i>способствовало нормализации содержания в сыворотке крови продуктов липопероксидации — малонового диальдегида и диеновых конъюгатов</i> »	Использование указанной комбинации в комплексе терапии подростков с хроническим некалькулёзным холестиститом « <i>обоснованно, целесообразно и перспективно в клиническом плане</i> ».	Фролов В.М. и др. 2009 (77)
Пациенты наряду со стандартным лечением — спазмолитик, желчегонный и антибактериальный препараты (1-я группа) — получали глутаргин (2-я группа), урсолон (3-я группа) или комбинацию «глутаргин + урсолон + роксилит».	100 пациентов с хроническим некалькулёзным холестиститом, распределённые на 4 подгруппы по 25 человек, и 10 практически здоровых добровольцев	Уменьшение уровня «средних молекул», малонового диальдегида и диеновых конъюгатов, выраженное насыщение трансферрина железом, « <i>нормализация</i> » уровня церулоплазмина, TNF α , уменьшение уровня IL-1 β и увеличение IL-10, увеличение содержания кальция, железа и магния, и уменьшение концентрации меди в эритроците, в 4-й группе было наиболее выраженным.	Изученная комбинация проявляет противовоспалительное, антиоксидантное и иммуномодулирующее действие.	Балан У.В. 2009 (78)
К « <i>базисной</i> » терапии хронического некалькулёзного холестистита в основной группе был добавлен глутаргин и бифидорм.	140 пациентов с хроническим некалькулёзным холестиститом и синдромом раздражённого кишечника и дисбиозом (68 — основная, 72 — контрольная группа)	Под влиянием изученной комбинации уменьшалась активность каталазы и супероксиддисмутазы,	Глутаргин и бифидорм у указанной категории пациентов повышают эффективность патогенетической терапии.	Круглова О.В., 2008 (79)

Примечание: * — заявлены как рандомизированные исследования, однако процедура рандомизации не описана.

** — Полифит-П содержит высокодисперсный аморфный кремнезем и корень барбариса обычного (*Rad. Berberidis vulgaris* L.), корень одуванчика лекарственного (*Rad. Taraxaci officinalis* Wigg.), почки тополя черного (*Gem. Populi nigrae* L.), семена расторопши пятнистой (*Sem. Silybi mariani* L.), корни солодки голой (*Rad. Glycyrrhizae glabrae* L.) и цикория обычного (*Rad. Cichorii intybi* L.).

10.5. Безопасность

Данные по безопасности использования глутаргина представлены в специализированной медицинской литературе крайне недостаточно. Пожалуй, чуть ли не единственным источником о наличии у глутаргина токсических свойств и специфических побочных реакций является Инструкция по медицинскому использованию этого препарата.

Безусловно, аминокислотная природа этого соединения не предполагает возникновения каких-либо токсических повреждений. Но в то же время и не исключает их, примером тому может послужить обсуждённый ранее аденозилметионин (см. выше).

Согласно Инструкции по медицинскому применению глутаргина, в процессе его доклинического изучения специфического эмбриотоксического, гонадотоксического и мутагенного воздействия выявлено не было.

Утверждение некоторых авторов (например, Трет'якевич З.М. и др. (47)) о неспособности глутаргина вызывать аллергические реакции вряд ли соответствует действительности. Это подтверждается наличием указания о риске развития крапивницы и отека Квинке (серьезная ПР, так как угрожает жизни больного) в Инструкции. Среди других побочных явлений, возникновение которых возможно в процессе терапии глутаргином, в этом официальном документе упомянуты: выраженная слабость, одышка, загрудинная боль, озноб, нарушение ритма сердца в виде мерцательной аритмии, а при передозировке — атриовентрикулярные блокады, тахикардия, снижение артериального давления, тремор, развитие флебита и отека в месте введения. Возможно развитие нарушений обмена калия. С осторожностью использовать глутаргин рекомендуется у пациентов с лихорадкой, психозами, тяжелой почечной недостаточностью (80).

Интересно, что согласно инструкции по применению препарата образца 2012 года, безопасность глутаргина в детском и подростковом возрасте, а также в I и II триместре беременности и в период лактации, изучена не была. Поэтому, то относительно большое количество работ, проведенных у беременных

пациенток, подростков и детей, о которых упомянуто в предыдущих разделах является примером использования глутаргина off-label и в практической деятельности будет подвергать пациентов риску для жизни и здоровья при сомнительной пользе лечения.

Данных о возможном влиянии глутаргина на внимание пациентов и скорость реакции, согласно Инструкции для некоторых лекарственных форм обсуждаемого препарата, до настоящего момента нет (80). В то же время, среди побочных реакций, возникновение которых, хоть и редко, но возможно, указаны: тремор, слабость, головокружение. Данные эффекты связаны с механизмом действия глутамата, который относится к представителям класса так называемых «возбуждающих аминокислот». Связывание глутамата со специфическими рецепторами нейронов приводит к их возбуждению (81). Поэтому назначение этого средства пациентам, работа которых требует принятия быстрых решений и/или повышенного внимания (шоферы, врачи, пилоты, авиадиспетчеры и другие) ограничено.

Информация о возможном лекарственном взаимодействии глутаргина с другими препаратами также малодоступна. Принимая во внимание возможное стимулирование препаратом выработки инсулина, для профилактики развития гипогликемических состояний следует соблюдать осторожность при его назначении пациентам с сахарным диабетом, как принимающим инсулин, так и использующим пероральные сахароснижающие препараты. Аминофиллин (эуфиллин) способен потенцировать этот эффект глутаргина (80).

У больных с избыточной продукцией гормона роста (акромегалия) или у тех пациентов, лечение которых требует назначения аналогов соматотропина, глутаргин, вследствие стимуляции синтеза этого гормона, также назначается с осторожностью (там же).

Инструкция по медицинскому применению препарата предостерегает, что глутаргин усиливает антиагрегантное действие дипиридамола и других ЛС с аналогичным эффектом, что может привести к развитию кровотечений (там же).

Глутаргин способен ослаблять терапевтический эффект цитостатиков, в частности винбластина, что необходимо учитывать при их совместном назначении онкологическим пациентам (там же).

10.6. Доказательная медицина

Как и для других отечественных препаратов, для глутаргина характерно следующее явление: достаточное наличие экспериментальных работ при ничтожном количестве клинических исследований, проведенных с использованием принципов доказательной медицины. Нам не удалось обнаружить рандомизированных или слепых, или плацебо-контролируемых исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности этого препарата. Поэтому отсутствие систематических обзоров и мета-анализов, выполненных в Украине и, тем более за рубежом, не вызывает удивления.

Использование глутаргина в практической деятельности врача базируется исключительно на опыте и соответствующих рекомендациях исследователей, в том числе авторитетных, а также на основании клинических и экспериментальных работ недостаточного качества и с весьма невысоким уровнем доказательности.

Список использованной литературы

1. Мазуренко О. Глутаргин: достижения и перспективы [Internet]. Еженедельник АПТЕКА. 2005. Available from: <http://www.apteka.ua/article/33999>
2. Олещук ОМ. Вплив глутаргіну на перекисне окислення, антиоксидантну та мікросомальну системи печінки при отруєнні чотирихлористим вуглецем. Матеріали XXVIII всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю. Харків: Видавництво НФаУ; 2011. p. 313–8.
3. Бабак ОЯ. Применение нового отечественного препарата глутаргин в гастроэнтерологии. Сучасна гастроентерологія. 2003;(2(12)):85–9.
4. Nadler EP, Dickinson EC, Beer-Stolz D, Alber SM, Watkins SC, Pratt DW, et al. Scavenging nitric oxide reduces hepatocellular injury after endotoxin challenge. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2001 Jul;281(1):G173–181.
5. Laskin JD, Heck DE, Gardner CR, Laskin DL. Prooxidant and antioxidant functions of nitric oxide in liver toxicity. *Antioxid. Redox Signal.* 2001 Apr;3(2):261–71.
6. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N. Engl. J. Med.* 1993 Dec 30;329(27):2002–12.
7. Дегтярева ИИ, Скрыпник ИН, Невоит АВ, Скопиченко СВ, Гуцало ЕВ, Козачок НН, et al. Гепатопротекторы-антиоксиданты в терапии больных с хроническими диффузными заболеваниями печени. Новые медицинские технологии. 2002;(6):18–24.
8. Серая ИП, Нарциссов ЯР. Современные представления о биологической роли оксида азота. *Успехи соврем. биологии.* 2002;122(3):249–58.
9. Kakumitsu S, Shijo H, Yokoyama M, Kim T, Akiyoshi N, Ota K, et al. Effects of L-arginine on the systemic, mesenteric, and hepatic circulation in patients with cirrhosis. *Hepatology.* 1998 Feb;27(2):377–82.
10. Посохова КА, Гриців ОВ, Кліщ ІМ. Лікувально-профілактична ефективність L-аргініну при гіпоксії різного типу. *Укр. мед. вісті.* 2003;5(1(63)):215.
11. Arnal JF, Münzel T, Venema RC, James NL, Bai CL, Mitch WE, et al. Interactions between L-arginine and L-glutamine change endothelial NO production. An effect independent of NO synthase substrate availability. *J. Clin. Invest.* 1995 Jun;95(6):2565–72.
12. Бабак ОЯ, Фролов ВМ, Харченко НВ. Глутаргин — фармакологическое действие и клиническое применение. Харьков, Луганск: Элтон-2; 2005.
13. Посохова КА, Олещук ОМ, Ніколаєва ВВ, Гриців ОВ, Кліщ ІМ, Казанська ОО, et al. Експериментальне дослідження гепатопротекторних властивостей глутаргіну при патологічних станах різного генезу. *Медицина сьогодні и завтра.* 2005;(1):15–20.
14. Hon WM, Lee KH, Khoo HE. Nitric oxide in liver diseases: friend, foe, or just passerby? *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2002 May;962:275–95.

15. Langer DA, Das A, Semela D, Kang-Decker N, Hendrickson H, Bronk SF, et al. Nitric oxide promotes caspase-independent hepatic stellate cell apoptosis through the generation of reactive oxygen species. *Hepatology*. 2008 Jun;47(6):1983–93.
16. Рыкало НА. Фрагментація ядерної ДНК гепатоцитів при хронічному токсичному гепатиті у статевонезрілих щурів: патогенетична корекція. *Медицина сьогодні і завтра*. 2010;(4 (49)):15–8.
17. Меркулова ЮВ, Чайка ЛА, Гомон ОН, Белостоцкая ЛИ. Экспериментальное исследование гипоаммониемической активности L-аргинина L-глутамата при подострой интоксикации аммония хлоридом. *Современные проблемы токсикологии*. 2000;(4):17–22.
18. Фролов ВМ. Новый отечественный гепатопротектор глутаргин: клиническая эффективность и перспективность лечебного применения. *Новости медицины и фармации*. 2003;(8):5–6.
19. Lubec G. 2-nd International congress on amino acids and analogues. *Biochem. Med. and Metab. Biol*. 1991;45(2):270.
20. Хухліна ОС. Вплив Глутаргіну на обмін сполучної тканини у хворих на хронічний гепатит і цироз печінки. *Здоров'є України*. 2003;(20(81)):46.
21. Скрипник ІМ, Невойт ГВ, Дегтярьова ІІ. Комплексна оцінка впливу глутаргіну на функціональний стан печінки у хворих на хронічний токсичний гепатит алкогольної етіології. *Consilium medicum Ukraina*. 2012;6(3):22–4.
22. Кравець ВВ. Шляхи корекції структурних перебудов слизової оболонки тонкої кишки при тривалому споживанні солей важких металів. *Вісник СумДУ*. 2009;(1):37–41.
23. Меркулова ЮВ, Чайка ЛА. Влияние глутамата аргинина на функциональное состояние печени при хроническом токсическом гепатите. *Фармаком*. 1998;(5):34–9.
24. Кулинич ГБ. Гистохимические и электронно-микроскопические изменения гепатоцитов под влиянием пестицида 2,4-Д и их коррекции глутаргином. *Медицина сьогодні і завтра*. 2011;(4 (53)):5–10.
25. Скірак ЗС. Вплив глутаргіна на зв'язувальну функцію сироваткового альбуміну при гострому гідрозинному гепатиті. *Перспективи медицини та біології*. 2010;2(1 (додаток)):24.
26. Кулинич ГБ. Морфометричні зміни гепатоцитів при одночасному введенні глутаргіну і пестициду 2,4-Д в експерименті. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. 2012;11(1):26–30.
27. Дельцова ОІ, Геращенко СБ, Кулинич ГБ. Морфометричний аналіз гепатоцитів при корекції токсичного впливу пестициду 2,4-Д на печінку внутрішньоочеревинним введенням глутаргіну. *Вісник СумДУ*. 2012;(1):23–8.
28. Волчик ІВ, Дрогозов КВ. Морфометрична оцінка стану клітин у культурі НерG2 під впливом ліоліву, глутаргіну та сілібору на фоні ураження тетрацикліном. *Клінічна фармація*. 2010;14(3):57–9.

29. Волчик ІВ, Дроговоз КВ, Доровський ОВ, Зубченко ТМ, Супрун ОВ. Цитопротекторні властивості глутаргіну у відношенні клітин лінії НерG2 при токсичному впливі гентаміцину в експериментах *in vitro*. Вісник фармації. 2003;(4(36)):95–8.
30. Громашевская ЛЛ. «Средние молекулы» как один из показателей «метаболической интоксикации» в организме. Лабораторная диагностика. 1997;(1):11–6.
31. Громашевская ЛЛ. Метаболическая интоксикация в патогенезе и диагностике патологических процессов. Лабораторная диагностика. 2006;(1 (35)):3–13.
32. Волкова НМ. Возрастные особенности автономной регуляции при формировании метеотропных реакций в эксперименте. Експериментальна і клінічна медицина. 2009;(2):39–42.
33. Кутя СА. Микротвердость костей крыс при гравитационных перегрузках и применении различных способов повышения устойчивости к ним. Український морфологічний альманах. 2009;7(3):46–8.
34. Мороз ГА. Калий крови крыс при гипергравитационном воздействии и его коррекция. Український морфологічний альманах. 2010;8(2):133–5.
35. Мороз ГА. Морфофункциональные изменения в надпочечных железах крыс при систематическом воздействии гравитационных перегрузок и на фоне коррекции глутаргином. Таврический медико-биологический вестник. 2011;14(4 (часть 1)):139–43.
36. Колоденко ВО, Гоженко ОА, Волянська ВС, Волянський СГ. Комплексна медична реабілітація залізничників з хронічною церебро-васкулярною патологією на тлі артеріальної гіпертензії. Актуальные проблемы транспортной медицины. 2011;(2(24)):101–6.
37. Поліщук ІП. Досвід використання глутаргіну в комплексній терапії вагітних з преєклампсією. Галицький лікарський вісник. 2005;(2):70–2.
38. Тимошук ОВ. Застосування Глутаргіну у лікуванні хронічного гастродуоденіту в дітей. Галицький лікарський вісник. 2011;(9):112–6.
39. Антіпова СВ. Вплив глутаргіну та лізорму на показники метаболічного гомеостазу в хворих на рак тіла матки. Український медичний альманах. 2004;7(5):10–1.
40. Лоскутова ІВ, Довгий ВВ. Ефективність глутаргіну при медикаментозній гіперчутливості у дітей. Український медичний альманах. 2009;12(5):108–10.
41. Фролов ВМ. Ефективність комбінації артишоку-екстракту-здоров'я та глутаргіну при корекції синдрому «метаболічної інтоксикації» у хворих на алергодерматози. Дерматол. та венерол. 2005;(1(27)):67–9.
42. Назар ОВ, Титомир АІ, Адрианова ІВ. Иммуномодулирующее действие глутаргина при синдроме хронической усталости. Зб. робіт науковопрактичної конференції «Досягнення та перспективи використання вітчизняного препарату Глутаргін в клініці внутрішніх хвороб». Харків; 2005. р. 225–8.

43. Гусаківська ОВ. Клініко-імунологічні показники у жінок із хронічним сальпінгоофоритом хламідійної етіології при лікуванні циклофероном та глутаргіном. Український медичний альманах. 2004;7(5):53–5.
44. Топчий ИИ, Горбач ТВ, Бондарь ТН, Кузнецова СМ, Конькова ВС. Система L-аргинин/оксид азота и показатели антиоксидантной системы у больных диабетической нефропатией с артериальной гипертензией в динамике лечения. Медицина сьогодні і завтра. 2008;(4):69–75.
45. Купновицька ІГ, Белегай РІ. Оптимізація фармакотерапії хронічної серцевої недостатності глутаргіном і тіотриазоліном у хворих на артеріальну гіпертензію з надлишковою масою тіла. Український Терапевтичний Журнал. 2008;(2):54–9.
46. Рачкаускас ГС, Височин ЄВ, Мулік ЄО, Рачкаускене ІГ, Коломієць АА. Ефективність глутаргіну при лікуванні підлітків з соматизованими депресивними розладами та його вплив на стан ліпопероксидації, активність ферментів антиоксидантного захисту та концентрацію середніх молекул у крові. Український медичний альманах. 2009;12(6):168–72.
47. Трет'якевич ЗМ, Височин ЄВ, Мотузний АІ, Чернова ЄВ, Мотузна ІВ, Чеботарьова АА. Ефективність глутаргіну при лікуванні гострих респіраторних вірусних інфекцій у підлітків та його вплив на показники фагоцитарної активності моноцитів. Український медичний альманах. 2009;12(6):190–2.
48. Кричун ІІ. Вплив комплексного лікування з використанням глутаргіну та ербісолу на плазмовий вміст тахікінінів у хворих на вегето-судинну дистонію. Клінічна та експериментальна патологія. 2006;5(4):40–5.
49. Кричун ІІ, Пашковський ВМ. Зміни концентрації в плазмі крові маркерів апоптозу ендотеліоцитів у хворих на вегето-судинну дистонію та методи їх корекції. Буковинський медичний вісник. 2012;16(2 (62)):78–82.
50. Вірстюк НГ, Ковальчук ЛЄ, Черкашина ОЄ. Динаміка цитогенетичних показників нейтрофілів периферичної крові у хворих із хронічною серцевою недостатністю. Лабораторна діагностика. 2010;(3 (53)):25–7.
51. Посохова КА, Черняшова ВВ. Вплив глутаргіну на стан печінки при гострому перитоніті. Буковинський медичний вісник. 2009;13(1):102–7.
52. Владиченко КА. Доброякісна гіперплазія простати та ренальна дисфункція. Буковинський медичний вісник. 2008;12(2):20–5.
53. Кутько ИИ, Фролов ВМ. Неотложная терапия при алкогольном делирии на фоне острых инфекционных заболеваний. Медицина неотложных состояний. 2006;(2 (3)):73–6.
54. Дмитруха НМ. Вплив Кверцетину та Глутаргіну на показники периферичної крові і неспецифічної резистентності організму щурів за умови кадмієвої інтоксикації. Український журнал з проблем медицини праці. 2009;(4):52–8.
55. Трахтенберг ІМ, Дмитруха НМ, Козлов КП, Апихтіна ОЛ, Короленко ТК, Краснокутська ЛМ. Сучасні підходи щодо профілактики інтоксика-

- цій важкими металами. Таврический медико-биологический вестник. 2012;15(1(57)):253–7.
56. Лазаренко ІА, Мельникова НМ. Активність ферментів у крові щурів, отруєних свинцем, у різних дисперсних формах за дії глутаргіну. Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. 2012;(1):18–21.
57. Дмитруха НМ, Апихтіна ОЛ, Кусков ДП. Оцінка впливу Глутаргіну на показники периферичної крові щурів при моделюванні свинцевої інтоксикації. Зб. робіт науковопрактичної конференції «Досягнення та перспективи використання вітчизняного препарату Глутаргін в клініці внутрішніх хвороб». Харків; 2005. р. 166–9.
58. Стефанюк МФ, Рудковська СС. Результати застосування глутаргіну у хворих на хронічні токсичні гепатити з ураженням нирок. Військова медицина України. 2006;6(4):78–83.
59. Соломенник АО, Юрко ЕВ, Могиленец ЕИ, Никитина КИ. Влияние препарата глутаргин на клинико-биохимические показатели у больных острым вирусным гепатитом А. Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2010;XXIII(4):107–9.
60. Невойт ГВ. Клініко-патогенетичне обґрунтування застосування глутаргіну при алкогольній хворобі печінки [Автореф. дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 — внутрішні хвороби]. [Сімферополь]: Крим. держ. мед. ун-т ім. С.І.Георгієвського; 2004.
61. Скирак ЗС. Вплив препарату глутаргін на біохімічні показники при гострому алкогольному гепатиті в умовах експерименту. Науковий вісник Ужгородського університету. 2010;(38):92–4.
62. Ігнатенко ГА. Вплив комбінації глутаргіну та артіхолу на концентрацію циркулюючих імунних комплексів та їхній молекулярний склад у хворих на стеатоз печінки, поєднаний з хронічним некалькульозним холециститом. Український медичний альманах. 2008;11(4):68–70.
63. Бабак ОЯ, Фадєєнко ГД, Фролов ВМ, Круглова ОВ. Показники синдрому ендогенної «метаболічної» інтоксикації у хворих на неалкогольний стеатогепатит, поєднаний з хронічним некалькульозним холециститом, при застосуванні комбінованої терапії. Сучасна гастроентерологія. 2012;(1(63)):19–24.
64. Кононов ВМ. Показники перекисного окислення ліпідів у хворих на хронічний некалькульозний холецистит, сполучений з ожирінням. Проблеми екології. та медич. генетики і клініч. імунології. 2009;(9(96)):219–25.
65. Кононов ВМ. Вплив комбінації глутаргіну та артіхолу на активність ферментів системи антиоксидантного захисту у хворих на хронічний некалькульозний холецистит, поєднаний з ожирінням. Український морфологічний альманах. 2009;7(4):61–4.
-

66. Лещинський ТП. Вплив комбінації глутаргіну та анеміну на показники перекисного окислення ліпідів у вагітних із залізодефіцитною анемією на фоні хронічної патології гепатобіліарної системи. Український медичний альманах. 2004;7(5):97–9.
67. Піщиков ОК. Вплив глутаргіну та лізорму на показники перекисного окислення ліпідів при лікуванні хворих на рак гортані. Український медичний альманах. 2004;7(5):121–2.
68. Чопорова АИ. Влияние глутаргина на показатели метаболической интоксикации у больных туберкулезом легких. Вісник Харківського національного університету. Збірник наукових праць. Серія «Медицина». 2009;(17 (855)):55–60.
69. Шаповалов КА. Клініко-патогенетична характеристика хронічного алкогольного гепатиту, сполученого з хронічним некалькульозним холециститом, та лікування в амбулаторно-поліклінічних умовах [Автореф. дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 — внутрішні хвороби]. [Луганськ]: Луганський державний медичний університет; 2005.
70. Абу Хаматтах СС. Вплив комбінації глутаргіну та ренорму на стан клітинного імунітету при виразковій хворобі шлунку та дванадцятипалої кишки, поєднаний з хронічним некалькульозним холециститом. Український медичний альманах. 2004;7(5):133–4.
71. Иванова ЛН, Шевченко ЛН. Применение глутаргина и артишока экстракта здоровье у больных молодого возраста с хроническим неалкогольным стеатогепатитом в сочетании с ишемической болезнью сердца. Український медичний альманах. 2008;11(5):69–71.
72. Хомутянська НІ, Гарник ТП, Бикадоров ВІ, Сидорова ВС, Круглова ОВ. Стан макрофагальної фагоцитуючої системи у підлітків, хворих на хронічний некалькульозний холецистит, при використанні глутаргіну в комбінації з артишоком екстрактом здоров'я та ентеросорбцією. Український медичний альманах. 2010;13(2):194–7.
73. Кононов ВМ. Вплив комбінації глутаргіну та артихолу на рівень циркулюючих імунних комплексів у си-роватці крові хворих та їхній молекулярний склад при хронічному некалькульозному холециститі, сполученому з ожирінням. Український медичний альманах. 2010;13(2):113–7.
74. Кононов ВМ. Вплив комбінації глутаргіну та артихолу на показники перекисного окислення ліпідів у хворих на хронічний не-калькульозний холецистит, сполучений з ожирінням. Український медичний альманах. 2010;13(3):102–5.
75. Бабак ОЯ, Фадєєнко ГД, Фролов ВМ, Круглова ОВ. Ефективність медичної реабілітації хворих з хронічним некалькульозним холециститом, поєднаним із синдромом подразненого кишечника та дисбіозом. Сучасна гастроентерологія. 2012;(2(64)):17–24.

76. Рябенко НБ. Вплив комбінації хофітолу та глутаргіну на рівень циркулюючих імунних комплексів у хворих на хронічний некалькульозний холецистит, сполучений з хронічним обструктивним бронхітом. Український медичний альманах. 2004;7(5):131–2.
 77. Фролов ВМ, Пересадін МО, Хомутянська НІ, Сидорова ВС, Бикадоров ВІ. Вплив глутаргіну в комбінації з артишоком екстрактом Здоров'я та ентеросорбцією на показники мікрогемоциркуляції та ліпопероксидації у підлітків, хворих на хронічний некалькульозний холецистит. Український морфологічний альманах. 2009;7(4):135–8.
 78. Балан УВ. Показники ліпопероксидації, ендотоксемії, цитокінового профілю та рівня мікроелементів у крові хворих на хронічний некалькульозний холецистит під впливом лікування глутаргіном, урсохолом та роксилідом. Буковинський медичний вісник. 2009;13(1):18–22.
 79. Круглова ОВ. Вплив комбінації глутаргіну та біфіформу на стан системи антиоксидантного захисту в хворих на хронічний некалькульозний холецистит, сполучений з синдромом подразненого кишечника та дисбіозом. Український медичний альманах. 2008;11(5):86–9.
 80. Довідник лікарських засобів [Internet]. Київ: Державний Експертний Центр Міністерства охорони здоров'я України; 2012. Available from: <http://pharma-center.kiev.ua>
 81. Никонов ВВ, Нудьга АН, Ковалева ЕА. Эффективность L-орнитина-L-аспартата в комплексном лечении печеночной энцефалопатии. Медицина неотложных состояний. 2011;6(37):65–9.
-

ГЛАВА 11

Л-орнитин Л-аспарат

11.1. История применения208

11.2. Фармако-
кинетика.....209

11.3. Механизм
действия.....210

11.4. Данные
клинических
исследований....213

11.5. Безо-
пасность.....221

11.6. Дока-
зательная
медицина.....223

11.1. История применения

Л-орнитин Л-аспарат (орнитина аспарат, ЛОЛА, LOLA) — стабильная комбинация двух заменимых аминокислот, принимающих активное участие в метаболизме аммиака и его превращении в мочевины, а также метаболизме глутамина (см. рис. 11.1.).

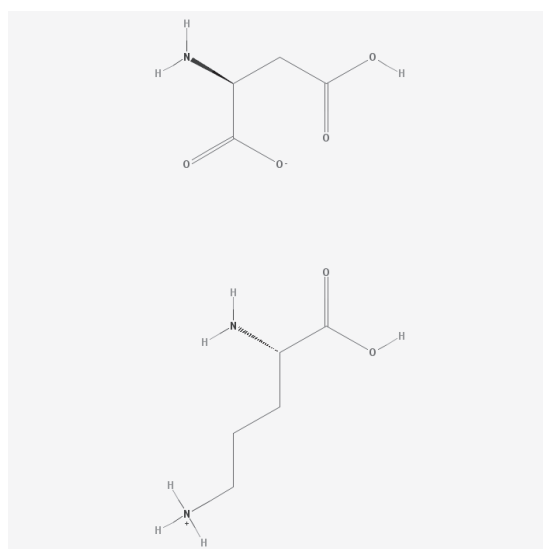


Рисунок 11.1. Структура молекулы Л-орнитина-Л-аспарата (с сайта PubChem)

Изучение аминокислот как гипотаммониемических агентов началось в 50-х годах прошлого века. Наиболее выраженным эффектом среди выбранных разными исследователями соеди-

нений обладали L-аргинин, L-глутамат и L-аспартат. В конце 50-х годов, после публикации работ F. Salvatore (1), в которых было показано потенцирование эффекта L-аспартата L-орнитином, в том числе и с использованием экспериментальных моделей с четыреххлористым углеродом, интерес исследователей обратился именно к этой комбинации аминокислот (2).

С одной стороны, орнитина аспартат нельзя назвать препаратом, защищающим клетки печени и способствующим ее регенерации, то есть гепатопротектором, скорее — он церебропротектор, препарат, замещающий некоторые функции печени. С другой стороны, орнитина аспартат включен в список гепатотропных средств в АТС классификации (3), и в рамках этой работы его нельзя оставить без внимания. Следует также отметить, что орнитина аспартат до сих пор не зарегистрирован в США и некоторых странах Европы как лекарственное средство, хотя пищевые добавки, содержащие эти аминокислоты, доступны практически во всех странах.

11.2. Фармакокинетика

Препараты, содержащие орнитина аспартат могут использоваться перорально в виде гранулята, а также инфузионно в форме раствора (4,5). После введения препарат диссоциирует на орнитин и аспартат (5).

При использовании орнитина аспартата внутрь, он активно всасывается эпителием тонкого кишечника, по системе воротной вены достигает печени и подвергается метаболизму в митохондриях перипортальных клеток (6).

Еще одной системой, принимающей активное участие в метаболизме аммиака, является мышечная система. LOLA с током крови попадает в миоциты, а также способен проникать через гематоэнцефалический барьер (4).

Исследование фармакокинетических показателей для орнитина аспартата осложняется тем фактом, что обе кислоты являются заменимыми, то есть синтезируются в организме (7). Их плазменные концентрации изначально не равны нулю и зависят от большого количества факторов (массы, характера пищи и так далее).

Основные фармакокинетические параметры обеих аминокислот, составляющих препарат, определенные для пероральной формы (3 г гранулята) у здоровых добровольцев, следующие: время достижения максимальной концентрации действующего вещества в крови (T_{\max}) — около 1 часа, период полувыведения ($T_{1/2}$) — 4 и 5 часов (для аспартата больше), объем распределения (V_d) — 8 — 9 часов (больше для орнитина). Кривая зависимости концентрации от времени, согласно данным того же исследования, имеет однопиковый характер, то есть данных, свидетельствующих о наличии энтерогепатической циркуляции для орнитина аспартата, не обнаружено (7). Следует отметить, что в Инструкции по медицинскому применению орнитина аспартата указан более короткий период полувыведения ($T_{1/2}$) — 0,3 — 0,4 часа (5).

Введенный препарат вступает в процессы метаболизма, но некоторая его часть, размер которой зависит от многих факторов, экскретируется почками (5).

11.3. Механизм действия

Механизм действия препарата LOLA обусловлен его составляющими — орнитином и аспартатом.

Основным механизмом действия экзогенного орнитина считается восполнение внутриклеточных запасов этой аминокислоты, которая является метаболитом в цикле образования мочевины (цикле Кребса — Гензелейта) (8) (см. рис. 11.2.). Согласно данным многих исследователей около 80% аммиака метаболизируется в орнитиновом цикле, протекающем в гепатоцитах (6).

Этот механизм, в основном, и обуславливает клиническое применение данного препарата, ведь именно интоксикация аммиаком является, если не единственным, то одним из главных патогенетических факторов печеночной энцефалопатии (4). Она приводит к нарушениям транспорта нейтральных и ароматических аминокислот через гематоэнцефалический барьер, что, в свою очередь вызывает нарушение синтеза нейротрансмиттеров (прежде всего, катехоламинов — серотонина и дофамина), увеличение синтеза так называемых «ложных

медиаторов» (октопамина и фенилэтиламина), уменьшает проникновение предшественников оксида азота (орнитина и аргинина), вызывает энергетический дефицит мозга за счет уменьшения транспорта глюкозы и креатина, взаимодействует с ГАМК-рецепторами, способствует перераспределению кровотока в пользу подкорковых структур (9–11). Усиленный аммиаком метаболизм глутамата и накопление глутамина в клетках глии — астроцитах, которые составляют 30% массы коры мозга и являются единственными клетками в ЦНС, способными метаболизировать аммиак, приводит к их набуханию, что клинически проявляется симптомами энцефалопатии (11).

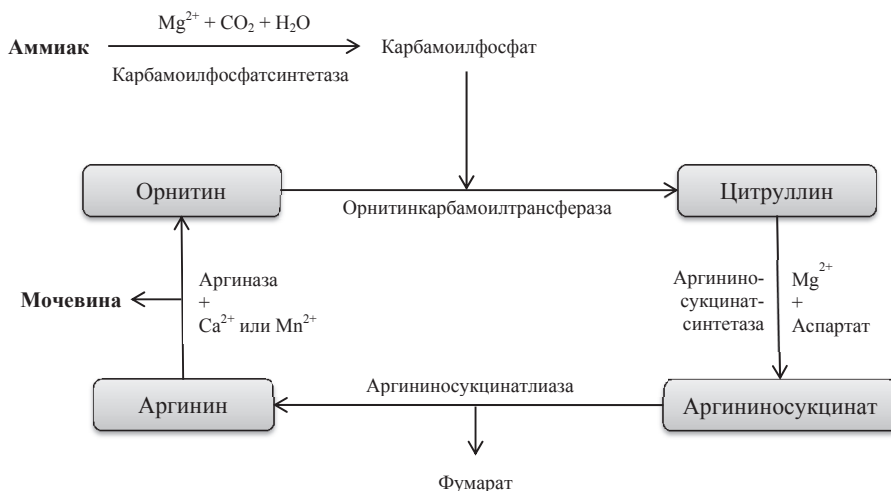


Рисунок 11.2. Образование мочевины из аммиака в орнитиновом цикле.

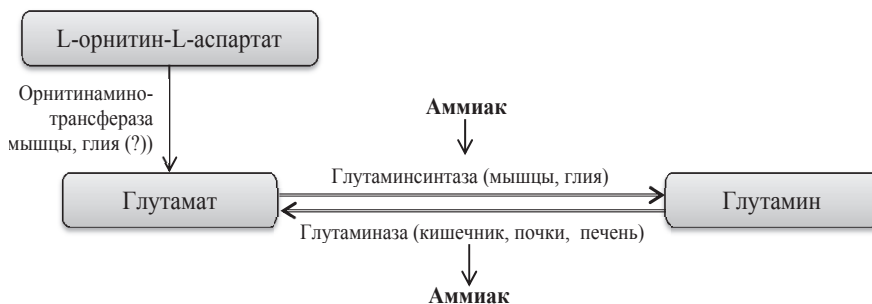


Рисунок 11.3. Утилизация аммиака с участием LOLA в цикле метаболизма глутамата (по Jalan и Lee (12)).

Дополнительно, орнитин является активатором транскарбамоилазы и карбамоилфосфатсинтетазы (10) (см. рис. 11.2.), а участие орнитина и аспартата в орнитиновом цикле, сопряженном с циклом Кребса, приводит к увеличению продукции АТФ (2,6).

Кроме того, этот препарат участвует в синтезе глутамина в мышечной ткани (13) и, возможно, в ЦНС (см. рис. 11.3.). Однако некоторые исследователи считают этот механизм действия ЛОЛА бесполезным, и даже вредным, приписывая образуемому глутамину роль «троянского коня» (12). Действительно, в одном из пилотных исследований группы ученых из Лондона назначение орнитина аспартата приводило к рецидиву гипераммониемии, который они объяснили активностью глутаминазы. С целью избегания этой проблемы было рекомендовано комбинировать орнитин с фенилацетатом, превращающим глутамин в фенилацетилглутамин. Последний подвергается экскреции и не доступен действию глутаминазы. Предварительные эксперименты подтверждают эту гипотезу (12,14,15).

Имеются доказательства анаболического воздействия орнитина на мышцы. Считается, что это соединение стимулирует синтез белка в скелетных мышцах. Данный эффект возможно использовать в терапии онкологических заболеваний или ВИЧ-инфекции, а также уже давно используется в спорте (7,16). В опубликованном более 10 лет назад обзоре Kleef R. и Scheller A. именно стимуляцией синтеза белка обосновывалось использование орнитина аспартата в онкологии у пациентов, которые получают лучевую терапию, цитостатики или антитуберкулезные средства (17).

Существует противоречивые данные о стимуляции орнитином выработки инсулина и соматотропина. Если одни авторы свидетельствуют о наличии такого эффекта (18), то другие указывают на его отсутствие (19).

Отдельно рассматривается роль аспартата как поставщика основы для синтеза аргинина, которому как раз приписывают способность стимулировать инсулина и соматотропина (20).

Кроме указанного выше участия LOLA в обезвреживании аммиака, многие авторы указывают на способность компонентов этого средства влиять на биосинтез нуклеиновых кислот. Данные эффекты связывают, в том числе, и с увеличением продукции полиаминов — спермина и спермидина (6).

11.4. Данные клинических исследований

Наиболее известным показанием к использованию орнитина аспартата является энцефалопатия разной степени выраженности, осложняющая течение печеночной недостаточности (так называемая печеночная энцефалопатия). Согласно данным некоторых исследователей, это осложнение развивается у более 80% пациентов с циррозом печени, характеризуется быстрым прогрессированием до выраженных форм и ассоциируется с уменьшением выживаемости (21,22).

К другим клиническим состояниям, при которых наблюдается рост концентрации аммиака в крови и при которых использование гипоаммониемических средств патогенетически обоснованно, относятся отравления разными соединениями (например, алкоголем, психотропными средствами и другими соединениями) (23).

Печеночная энцефалопатия

Количество исследований эффективности орнитина аспартата в снижении уровня эндогенного аммиака у пациентов с печеночной энцефалопатией и циррозом печени достаточно велико. Среди описаний клинических случаев, экспериментальных и неконтролируемых клинических исследований можно упомянуть работы Ndraha S. и Simadibrata M. (24), Ong J.P. с соавт. (25), Rose C. с соавт. (26), Шульпековой Ю.О. с соавт. (27), и многие другие, в том числе и отечественные работы (28). Однако исследований, проведенных на высоком качественном уровне по-прежнему не много.

Среди таких исследований можно отметить работу 1993 года Staedt U. с соавторами. В этом двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании с перекрестным дизайном изучалась эффективность трех дозировок ЛОЛА (5, 20 и 40 г/сутки),

при использовании этого ЛС внутривенно. Количество пациентов в группах было невелико ($n = 10$), печеночная энцефалопатия была выражена слабо (степень 2 и менее), а гипераммониемией считали показатели более 70 ммоль/л. В отличие от плацебо, постпрандиальное увеличение концентрации аммония в крови дозозависимо уменьшалось при использовании ЛОЛА, а в группе пациентов, которым вводили 40 г этого ЛС, увеличение концентрации аммиака вообще не наблюдали (29). Таким образом, отмечают критики этой работы, клинически значимый терапевтический эффект был достигнут только при использовании высокой дозы орнитина аспартата (30).

В другом, более позднем и более качественном (JADAD 5) двойном слепом РПКИ ($n = 126$ человек), проведенном под руководством Kircheis G. (1997), исследовали эффективность 20 г ЛОЛА в/в у пациентов с циррозом печени алкогольного и вирусного генеза, а также циррозом, этиологию которого установить не удалось, и минимальной печеночной энцефалопатией. На 7-й день после начала инфузий орнитина аспартата был обнаружен статистически значимый гипоаммониемический эффект, который был более выражен у пациентов с энцефалопатией 1 и 2 степени. Также исследователями было отмечено статистически значимое улучшение показателей психометрических тестов NCT-A (Numerical Connection Test) во всех подгруппах, где использовался ЛОЛА и психического состояния (тест Mental status grade) (только в группах пациентов с энцефалопатией 1 и 2), разницы в показателях индекса PSE (Portosystemic Encephalopathy Index) обнаружено не было (31).

В другом качественном исследовании, проведенном группой Stauch и опубликованном в 1998 году, исследовали эффективность перорального применения 18 г орнитина аспартата у 34 пациентов с циррозом различного генеза, сопровождаемым гипераммониемией и печеночной энцефалопатией — минимальной или выраженной стабильной. 32 человека составили группу плацебо. Через 2 недели терапии в группе ЛОЛА отмечен более выраженный и быстрый эффект снижения сывороточной концентрации аммиака, который сопровождался улуч-

шением показателей теста NCT-A. При этом в группе пациентов с выраженной энцефалопатией улучшение психического здоровья оказалось более заметным (32).

В рандомизированном двойном слепом исследовании с перекрестным дизайном, которое провели Rees C.J. и др., внутривенные инфузии 5 г орнитина аспартата пациентам с циррозом (преимущественно алкогольным) после нагрузки 20 г глутамина уменьшали уровень аммиака только в группе, в которой не проводилось трансюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование. У пациентов с циррозом и проведенной операцией статистически значимого отличия обнаружить не удалось. Авторами не было выявлено и существенных отличий показателей тестов NCT-A и CRT (Patients' choice reaction time). Анализ электроэнцефалограмм пациентов также не показал преимуществ LOLA перед плацебо. Следует отметить, что в данной работе эффект орнитина аспартата оценивался у больных без энцефалопатии, а нагрузка глутамином не приводила к нарушению психических функций во всех группах, за исключением группы пациентов без шунтирования, получающих плацебо (33). В систематическом обзоре Soárez, о котором речь пойдет ниже, исследование Rees C.J. получило невысокую оценку (JADAD 2) за низкое методологическое качество (30).

Крайне интересными являются результаты немецкого пилотного исследования Hass H.G. и коллег, в котором эффекты ЛОЛА изучали с помощью магнитнорезонансной спектроскопии. В эту работу было включено только 6 пациентов с циррозом и энцефалопатией, у которых определяли мозговой метаболизм мио-инозитола (mI), холина (Cho) и глутамина/глутамата (Glx) до и после 6-тидневного курса терапии орнитина аспартатом (20 г в/в). Лечение привело к значимому увеличению индекса Cho/Cr и незначимому снижению изначально высокого соотношения Glx/Cr. Полученные позитивные данные были подтверждены результатами психометрического теста NCT-A и уменьшением уровня аммиака в крови (34). Связь метаболизма глутамина/глутамата в мозге и уровня аммиака в крови, также как и улучшение этих показателей под влиянием орнитина

аспартата (40 г в/в, по 5 г/час), была продемонстрирована с помощью того же метода и другими исследователями (35).

Также положительное влияние орнитина аспартата (20 г в/в) на уровень аммиака и ментальный статус было отмечено в пакистанском рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании Ahmad I. и соавт., проведенном в 2008 году (36).

В работе китайских специалистов под руководством Chen M.F., в которую были включены 85 больных с циррозом и энцефалопатией, по окончании инфузионной терапии LOLA также отмечали уменьшение уровня аммиака крови и улучшение биохимических показателей (альбумин, трансаминазы, общий билирубин) в сравнении с плацебо (37).

Среди наиболее часто цитируемых в отечественной специализированной литературе исследований можно выделить работу, выполненную под руководством Грюнрайфф К. и Ламберт-Бауманн Й.. Это исследование было проведено в Германии и включало 1167 больных с разными заболеваниями печени. В группе пациентов с циррозом применение LOLA привело к уменьшению уровня трансаминаз (около 35%) и ГГТП (на 50%), улучшению клинической картины (38).

Среди недавних работ — исследование гепатологов из госпиталя университета Ага Хан (г. Карачи, Пакистан). В этом РПКИ 120 пациентов с циррозом, получающие стандартную терапию лактулозой и метронидазолом, были распределены в 2 группы — ЛОЛА и плацебо. В группе пациентов, которым проводились инфузии орнитина аспартата (20 г/сутки, 3 дня), отмечалось уменьшение уровня аммиака, длительности пребывания в стационаре и, при наличии энцефалопатии II степени и более, улучшение результатов теста NCT-A. В группе пациентов с первой степенью печеночной энцефалопатии эффективность лечения исследуемым препаратом, оцениваемая по тесту NCT-A, оказалась сравнима с плацебо, что согласуется с результатами других исследований (39).

Позитивные результаты назначения LOLA, однако, были получены не во всех исследованиях. Так, в двойном слепом

РПКИ группы Acharya S.K., которое было проведено с участием пациентов с острой печеночной недостаточностью ($n = 201$), эффективность терапии орнитина аспартатом (30 г/сутки) оказалась сравнима с таковой плацебо. В работе оценивали выраженность энцефалопатии, время возвращения в сознание, выживаемость (длительность), частоту осложнений (почечная недостаточность, судороги) и смертность. Уровень аммиака в крови одинаково снижался в обеих группах (10).

Особый интерес представляют клинические исследования LOLA, в которых сравнивалась эффективность этого средства с другими препаратами, используемыми врачами при лечении печеночной энцефалопатии. В одном из первых исследований подобного дизайна, которое было проведено в Мексике, 20 пациентов с циррозом разной этиологии, энцефалопатией и гипераммониемией были рандомизированы на две группы — с использованием лактулозы (30 — 60 мл/сутки сиропа, содержащего 67 г/100 мл) и орнитина аспартата (9 — 18 г/сутки перорально). Гипоаммониемический эффект наблюдался в обеих группах, однако улучшение психических функций (астериксис, NCT-A), а также энцефалограмм оказалось более значимым в группе орнитина аспартата (13).

Среди сравнительных исследований гипоаммониемических средств и LOLA стоит отметить работу Mittal с соавт. 2011 года. Анализ 3-хмесячного лечения 160 пациентов с циррозом и минимальной энцефалопатией показали эффективность ЛОЛА, сравнимую с лактулозой и пробиотиками (40).

В египетском проспективном обсервационном исследовании Ashoor и др., 540 пациентов с циррозом различной этиологии, преимущественно вирусной (81% — HCV), и печеночной энцефалопатией (I — IV степеней), поступившие в отделение интенсивной терапии, были разделены на 4 группы: стандартное лечение (инфузионные растворы, лактулоза и метронидазол), стандартное лечение и инъекционные разветвленноцепочечные аминокислоты (лейцин, изолейцин и валин), стандартная терапия + LOLA (20 — 40 мг/сутки в/в), стандартная терапия + короткоцепочечные аминокислоты + LOLA. Значимые результаты

были получены у пациентов 4-й группы: уменьшение времени пребывания в отделении, более быстрое восстановление психических функций и снижение смертности. Уменьшение уровня аммиака в группах 2 и 4, то есть в группах, в которых использовали инъекции разветвленноцепочечных аминокислот (branched-chain aminoacids, BCA, BCAA), оказалось значимее, чем в группах стандартной терапии и «стандартное лечение + LOLA» (41).

Вообще использование комбинаций короткоцепочечных аминокислот с орнитина аспартатом считается весьма перспективным методом фармакологической коррекции печеночной энцефалопатии. Данные приведенного выше исследования Ashoor и др. еще раз подтвердили результаты исследований Abdo-Francis и соавт. 2010 года (42), а также подтвердили преимущество этой комбинации перед терапией с использованием лактулозы, что было продемонстрировано ранее в других исследованиях.

В исследовании украинских авторов — Никонова В.В. и др., инфузионная терапия ЛОЛА (10 г/сутки) сравнивалась с использованием ЭФЛ и глутаргина. В результате проведенного сравнительного анализа орнитина аспартат показал преимущество в улучшении клинической картины энцефалопатии, уменьшении уровней трансаминаз, общего билирубина, аммиака, мочевины, ЩФ (18). Следует отметить низкое методологическое качество данной работы, характерное для большинства отечественных исследований.

Также здесь следует отметить, что мета-анализы, проведенные специалистами Кокрейновского сообщества, не подтвердили терапевтической эффективности ВСАА, лактулозы и агонистов допаминовых рецепторов у пациентов с печеночной энцефалопатией (43–46). Поэтому результаты сравнительных исследований хоть и важны, но имеют меньшее значение, чем работы, в которых использовали плацебо (47).

Хронические гепатиты

Известно, что цирроз печени и сопутствующая его финальным стадиям энцефалопатия является частым исходом HCV, HBV и других вирусных инфекций, поэтому использование

ЛОЛА у пациентов с этими нозологиями и соответствующими осложнениями должно быть оправдано. К сожалению, исследований высокого качества, посвященных влиянию этого препарата на течение гепатита без энцефалопатии, нами не обнаружено. Отметим, что в подавляющем большинстве процитированных выше работ цирроз печени был вызван и вирусами гепатитов.

Также следует заметить, что в уже упоминавшемся открытом исследовании Грюнграйфф К. и Ламберт-Бауманн Й. курс терапии LOLA привел к значимому уменьшению АЛТ, АСТ и ГГТП у пациентов с хроническими гепатитами (38).

НАЖБП

В украинском открытом исследовании Соловьевой Г.А., проведенном с участием 65 пациентов с НАСГ, 4-хнедельная терапия препаратом LOLA (3 г 3 р/сутки) способствовала уменьшению вздутия живота и нормализации таких биохимических параметров, как АЛТ, АСТ, ГГТП, билирубин, холестерин и триглицериды (6).

Положительное воздействие орнитина аспартата на активность трансаминаз и ГГТП при НАЖБП нашло свое подтверждение и в исследовании Грюнграйфф К. (38).

В обзоре Панькива В.И., опубликованном в 2012 году, рассматривалась проблема целесообразности назначения орнитина аспартата пациентам с сахарным диабетом, и, следовательно, неалкогольной жировой болезнью печени. Опираясь на данные экспериментальных исследований и некоторых клинических работ автор обосновал включение ЛОЛА в схему лечения этого заболевания (20).

Лекарственные поражения печени

Хотя такое показание к применению не содержится в инструкции по применению препаратов ЛОЛА, руководствуясь данными о механизмах действия этого соединения, было предположено, что его включение в схемы терапии может предупредить лекарственное поражение печени или оказать лечебный эффект при использовании гепатотоксических ЛС. В отделении химиотерапии гемобластозов РОНЦ имени Н. Н. Блохина РАМН в схемы интенсивной терапии при развившейся

ся печеночно-клеточной недостаточности был включен препарат, содержащий орнитина аспартат. В исследование было включено 44 пациента с гемобластозами, сопровождающимися печеночно-клеточной недостаточностью и печеночной энцефалопатией. Использование ЛОЛА приводило к нормализации ритма сна, уменьшению дневной сонливости, улучшению памяти, уменьшению признаков астении. Со стороны гепатобилиарной системы отмечали уменьшение биохимических маркеров (трансаминаз, ГГТП, ЩФ, билирубинов), а также протромбинового времени. Отмечены позитивные сдвиги в системе глутатиона. Отдельно авторы отмечают уменьшение частоты изменения протоколов лечения гемобластозов. Полученные результаты привели к разработке схемы профилактики поражения печени цитостатиками, было высказано предположение, что подобная схема применения орнитина аспартата может оказаться полезной и в профилактике лекарственных поражений печени в реанимационной практике (48).

Алкогольная болезнь печени

В украинском открытом нерандомизированном исследовании Соловьевой Г.А. и Кваченюк Е.Л. в группе пациентов с алкогольным гепатитом ($n = 35$) было обнаружено, что орнитина аспартат (3 грамма по 3 р/сутки, 4 недели) способствует уменьшению выраженности клинических симптомов, особенно вздутия живота, а также позитивно влияет на уровни биохимических маркеров (трансаминазы, ГГТП, билирубин, триглицериды, но не холестерина) (6).

В работе Иванец Н.Н. и соавт. ($n = 60$), проведенной в ННЦ Наркологии МЗСР РФ, изучали терапевтическую эффективность и безопасность применения препарата ЛОЛА в комплексном лечении алкогольной зависимости. Все больные страдали алкогольной зависимостью средней (II) и конечной (II–III, III) стадии, у них наблюдался абстинентный синдромом средней и тяжелой степени выраженности, алкогольная болезнь печени. Со стороны ЦНС отмечался стойкое амнестическое расстройство (энцефалопатия легкой и средней степени). Доза орнитина аспартата составила 10 г в/в в периоде абсти-

ненции и 6—9 г внутрь в постабстинентном периоде. Наиболее выраженное действие изучаемого препарата обнаружено во влиянии на астеническую и астенодепрессивную симптоматику, отмечались ноотропные эффекты ЛОЛА (49).

Отравления психотропными средствами

На основании ряда экспериментальных и клинических исследований, российскими токсикологами было высказано предположение, что нарушение синтеза эндогенного аммиака играет ключевую роль в развитии эндотоксикоза, который наблюдается у пациентов, пострадавших вследствие применения психотропных веществ (лечебного, самостоятельного или криминального), прежде всего, барбитуратов и бензодиазепинов, а также алкоголя (50,51).

Исследования Остапенко Ю.Н. с соавторами, а также Слюндина Д.Г. и его коллег, показали, что использование орнитина аспартата в комплексной дезинтоксикационной терапии алкогольного делирия, криминального отравления клозапином, острого отравления бензодиазепинами способствует уменьшению сроков пребывания пациентов в реанимационном отделении, сокращению сроков достижения психологического комфорта и восстановлению когнитивных функций (23,52,53).

В исследовании Бутрова А.В. и Борисова А.Ю. инфузии орнитина аспартата включали в комплекс терапии больных с острой хирургической патологией и алкогольным делирием. В группе терапии ЛОЛА отмечали более спокойное поведение больных, раннее купирование симптомов делирия, уменьшение потребления седативных средств, более полное и скорое восстановление когнитивных функций (внимания, памяти, ориентации во времени и пространстве), что привело к уменьшению сроков пребывания в стационаре (54).

11.5. Безопасность

Безопасность орнитина аспартата была изучена в ранних экспериментальных токсикологических исследованиях, например исследовании Shioya A. et al. (2). LD₅₀, согласно полученным им результатам, при внутривенном введении составила

более 2 г/кг, а при других путях — более 5 г/кг (опыт проведен на крысах).

По мнению большинства исследователей, побочные реакции орнитина аспартата достаточны редки. Нам не удалось обнаружить клинических исследований, конкретно направленных на изучение безопасности этого средства, как и исследований, посвященных изучению риска возникновения лекарственных взаимодействий.

Если следовать информации, представленной в Инструкции по медицинскому применению LOLA, а также скудным данным о безопасности в клинических исследованиях, то можно сделать вывод, что наиболее частыми осложнениями фармакотерапии являются аллергические сыпи, а также кратковременная тошнота и рвота (5).

Согласно данным иностранных авторов, орнитин может привести к развитию диареи даже при его внутривенном использовании. При этом риск развития этого осложнения возрастает при использовании высоких доз (20 г орнитина). Возможно появление жалоб на спастические боли в области живота (16,55).

Относительно использования препарата в особых группах (беременные, кормящие женщины, дети) рекомендуется следующее: несмотря на отсутствие негативных данных, использовать ЛОЛА у таких пациентов следует с осторожностью и только после тщательной оценки лечащим врачом пользы и рисков (5).

У пациентов с почечной недостаточностью (уровень плазменного креатинина более 30 мг/л) необходима коррекция дозы ЛОЛА (11).

При использовании инфузионного раствора имеется риск развития фармацевтического взаимодействия. Орнитина аспартат не рекомендуется совмещать в одном инфузионном растворе с пенициллинами, витамином К, рифампицином, мепробаматом, диазепамом, винкамином, тиопенталом натрия, клонетиазолом (5).

11.6. Доказательная медицина

Орнитина аспартат несколько раз становился предметом интереса специалистов доказательной медицины. За последние годы было опубликовано несколько систематических обзоров (с мета-анализами и без них), в которых рассматривалась проблема эффективности и безопасности ЛОЛА у пациентов с печеночной энцефалопатией.

Опубликованная в 2000 году в виде резюме работа Delcker А.М. и соавторов может считаться одним из первых систематических обзоров с мета-анализом, проведенным с целью выяснения целесообразности использования ЛОЛА у пациентов с печеночной энцефалопатией. Согласно данным краткого резюме сообщения, сделанного на конференции (полнотекстовая статья опубликована не была), этот препарат может улучшить клиническое течение энцефалопатии (56).

Через 6 лет после публикации резюме обзора Delcker А.М. и соавторов в Филиппинском журнале гастроэнтерологии (Philippine Journal of Gastroenterology) (57) и авторитетном Журнале Гастроэнтерологии и Гепатологии (Journal of Gastroenterology & Hepatology) (58) были опубликованы тезис и полнотекстовая статья Pilar L. и Mercado R., посвященные критической оценке рандомизированных исследований эффективности орнитина аспартата у пациентов с циррозом печени, неиндуцированной гипераммониемией и печеночной энцефалопатией. Данная работа представляет собой систематический обзор исследований, проведенных в годах, опубликованных и внесенных в базы данных MEDLINE, Pubmed, Medscape, Science Direct и Cochrane Library Documents и сопровождается мета-анализом. Авторами были отобраны 3 работы, соответствующих критериям включения, это упомянутые ранее исследования Kircheis G. с соавт. (31), Stauch S. с соавт. (32) и Chen с соавт. (37). Общее количество пациентов составило 227 человек со степенью цирроза А и В (по Чайлд-Пью). Результаты мета-анализа показали, что использование ЛОЛА статистически значимо влияет только на психический статус пациентов, но не уровень аммиака, и не на показатели индекса PSE. Среди недо-

статков этой работы можно выделить следующие: большая гетерогенность групп, небольшое количество пациентов, разная методология проведения исследований. В выводах своей статьи Pilar L. и Mercado R. указывают, что, несмотря на отсутствие благоприятного воздействия орнитина аспартата на показатели концентрации аммиака и индекса PSE, улучшение ментального здоровья уже является значимым результатом и рекомендуют использование LOLA в клинической практике.

В 2008 году исследователями Yuan W., Jing L. И другими из Кокрейновской Гепато-Билиарной группы был опубликован протокол систематического обзора «L-орнитин-L-аспартат при печеночной энцефалопатии» (59), однако эта работа так и не была завершена на момент написания данной главы.

Следует упомянуть систематический обзор бразильских исследователей, в котором был проведен анализ рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований, опубликованных в период 1966 — 2006 гг. в базах данных LILACS, SciELO, MEDLINE, PubMed и реестре клинических исследований Кокрейновского сообщества. Критериям включения соответствовали 4 работы, упомянутые в данной главе, а именно: исследования Rees C.J. с соавт. 2000 года (33), Stauch S. с соавт. 1998 года (32), Kircheis G. с соавт. 1997 года (31) и работа Staedt U. 1993 года (29). Критический анализ показал, что в сравнении с плацебо LOLA уменьшает показатель гипераммониемии у пациентов с печеночной энцефалопатией, однако убедительных доказательств выраженного благоприятного влияния на течение энцефалопатии у этого ЛС нет. Авторы обзора связывают это с небольшим количеством пациентов, которые были вовлечены в клинические исследования, коротким периодом наблюдения, а также с недостаточным методологическим качеством некоторых работ (2 из 4 отобранных) (30).

В систематическом обзоре и мета-анализе того же года, выполненном Jiang Q. и коллегами, который включал данные 3-х РПКИ (13,31,32), было продемонстрировано, что LOLA в сравнении с плацебо улучшает клинику энцефалопатии (оценка по

исчезновению клинических симптомов, понижению значений индексов психического здоровья и/или PSE). Анализ в подгруппах показал, что статистически значимый эффект орнитина аспартата определяется только у пациентов с клинически выраженной энцефалопатией I — II ($p = 0,0007$), а в подгруппе пациентов с субклинической энцефалопатией такой значимости не обнаружено ($p = 0,23$). Принимая во внимание, что безопасность терапии не менее важна, чем ее эффективность, авторы обзора отдельно проанализировали риск развития побочных реакций LOLA и не выявили информации о развитии серьезных осложнений фармакотерапии (47).

Во время завершения данного раздела монографии было опубликовано резюме нового систематического обзора и мета-анализа, посвященных вопросу эффективности ЛОЛА у пациентов с циррозом и энцефалопатией. В работу было включено 8 публикаций (n пациентов = 646), представленных в основных базах данных исследований. Орнитина аспартат показал себя эффективным средством лечения энцефалопатии независимо от ее стадии. Было еще раз доказано, что препарат эффективно уменьшает уровень аммиака в крови, крайне редко вызывает ПР. Однако разницы в смертности пациентов группы ЛОЛА и плацебо/отсутствия терапии продемонстрировано не было (60).

Данные упомянутых в этом разделе исследований по-разному оцениваются специалистами в разных странах. Некоторые профессиональные сообщества до сих пор не считают имеющиеся доказательства эффективности достаточными для включения в национальные стандарты терапии. Другие, например, Корейское общество по изучению печени, включили рекомендации по назначению ЛОЛА пациентам с циррозом и энцефалопатией в свои клинические руководства, хотя и акцентируют внимание врача на недостаточность информации об эффективности этого средства (уровень доказательности B2 — «Относительная убедительность доказательств») (61).

Список использованной литературы

1. Salvatore F, Cimino F, Dayello Caracciolo M, Cittadini D. Mechanism of the protection by L-Ornithine-L-Aspartate mixture and by L-Arginine in ammonia intoxication. *Arch. Biochem. Biophys.* 1964 Sep;107:499–503.
2. Shioya A, Kuraishi K, Kakimoto M, Tamama Y. Pharmacological study on L-Ornithine L-Aspartate. *Jpn. J. Pharmacol.* 1964 Jun;14:201–14.
3. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Norwegian Institute of Public Health. ATC-DDD index 2013 [Internet]. ATC-DDD classification. 2013. Available from: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/
4. Riggio O, Ridola L, Pasquale C. Hepatic encephalopathy therapy: An overview. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2010;1(2):54–63.
5. Довідник лікарських засобів [Internet]. Київ: Державний Експертний Центр Міністерства охорони здоров'я України; 2012. Available from: <http://pharma-center.kiev.ua>
6. Соловьева ГА, Кваченюк ЕЛ. Гепа-Мерц в лечении алкогольного и неалкогольного стеатогепатита. *Ліки України.* 2011;(7(153)):64–70.
7. Kowalski P, Bieniecki M. Pharmacokinetics and bioavailability study of l-ornithine–l-aspartate in healthy volunteers—A comparative study of two oral formulations. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis.* 2006 Jun 7;41(3):1061–4.
8. Северин ЕС, editor. Биохимия: Учеб. для вузов. 2nd ed. Москва: ГЭО-ТАР-Медиа; 2004.
9. Skowronska M, Albrecht J. Alterations of Blood Brain Barrier Function in Hyperammonemia: An Overview. *Neurotox Res.* 2012 Feb;21(2):236–44.
10. Acharya SK, Bhatia V, Sreenivas V, Khanal S, Panda SK. Efficacy of L-ornithine L-aspartate in acute liver failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology.* 2009 Jun;136(7):2159–68.
11. Cash WJ, McConville P, McDermott E, McCormick PA, Callender ME, McDougall NI. Current concepts in the assessment and treatment of hepatic encephalopathy. *QJM.* 2010 Jan;103(1):9–16.
12. Jalan R, Lee WM. Treatment of hyperammonemia in liver failure: a tale of two enzymes. *Gastroenterology.* 2009 Jun;136(7):2048–51.
13. Poo JL, Góngora J, Sánchez-Avila F, Aguilar-Castillo S, García-Ramos G, Fernández-Zertuche M, et al. Efficacy of oral L-ornithine-L-aspartate in cirrhotic patients with hyperammonemic hepatic encephalopathy. Results of a randomized, lactulose-controlled study. *Ann Hepatol.* 2006 Dec;5(4):281–8.
14. Jalan R, Wright G, Davies NA, Hodges SJ. L-Ornithine phenylacetate (OP): a novel treatment for hyperammonemia and hepatic encephalopathy. *Med. Hypotheses.* 2007;69(5):1064–9.
15. Davies NA, Wright G, Ytrebø LM, Stadlbauer V, Fuskevåg O-M, Zwingmann C, et al. L-ornithine and phenylacetate synergistically produce sustained

- reduction in ammonia and brain water in cirrhotic rats. *Hepatology*. 2009 Jul;50(1):155–64.
16. Bucci LR, Hickson JF Jr, Wolinsky I, Pivarnik JM. Ornithine supplementation and insulin release in bodybuilders. *Int J Sport Nutr*. 1992 Sep;2(3):287–91.
 17. Kleef R, Scheller A. L-ornithine aspartate — a rationale for its use in combination with chemotherapy, radiation, and hyperthermia in oncology. *Forsch Komplementarmed*. 1999 Aug;6(4):216.
 18. Никонов ВВ, Нудьга АН, Ковалева ЕА. Эффективность L-орнитина-L-аспартата в комплексном лечении печеночной энцефалопатии. Медицина неотложных состояний. 2011;(6(37)):65–9.
 19. Fogelholm GM, Naveri HK, Kiilavuori KT, Harkonen MH. Low-dose amino acid supplementation: no effects on serum human growth hormone and insulin in male weightlifters. *Int J Sport Nutr*. 1993;(3):290–7.
 20. Паньків ВІ. Сучасні можливості корекції функціонального стану печінки у хворих на цукровий діабет із використанням препарату Гепа-Мерц (L-Орнітин-L-Аспартат). *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2012;(5 (45)):10–6.
 21. Quero JC, Schalm SW. Subclinical hepatic encephalopathy. *Semin Liver Dis*. 1996;(16):321–8.
 22. Ortiz M, Jacas C, Cordoba J. Minimal hepatic encephalopathy: diagnosis, clinical significance and recommendations. *J Hepatol*. 2005;(42 (Suppl.1)):S45–S53.
 23. Слюндин ДГ, Алехнович АВ, Иванов ВВ, Ливанов АС, Анучин ВВ. Фармакологическая коррекция гипераммониемии при криминальных отравлениях клозапином. *WWW.MEDLINE.RU*. 2010;11:518–25.
 24. Ndraha S, Simadibrata M. Normal protein diet and L-ornithine-L-aspartate for hepatic encephalopathy. *Acta Med Indones*. 2010 Jul;42(3):158–61.
 25. Ong JP, Oehler G, Krüger-Jansen C, Lambert-Baumann J, Younossi ZM. Oral L-ornithine-L-aspartate improves health-related quality of life in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy: an open-label, prospective, multicentre observational study. *Clin Drug Investig*. 2011;31(4):213–20.
 26. Rose C, Michalak A, Pannunzio P, Therrien G, Quack G, Kircheis G, et al. L-ornithine-L-aspartate in experimental portal-systemic encephalopathy: therapeutic efficacy and mechanism of action. *Metab Brain Dis*. 1998 Jun;13(2):147–57.
 27. Шульпекова ЮО. Неалкогольная жировая болезнь печени: патогенез, диагностика, лечение. *Фарматека*. 2007;(6(141)):48–53.
 28. Разные авторы. Место препарата Гепа-Мерц в лечении заболеваний печени. *Ліки України*. 2009;(6 (132)).
 29. Staedt U, Leweling H, Gladisch R, Kortsik C, Hagmüller E, Holm E. Effects of ornithine aspartate on plasma ammonia and plasma amino acids in patients with cirrhosis. A double-blind, randomized study using a four-fold crossover design. *J. Hepatol*. 1993 Nov;19(3):424–30.
-

30. Soárez PC, Oliveira A, Padovan J, Parise ER, Ferraz MB. A critical analysis of studies assessing L-ornithine-L-aspartate (LOLA) in hepatic encephalopathy treatment. *Arq Gastroenterol*. 2009;46(3):241–7.
31. Kircheis G, Nilius R, Held C, Berndt H, Buchner M, Görtelmeyer R, et al. Therapeutic efficacy of L-ornithine-L-aspartate infusions in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy: results of a placebo-controlled, double-blind study. *Hepatology*. 1997 Jun;25(6):1351–60.
32. Stauch S, Kircheis G, Adler G, Beckh K, Ditschuneit H, Görtelmeyer R, et al. Oral L-ornithine-L-aspartate therapy of chronic hepatic encephalopathy: results of a placebo-controlled double-blind study. *J. Hepatol*. 1998 May;28(5):856–64.
33. Rees CJ, Oppong K, Al Mardini H, Hudson M, Record CO. Effect of L-ornithine-L-aspartate on patients with and without TIPS undergoing glutamine challenge: a double blind, placebo controlled trial. *Gut*. 2000 Oct;47(4):571–4.
34. Hass HG, Nägele T, Seeger U, Hösl F, Gregor M, Kaiser S. [Detection of subclinical and overt hepatic encephalopathy and treatment control after L-ornithine-L-aspartate medication by magnetic resonance spectroscopy ((1) H-MRS)]. *Z Gastroenterol*. 2005 Apr;43(4):373–8.
35. Delcker A, Turowski B, Mihm U, Raab P, Rusch O, Pilatus U, et al. Proton MR spectroscopy of neurometabolites in hepatic encephalopathy during L-ornithine-L-aspartate treatment--results of a pilot study. *Metab Brain Dis*. 2002 Jun;17(2):103–11.
36. Ahmad I, Khan AA, Alam A, Dilshad A, Butt AK, Shafqat F, et al. L-ornithine-L-aspartate infusion efficacy in hepatic encephalopathy. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2008 Nov;18(11):684–7.
37. Chen M, Li R, Chen C, Gao X. [Therapeutic effect of L-ornithine-L-aspartate on liver cirrhosis complicated by hepatic encephalopathy]. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao*. 2005 Jun;25(6):718–9, 722.
38. Грюнграйфф К, Ламберт-Бауманн Й. Эффективность гранул L-орнитин-L-аспартата при лечении хронических заболеваний печени. Результаты обследования 1167 больных в разных центрах. *Сучасна гастроентерологія*. 2008;(2(40)):26–33.
39. Abid S, Jafri W, Mumtaz K, Islam M, Abbas Z, Shah HA, et al. Efficacy of L-ornithine-L-aspartate as an adjuvant therapy in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2011 Nov;21(11):666–71.
40. Mittal VV, Sharma BC, Sharma P, Sarin SK. A randomized controlled trial comparing lactulose, probiotics, and L-ornithine L-aspartate in treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011 Aug;23(8):725–32.
41. Ashoor M, Wahab E, Elshafey M, Afifi A. Precipitating Factors and Hospital Outcome of Hepatic Encephalopathy in Cirrhotic Patients at Tertiary Centre in Egypt. *J Am Sci*. 2012;8(9):344–52.
42. Abdo-Francis JM, Pérez-Hernández JL, Hinojosa-Ruiz A, Hernández-Vásquez JR. Use of L-ornitin L-aspartate (LOLA) reduces time of hospital stay in patients with hepatic encephalopathy. *Rev Gastroenterol Mex*. 2010;75(2):135–41.

43. Als-Nielsen B, Koretz RL, Kjaergard LL, Gluud C. Branched-chain amino acids for hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(2):CD001939.
44. Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. Nonabsorbable disaccharides for hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(2):CD003044.
45. Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. Dopaminergic agonists for hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(4):CD003047.
46. Naylor CD, O'Rourke K, Detsky AS, Baker JP. Parenteral nutrition with branched-chain amino acids in hepatic encephalopathy. A meta-analysis. *Gastroenterology.* 1989 Oct;97(4):1033–42.
47. Jiang Q, Jiang X-H, Zheng M-H, Chen Y-P. L-Ornithine-L-aspartate in the management of hepatic encephalopathy: a meta-analysis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2009 Jan;24(1):9–14.
48. Ларионова ВБ, Горожанская ЭГ. Перспективы применения Гепэ-Мерц (L-орнитин-L-аспартат) для профилактики и лечения лекарственного поражения печени. *Эффективная фармакотерапия в онкологии, гематологии и радиологии.* 2009;(3):10–8.
49. Иванец НН, Винникова МА, Изюмина ТА. L-орнитин-L-аспартат (Гепэ-Мерц) в комплексной терапии больных с зависимостью от алкоголя. *Вопросы наркологии: научно-практический журнал.* 2008;(1):18–30.
50. Рейнюк ВЛ. Кинетика эндогенного аммиака при отравлениях веществами седативно-гипнотического действия; роль её нарушений в формировании летального исхода [автореф. дис. докт. мед. наук]. [Санкт-Петербург]: Санкт-Петербургский медицинский университет им. акад. Павлова; 2008.
51. Е.А. Косенко, Ю.Г. Каминский. Клеточные механизмы токсичности аммиака. Санкт-Петербург: Издательство ЛКИ; 2008.
52. Остапенко ЮН, Ливанов АС, Иванов ВБ, Алехнович АВ. Эффективность препарата Гепэ-Мерц в комплексной терапии алкогольного делирия. *Новости анестезиологии и реанимации (медицина критических состояний): информационный сборник.* М., ВИНТИ РАН. 2005;(3):37–9.
53. Остапенко ЮН, Иванов ВБ, Алехнович АВ, Ливанов АС. Гипераммониемия при острых отравлениях психотропными средствами и возможность её коррекции. *Consilium medicum.* 2006;8(7):10–3.
54. Бутров АВ, Борисов АЮ. Опыт применения препарата «Гепэ Мерц» в лечении больных с острой хирургической патологией, осложненной развитием алкогольного делирия. *Новости анестезиологии и реаниматологии.* 2006;(3):68–71.
55. Grimble GK. Adverse Gastrointestinal Effects of Arginine and Related Amino Acids. *J. Nutr.* 2007;(137):1693S–1701S.
56. Delcker A, Jalan R, Comes G. L-ornithine-L-aspartate vs placebo in the treatment of hepatic encephalopathy: a meta-analysis of randomised placebo-controlled trials using individual data. *Hepatology.* 2000;32(4 Part 2):310A.

57. Pilar L, Mercado R. L-ornithine aspartate among cirrhotic patients with hepatic encephalopathy: does it make a difference? *Phil J of Gastroenterology*. 2006;2(2):87–94.
 58. Pilar L, Mercado R. L-ornithine aspartate among cirrhotic patients with hepatic encephalopathy: does it make a difference? *J. Gastroenterol. Hepatol*. 2006;21(Suppl.1):41A.
 59. Yuan W, Li J, Xu L, Zhang M, Lu Z, Feng S, et al. L-ornithine-L-aspartate for hepatic encephalopathy. In: *The Cochrane Collaboration, Li J, editors. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2008 [cited 2013 Jul 4]. p. CD007344. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD007344>*
 60. Bai M, Yang Z, Qi X, Fan D, Han G. L-ornithine-L-aspartate for Hepatic Encephalopathy in Patients with Cirrhosis: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013 Feb;(Epub ahead of print).
 61. Suk KT, Baik SK, Yoon JH, Cheong JY, Paik YH, Lee CH, et al. Revision and update on clinical practice guideline for liver cirrhosis. *Korean J Hepatol*. 2012 Mar;18(1):1–21.
-

ГЛАВА 12

Силимарин

12.1. История
применения.....231

12.2. Фармако-
кинетика.....234

12.3. Механизм
действия.....236

12.4. Данные
клинических
исследований....242

12.5. Безо-
пасность.....258

12.6. Дока-
зательная
медицина.....262

12.1. История применения

Силимарин — это комплексный препарат, который содержит смесь биофлаваноидов семян пятнистой расторопши (*Silybum marianum*), известной также как чертополох молочный, марьин татарник, колючник, татарник серебристый. Расторопша относится к семейству сложноцветных *Asteraceae* (*Compositae*) и от других видов чертополоха отличается большим размером и выраженными белыми прожилками (пятнами) на листьях. По представлению средневековых авторов они представляют молоко святой деви Марии, отсюда и произошло латинское название растения — *Silybum marianum* (лат.), Milk thistle (англ.) и чертополох молочный (1).

Первые упоминания о лекарственном применении этого растения относятся к трудам древнегреческого врача Теофраста, затем экстракт расторопши рассматривался как средство, помогающие при укусах ядовитых змей (Диоскорид), и как холеретик (Плиний Старший). Рекомендации по применению расторопши при чуме, заболеваниях печени, селезенки и других органов можно найти в книгах Брюнфельса, Матиолуса, Бока и других средневековых ученых (1–3). В Европе XVIII–XIX века этаноловый экстракт семян этого растения, известный как микстура Радмахера, стал очень популярным средством лечения «расстройств печени и селезенки» (4). 1949 год принято считать «годом рождения» силимарина как официального лекарственного средства. Толчком к этому событию послужили исследования Ф. Майера с соавт. и О. Эйхлера с соавт., проведенные немецкой фирмой Madaus (5).

До 1984 года на родине силимарина — в Германии он относился к рецептурным ЛС, в настоящее время пероральная форма силимарина отпускается без рецепта, а инъекционная форма (Легалон-SIL) внесена в списки орфанных препаратов и для его покупки требуется рецепт.

Силимарин представляет собой смесь флаваноидов силибинина (А и В), силикрстина, силидианина, изосилибинина (А и В), изосиликрстина и таксифолина (6,7). Наиболее активным компонентом силимарина, обуславливающим его терапевтическую активность, является силибинин. Роль остальных компонентов экстракта расторопши остается малоизученной (см. рис.12.1.) (8). В сухом экстракте семян расторопши кроме силимарина содержатся кверцетин и различные стеролы. Листья расторопши в фармацевтике не используются, так как содержат апигенин, лютеолин и бета-ситостерол, но не силимарин (9).

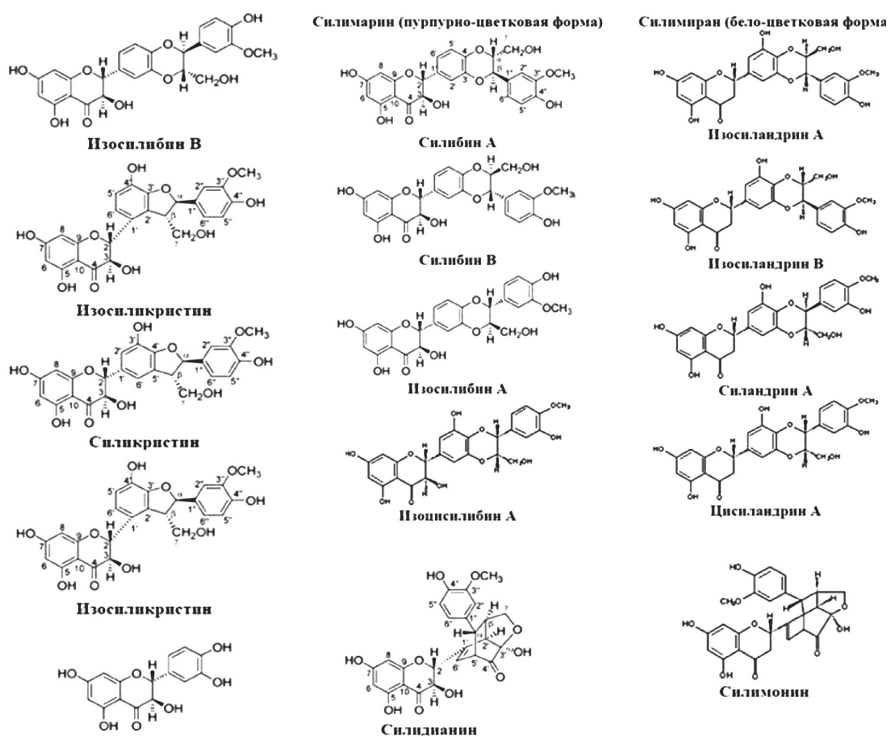


Рис. 12.1. Основные компоненты силимарина
(представлено содержимое двух хеморас расторопши — бело-
и пурпурноцветковой) (по Шекатихиной А.С., 2009 (8)).

Согласно данным некоторых авторов, концентрация силибинина в экстракте расторопши зависит от географических (место происхождения сырья), фармацевтических (методы экстракции, лекарственная форма) и фармакологических факторов. В то время как содержание силибинина у производителей из Западной Европы составляет порядка 50 — 60% препарата, а у некоторых и больше, у большинства препаратов, произведенных в Восточной Европе, концентрация силибинина может составлять только 20%, а таксифолина (неактивного компонента) достигать 8% и более (см. рис.12.2.) (8,10). K.D. Flora отмечает, что содержание активного компонента (вообще всех флаваноидов) расторопши в жидких формах (чай, отвары) редко превышает 10%, и, практически, не оказывает какого-либо позитивного влияния в организме пациента (11).

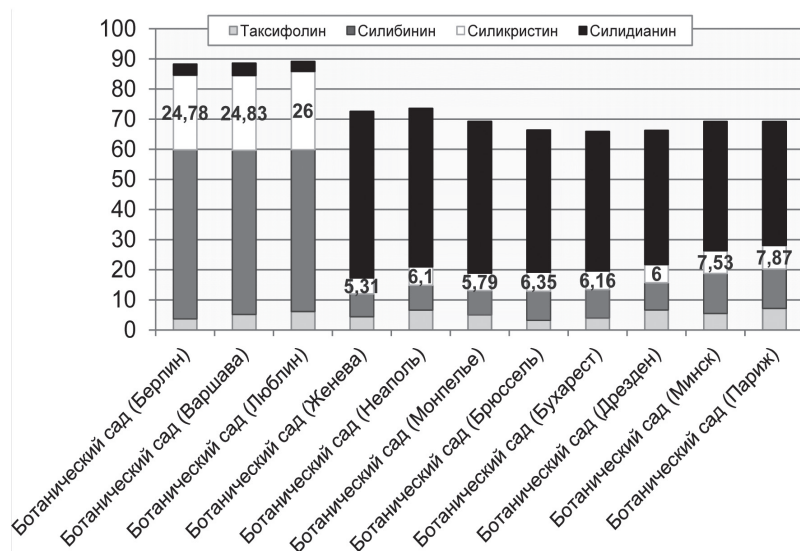


Рис. 12.2. Содержание основных компонентов силимарина в семенах расторопши из разных географических регионов (10)
(Матвеев и др. 2010)

Следует отметить, что в настоящее время количественное определение силимарина в США и Европе проводят методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Силимарин лекарственных средств производства стран Европейского Союза с 2001 года определяется этим, более точным,

методом, и именно он регламентирован Европейской Фармакопеей как единственный для количественного определения силимарина. Устаревшие методики определения концентрации активного компонента (реакция с 2,4-динитрофенилгидразином, например), все еще находящиеся на вооружении производителей Восточной Европы, СНГ, стран Азии часто приводят к завышенной оценке содержания флавогликанов. Причем разница может составлять от 1,5 до 2 раз. Например, даже генерического силимарина, производимого в Восточной Европе, содержащее 35 мг силимарина, определяемого устаревшей методикой, соответствует таблетке 22,5 мг силимарина, определяемого с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (12). Таким образом, одна таблетка силимарина производителя из Европейского Союза, который содержит 35 мг основного компонента, то есть силибинина, определяемого высокоэффективной жидкостной хроматографии, может содержать на 12,5 мг активной субстанции больше, чем генерический препарат с 35 мг силимарина, определяемого устаревшими методами.

Еще раз необходимо напомнить, что согласно данным иностранных гастроэнтерологов и гепатологов, силимарин является наиболее популярным средством самолечения пациентов с заболеваниями печени, о чем более подробно говорилось в первой части данной монографии (13,14).

12.2. Фармакокинетика

Фармакокинетические исследования силибинина как основного компонента силимарина (на примере оригинального силимарина — «Легалона» Rottapharm/Madaus) показали, что у испытуемых после приема внутрь пиковая концентрация этого вещества в плазме (c_{\max}) достигается в течение 2 часов, а период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 6 часов (11). 75% силибинина находятся в плазме в связанной с белками форме. В зависимости от производителя препарата силимарина, его лекарственной формы, содержимого кишечника и так далее в ЖКТ всасывается от 40% до 50% перорально введенной дозы.

Силимарин плохо растворяется в воде, поэтому обычно используется в виде капсул или таблеток, также на рынке присутствует парентеральная форма, содержащая исключительно силибинин — силибинина дигидросукцинат динатриевой соли (торговое название — Легалон-SIL) (15). Для повышения биодоступности компонентов расторопши, низкие цифры которой обусловлены плохой растворимостью, производители силимарина прибегают к фармацевтическим методам. Интерес представляют комбинации силимарина с фосфолипидами и β -циклодекстрином (в настоящее время такие ЛС не зарегистрированы в странах СНГ), а также запатентованный фирмой Rottapharm/Madaus метод совместной преципитации, при котором биодоступность силимарина повышается до 85% (11,16).

От 3% до 8%, а по другим данным 1 — 5%, силимарина выводится мочой, а 20% — 40% восстанавливается из желчи в виде конъюгатов — глюкуронида и сульфата (17,18). Уровни силибинина в желчи достигают максимума в течение 2-9 часов и экскретируются на протяжении 24 часов (11). Концентрация препарата в плазме более чем в 100 раз ниже таковой в желчи. Существуют работы, в которых подтверждается наличие энтерогепатической циркуляции силимарина (19–21).

В очень высоких концентрациях силимарин способен угнетать реакции метаболизма I и II фазы, хотя сам факт такого влияния некоторыми авторами подвергается сомнению, так как был обнаружен только в исследованиях *in vitro* и в экспериментах на животных (9). Очевидно, что важность такого влияния чрезвычайно мала — для достижения клинически значимого ингибирования системы цитохрома концентрация силимарина в плазме должна составлять не менее 10 ммоль/л или, по другим данным, 15-150 мкг/мл (10-100 C_{\max}), а при использовании терапевтических доз она, обычно, не повышается выше 0,5 ммоль/л или 15 мкг/мл (22–26). Достижение столь высоких концентраций *in vivo*, вследствие ряда причин (низкая растворимость силимарина и другие), практически невозможна, что позволяет предполагать чрезвычайно низкий риск развития нежелательных взаимодействий (15,27) (см. также раздел «Безопасность» данной главы).

Значимой особенностью силимарина является его способность индуцировать конъюгацию билирубина с глюкуроновой кислотой и угнетать продукцию гамма-глюкуронидазы патогенными кишечными бактериями. Билирубин и некоторые токсины, связанные с глюкуроновой кислотой, более быстро выводятся желчью, что может обуславливать эффективность силимарина при желтухе (15,28).

Патология печени и желчевыводящей системы играет большую роль в фармакокинетике силимарина. Фармакокинетическими различиями можно объяснить различие выводов об эффективности препарата в клинических исследованиях. Так, в работах Schrieber с соавт. было наглядно продемонстрировано, что в сравнении с больными с HCV-инфекцией у пациентов с неалкогольным стеатогепатозом плазменные концентрации флаволигнанов-компонентов силимарина значимо более высокие, а энтерогепатическая циркуляция протекает более интенсивно, при этом показатели фармакокинетики у пациентов отличаются от таковых здоровых добровольцев (29,30).

12.3. Механизм действия

Механизм действия силимарина все еще не изучен полностью, хотя следует отметить, что в последние годы активность исследователей в этом направлении заметно возросла. В рамках этого раздела книги охватить все детали описанных к настоящему моменту механизмов действия силимарина не представляется возможным, количество обзоров, посвященных этому вопросу, вполне достаточно (31–33).

Известно, что силибинин, основная составляющая силимарина, обладает антиоксидантными свойствами, которые были продемонстрированы, как *in vitro*, так и *in vivo* с использованием различных экспериментальных методик (34–38). Подобная активность позволяет предотвращать разрушение клеточных мембран (цитолеммы, мембран митохондрий и других органелл) свободными радикалами и липооксигеназой. Сохранение митохондриальной мембраны приводит к увеличению содержания АТФ в клетке и сохранению активности АТФ-зависимых ферментов, что способствует пролиферации

(регенерации) и ее большей устойчивости к повреждающим факторам (37,39,40).

Подобный мембраностабилизирующий эффект, но для цитолеммы гепатоцитов, был изучен в том числе и на модели радиационного поражения печени (41).

Еще одним важным эффектом силимарина, связанным с его антиоксидантной активностью, считают увеличение запасов токоферола и аскорбиновой кислоты в ткани печени (39).

Сравнительные исследования силимарина и витамина Е, проведенные в Белорусском государственном университете в лаборатории прикладных проблем биохимии (руководитель — В.П. Курченко), показали, что силимарин превосходит по своей антиоксидантной активности витамин Е. При этом активность силимарина определялась происхождением препарата, ряд генерических препаратов и БАДов, напротив, уступал токоферолу (неопубликованные данные, приводятся с разрешения авторов). В работе Das S.K. и Vasudevan D.M. было показано, что при интоксикации этанолом активность силимарина превосходит абстиненцию и уступает только мега-дозам аскорбиновой кислоты (1 г/кг массы тела), назначение которых клинически невозможно (42).

Стимулируя активность РНК-полимеразы I в гепатоцитах, силибинин улучшает синтез белка внутри клетки (33,43). Также известно, что силибинин обладает способностью селективно угнетать продукцию провоспалительных лейкотриенов (B_4) клетками Купфера, предотвращая последующую активацию звездчатых клеток (44,45). Кроме того, силибинин обладает антиканцерогенными свойствами (46), стабилизирует мембрану тучных клеток (47) и способен влиять на метаболизм кальция (11,37), предотвращать пероксидацию ЛПНП (48), нормализовать липидный профиль при гипертриглицеридемии и регулировать всасывание холестерина в ЖКТ (49–51).

Способность силимарина предотвращать и уменьшать проявления интоксикации тетрахлоридом углерода, одним из самых используемых в экспериментах гепатотоксином, были продемонстрированы *in vitro* и *in vivo* в работах Muriel P. и Mourelle M., Favari L. с соавторами и во многих других (52–55). Было об-

наружено, что силимарин предотвращает нарушение структуры и состава клеточных мембран, уменьшает количество коллагена при циррозе, индуцированном тетрахлоридом углерода, при этом эффективен, как при острых, так и при хронических интоксикациях. В экспериментах также было показано, что силимарин способен предотвращать гемолиз и способствует восстановлению запасов глутатиона в печени при интоксикациях фенилгидразином и диэтилнитрозамином (39,56,57).

Существуют экспериментальные и клинические данные, подтверждающие способность силимарина восстанавливать нормальный метаболизм гепатоцитов при отравлениях четвертичным бутилгидроксидом, тиацетамидом, галактозаминном, микроцистином, органическими растворителями, например, ксиленом, этанолом и некоторыми лекарственными средствами, в частности галотаном, парацетамолом, эритромицина эстолатом (21,58,59).

Как уже говорилось ранее, особый интерес представляют работы, посвященные изучению эффективности силимарина при токсическом поражении печени противотуберкулезными средствами. Eminzade S. с соавт., Maryam S. с коллегами и другие авторы продемонстрировали уменьшение токсического воздействия антитуберкулезной терапии на печень в экспериментах на животных и в ряде работ подтвердили это гистологически (60,61).

Харьковской школой фармакологов под руководством профессора С. М. Дроговоз были проведены гистоморфометрические исследования, в которых было показано, что силимарин превосходит синтетические гепатопротекторы (лецитин + антраль) в предотвращении поражения гепатоцитов тетрациклином (62).

Способность силимарина, точнее его активного компонента — силибинина, блокировать адсорбцию и внутриклеточно связывать ионы железа вследствие своих хелатных свойств и, вследствие этого — уменьшать выраженность окисления, вызванного перегрузкой клетки железом, также была изучена и доказана в экспериментах на лабораторных животных и получила свое клиническое подтверждение (11,63,64).

Противовоспалительная активность силимарина обусловлена блокированием активации ядерных факторов, в основном NF- κ B, который регулирует продукцию интерлейкинов (IL-1 и IL-6), фактора некроза опухоли, лимфотоксина, колониестимулирующих факторов (GM-CSF), простагландинов (например, ПГЕ₂), интерферонов и других цитокинов, играющих большую роль в реализации воспаления. Силимарин способен предотвращать активацию NF- κ B эндотоксинами, оксидом азота, липополисахаридами, фактором некроза опухолей, интерлейкином IL-1 β , и, несколько меньше, свободными радикалами. Опять-таки, через ядерные механизмы силимарин способен предотвращать продукцию оксида азота, стимулированную цитокинами (интерферон- γ , IL-1 β) (65).

Влияние силимарина на апоптоз гепатоцитов, но не многих опухолевых клеток (см. ниже) — ингибирующее. Он уменьшает высвобождение цитохрома из митохондрий и усиливает экспрессию гена, кодирующего антиапоптотические белки семейства Bcl-2 и Bax. Интересно, что такой эффект силимарина не может быть объяснен исключительно его антиоксидантными свойствами (37).

Наиболее значимым открытием 2010 года, которое непосредственно связано с изучением механизма действия силимарина, является обнаружение противовирусной активности его составляющих, а именно: силибинина А и В, изосилибининов А и В, а также таксифолина. В дополнение к высказанной в 2007 году гипотезе цитокин-опосредованного влияния силимарина на производство интерферона, цитокинов и факторов транскрипции (например, трансформирующего фактора роста β , способствующего развитию фиброза, а также NF- κ B), которая получила свое подтверждение в экспериментальных работах, было обнаружено прямое ингибирующее влияние силибининов на РНК-зависимую РНК полимеразу (NS5B) вируса гепатита С, которое не уступало таковой препарата сравнения — бензимидазола. При анализе максимально эффективных концентраций, влияющих на репликацию вируса гепатита С (генотип 1В) силибинин даже превосходил бензимидазол. В исследовании подчеркивается, что концентрации активных

веществ, которые создаются при использовании парентерального препарата Легалон-SIL (единственный инъекционный силимарин на рынке), достаточно для реализации описанных эффектов (66–73). В 2012 году в экспериментах на разных клеточных линиях были получены интересные данные о влиянии силибинина на репликацию вируса ВИЧ, воспаление и иммунитет при этой инфекции (74).

Работа по изучению противовирусных свойств силимарина, применяемого как в виде раствора, так и его пероральных форм, продолжается и в настоящее время в нескольких исследовательских центрах Европы и США (75,76). Из последних открытий, сделанных в этом направлении, можно назвать обнаружение факта угнетения силимарином репликации вируса HCV с генотипом 3а, которое не зависит от взаимодействия с NS5В РНК-зависимой РНК полимеразой (77). Имеются экспериментальные данные, подтверждающие дозозависимое блокирование проникновения вируса в клетку (72,78).

Необходимо отметить, что к настоящему времени антифибротическая способность силимарина дозозависимо блокировать накопление коллагена, а также проколлагена I и факторов, стимулирующих фиброгенез (TGF- β , например), в ткани печени животных с билиарным циррозом, вызванным окклюзией желчного протока или же циррозом, вызванным длительным влиянием гепатотоксинов, была продемонстрирована в ряде экспериментальных работ. Кроме того, силимарин способен индуцировать апоптоз активных звездчатых клеток и трансформацию их в миофибробласты, которые ответственны за развитие фиброза и, впоследствии, цирроза (79–81). Дополнительно силимарин прямо ингибирует коллагеназу и эластазу (наблюдается снижение активности ферментов на 18–20% от исходного) и стимулирует апоптоз уже активных миофибробластов (82,83).

Многие авторы отмечают, что положительные эффекты силимарина — противовоспалительный, антиоксидантный, мембраностабилизирующий и антифибротический развиваются дозозависимо (37).

Способность силимарина воздействовать на процессы канцерогенеза, причем на разных его стадиях, была проанали-

зирована в обзоре Ramasamy и Agarwal, а также статьях Bhatt и Bublely, Singh R.P. и других авторов, преимущественно из университета Колорадо в Денвере, США. В этих работах подчеркивается, что силимарин способен угнетать канцерогенез за счет влияния на регуляцию клеточного цикла, процессы апоптоза, ангиогенез, инвазирование и метастазирование (31,65,84,85).

Силимарин, а точнее его компоненты — силибинин, изосилибинин А и изосилибинин В, способен останавливать клеточный цикл как в фазу G_1 , так и в фазу G_2 . В фазу G_1 мутантной клетки эффект развивается за счет угнетения продукции CDK2 и CDK4 (происходит индукция ингибиторов CDK — Cip1/p21 и Kip1/p27), при этом данный эффект носит дозо- и время-зависимый характер. В фазу G_2 эффект развивается за счет дозозависимого угнетения синтеза белков pCdc25c (Ser216), Cdc25c, pCdc2 (Tyr15), Cdc2 и циклина B1. Силимарин способен индуцировать апоптоз таких клеток за счет угнетения активности ядерных факторов (NF- κ B и AP-1), увеличения продукции Fas-ассоциированных белков, прокаспаз и каспаз. Индукция апоптоза опухолевых клеток происходит как по внешнему механизму (через Fas-рецепторы), так и по внутреннему (опосредованный хемокинами, факторами роста, гормонами, аутокоидами, survival-факторами) (31,65).

Силимарин дозозависимо угнетает формирование капиллярной сети опухоли, ее плотности. Этот эффект развивается, в том числе, и за счет угнетения продукции матриксных металлопротеиназ (86,87). Доказана способность силимарина блокировать синтез фактора роста сосудистого эндотелия VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) и его рецептора (88). Силимарин угнетает активность MMP-2 (матриксной металлопротеиназы) и урокиназоподобного активатора плазминогена (u-PA) за счет активации синтеза регуляторных и ингибиторных белков (TIMP-2, PAI-1, ERK 1/2). Также изучается механизм угнетения синтеза MMP-9, за счет влияния силимарина на активность ядерного фактора AP-1 (31,65).

Противоопухолевая активность силимарина показана в экспериментах на клеточных культурах опухолей толстой кишки, гепатоцеллюлярной карциномы и желчного пузыря.

Работы в данном направлении активно продолжаются и в настоящее время (там же).

Следует отметить, что влияние силимарина на апоптоз, синтез АТФ и белка носит разнонаправленный характер в зависимости от типа клеток. Ингибирующее воздействие на эти процессы отмечено только для опухолевых клеток. Механизмы такого дифференциального влияния до сих пор не изучены (37).

12.4. Данные клинических исследований

Отравление аманитин-содержащими грибами

Отравление бледной поганкой (*Amanita phalloides*), пожалуй, является наиболее изученным патологическим состоянием, при котором широко и, что наиболее важно, удачно используется силимарин. Эффективность силимарина у экспериментальных животных и больных с острой печеночной недостаточностью, которая развивается при употреблении этого вида грибов, задокументирована в многочисленных работах (89,90) и частично объясняется ингибирующим воздействием силимарина на специфический транспортер аманитотоксина ОАТР1В3, ядерную полимеразу В, усилением рибосомального синтеза белков, блокированием высвобождения TNF-α и угнетением перекисного окисления липидов (15,91).

В работе Hruby K. с соавт. было показано, что тяжесть поражения печени тесно связана со временем введения силимарина, чем оно меньше, тем менее выражено поражение гепатоцитов (92). В ретроспективном анализе 205 случаев отравления *Amanita phalloides* Floersheim G.L. с соавт. обнаружил статистически значимое уменьшение частоты летальных случаев в группе пациентов, которым вводили раствор силибинина (12,8% против 22,4%) (93).

Из недавних исследований эффективности силибинина при отравлении грибами стоит упомянуть работу Ganzert и соавторов, в которой было проанализировано 367 случаев отравлений из 92 госпиталей 11 стран мира. Регрессионный анализ, проведенный авторами, показал, что смертность пациентов и потребность в трансплантации печени при использовании инъекционной формы силибинина (n = 118) составил 5,1%, в

то время как при использовании комбинации этого средства с пенициллином ($n = 249$) этот показатель равен 8,8% (94).

В неопубликованном исследовании фирмы Madaus изучалась эффективность силибинина у 154 пациентов с острым отравлением бледной поганкой. Исследование основано на данных спонтанных сообщений немецких врачей, полученных в период с 1983 по 1992 год. В группе монотерапии силибинина (26 пациентов 1 — 3 степени тяжести отравления) смертельных случаев не было, а в группе комбинированного лечения, включавшего силибинин и бензилпенициллин (124 пациента с 1 — 4 степенью тяжести) смертность составила 12%, причем все погибшие — больные с тяжелым отравлением 3 — 4 степени. В другом исследовании, основанном на этих же данных, подсчитано, что силибинин снижает смертность по сравнению с пациентами, которым он не назначался с 15,2% до 8,3%. Объединив имеющиеся в своем распоряжении данные вышеупомянутых исследований и единичных клинических случаев (всего 452 пациента), Saller R. с соавторами показали, что силибинин обладает высокой эффективностью при лечении пациентов с отравлением *A. phalloides* ($p < 0,01$) (91,95).

По понятным причинам, многочисленные клинические, особенно плацебо-контролируемые испытания, посвященные изучению эффективности силимарина при отравлении бледной поганкой, отсутствуют. Доказательная база исчерпывается контролирующими исследованиями и описанием конкретных клинических случаев. На наш взгляд, особый интерес также представляет 20-летнее ретроспективное исследование Enjalbert F. и других, в котором анализировалось использование силимарина у 2108 американских и европейских больных, госпитализированных по поводу отравления аманитотоксин-содержащими грибами. В этом исследовании авторам удалось показать, что силимарин в качестве монотерапии и в комбинации с другими препаратами является высокоэффективным средством лечения указанной группы больных (96).

Хронические токсические гепатиты

Эффективность силимарина в лечении хронических токсических гепатитов была продемонстрирована в работах Szilard S.,

в которых изучалось влияние расторопши на течение болезни у рабочих, имеющих дело с органическими растворителями (в частности с ксиленом) (59).

У пациентов, подвергавшихся длительному воздействию фосфорорганических соединений, было обнаружено стимулированное силимарином увеличение активности псевдохолинэстеразы сыворотки, но различий уровней биохимических маркеров, которые характеризуют функцию печени, при этом выявлено не было (97).

Лекарственные поражения печени

Как уже говорилось в первой части, лекарственные поражения печени в практике гастроэнтерологов и гепатологов встречаются все чаще. Эффективность использования препаратов расторопши пятнистой при поражении печени лекарственного генеза была показана в ряде печатных работ. Как справедливо замечают многие исследователи, для большинства из них, впрочем, это касается не только силимарина, характерен один недостаток — они не включают достаточно большого числа пациентов (18,95).

В 12-недельном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании Allain и группы его коллег изучалась способность силимарина предотвращать развитие побочных реакций такрина у больных с болезнью Альцгеймера на начальных стадиях терапии. Несмотря на незначимые различия биохимических показателей (АЛТ и АСТ) в обеих группах, в группе силимарина отмечалось значительное уменьшение частоты развития побочных реакций такрина, особенно со стороны ЖКТ, что позволило авторам рекомендовать силимарин как средство, уменьшающее риск развития осложнений терапии такрином (98).

Как уже говорилось выше, в ряде экспериментальных работ, силимарин показал себя как средство, предотвращающее и уменьшающее проявления поражения печени противотуберкулезными средствами (99), однако, высококачественных клинических исследований с участием большого количества пациентов крайне мало. Необходимость в дальнейшем изучении эффективности силимарина у больных туберкулезом су-

ществуется, и это отмечают авторы нескольких систематических обзоров (100,101).

Это утверждение справедливо и по отношению к исследованиям силимарина у пациентов, принимающих психотропные средства (фенотиазинового ряда или бутирофеноны). К настоящему времени крупные клинические испытания флаваноидов расторопши как средств, предотвращающих поражения печени нейролептиками, не проводились, но в нескольких небольших исследованиях, например, исследовании Palasciano G. были получены положительные результаты (102).

Особого внимания заслуживает рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование силимарина у детей с острым лимфобластным лейкозом. В этой работе, которая продолжается и в настоящее время, силимарин назначался как средство, способное предотвратить или уменьшить лекарственные поражения печени, связанные с приемом цитостатиков, а именно винкристина, преднизолона, метотрексата, меркаптопурина, тиогуанина, которые назначались согласно принятым в настоящее время протоколам лечения этого заболевания. Несмотря на относительно малое количество пациентов, включенных в исследование на момент публикации первых результатов (24 — опытная группа, 26 — плацебо), Ladas E. с соавторами обнаружили статистически значимое уменьшение уровня АСТ и тенденцию к снижению АЛТ у пациентов группы силимарина на 56 день лечения. Важно, что протокол, включавший флаваноиды расторопши, по эффективности терапии основного заболевания не уступал группе плацебо, то есть силимарин не влиял на терапевтическую активность цитостатиков (103).

В рандомизированном двойном слепом испытании Gharagozloo M. и других изучалась способность силимарина усиливать эффективность деферроксамина у больных с β -талассемией и было обнаружено, что комбинация силимарина и деферроксамина превосходит по эффективности монотерапию вторым — более быстро снижались уровни биохимических маркеров, уменьшалась концентрация ионов железа в крови. Изменения концентрации ферритина в сыворотке в

группе силимарина отличались от группы плацебо незначительно ($p = 0,06$), что, по всей видимости, было связано с небольшой численностью групп (104).

В своей статье, посвященной использованию силимарина, Pradhan заключает, что такой эффект экстракта расторопши позволяет предположить его эффективность и при других поражениях печени различными лекарственными средствами (15).

Острые вирусные гепатиты

Терапевтический эффект силимарина у пациентов с острыми гепатитами также находится в зоне внимания исследователей. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании Magliulo E. с коллегами, проведенном у 57 пациентов с острым вирусным гепатитом А и В, силимарин в дозе 420 мг/день вызывал статистически значимое уменьшение уровня АСТ и билирубина на 21 день терапии (у 20 из 27 пациентов), а уровни АСТ и ЩФ оставались статистически не различны (105). В исследовании Bode J.C. с соавт. 1977 года никаких преимуществ силимарина выявлено не было, а в более поздней работе Flisiak с соавторами у пациентов с острым гепатитом В, несмотря на незначимое позитивное влияние силимарина на уровни трансаминаз, билирубина, ГГТП, было обнаружено уменьшение активности ЩФ (106,107). Двойное слепое исследование Flora K.D. с соавторами у пациентов с острыми гепатитами показало уменьшение уровня АСТ и билирубина, уменьшение сроков пребывания больного в стационаре и снижение риска развития осложнений основного заболевания (11).

Все упомянутые исследования не лишены ряда существенных недостатков. Так, в работе Magliulo E. и силимарин назначался в комплексе с мизопростолом, другие работы не отвечали требованиям, которые предъявляются современной доказательной медициной, высокий процент хронизации вирусной инфекции в работе Flisiak, может быть обусловлен некачественным отбором пациентов, из-за которого в исследование попали больные с обострением хронического гепатита В, и так далее (108).

Принимая во внимание высокую эффективность экстракта расторопши при остром поражении печени аманитотоксином,

в 2009 году международная группа под руководством Samer El-Kamary (Балтимор, США) провела рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование Легалона (силимарин фирмы Rottapharm/Madaus) у 105 египетских пациентов с острым гепатитом. В результате проведенной работы было обнаружено, что острое состояние было вызвано впервые диагностированной вирусной инфекцией (гепатиты А, В, С, Е, цитомегаловирусная инфекция), обострением хронического гепатита или неизвестным этиологическим фактором (24,8%). У пациентов, принимающих силимарин в дозе 420 мг/сутки, во всех этиологических группах острого гепатита наблюдалась статистически значимая положительная динамика клинических симптомов, характеризующих функцию желчеобразования и выделения, а именно: нормализация цвета мочи, уменьшение интенсивности желтухи. Различия уровня биохимических маркеров, за исключением концентрации непрямого билирубина на 56 день после рандомизации, авторам обнаружить не удалось. В то же время, больные, принимающие силимарин, субъективно отмечали более быстрое улучшение своего состояния, которое проявлялось в виде уменьшения недомогания, усталости, восстановлении аппетита. Также авторами не было отмечено осложнений терапии силимарином по сравнению с плацебо (109).

Хронические вирусные гепатиты

Вопросы использования силимарина при хронической вирусной инфекции, особенно у пациентов, не ответивших на стандартную терапию интерфероном и противовирусными средствами, конечно же, не мог остаться без внимания исследователей. Этой проблеме, пожалуй, посвящено большинство работ о силимарине — клинических исследований, выводы которых не всегда однозначны, и систематических обзоров, подытоживающих результаты исследований.

Например, в венгерском исследовании 1992 года, проведенном Lirussi F. и другими, у 21 HBsAg-позитивного пациента с компенсированным циррозом в группе силимарина было обнаружено значимое уменьшение трансаминаз, но не вирусологических маркеров (110). В работе Vailati A. и др. под воздействием

силимарина было обнаружено значимое снижение уровня трансаминаз у пациентов с вирусным гепатитом, но различия с группой сравнения было отмечено только для АСТ (111).

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, проведенном с использованием слепого метода, Buzzelli G. с соавторами после одной недели приема силимарина у пациентов с вирусным гепатитом С наблюдалось статистически значимое уменьшение уровня АСТ и ГГТП, но не билирубина и АЛТ (112).

Годом позже, в 1994 году, та же группа ученых доложила о результатах небольшого рандомизированного исследования (10 пациентов), в котором силибинин использовался у пациентов с хроническим гепатитом С после 6-тимесячного неэффективного курса интерфероном $\alpha 2\text{В}$. Ими было отмечено значимое уменьшение уровня трансаминаз, прежде всего — АСТ, у тех пациентов, в комплекс терапии которых входил силибинин, но не плацебо (113).

В рандомизированных двойных слепых исследованиях силимарина 2004 и 2005 годов у 141 египетского больного с хроническим гепатитом С, несмотря на позитивные изменения биохимических маркеров и субъективных симптомов, не было обнаружено благоприятного влияния этого растительного средства на исход основного заболевания, что могло быть обусловлено недостаточной длительностью исследования (114,115).

Интересные результаты использования силимарина у больных хроническим вирусным гепатитом С были получены в более свежей работе Seeff L.B. и соавторов (2008 год), которая проводилась в рамках проекта изучения противоцирротического эффекта длительной противовирусной терапии гепатита С (HALT-C; Hepatitis C Antiviral Long-Term Treatment Against Cirrhosis), достаточно крупного исследования, которое насчитывало 1145 пациентов. Авторы еще раз подчеркивают, что силимарин остается самым популярным средством самолечения у больных с патологией печени — около 72% пациентов из 60 доступных «альтернативных» средств выбирают именно его (116).

Как и в работе, выполненной под руководством El-Kamary (109), Seeff L.B. с коллегами в 2008 году не смогли определить значимого изменения биохимических маркеров, но обнаружили достоверное улучшение качества жизни, уменьшение выраженности таких симптомов, как слабость, тошнота, боль в подреберье, мышечная и суставная боль, анорексия в группе пациентов, принимающих силимарин (116).

В рамках того же проекта HALT-C была проведена работа, посвященная влиянию силимарина на прогрессирование цирроза, результаты которой опубликованы в январском номере журнала *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* в 2011 году. Именно это исследование, вследствие своей высокой мощности, большого количества включенных пациентов, тщательно разработанного дизайна, включающее данные гистологического анализа, могло бы дать окончательный ответ об эффективности силимарина у пациентов с гепатитом С. Авторами было обнаружено, что силимарин способен статистически значимо замедлять прогрессирование болезни, а именно «переход» фиброза в цирроз. Интересно, что при этом силимарин не влиял на исход болезни, что, по мнению авторов, может быть связано с недостаточно длительным периодом наблюдения пациентов. Важной деталью этой работы является факт достижения эффекта при использовании пероральных лекарственных форм силимарина. К сожалению, и это признают сами исследователи, отсутствие в работе полной информации о дозах и производителях силимарина является ее важным недостатком, поэтому интенсификация исследовательской работы в направлении определения дозировок, режима терапии и др., а также использование единого «стандартного силимарина», является важной задачей будущих клинических испытаний (117).

Основываясь на предположении о том, что антиоксидантные свойства силибинина могут приводить к восстановлению поврежденного свободными радикалами синтеза интерферона, а также на данных некоторых экспериментальных работ, несколько ранее описанных выше исследований, Ferenci P. с соавторами изучили эффективность инъекций силибинина у 36-ти пациентов с вирусным гепатитом С, не отвечающих на стандартную те-

рапию пегилированными интерферонами и рибавирином. Ими было обнаружено, что внутривенное введение силибинина и в качестве монотерапии и в комбинации со стандартным лечением приводит к эрадикации вируса гепатита С, что подтверждалось иммунологическими тестами. Как признаются авторы исследования в своей статье в журнале «Gastroenterology», обнаружение противовирусных свойств препарата было неожиданно для них самих, поэтому второй этап работы был перепланирован в пользу определения эффективных доз силибинина. Положительная динамика наблюдалась, как при использовании малых доз (5 мг/кг массы тела), так и более высоких (до 20 мг/кг массы тела), и исследователям удалось доказать дозозависимость противовирусного эффекта. К сожалению, констатирует Ferenci P., достижение высоких концентраций силибинина в плазме при использовании пероральных форм силимарина практически невозможно вследствие особенностей фармакокинетики этого препарата (75). В свою очередь, напомним, что и само заболевание печени оказывает значительное влияние на концентрацию препарата в крови (см. выше).

Недавно выводы исследования Ferenci P. и его коллег нашли свое частичное подтверждение в работе группы Rutter K., в которой инъекционный силибинин (20 мг/кг/сутки) показал себя эффективным препаратом в лечении пациентов (n=27), не ответивших на терапию интерфероном и рибавирином. Инфузии силибинина продолжались на протяжении 2 — 3 недель в качестве дополнительной основному лечению терапии. У 23 человек (85,1%) маркер HCV-РНК оказался негативным к концу терапии силибинином, впоследствии, а именно через 8 недель, неопределяемого уровня маркера удалось достичь еще у одного пациента. У 5 пациентов после прекращения терапии силибинином наблюдался рецидив, то есть рост HCV-РНК. На момент публикации 8 пациентов продолжали терапию пегилированным интерфероном, а 11 — закончили 24-недельный период наблюдения после терапии, в последней группе рецидив наблюдался только у 4 человек (118).

Аналогично, в исследовании 2012 года, проведенном Biermer с соавторами, короткий курс раствора силибинина (1400 мг/сут-

ки в течение 2 дней), добавленный к интерферонотерапии, позволил добиться уменьшения виремии до неопределяемых значений у 13 из 20 пациентов с недостаточным вирусологическим ответом. У 1 пациента из 13 впоследствии наблюдался рецидив виремии, у оставшихся 7 человек добиться эффекта не удалось, хотя у 4 наблюдалось значительное уменьшение HCV-РНК. Стойкий ответ после курса интерферона и рибавирина отмечен у 3 пациентов, еще у двоих — стойкий ответ на 12 неделе, а у 4-х пациентов наблюдался рецидив, а 3 не смогли окончить курс лечения по несвязанным с терапией причинам. Наиболее частым побочным эффектом силибинина авторы называют усиление перистальтики, рвоту. Таким образом, заключают исследователи, короткие курсы силибинина могут оказаться перспективным методом увеличения эффективности стандартной терапии «интерферон + рибавирин» (119).

Имеются также описания единичных случаев эффективного использования инъекционного силибинина у пациента с коинфекцией ВИЧ и гепатита С, не отвечающего на стандартную терапию рибавирином и интерфероном, которое привело к эрадикации вируса гепатита С и уменьшению репликации ВИЧ (120).

В 2009 году в авторитетном журнале «Gastroenterology» была опубликована статья Biermer M. и Berg T., посвященная описанию клинического случая больной с компенсированным циррозом вирусной этиологии, не ответившей на терапию интерфероном. Комбинированная терапия силимарином и рибавирином привела к полной эрадикации вируса к 18 дню терапии (121).

Медицинской общественности были представлены описания 2 случаев успешного использования монотерапии силибином для профилактики HCV инфицирования трансплантируемой печени у пациентов с HCV генотипа 1a/4 и 3a (122,123) и 1-го случая рецидива инфекции у пациентки с инфекцией HCV 2a генотипа (124). Последний случай сами авторы объясняют специфичностью вирусных белков, в частности РНК-зависимой РНК-полимеразы, которая зависит от генотипа. В настоящее время этот факт считается хорошо известным (72,125).

Перечисленные исследования послужили основанием рассматривать силибинин как перспективный противовирусный препарат (78,126), но, принимая во внимание противоречивость результатов некоторых из вышеуказанных исследований и их недостатки, Национальный институт здоровья США объявил о проведении мультицентрового рандомизированного плацебо-контролируемого двойного слепого исследования SyNCH (Silymarin in NASH and C Hepatitis). Первичной целью SyNCH являлось определение безопасности и эффективности перорального силимарина в группе пациентов с гепатитом С, у которых не наблюдалось устойчивого вирусологического ответа на терапию интерфероном/рибавирином или же такое лечение не проводилось. Дополнительными целями этого исследования являлись определение противовирусного эффекта силимарина, принимаемого внутрь, и определение зависимостей между характеристиками терапии (доза, длительность и так далее) и уровнями биохимических маркеров, характеризующих функции печени. Подробное описание целей, задач, дизайна этого исследования, состав групп, также как и некоторые стартовые показатели пациентов приведены в обзорной статье исследователей группы SyNCH, опубликованной в 9-ом номере журнала «Clinical Trials» за 2012 год (127).

Некоторые предварительные результаты SyNCH были опубликованы недавно — в июле 2012 года. При анализе данных 154 пациентов-«неответчиков» с HCV-инфекцией, получавших силимарин в дозе 420-700 мг/сутки или плацебо в течение 24 недель, исследователи не смогли обнаружить значимых различий в динамике уровня АЛТ сыворотки, виремии и показателя качества жизни (128).

Как отмечают некоторые критики этой работы (например, P. Ferenci в комментариях к оригинальной статье), продолжительность SyNCH, к сожалению, была явно недостаточной, так как в исследовании HALT-C и других качественных работах для достижения эффекта торможения фиброза при использовании пероральных форм силимарина потребовалось более длительное время. Критикуя исследование Fried с соавторами, Ferenci указывает, что специфические маркеры фиброза

в SyNCH не использовались, а АЛТ имеет ограниченное значение как маркер фиброза, что может выступить предметом дискуссии. В-третьих, как указывает P. Ferenci, большой диапазон значений сывороточных концентраций (2 — 2000 нг/мл) поднимает вопрос о комплаентности пациентов, которые были вынуждены принимать до 15 капсул препарата в сутки на протяжении 6 месяцев.

Первичный билиарный цирроз

Хотя силимарин никогда не позиционировался как лекарственное средство, которое эффективно при первичном билиарном циррозе, его эффективность являлась предметом исследования в некоторых немногочисленных работах, какое-то время он даже рассматривался в качестве возможного средства для лечения этого грозного заболевания (129). Использование силимарина при первичном билиарном циррозе, который плохо поддавался стандартной терапии урсодеоксихолевой кислотой, изучалось в работе Angulo P. и других. На протяжении 12 месяцев комбинированного лечения 27 пациентов комбинацией «силимарин + урсодеоксихолевая кислота» авторы не обнаружили какого-либо позитивного биохимического ответа (130).

В обзоре 2008 года Kumagi T. упоминаются исследования, в которых, несмотря на клиническое улучшение состояния больных с первичным билиарным циррозом, которое проявлялось в виде уменьшения выраженности некоторых клинических симптомов (например — зуда, частоты осложнений основного заболевания, улучшении гистологической картины и отсрочке трансплантации), влияние экстракта расторопши, так же, как и цитостатиков, колхицина и других ЛС, на выживаемость пациентов с первичным билиарным циррозом доказать не удалось (131).

Алкогольная болезнь печени

Позитивное воздействие силимарина на функциональные, биохимические и морфологические показатели здоровья печени при ее поражении алкоголем в многочисленных экспериментах послужили предпосылкой к проведению клинических исследований у пациентов с алкогольной болезнью печени.

В опубликованном в 1989 году исследовании Peter Ferenci с соавт. сообщалось об успешном использовании силимарина (в дозе 140 мг 3 раза/сутки) у 170 больных с алкогольным циррозом печени, особенно на ранних стадиях, которое позволило добиться статистически значимого уменьшения смертности пациентов (132), а в исследовании Pares A. 1998 года, которое проводилось у 200 пациентов с той же патологией и вирусной инфекцией, такого эффекта обнаружено не было, хотя тенденция к увеличению выживаемости, по всей видимости, за счет уменьшения частоты осложнений основного заболевания (кровотечения и поражения ЦНС), в группе терапии силимарином определялась ($p \approx 0,059$) (133).

Положительные результаты применения силимарина, как биохимические, так и морфологические, у пациентов с алкогольной болезнью печени были получены в работах J. Fehér с соавт. (134), A. Pár с соавт. (135) и некоторых других. В ряде работ, в которых отдельно проводили оценку антифибротического эффекта препаратов расторопши с помощью чувствительных иммунологических и биохимических маркеров фиброгенеза, таких как пептид проколлагена III типа (P-III-P), также отмечается благоприятный эффект силимарина (134,136,137).

К сожалению, количество работ, посвященных изучению морфологических изменений ткани печени под влиянием экстракта расторопши, недостаточно. Из наиболее цитируемых в различных источниках приведем следующие: двойное слепое плацебо-контролируемое исследование Trinchet J. и др. и рандомизированное, двойное слепое исследование Salmi H. и Sarna S. (138,139). В первом, у 116 пациентов с алкогольной болезнью печени не было обнаружено значимого улучшения гистологической картины под влиянием силимарина (420 мг/сутки на протяжении 3 месяцев) в сравнении с плацебо, а во втором у пациентов с алкогольной болезнью печени было обнаружено улучшение морфологической картины (у 14 из 15 пациентов) по сравнению с пациентами контрольной группы (4 из 14 человек), а также отмечено значительное уменьшение уровня АЛТ и АСТ.

Отдельного упоминания заслуживает работа Velussi M. и других, в которой особый акцент был сделан на влиянии сили-

марина в дозе 600 мг/день на углеводный обмен у пациентов с алкогольным циррозом печени и инсулиннезависимым сахарным диабетом ($n = 60$). В течение 12 месяцев авторы наблюдали рандомизированных в две группы пациентов и обнаружили, что силимарин статистически значимо ($p < 0,01$) снижал потребность пациентов в инсулине, концентрацию глюкозы и инсулина в крови (натощак и среднесуточный уровень), гликозилированного гемоглобина, уровень глюкагон-стимулированного С-пептида и малонового диальдегида по сравнению с исходным уровнем и показателями группы плацебо. Различий в группах по показателям протеинурии, билирубина, щелочной фосфатазы и креатинина обнаружено не было (140).

Неалкогольная жировая болезнь печени

Рациональность назначения силимарина у больных неалкогольным стеатогепатозом также продолжает оставаться актуальным вопросом. В одном из исследований, которое проводилось у 85 пациентов с неалкогольным стеатогепатозом в комбинации с вирусным гепатитом С и без него, изучалась эффективность комплекса силимарина, витамина Е и фосфолипидов. Было обнаружено значительное улучшение самочувствия больных, снижение концентрации инсулина в крови, уменьшение уровня трансаминаз и степени выраженности гепатоза (141).

Проведенный через год этой же группой исследователей анализ показал, что в группе пациентов с неалкогольным стеатогепатозом наблюдается значительное уменьшение выраженности фиброза (согласно ультразвуковому исследованию), стойкое снижение уровня трансаминаз в группе лечения, но не у больных с вирусным гепатитом, и уменьшение гиперинсулинемии у всех пролеченных больных (142).

В 2012 году та же группа исследователей завершила III фазу своего рандомизированного двойного слепого исследования и опубликовала свои результаты. 179 пациентов, из которых 36 были HCV-позитивными, были включены в работу, данные 138 случаев (по 69 на группу) были включены в окончательный анализ. У пациентов, получающих вышеупомянутый комплекс препаратов дважды в день на протяжении 12 меся-

цев, в сравнении с пациентами группы плацебо наблюдались: улучшение клинической картины, нормализация биохимических тестов, улучшение ультразвукографических признаков стеатоза, индекс НОМА и качество жизни. Статистически значимое улучшение было обнаружено в группе лечения для трансаминаз, НОМА и гистологических показателей. Отмечено некоторое улучшение индекса массы тела (15% против 2,1%). У HCV-позитивных пациентов в группе терапии комплексом силимарина-токоферола-ЭФЛ отмечали улучшение показателей фиброгенеза. Авторы отмечают, что это первое исследование подобного рода и указывают на необходимость дальнейших исследований (143).

В другом исследовании, проведенном в Иране у 50 пациентов (32 мужчины и 18 женщин) с этой патологией, диагностированной с помощью определения трансаминаз и ультразвукового исследования, силимарин в дозе 140 мг после 8-ми недель терапии также приводил к значимому снижению уровня АЛТ и АСТ в группе лечения ($p < 0,001$), при этом в группе плацебо такого эффекта не наблюдалось (144).

В последующем исследовании 2012 года этих же авторов было обнаружено, что у 66 пациентов с неалкогольным стеатогепатитом 2-х месячная терапия силимарином не только влияла на активность трансаминаз, но и уменьшала уровень тощачковой глюкозы и инсулина в сыворотке, холестерина и триглицеридов, что приводило к уменьшению показателя инсулинорезистентности (индекс НОМА-IR). В этом исследовании силимарин ожидаемо превосходил эффективность пиоглитазона и метформина во влиянии на показатели трансаминаз и уступал им во влиянии на показатели жирового и углеводного обмена, однако сам факт обнаружения воздействия силимарина на инсулинорезистентность является интересной находкой, частично подтверждает результаты работы Velussi M. 1997 года и требует тщательного дальнейшего изучения (145).

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании Hashemi S. и коллег, в котором использовался силимарин в дозе 280 мг на протяжении 2 месяцев, было выявлено

положительно влияние силимарина на АЛТ (нормализация у 52% пациентов против 18% в группе плацебо). АСТ оказалась еще более чувствительным к терапии маркером, статистически значимое снижение концентрации этого фермента отмечено у 62% больных (против 20% в группе плацебо, $p < 0,0001$). Авторы отмечают хороший профиль безопасности препарата и рекомендуют его использование в качестве средства, дополняющего основную терапию (45).

Как уже упоминалось выше, в настоящее время проводится одно крупное мультицентровое рандомизированное контролируемое клиническое исследование, посвященное вопросу использования силимарина у пациентов с неалкогольным стеатогепатозом (SyNCH — Silymarin in NASH and C Hepatitis). В проведении данного исследования участвуют медицинские центры США, такие как университет Питтсбурга, университет Северной Каролины, университет Томаса Джефферсона, Пенсильванский университет, а также медицинский центр Бет Израэль. Результаты исследования будут оцениваться по данным гистологического исследования ткани печени перед и после лечения, биохимических показателей функции органа и маркеров, характеризующих углеводный обмен и инсулинорезистентность. В качестве препарата исследования FDA был выбран Легалон (Madaus) в дозе 700 и 420 мг 3 раза в сутки. Длительность исследования — 48 — 50 недель (146,147). Предварительные данные этой части исследования SyNCH пока не опубликованы.

Завершая данный раздел, необходимо упомянуть, что согласно утверждению ряда ученых, НАЖБП является проявлением метаболического синдрома, который ассоциируется с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (148). В связи с вышесказанным, влияние силимарина на показатели углеводного и жирового обмена (см. таблицу 11.1) приобретают особое значение, как в плане терапии НАЖБП, так и в отношении позитивного влияния этого препарата на течение сахарного диабета, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца.

Таблица 11.1.

Влияние силимарина на некоторые показатели углеводного и жирового обменов, концентрацию инсулина, АЛТ, АСТ.

Исследование	Патология	Инсулин	Глюкоза	Топаковая глюкоза	АЛТ	АСТ	Гликозилированный гемоглобин	Холестерол	ЛПВП	ЛПНП	Триглицериды
ПКИ Velussi M. и др., 1997 (140)	Алк. Цирроз и СД II	+	+	+			+				
РПКИ Huseini H.F. et al., 2006 (149)	СД II			+	+	+	+	+	+	+	+
РПКИ группы Loguercio C. с соавт., 2006, 2007, 2012 (141–143)	НАСГ, HCV	+			+	+					
РПКИ Hashemi S. и др., 2009 (45)	НАСГ			-	+	+		-	-	-	-
РПКИ Hajagha-mohammadi A.A., 2009, 2012 (144,145)	НАСГ	+		+	+	+		+			+
РПКИ Lirussi F. C соавт., 2002 (150)	СД II, хр. гепатиты		+		-	-		-	-		+
РПКИ Hussain S.A. 2007 (151)	СД II, терапия глибенкламидом		+	+			+				

Примечание: + — положительное воздействие, - — отрицательное воздействие.

12.5. Безопасность

Безопасность силимарина подчеркивают авторы многих исследований и систематических обзоров. Наиболее распространенными побочными реакциями, с которыми сталкиваются врачи при назначении этого лекарственного средства, не специфичны. Так, авторы клинических исследований среди наиболее частых осложнений фармакотерапии силимарином отмечают: тошноту, рвоту, послабление стула, головную боль и кожные высыпания (15,152,153).

Часть описанных побочных эффектов объясняется желчегонным действием силимарина. Этот эффект дозозависим — он наблюдается редко при использовании 240 — 900 мг препарата в сутки и отмечается у 2 — 10% пациентов, получающих 1,5 грамма и более силимарина в день, при этом его частота не отличается от частоты подобных побочных реакций в группе плацебо.

Возможный холеретический эффект силимарина необходимо учитывать в терапии дисфункции сфинктера Одди, хронического билиарного панкреатита и у пациентов с внутрипеченочным холестазом (154). При этих патологиях его использование возможно только после тщательной оценки пользы и риска.

Развитие холестаза под влиянием силимарина объясняют его конкурентным транспортом с желчными кислотами и органическими анионами, а также задействованием механизмов сульфурирования и глюкуронизации в своем метаболизме. Определенную роль в усугублении холестаза играет холеретическое действие препарата. Вообще, прохолестатическое действие силимарина некоторыми исследователями подвергается сомнению, в ряде работ он оказался способен предотвращать и разрешать холестаза, стимулированный эстрогенами или таурохолатом (154–158).

Следовать этому принципу необходимо и при назначении препаратов расторопши беременным и кормящим женщинам, несмотря на то, что эмбрио— и фетотоксического действия силимарина ни в экспериментах, ни в клинических исследованиях обнаружено не было (159).

Значительный интерес у практикующих врачей вызывает вопрос о безопасности назначения силимарина пациенткам с риском возникновения рака молочной железы вследствие его эстроген-подобной активности. Это опасение связано с результатами некоторых экспериментальных работ, в частности — исследования Malewicz B. с соавторами (160). Среди критических замечаний, выдвигаемых к этой работе необходимо отметить следующие: они основаны на результатах экспериментов, проведенных с участием грызунов, что, как уже отмечалось выше, может быть видоспецифическим эффектом, который не может быть уверенно экстраполирован на человека.

Во-вторых, исследователи не смогли обнаружить зависимость риска развития опухолей от дозы силимарина, что затрудняет установление причинно-следственной связи. В-третьих, дозы, используемые в указанном эксперименте, намного превышали те, которые используются у человека.

В экспериментальной работе Carasso R. с соавт., результаты которой также приводятся в качестве доказательств существования риска развития опухолей груди, изучалось влияние больших доз силимарина на концентрацию пролактина — гормона, ассоциируемого с риском развития рака груди. Следует отметить, что увеличение уровня этого гормона в исследовании отмечалось после увеличения дозы препарата до 50 мг/кг и выше, что эквивалентно дозе 3500 мг для взрослого человека, то есть тем, которые намного превышают рекомендованные (210 — 420, редко 840 мг/сутки). Основной целью этой работы являлось установление механизма действия силимарина как галактогога, ведь известно, что в плацебо-контролируемом исследовании Di Pierro F. с соавт. он значительно увеличивал продукцию молока на 86% (против 32,1% в группе плацебо) (161). Кроме того, усиление секреции грудного молока — это одно из наиболее известных показаний к применению расторопши в народной медицине, известное уже несколько веков (см. выше). Как показало исследование Carasso R. с соавторами, стимуляция секреции пролактина вряд ли играет большую роль в развитии данного эффекта (162). Одним из более вероятных механизмов можно считать увеличение экспрессии гена белка бета-казеина (163), однако эти исследования требуют более детального изучения и не входят в сферу вопросов, затрагиваемых этой монографией.

Еще одним механизмом, который мог бы объяснить увеличение частоты рака в исследовании Malewicz B. и соавторов (160) — это прямое взаимодействие силимарина с эстрогеновыми рецепторами. В работах Seidlová-Wuttke D. и соавторов было показано, что силимарин не взаимодействует с эстрогеновыми рецепторами типа альфа, а является селективным агонистом рецепторов типа бета, посредством которых может оказывать влияние на сохранение костной массы, но не влиять

на другие органы и ткани (164,165). Считается, что бета тип эстрогеновых рецепторов отвечает за угнетение пролиферации клеток в отличие от первого типа, который как раз и ассоциируется с пролиферацией и малигнизацией (166,167). Таким образом, представление о силимарине как о фитоэстрогене, применение которого увеличивает риск развития опухолей молочной железы, не находит своего подтверждения.

Риск развития аллергических реакций разной степени тяжести вырастает при использовании расторопши в виде чаев, настоев и отваров. Этот факт может быть объяснен сложным составом растительного сырья, содержащего кроме силимарина и другие биологически активные вещества. Известно, что для всех растений семейства *Asteraceae* (*Compositae*) характерно содержание таких сенситайзеров, как сесквитерпены, полиацетилены, тиофены и другие (168), которые удаляются из промышленно изготавливаемых препаратов.

Как уже упоминалось выше, клиническая значимость влияния силимарина на метаболизм других лекарственных средств, в том числе и растительного происхождения, незначительна. Потенциальная возможность такого клинического взаимодействия изучалась для следующих фармакологических групп и конкретных препаратов: бензодиазепины и, в частности — мидазолам, кофеин, хлорзоксазон, дигоксин, иринотекан, нифедипин, ранитидин, ритонавир и розувастатин. Взаимодействие силимарина с метронидазолом, индинавиром и пиперазином незначительно и не имеет клинического значения (9,169).

В 2010 году в эксперименте на крысах было показано, что силибинин (0,5, 2,5, 10 мг/кг) увеличивает сывороточные концентрации паклитаксела (40 мг/кг) в 1,15 — 2,02 раз при их совместном пероральном применении, но не оказывает влияния на фармакокинетику паклитаксела (4мг/кг), введенного внутривенно (170).

В 2012 году было опубликовано экспериментальное исследование, посвященное изучению взаимодействия силимарина и рисперидона (171). Оказалось, что вследствие угнетения эффлюксного белка — гликопротеина Р (pgp, MDR1, ABCB1) терапия повторными дозами силимарина, а именно пятидневный

прием этого препарата перед введением рисперидона, увеличивает биодоступность последнего (C_{\max} — в 2,4 раза и AUC в 1,7 раз).

Следует отметить, что первые данные о влиянии силимарина на активность гликопротеина р были получены более 10 лет назад в экспериментах на грызунах (172,173). Клиническое значение этого факта остается неизученным и требует дополнительных исследований (33).

В эксперименте *in vitro*, проведенном Doehmer J. с соавторами, силимарин в концентрации 1,5 микрограмм/мл, близкой к значениям C_{\max} , и выше (10 — 50 раз) не оказывает какого-либо воздействия на индукцию цитохрома CYP3A4. Незначительная индукция CYP1A2, CYP2A6 и CYP2E1 наблюдалась при использовании 50 микрограмм/мл, а значительное угнетение CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 и CYP3A4 — при использовании 15-150 микрограмм/мл (как минимум 10-кратное превышение C_{\max}). Используя критерии FDA, авторы сделали вывод, что лекарственное взаимодействие силимарина и других препаратов возможно, хоть и маловероятно, на уровне CYP2C8 и CYP2C9, и практически отсутствует на уровнях CYP2C19, CYP 2D6 и CYP3A4 (26). Факт слабого угнетения CYP2C9 экстрактом расторопши подчеркивается и в обзоре 2012 года Hermann и von Richter, которые проанализировали данные 13 исследований этого препарата (174).

12.6. Доказательная медицина

Систематические обзоры, посвященные вопросам использования силимарина при различных патологиях печени, публикуются специалистами Кокрейновской Гепато-Билиарной группы, а также учеными, не входящими в ее состав, достаточно регулярно.

Хронические гепатиты

Систематический обзор и мета-анализ Jacobs В.Р. и коллег, опубликованный в 2002 году, был одной из первых попыток проанализировать тот опыт клинического использования силимарина, который сложился к началу 21 века. Он включал 14 исследований (433 пациента) и не смог ответить на вопрос об эффективности терапии хронических заболеваний печени этим препаратом. Оценивались, как отдельные биохимические маркеры (трансфе-

разы, альбумин и протромбин), так и гистологические и эпидемиологические (смертность) показатели. Подчеркивая в своих выводах безопасность силимарина Jacobs B.P. с соавторами обращали внимание на низкое качество работ и не смогли, вследствие ограниченности имеющихся на тот момент данных, рекомендовать силимарин к активному использованию в практике (175).

В систематическом обзоре 2005 года, проведенном канадскими исследователями под руководством Mayer K.E., определяются общие недостатки работ, посвященных изучению активности тех или иных форм силимарина при хронических гепатитах. Прежде всего, это малое количество пациентов, включенных в группы исследования, игнорирование слепого метода, отсутствие рандомизации и плацебо-контроля, включение пациентов с гепатитами разной этиологии в одни группы, игнорирование или разные подходы к количеству потребляемого больными алкоголя, отсутствие ретроспективного анализа, применение различных дозировок силимарина нескольких производителей и неодинаковая длительность лечения. Вообще, заключают авторы упомянутого выше обзора, силимарин способен привести к улучшению биохимических показателей, прежде всего — трансаминаз, однако клиническая значимость этого должна быть исследована более детально и с использованием только стандартизированного лекарственного средства (108).

В своей статье Mayer K.E. с соавторами также ссылаются на работы, в которых было продемонстрировано, что у пациентов с хроническим гепатитом С нормализация биохимических маркеров, вне зависимости от вирусологического ответа, приводит к меньшей частоте развития цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы (176,177) и предполагают, что аналогичный эффект силимарина является позитивным (108).

Несколько ранее — в 2003 году, в Американском журнале гастроэнтерологии был опубликован систематический обзор Liu и коллег, посвященный изучению эффективности препаратов растительного происхождения у пациентов с вирусным гепатитом С. Из 14 отобранных для анализа исследований только одно высококачественное (использовалась шкала Jadad) было посвящено эффективности силимарина в сравнении с плацебо. Это описанное выше исследование Buzzelli G. с соавт. (112). Авторы обзора приходят к выводу, что, силимарин обладает

потенциальной способностью «защищать» ткань печени от токсического воздействия, однако, следует помнить, подчеркивают они, что подобный результат был получен в результате качественного, но немногочисленного исследования (178).

В 2012 году был опубликован мета-анализ 12 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, проведенных в период с 1966 по 2011 год, в которых силимарин использовался у пациентов с вирусным гепатитом В. Особое внимание было уделено комбинированной терапии «силимарин + противовирусные препараты». Указанная комбинация с добавлением других протекторов или без них статистически значительно уменьшала сывороточные уровни трансаминаз, маркеров фиброза, а также цитокинов TGF- β 1, TNF- α и IL-6 в сравнении с терапией «только противовирусные средства» или «только другие протекторы». Комбинация силимарина и других протекторов значительно уменьшала уровни трансаминаз и маркеров фиброза. Авторы мета-анализа считают, что силимарин в комбинации с противовирусной терапией имеет терапевтический потенциал, является безопасным и хорошо переносимым лекарственным средством, но, учитывая незначительное количество качественных исследований, указывают на необходимость дальнейшего изучения силимарина для того, чтобы было можно сделать окончательный обоснованный вывод о пользе его использования у пациентов с гепатитом В (179).

Алкогольная болезнь печени

Упомянутый в классическом учебнике по гепатологии Шиффа обзор эффективности силимарина при алкогольной болезни печени, выполненный Mullen K.D. и Dasarathy S. в 1988 году, можно назвать первой попыткой определения места этого препарата в гепатологии. В этой работе анализировали данные 6 опубликованных плацебо-контролируемых исследований разных доз силимарина (от 80 до 420 мг/сутки на протяжении от 4 недель до 6 лет) у 302 пациентов с упомянутой патологией. Результаты анализа показали, что расторопша может нормализовать биохимические показатели функций печени, улучшить гистологическую картину и, по-видимому, увеличить выживаемость пациентов в сравнении с плацебо. Сообщений о ПР препарата не было, что позволило авторам обзора сделать вывод о безопасности такой терапии (180).

В 2005 году Andrea Rambaldi с коллегами из Кокрейновской Гепато-Билиарной группы провели систематический обзор эффективности препаратов расторопши пятнистой у пациентов с алкогольной болезнью печени, в том числе и сопровождающейся вирусным гепатитом В и С.

Ими были получены следующие результаты: экстракт расторопши не изменял частоту осложнений основного заболевания и смертельных случаев во всех группах. В одном из отобранных исследований, а это вышеупомянутая работа Ferenci P. (132), авторы наблюдали уменьшение смертности пациентов с алкогольной болезнью печени, но этот эффект не был подтвержден в двух других работах, прошедших процедуру отбора. При анализе смертности, обусловленной болезнью печени (liver-related mortality), обнаружились похожие результаты: в одном исследовании эффективность силимарина была подтверждена, в трех других — нет. Следует отметить, что ни в одном из исследований, включенных в обзор, не было продемонстрировано увеличения смертности при приеме силимарина. В обзоре также было обнаружено, что силимарин статистически значимо позитивно, хоть и не выражено, влиял на уровни биохимических маркеров — билирубина и ГГТП, но не альбумина и протромбина. Неопределенными авторы обзора считают и результаты мета-анализа влияния силимарина на уровни АЛТ и АСТ: при использовании модели фиксированных эффектов под влиянием препарата они статистически значимо снижались, при использовании модели случайных эффектов — нет. Важно также, что, несмотря на неопределенные результаты мета-анализа по некоторым позициям, Rambaldi и коллеги подчеркивают хороший профиль безопасности этого препарата.

Принимая во внимание низкое методологическое качество работ, отсутствие вирусологического исследования в некоторых работах, широкий доверительный интервал, различие доз, длительности лечения и небольшое количество пациентов, A. Rambaldi с соавторами затруднились сделать однозначный вывод о влиянии силимарина на смертность больных с алкогольной болезнью печени, также как и у пациентов с алкогольной болезнью печени, сопровождающейся гепатитом В и/или С.

Авторы подвергли критике существующий методологический подход к проведению исследования силимарина, и, среди всего, отсутствие единых подходов к изучаемому препарату: дозировок, длительности терапии, происхождению и концентрации действующего вещества (силибининов) и так далее (152).

Следует также отметить, что методология проведения данного систематического обзора небезупречна. «Комбинирование» пациентов с различными по природе нозологиями, отсутствие учета абстиненции и др. может служить предметом критики этой работы (181).

Несколько противоречит результатам A. Rambaldi другой систематический обзор с мета-анализом. В 2008 году R. Saller и коллеги опубликовали обновленную версию своего исследования и мета-анализа 2001 года, посвященного клиническому опыту использования силимарина, в котором продемонстрировали, что, несмотря на незначимость различий между влиянием силимарина и плацебо на общую смертность пациентов с алкогольной болезнью печени (16,1% и 20,5% соответственно), препараты расторопши значимо влияют на смертность, обусловленную патологией печени (10,0% и 17,3%) и уменьшает частоту осложнений алкогольного гепатита, например, энцефалопатий. В выводе своего обзора авторы подчеркивают, что силимарин целесообразно назначать в качестве адъювантной терапии не только пациентам с отравлением аманитин-содержащими грибами, но и с циррозом печени (алкогольный, класс А по Чайлду) (95,182).

Увеличение количества публикаций, посвященных проблеме эффективности и безопасности силимарина при его использовании у пациентов с патологией гепатобилиарной системы, позволяет предположить, что будущие систематические обзоры и мета-анализы смогут дать более определенные ответы по обсуждаемым в этом разделе проблемам. Учитывая, наметившийся позитивный тренд во мнениях авторов систематических обзоров, можно заключить, что силимарин положительно влияет на течение многих заболеваний, однако степень выраженности такого влияния при некоторых патологиях требует дальнейшего изучения (см. рис. 12.3.).

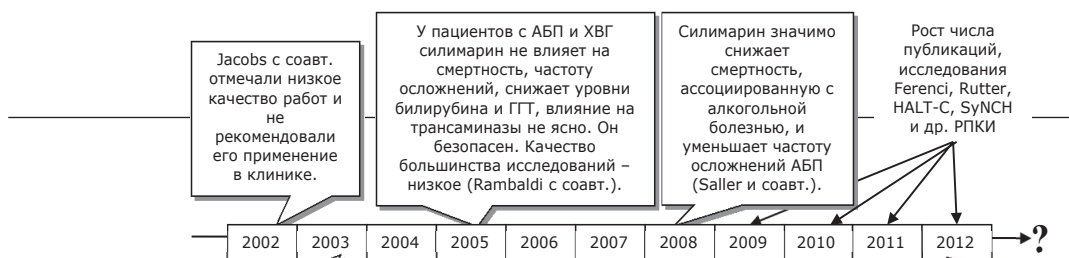


Рис. 12.3. Заключение систематических обзоров об эффективности и безопасности силимарина при гепатобилиарной патологии за 10 лет. (АБП — алкогольная болезнь печени, ГГТП — гаммаглутамилтранспептидаза, РПКИ — рандомизированные плацебо-контролируемые исследования, ХВГ — хронические вирусные гепатиты).

В заключение этого раздела отметим, что, несмотря на сложившееся в отечественной медицине критическое отношение к силимарину и представлению о нем как о препарате с сомнительной эффективностью, силимарин имеет доказательную базу, ничем не уступающую более «популярным» у нас гепатопротекторам. К примеру, в 2012 году на ежегодном заседании Канадской ассоциации по изучению печени, в результате дискуссии, посвященной альтернативным и нетрадиционным средствам лечения заболеваний печени, участники пришли к следующему выводу: по-видимому, только экстракт расторопши является хорошо изученным средством растительного происхождения, влияющим на печеночные ферменты, пусть и с пока неуточненным влиянием на исход некоторых заболеваний (183).

Список использованной литературы

1. Grieve M, Marshall M. A modern herbal : the medicinal, culinary, cosmetic and economic properties, cultivation and folk-lore of herbs, grasses, fungi, shrubs & trees with all their modern scientific uses. New York: Dover Publications; 1981.
2. Foster S. Milk thistle: *Silybum marianum*. 2nd (Revised). Austin, Texas: American Botanical Council; 1996.
3. Harnischfeger G, Stolze H. *Silybum marianum*: Mariendistel. Bewährte Pflanzendrogen Wiss. Med. Bad Homburg: Notamed Verlag; 1983.
4. Madaus G. Lehrbuch der biologischen heilmittel. G. Thieme; 1938.
5. Kuntz E. The role of the active agent silymarin in liver disease. Freiburg: Falk-Foundation; 1994.
6. Lee DY-W, Liu Y. Molecular structure and stereochemistry of silybin A, silybin B, isosilybin A, and isosilybin B, Isolated from *Silybum marianum* (milk thistle). J. Nat. Prod. 2003 Sep;66(9):1171–4.

7. Usman M, Ahmad M, Madni AU, Akhtar N, Asghar W, Akhtar M, et al. In-vivo kinetics of silymarin (milk thistle) on healthy male volunteers. *Trop. J. Pharm. Res.* 2009;8(4):311–6.
8. Щекатикина А.С. Гепатопротекторные свойства флаволигнанов. Труды Белорусского Государственного Университета. 2009;4(1):27–48.
9. Stockley's herbal medicines interactions: a guide to the interactions of herbal medicines, dietary supplements and nutraceuticals with conventional medicines. London ; Chicago: Pharmaceutical Press; 2009.
10. Матвеев АВ, Коняева ЕИ, Курченко ВП, Щекатикина АС. Гепатопротективные свойства силимарина. Экспериментальная И Клиническая Гастроэнтерология. 2011;(2):130–6.
11. Flora K, Hahn M, Rosen H, Benner K. Milk thistle (*Silybum marianum*) for the therapy of liver disease. *Am. J. Gastroenterol.* 1998 Feb;93(2):139–43.
12. Юдин В, Сергиенко О, Смольянинова И. Успешный болгарский силимарин. Аптека.UA. 2010;(765):44.
13. Hanje AJ, Fortune B, Song M, Hill D, McClain C. The use of selected nutrition supplements and complementary and alternative medicine in liver disease. *Nutr. Clin. Pr. Off. Publ. Am. Soc. Parenter. Enter. Nutr.* 2006 Jun;21(3):255–72.
14. Verma S, Thuluvath PJ. Complementary and alternative medicine in hepatology: review of the evidence of efficacy. *Clin. Gastroenterol. Hepatol. Off. Clin. Pr. J. Am. Gastroenterol. Assoc.* 2007 Apr;5(4):408–16.
15. Pradhan SC, Girish C. Hepatoprotective herbal drug, silymarin from experimental pharmacology to clinical medicine. *Indian J. Med. Res.* 2006 Nov;124(5):491–504.
16. Буторова ЛИ, Цибизова ТА, Калинин АВ. Возможности использования Легалона при неалкогольной жировой болезни печени. Экспериментальная И Клиническая Гастроэнтерология. 2010;(3):85–91.
17. Schandalik R, Gatti G, Perucca E. Pharmacokinetics of silybin in bile following administration of silipide and silymarin in cholecystectomy patients. *Arzneimittelforschung.* 1992 Jul;42(7):964–8.
18. Wellington K, Jarvis B. Silymarin: a review of its clinical properties in the management of hepatic disorders. *Biodrugs Clin. Immunother. Biopharm. Gene Ther.* 2001;15(7):465–89.
19. Hobbs C. Milk thistle: the liver herb. 2nd ed. Loveland, Colo: Botanica; 1998.
20. Vogel G. A peculiarity among the Flavonoids — Silymarin, a compound active on the liver. *Proc. Symp. Amsterdam: Elsevier;* 1981. p. 461–80.
21. Fraschini DF, Demartini G, Esposti D. Pharmacology of Silymarin. *Clin. Drug Investig.* 2002 Jan 1;22(1):51–65.
22. Sridar C, Goosen TC, Kent UM, Williams JA, Hollenberg PF. Silybin inactivates cytochromes P450 3A4 and 2C9 and inhibits major hepatic glucuronosyltransferases. *Drug Metab. Dispos. Biol. Fate Chem.* 2004 Jun;32(6):587–94.

23. Zuber R, Modrianský M, Dvorák Z, Rohovský P, Ulrichová J, Simánek V, et al. Effect of silybin and its congeners on human liver microsomal cytochrome P450 activities. *Phytother. Res. Ptr.* 2002 Nov;16(7):632–8.
 24. Etheridge AS, Black SR, Patel PR, So J, Mathews JM. An in vitro evaluation of cytochrome P450 inhibition and P-glycoprotein interaction with goldenseal, Ginkgo biloba, grape seed, milk thistle, and ginseng extracts and their constituents. *Planta Med.* 2007 Jul;73(8):731–41.
 25. Beckmann-Knopp S, Rietbrock S, Weyhenmeyer R, Böcker RH, Beckurts KT, Lang W, et al. Inhibitory effects of silibinin on cytochrome P-450 enzymes in human liver microsomes. *Pharmacol. Toxicol.* 2000 Jun;86(6):250–6.
 26. Doehmer J, Weiss G, McGregor GP, Appel K. Assessment of a dry extract from milk thistle (*Silybum marianum*) for interference with human liver cytochrome-P450 activities. *Toxicol. Vitro Int. J. Publ. Assoc. Bibra.* 2011 Feb;25(1):21–7.
 27. Kren V, Walterová D. Silybin and silymarin--new effects and applications. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacký Olomouc Czechoslov.* 2005 Jun;149(1):29–41.
 28. Luper S. A review of plants used in the treatment of liver disease: part 1. *Altern. Med. Rev. J. Clin. Ther.* 1998 Dec;3(6):410–21.
 29. Schrieber SJ, Wen Z, Vourvahis M, Smith PC, Fried MW, Kashuba ADM, et al. The pharmacokinetics of silymarin is altered in patients with hepatitis C virus and nonalcoholic fatty liver disease and correlates with plasma caspase-3/7 activity. *Drug Metab. Dispos. Biol. Fate Chem.* 2008 Sep;36(9):1909–16.
 30. Schrieber SJ, Hawke RL, Wen Z, Smith PC, Reddy KR, Wahed AS, et al. Differences in the disposition of silymarin between patients with nonalcoholic fatty liver disease and chronic hepatitis C. *Drug Metab. Dispos. Biol. Fate Chem.* 2011 Dec;39(12):2182–90.
 31. Gazák R, Walterová D, Kren V. Silybin and silymarin--new and emerging applications in medicine. *Curr. Med. Chem.* 2007;14(3):315–38.
 32. Губергриц НБ, Фоменко ПГ, Лукашевич ГМ, Голубова ОА. Фармакотерапевтические эффекты и клинические возможности эталонного препарата силимарина. *Фарматека.* 2012;(2):24–31.
 33. Мараховский ЮХ. Легалон. Минск; 2011.
 34. Carini R, Comoglio A, Albano E, Poli G. Lipid peroxidation and irreversible damage in the rat hepatocyte model. Protection by the silybin-phospholipid complex IdB 1016. *Biochem. Pharmacol.* 1992 May 28;43(10):2111–5.
 35. Bosisio E, Benelli C, Pirola O. Effect of the flavanolignans of *Silybum marianum* L. on lipid peroxidation in rat liver microsomes and freshly isolated hepatocytes. *Pharmacol. Res. Off. J. Ital. Pharmacol. Soc.* 1992 Mar;25(2):147–54.
 36. Mira L, Silva M, Manso CF. Scavenging of reactive oxygen species by silibinin dihemisuccinate. *Biochem. Pharmacol.* 1994 Aug 17;48(4):753–9.
 37. Burczynski FJ, Wang G, Nguyen D, Chen Y, Smith HJ, Gong Y. Silymarin and hepatoprotection. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2012 Jan;37(1):6–10.
 38. Köksal E, Gülçin I, Beyza S, Sarikaya O, Bursal E. In vitro antioxidant activity
-

- of silymarin. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 2009 Apr;24(2):395–405.
39. Pradeep K, Mohan CVR, Gobianand K, Karthikeyan S. Silymarin modulates the oxidant-antioxidant imbalance during diethylnitrosamine induced oxidative stress in rats. *Eur. J. Pharmacol.* 2007 Apr 10;560(2-3):110–6.
40. Ligeret H, Brault A, Vallerand D, Haddad Y, Haddad PS. Antioxidant and mitochondrial protective effects of silibinin in cold preservation-warm reperfusion liver injury. *J. Ethnopharmacol.* 2008 Feb 12;115(3):507–14.
41. Ramadan LA, Roushdy HM, Abu Senna GM, Amin NE, El-Deshw OA. Radioprotective effect of silymarin against radiation induced hepatotoxicity. *Pharmacol. Res. Off. J. Ital. Pharmacol. Soc.* 2002 Jun;45(6):447–54.
42. Das SK, Vasudevan DM. Protective effects of silymarin, a milk thistle (*Silybum marianum*) derivative on ethanol-induced oxidative stress in liver. *Indian J. Biochem. Biophys.* 2006 Oct;43(5):306–11.
43. Sonnenbichler J, Goldberg M, Hane L, Madubunyi I, Vogl S, Zetl I. Stimulatory effect of Silibinin on the DNA synthesis in partially hepatectomized rat livers: non-response in hepatoma and other malign cell lines. *Biochem. Pharmacol.* 1986 Feb 1;35(3):538–41.
44. Dehmlow C, Erhard J, de Groot H. Inhibition of Kupffer cell functions as an explanation for the hepatoprotective properties of silibinin. *Hepatol. Baltim. Md.* 1996 Apr;23(4):749–54.
45. Hashemi SJ, Hajiani E, Sardabi EH. A Placebo-Controlled Trial of Silymarin in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease, A Placebo-Controlled Trial of Silymarin in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepat. Mon.* 2009;9(4):265–70.
46. Agarwal R, Katiyar SK, Lundgren DW, Mukhtar H. Inhibitory effect of silymarin, an anti-hepatotoxic flavonoid, on 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate-induced epidermal ornithine decarboxylase activity and mRNA in SENCAR mice. *Carcinogenesis.* 1994 Jun;15(6):1099–103.
47. Lecomte J. [General pharmacologic properties of silybine and silymarine in the rat]. *Arch. Int. Pharmacodyn. Thérapie.* 1975 Mar;214(1):165–76.
48. Locher R, Suter PM, Weyhenmeyer R, Vetter W. Inhibitory action of silibinin on low density lipoprotein oxidation. *Arzneimittelforschung.* 1998 Mar;48(3):236–9.
49. Skottová N, Vecera R, Urbánek K, Vána P, Walterová D, Cvak L. Effects of polyphenolic fraction of silymarin on lipoprotein profile in rats fed cholesterol-rich diets. *Pharmacol. Res. Off. J. Ital. Pharmacol. Soc.* 2003 Jan;47(1):17–26.
50. Skottová N, Kazdová L, Oliarynyk O, Vecera R, Sobolová L, Ulrichová J. Phenolics-rich extracts from *Silybum marianum* and *Prunella vulgaris* reduce a high-sucrose diet induced oxidative stress in hereditary hypertriglyceridemic rats. *Pharmacol. Res. Off. J. Ital. Pharmacol. Soc.* 2004 Aug;50(2):123–30.
51. Sobolová L, Skottová N, Vecera R, Urbánek K. Effect of silymarin and its polyphenolic fraction on cholesterol absorption in rats. *Pharmacol. Res. Off. J. Ital. Pharmacol. Soc.* 2006 Feb;53(2):104–12.

52. Mourelle M, Muriel P, Favari L, Franco T. Prevention of CCL4-induced liver cirrhosis by silymarin. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 1989;3(3):183–91.
53. Mourelle M, Franco MT. Erythrocyte defects precede the onset of CCL4-induced liver cirrhosis. Protection by silymarin. *Life Sci.* 1991;48(11):1083–90.
54. Favari L, Pérez-Alvarez V. Comparative effects of colchicine and silymarin on CCL4-chronic liver damage in rats. *Arch. Med. Res.* 1997;28(1):11–7.
55. Muriel P, Mourelle M. Prevention by silymarin of membrane alterations in acute CCL4 liver damage. *J. Appl. Toxicol. J.* 1990 Aug;10(4):275–9.
56. Valenzuela A, Guerra R, Garrido A. Silybin dihemisuccinate protects rat erythrocytes against phenylhydrazine-induced lipid peroxidation and hemolysis. *Planta Med.* 1987 Oct;53(5):402–5.
57. Valenzuela A, Barría T, Guerra R, Garrido A. Inhibitory effect of the flavonoid silymarin on the erythrocyte hemolysis induced by phenylhydrazine. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1985 Jan 31;126(2):712–8.
58. Dixit N, Baboota S, Kohli K, Ahmed S, Ali J. Silymarin: A review of pharmacological aspects and bioavailability enhancement approaches. *Indian J Pharmacol.* 2007;(39):172–9.
59. Szilárd S, Szentgyörgyi D, Demeter I. Protective effect of Legalon in workers exposed to organic solvents. *Acta Med. Hung.* 1988;45(2):249–56.
60. Eminzade S, Uraz F, Izzettin FV. Silymarin protects liver against toxic effects of anti-tuberculosis drugs in experimental animals. *Nutr. Metab.* 2008;5:18.
61. Maryam S, Bhatti A, Shahzad A. Protective Effects of Silymarin in Isoniazid Induced Hepatotoxicity in Rabbits. *Ann. King Edw. Med. Univ.* 2010;16(1):43–7.
62. Волчик ІВ, Дроговоз КВ. Морфометрична оцінка стану клітин у культурі НерG2 під впливом ліоліву, глутаргіну та сілібору на фоні ураження тетрацикліном. *Клінічна Фармація.* 2010;14(3):57–9.
63. Pietrangelo A, Borella F, Casalgrandi G, Montosi G, Ceccarelli D, Gallesi D, et al. Antioxidant activity of silybin in vivo during long-term iron overload in rats. *Gastroenterology.* 1995 Dec;109(6):1941–9.
64. Hutchinson C, Bomford A, Geissler CA. The iron-chelating potential of silybin in patients with hereditary haemochromatosis. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2010 Oct;64(10):1239–41.
65. Ramasamy K, Agarwal R. Multitargeted therapy of cancer by silymarin. *Cancer Lett.* 2008 Oct 8;269(2):352–62.
66. Polyak SJ, Morishima C, Shuhart MC, Wang CC, Liu Y, Lee DY-W. Inhibition of T-cell inflammatory cytokines, hepatocyte NF-kappaB signaling, and HCV infection by standardized Silymarin. *Gastroenterology.* 2007 May;132(5):1925–36.
67. Polyak SJ, Morishima C, Lohmann V, Pal S, Lee DYW, Liu Y, et al. Identification of hepatoprotective flavonolignans from silymarin. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2010 Mar 30;107(13):5995–9.
68. Bonifaz V, Shan Y, Lambrecht RW, Donohue SE, Moschenross D, Bonkovsky HL. Effects of silymarin on hepatitis C virus and haem oxygenase-1 gene expression in human hepatoma cells. *Liver Int. Off. J. Int. Assoc. Study Liver.* 2009 Mar;29(3):366–73.

69. Ahmed-Belkacem A, Ahnou N, Barbotte L, Wychowski C, Pallier C, Brillet R, et al. Silibinin and related compounds are direct inhibitors of hepatitis C virus RNA-dependent RNA polymerase. *Gastroenterology*. 2010 Mar;138(3):1112–22.
70. Pawlowsky JM. HCV inhibition by silibinin, the main component of silymarin, and related flavonoids: insights into its molecular mechanisms. *Mater. 45th Annu. Meet. Eur. Assoc. Study Liver*. Vienna; 2010.
71. Popov Y, Schuppan D. Targeting liver fibrosis: strategies for development and validation of antifibrotic therapies. *Hepatology*. Baltimore, Md. 2009 Oct;50(4):1294–306.
72. Wagoner J, Negash A, Kane OJ, Martinez LE, Nahmias Y, Bourne N, et al. Multiple effects of silymarin on the hepatitis C virus lifecycle. *Hepatology*. Baltimore, Md. 2010 Jun;51(6):1912–21.
73. Morishima C, Shuhart MC, Wang CC, Paschal DM, Apodaca MC, Liu Y, et al. Silymarin inhibits in vitro T-cell proliferation and cytokine production in hepatitis C virus infection. *Gastroenterology*. 2010 Feb;138(2):671–681, 681.e1–2.
74. McClure J, Lovelace ES, Elahi S, Maurice NJ, Wagoner J, Dragavon J, et al. Silibinin inhibits HIV-1 infection by reducing cellular activation and proliferation. *Plos One*. 2012;7(7):e41832.
75. Ferenci P, Scherzer T-M, Kerschner H, Rutter K, Beinhardt S, Hofer H, et al. Silibinin is a potent antiviral agent in patients with chronic hepatitis C not responding to pegylated interferon/ribavirin therapy. *Gastroenterology*. 2008 Nov;135(5):1561–7.
76. Pereira AA, Jacobson IM. New and experimental therapies for HCV. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2009 Jul;6(7):403–11.
77. Ashfaq UA, Javed T, Rehman S, Nawaz Z, Riazuddin S. Inhibition of HCV 3a core gene through Silymarin and its fractions. *Virol. J.* 2011;8:153.
78. Calland N, Dubuisson J, Rouillé Y, Séron K. Hepatitis C virus and natural compounds: a new antiviral approach? *Viruses*. 2012 Oct;4(10):2197–217.
79. Schuppan D, Jia JD, Brinkhaus B, Hahn EG. Herbal products for liver diseases: a therapeutic challenge for the new millennium. *Hepatology*. Baltimore, Md. 1999 Oct;30(4):1099–104.
80. Tsai JH, Liu JY, Wu TT, Ho PC, Huang CY, Shyu JC, et al. Effects of silymarin on the resolution of liver fibrosis induced by carbon tetrachloride in rats. *J. Viral Hepat.* 2008 Jul;15(7):508–14.
81. Abenavoli L, Aviello G, Capasso R, Milic N, Capasso F. Milk thistle for treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepat Mon.* 2011;11(3):173.
82. Яковенко ЭП, Яковенко АВ, Иванов АН, Агафонова НА, Прянишникова АС. Фиброз печени: механизмы развития и вопросы терапии. *Фарматека*. 2011;(12):16–22.
83. Thring TSA, Hili P, Naughton DP. Anti-collagenase, anti-elastase and anti-oxidant activities of extracts from 21 plants. *Bmc Complement. Altern. Med.* 2009;9:27.

84. Singh RP, Raina K, Sharma G, Agarwal R. Silibinin inhibits established prostate tumor growth, progression, invasion, and metastasis and suppresses tumor angiogenesis and epithelial-mesenchymal transition in transgenic adenocarcinoma of the mouse prostate model mice. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 2008 Dec 1;14(23):7773–80.
85. Bhatt RS, Bubley GJ. The challenge of herbal therapies for prostate cancer. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 2008 Dec 1;14(23):7581–2.
86. Agarwal R, Agarwal C, Ichikawa H, Singh RP, Aggarwal BB. Anticancer potential of silymarin: from bench to bed side. *Anticancer Res.* 2006 Dec;26(6B):4457–98.
87. Yang S-H, Lin J-K, Chen W-S, Chiu J-H. Anti-angiogenic effect of silymarin on colon cancer LoVo cell line. *J. Surg. Res.* 2003 Jul;113(1):133–8.
88. Gallo D, Giacomelli S, Ferlini C, Raspaglio G, Apollonio P, Prislei S, et al. Antitumour activity of the silybin-phosphatidylcholine complex, IdB 1016, against human ovarian cancer. *Eur. J. Cancer Oxf. Engl.* 1990. 2003 Nov;39(16):2403–10.
89. Carducci R, Armellino MF, Volpe C, Basile G, Caso N, Apicella A, et al. [Silibinin and acute poisoning with *Amanita phalloides*]. *Minerva Anestesiol.* 1996 May;62(5):187–93.
90. Vogel G, Tuchweber B, Trost W, Mengs U. Protection by silibinin against *Amanita phalloides* intoxication in beagles. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1984 May;73(3):355–62.
91. Mengs U, Pohl R-T, Mitchell T. Legalon® SIL: the antidote of choice in patients with acute hepatotoxicity from amatoxin poisoning. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2012 Aug;13(10):1964–70.
92. Hruby K, Csomos G, Fuhrmann M, Thaler H. Chemotherapy of *Amanita phalloides* poisoning with intravenous silibinin. *Hum. Toxicol.* 1983 Apr;2(2):183–95.
93. Floersheim GL, Weber O, Tschumi P, Ulbrich M. Poisoning by the deathcup fungus (*Amanita phalloides*): prognostic factors and therapeutic measures. *Schweiz. Med. Wochenschr.* 1982;(112):1164–77.
94. Ganzert M, Felgenhauer N, Schuster T, Eyer F, Gourdin C, Zilker T. Knollenblätterpilzvergiftung. *Dmw – Dtsch. Med. Wochenschr.* 2008 Oct 22;133(44):2261–7.
95. Saller R, Meier R, Brignoli R. The use of silymarin in the treatment of liver diseases. *Drugs.* 2001;61(14):2035–63.
96. Enjalbert F, Rapior S, Nouguié-Soulé J, Guillon S, Amouroux N, Cabot C. Treatment of amatoxin poisoning: 20-year retrospective analysis. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 2002;40(6):715–57.
97. Boari C, Baldi E, Rizzoli O. Silymarin in the protection against exogenous noxae. *Drug Exp Clin Res.* 1981;(7):115–20.
98. Allain H, Schück S, Lebreton S, Strenge-Hesse A, Braun W, Gandon JM, et al. Aminotransferase levels and silymarin in de novo tacrine-treated

- patients with Alzheimer's disease. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 1999 Jun;10(3):181–5.
99. Tasduq SA, Peerzada K, Koul S, Bhat R, Johri RK. Biochemical manifestations of anti-tuberculosis drugs induced hepatotoxicity and the effect of silymarin. *Hepatol. Res. Off. J. Jpn. Soc. Hepatol.* 2005 Mar;31(3):132–5.
100. Senousy BE, Belal SI, Draganov PV. Hepatotoxic effects of therapies for tuberculosis. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2010 Oct;7(10):543–56.
101. Liu Q, Garner P, Wang Y, Huang B, Smith H. Drugs and herbs given to prevent hepatotoxicity of tuberculosis therapy: systematic review of ingredients and evaluation studies. *BMC Public Health.* 2008;8:365.
102. Palasciano G, Portincasa P, Palmieri V, Ciani D, Vendemiale G, Altomare E. The effect of silymarin on plasma levels of malon-dialdehyde in patients receiving long-term treatment with psychotropic drugs. *Curr. Ther. Res.* 1994 May;55(5):537–45.
103. Ladas EJ, Kroll DJ, Oberlies NH, Cheng B, Ndao DH, Rheingold SR, et al. A randomized, controlled, double-blind, pilot study of milk thistle for the treatment of hepatotoxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Cancer.* 2010 Jan 15;116(2):506–13.
104. Gharagozloo M, Moayedi B, Zakerinia M, Hamidi M, Karimi M, Maracy M, et al. Combined therapy of silymarin and desferrioxamine in patients with beta-thalassemia major: a randomized double-blind clinical trial. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2009 Jun;23(3):359–65.
105. Magliulo E, Gagliardi B, Fiori GP. [Results of a double blind study on the effect of silymarin in the treatment of acute viral hepatitis, carried out at two medical centres (author's transl)]. *Med. Klin.* 1978 Jul 14;73(28-29):1060–5.
106. Bode JC, Schmidt U, Dürr HK. [Silymarin for the treatment of acute viral hepatitis? Report of a controlled trial (author's transl)]. *Med. Klin.* 1977 Mar 25;72(12):513–8.
107. Flisiak R, Prokopowicz D. Effect of misoprostol on the course of viral hepatitis B. *Hepatogastroenterology.* 1997 Oct;44(17):1419–25.
108. Mayer KÉ, Myers RP, Lee SS. Silymarin treatment of viral hepatitis: a systematic review. *J. Viral Hepat.* 2005;12(6):559–67.
109. El-Kamary SS, Shardell MD, Abdel-Hamid M, Ismail S, El-Ateek M, Metwally M, et al. A randomized controlled trial to assess the safety and efficacy of silymarin on symptoms, signs and biomarkers of acute hepatitis. *Phytomedicine Int. J. Phytother. Phytopharm.* 2009 May;16(5):391–400.
110. Lirussi F, Okolicsanyi L. Cytoprotection in the nineties: experience with ursodeoxycholic acid and silymarin in chronic liver disease. *Acta Physiol. Hung.* 1992;80(1-4):363–7.
111. Vailati A, Aristia L, Sozzé E, Milani F, Inglese V, Calenda P, et al. Randomized open study of the dose–effect relationship of a short course of IdB 1016 in patients with viral or alcoholic hepatitis. *Fitoterapia.* 1993;64(3):219–28.
112. Buzzelli G, Moscarella S, Giusti A, Duchini A, Marena C, Lampertico M.

- A pilot study on the liver protective effect of silybin-phosphatidylcholine complex (IdB1016) in chronic active hepatitis. *Int. J. Clin. Pharmacol.* 1993 Sep;31(9):456–60.
113. Buzzelli G, Moscarella S, Barbagli S. Therapeutic effect of silipide in patients with chronic hepatitis C non-responders to interferon treatment. *J Hepatol.* 1994;21((Suppl.1)):S100.
114. Strickland GT, Tanamly MD, Tadros F, Labeeb S, Makld H, Nessim D, et al. Two-year results of a randomised double-blinded trial evaluating silymarin for chronic hepatitis C. *Dig. Liver Dis. Off. J. Ital. Soc. Gastroenterol. Ital. Assoc. Study Liver.* 2005 Jul;37(7):542–3.
115. Tanamly MD, Tadros F, Labeeb S, Makld H, Shehata M, Mikhail N, et al. Randomised double-blinded trial evaluating silymarin for chronic hepatitis C in an Egyptian village: study description and 12-month results. *Dig. Liver Dis. Off. J. Ital. Soc. Gastroenterol. Ital. Assoc. Study Liver.* 2004 Nov;36(11):752–9.
116. Seeff LB, Curto TM, Szabo G, Everson GT, Bonkovsky HL, Dienstag JL, et al. Herbal product use by persons enrolled in the hepatitis C Antiviral Long-Term Treatment Against Cirrhosis (HALT-C) Trial. *Hepatol. Baltim. Md.* 2008 Feb;47(2):605–12.
117. Freedman ND, Curto TM, Morishima C, Seeff LB, Goodman ZD, Wright EC, et al. Silymarin use and liver disease progression in the Hepatitis C Antiviral Long-Term Treatment against Cirrhosis trial. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011 Jan;33(1):127–37.
118. Rutter K, Scherzer T-M, Beinhardt S, Kerschner H, Stättermayer AF, Hofer H, et al. Intravenous silibinin as «rescue treatment» for on-treatment non-responders to pegylated interferon/ribavirin combination therapy. *Antivir. Ther.* 2011;16(8):1327–33.
119. Biermer M, Schlosser B, Fülöp B, van Bömmel F, Brodzinski A, Heyne R, et al. High-dose silibinin rescue treatment for HCV-infected patients showing suboptimal virologic response to standard combination therapy. *J. Viral Hepat.* 2012 Aug;19(8):547–53.
120. Payer BA, Reiberger T, Rutter K, Beinhardt S, Staettermayer AF, Peck-Radosavljevic M, et al. Successful HCV eradication and inhibition of HIV replication by intravenous silibinin in an HIV-HCV coinfecting patient. *J. Clin. Virol. Off. Publ. Pan Am. Soc. Clin. Virol.* 2010 Oct;49(2):131–3.
121. Biermer M, Berg T. Rapid suppression of hepatitis C viremia induced by intravenous silibinin plus ribavirin. *Gastroenterology.* 2009 Jul;137(1):390–1.
122. Neumann UP, Biermer M, Eurich D, Neuhaus P, Berg T. Successful prevention of hepatitis C virus (HCV) liver graft reinfection by silibinin mono-therapy. *J. Hepatol.* 2010 Jun;52(6):951–2.
123. Beinhardt S, Rasoul-Rockenschaub S, Scherzer TM, Ferenci P. Silibinin monotherapy prevents graft infection after orthotopic liver transplantation in a patient with chronic hepatitis C. *J. Hepatol.* 2011 Mar;54(3):591–592; author reply 592–593.

124. Aghemo A, Bhoori S, De Nicola S, Mazzaferro V, Colombo M. Failure of Intravenous Silibinin Monotherapy to Prevent Hepatitis C Genotype 2A Liver Graft Reinfection. *Hepat. Mon.* 2012 Jun;12(6):411–4.
125. May MM, Lorengel H, Kreuter J, Zimmermann H, Ruebsamen-Schaeff H, Urban A. RNA-dependent RNA polymerases from different hepatitis C virus genotypes reveal distinct biochemical properties and drug susceptibilities. *Biochim. Biophys. Acta.* 2011 Oct;1814(10):1325–32.
126. Vermehren J, Sarrazin C. New HCV therapies on the horizon. *Clin. Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2011 Feb;17(2):122–34.
127. Reddy KR, Belle SH, Fried MW, Afdhal N, Navarro VJ, Hawke RL, et al. Rationale, challenges, and participants in a Phase II trial of a botanical product for chronic hepatitis C. *Clin. Trials Lond. Engl.* 2012 Feb;9(1):102–12.
128. Fried MW, Navarro VJ, Afdhal N, Belle SH, Wahed AS, Hawke RL, et al. Effect of silymarin (milk thistle) on liver disease in patients with chronic hepatitis C unsuccessfully treated with interferon therapy: a randomized controlled trial. *Jama J. Am. Med. Assoc.* 2012 Jul 18;308(3):274–82.
129. Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, Kaplan M, Bergasa NV, Heathcote EJ. Primary biliary cirrhosis. *Hepatol. Baltim. Md.* 2009 Jul;50(1):291–308.
130. Angulo P, Patel T, Jorgensen RA, Therneau TM, Lindor KD. Silymarin in the treatment of patients with primary biliary cirrhosis with a suboptimal response to ursodeoxycholic acid. *Hepatol. Baltim. Md.* 2000 Nov;32(5):897–900.
131. Kumagi T, Heathcote EJ. Primary biliary cirrhosis. *Orphanet J. Rare Dis.* 2008;3:1.
132. Ferenci P, Dragosics B, Dittrich H, Frank H, Benda L, Lochs H, et al. Randomized controlled trial of silymarin treatment in patients with cirrhosis of the liver. *J. Hepatol.* 1989 Jul;9(1):105–13.
133. Parés A, Planas R, Torres M, Caballería J, Viver JM, Acero D, et al. Effects of silymarin in alcoholic patients with cirrhosis of the liver: results of a controlled, double-blind, randomized and multicenter trial. *J. Hepatol.* 1998 Apr;28(4):615–21.
134. Fehér J, Deák G, Müzes G, Láng I, Niederland V, Nékám K, et al. [Liver-protective action of silymarin therapy in chronic alcoholic liver diseases]. *Orv. Hetil.* 1989 Dec 17;130(51):2723–7.
135. Pár A, Róth E, Rumi G Jr, Kovács Z, Nemes J, Mózsik G. [Oxidative stress and antioxidant defense in alcoholic liver disease and chronic hepatitis C]. *Orv. Hetil.* 2000 Jul 23;141(30):1655–9.
136. Deák G, Müzes G, Láng I, Niederland V, Nékám K, Gonzalez-Cabello R, et al. [Immunomodulator effect of silymarin therapy in chronic alcoholic liver diseases]. *Orv. Hetil.* 1990 Jun 17;131(24):1291–2, 1295–6.
137. Müzes G, Deák G, Láng I, Nékám K, Niederland V, Fehér J. [Effect of silimarin (Legalon) therapy on the antioxidant defense mechanism and lipid peroxidation in alcoholic liver disease (double blind protocol)]. *Orv. Hetil.*

- 1990 Apr 22;131(16):863–6.
138. Trinchet JC, Coste T, Lévy VG, Vivet F, Duchatelle V, Legendre C, et al. [Treatment of alcoholic hepatitis with silymarin. A double-blind comparative study in 116 patients]. *Gastroentérologie Clin. Biol.* 1989;13(2):120–4.
139. Salmi HA, Sarna S. Effect of silymarin on chemical, functional, and morphological alterations of the liver. A double-blind controlled study. *Scand. J. Gastroenterol.* 1982 Jun;17(4):517–21.
140. Velussi M, Cernigoi AM, De Monte A, Dapas F, Caffau C, Zilli M. Long-term (12 months) treatment with an anti-oxidant drug (silymarin) is effective on hyperinsulinemia, exogenous insulin need and malondialdehyde levels in cirrhotic diabetic patients. *J. Hepatol.* 1997 Apr;26(4):871–9.
141. Federico A, Trappoliere M, Tuccillo C, de Sio I, Di Leva A, Del Vecchio Blanco C, et al. A new silybin-vitamin E-phospholipid complex improves insulin resistance and liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease: preliminary observations. *Gut.* 2006 Jun;55(6):901–2.
142. Loguercio C, Federico A, Trappoliere M, Tuccillo C, de Sio I, Di Leva A, et al. The effect of a silybin-vitamin e-phospholipid complex on nonalcoholic fatty liver disease: a pilot study. *Dig. Dis. Sci.* 2007 Sep;52(9):2387–95.
143. Loguercio C, Andreone P, Brisc C, Brisc MC, Bugianesi E, Chiaramonte M, et al. Silybin combined with phosphatidylcholine and vitamin E in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *Free Radic. Biol. Med.* 2012 May 1;52(9):1658–65.
144. Hajaghamohammadi AA, Ziaee A, Rafiei R. The Efficacy of Silymarin in Decreasing Transaminase Activities in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Hepat. Mon.* 2008;8(3):191–5.
145. Hajiaghamohammadi AA, Ziaee A, Oveisi S, Masroor H. Effects of metformin, pioglitazone, and silymarin treatment on non-alcoholic Fatty liver disease: a randomized controlled pilot study. *Hepat. Mon.* 2012 Aug;12(8):e6099.
146. Vuppalanchi R, Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: Selected practical issues in their evaluation and management. *Hepatol. Baltim. Md.* 2009 Jan;49(1):306–17.
147. ClinicalTrials.gov [Internet]. ClinicalTrials.gov. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/>
148. Ильченко ЛЮ. Фармакокоррекция и немедикаментозные методы лечения ожирения у больных неалкогольным стеатогепатитом. *Фарматека.* 2007;(12):50–4.
149. Huseini H, Larijani B, Heshmat R, Fakhrzadeh H, Radjabipour B, Toliat T, et al. The efficacy of Silybum marianum (L.) Gaertn. (silymarin) in the treatment of type II diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Phytother. Res.* 2006 Dec;20(12):1036–9.
150. Lirussi F, Beccarello A, Zanette G, De Monte A, Donadon V, Velussi M, et al. Silybin-beta-cyclodextrin in the treatment of patients with diabetes mellitus and alcoholic liver disease. Efficacy study of a new preparation of an anti-oxidant agent. *Diabetes Nutr. Metab.* 2002 Aug;15(4):222–31.

151. Hussain SA-R. Silymarin as an adjunct to glibenclamide therapy improves long-term and postprandial glycemic control and body mass index in type 2 diabetes. *J. Med. Food.* 2007 Sep;10(3):543–7.
152. Rambaldi A, Jacobs BP, Iaquinto G, Gluud C. Milk thistle for alcoholic and/or hepatitis B or C liver diseases--a systematic cochrane hepatobiliary group review with meta-analyses of randomized clinical trials. *Am. J. Gastroenterol.* 2005 Nov;100(11):2583–91.
153. Rastegarpanah M, Malekzadeh R, Vahedi H, Mohammadi M, Elahi E, Chaharmahali M, et al. A randomized, double blinded, placebo-controlled clinical trial of silymarin in ulcerative colitis. *Chin. J. Integr. Med.* 2012 Apr 11;
154. Вовк ЕИ. Расторопша в современной гепатологии: эстафета поколений из Древней Греции в наши дни. *Русский Медицинский Журнал.* 2010;(30):18–37.
155. Crocenzi FA, Sánchez Pozzi EJ, Pellegrino JM, Rodríguez Garay EA, Mottino AD, Roma MG. Preventive effect of silymarin against tauroolithocholate-induced cholestasis in the rat. *Biochem. Pharmacol.* 2003 Jul 15;66(2):355–64.
156. Crocenzi FA, Sánchez Pozzi EJ, Pellegrino JM, Favre CO, Rodríguez Garay EA, Mottino AD, et al. Beneficial effects of silymarin on estrogen-induced cholestasis in the rat: a study in vivo and in isolated hepatocyte couplets. *Hepatol. Baltim. Md.* 2001 Aug;34(2):329–39.
157. Crocenzi FA, Basiglio CL, Pérez LM, Portesio MS, Pozzi EJS, Roma MG. Silibinin prevents cholestasis-associated retrieval of the bile salt export pump, Bsep, in isolated rat hepatocyte couplets: possible involvement of cAMP. *Biochem. Pharmacol.* 2005 Apr 1;69(7):1113–20.
158. Crocenzi FA, Roma MG. Silymarin as a new hepatoprotective agent in experimental cholestasis: new possibilities for an ancient medication. *Curr. Med. Chem.* 2006;13(9):1055–74.
159. The essential guide to herbal safety. St. Louis, Mo: Elsevier Churchill Livingstone; 2005.
160. Malewicz B, Wang Z, Jiang C, Guo J, Cleary MP, Grande JP, et al. Enhancement of mammary carcinogenesis in two rodent models by silymarin dietary supplements. *Carcinogenesis.* 2006 Sep;27(9):1739–47.
161. Di Pierro F, Callegari A, Carotenuto D, Tapia MM. Clinical efficacy, safety and tolerability of BIO-C (micronized Silymarin) as a galactagogue. *Acta Bio-Medica Atenei Parm.* 2008 Dec;79(3):205–10.
162. Capasso R, Aviello G, Capasso F, Savino F, Izzo AA, Lembo F, et al. Silymarin BIO-C, an extract from *Silybum marianum* fruits, induces hyperprolactinemia in intact female rats. *Phytomedicine Int. J. Phytother. Phytopharm.* 2009 Sep;16(9):839–44.
163. Starvaggi Cucuzza L, Motta M, Miretti S, Macchi E, Martignani E, Accornero P, et al. Positive effect of silymarin on cell growth and differentiation in bovine and murine mammary cells. *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr.* 2010 Feb 1;94(1):111–7.
164. Seidlová-Wuttke D, Becker T, Christoffel V, Jarry H, Wuttke W. Silymarin is a selective estrogen receptor beta (ERbeta) agonist and has estrogenic effects

- in the metaphysis of the femur but no or antiestrogenic effects in the uterus of ovariectomized (ovx) rats. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2003 Aug;86(2):179–88.
165. El-Shitany NA, Hegazy S, El-Desoky K. Evidences for antiosteoporotic and selective estrogen receptor modulator activity of silymarin compared with ethinylestradiol in ovariectomized rats. *Phytomedicine Int. J. Phytother. Phytopharm.* 2010 Feb;17(2):116–25.
166. Pettersson K, Delaunay F, Gustafsson JA. Estrogen receptor beta acts as a dominant regulator of estrogen signaling. *Oncogene.* 2000 Oct 12;19(43):4970–8.
167. Lindberg MK, Movérare S, Skrtic S, Gao H, Dahlman-Wright K, Gustafsson J-A, et al. Estrogen receptor (ER)-beta reduces ERalpha-regulated gene transcription, supporting a «ying yang» relationship between ERalpha and ERbeta in mice. *Mol. Endocrinol. Baltim. Md.* 2003 Feb;17(2):203–8.
168. Aronson JK, Dukes MNG. Meyler's side effects of drugs the international encyclopedia of adverse drug reactions and interactions [Internet]. Amsterdam; Boston: Elsevier; 2006 [cited 2013 Feb 11]. Available from: <http://go.galegroup.com/ps/infomark.do?action=interpret&source=gale&prodId=GVRL&userGroupName=morenetuomcolum&docId=CX3034199999&type=aboutBook&version=1.0&authCount=1&u=morenetuomcolum>
169. Fuhr U, Beckmann-Knopp S, Jetter A, Lück H, Mengs U. The effect of silymarin on oral nifedipine pharmacokinetics. *Planta Med.* 2007 Nov;73(14):1429–35.
170. Lee C-K, Choi J-S. Effects of silibinin, inhibitor of CYP3A4 and P-glycoprotein in vitro, on the pharmacokinetics of paclitaxel after oral and intravenous administration in rats. *Pharmacology.* 2010;85(6):350–6.
171. Lee KS, Chae SW, Park JH, Park JH, Choi JM, Rhie SJY, et al. Effects of single or repeated silymarin administration on pharmacokinetics of risperidone and its major metabolite, 9-hydroxyrisperidone in rats. *Xenobiotica Fate Foreign Compd. Biol. Syst.* 2013 Mar;43(3):303–10.
172. Maitrejean M, Comte G, Barron D, El Kirat K, Conseil G, Di Pietro A. The flavanolignan silybin and its hemisynthetic derivatives, a novel series of potential modulators of P-glycoprotein. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2000 Jan 17;10(2):157–60.
173. Zhou S, Lim LY, Chowbay B. Herbal modulation of P-glycoprotein. *Drug Metab. Rev.* 2004 Feb;36(1):57–104.
174. Hermann R, von Richter O. Clinical evidence of herbal drugs as perpetrators of pharmacokinetic drug interactions. *Planta Med.* 2012 Sep;78(13):1458–77.
175. Jacobs BP, Dennehy C, Ramirez G, Sapp J, Lawrence VA. Milk thistle for the treatment of liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Med.* 2002 Oct 15;113(6):506–15.
176. Shindo M, Hamada K, Oda Y, Okuno T. Long-term follow-up study of sustained biochemical responders with interferon therapy. *Hepatol. Baltim. Md.* 2001 May;33(5):1299–302.
177. Blendis L, Oren R, Halpern Z. Interferon treatment of HCV: do we need a
-

- virological response? *Gastroenterology*. 2002 Jan;122(1):237–8.
178. Liu J, Manheimer E, Tsutani K, Gluud C. Medicinal herbs for hepatitis C virus infection: a Cochrane hepatobiliary systematic review of randomized trials. *Am. J. Gastroenterol.* 2003 Mar;98(3):538–44.
179. Wei F, Liu S-K, Liu X-Y, Li Z-J, Li B, Zhou Y-L, et al. Meta-analysis: silymarin and its combination therapy for the treatment of chronic hepatitis B. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol.* 2013 May;32(5):657–69.
180. Mullen, KD., Dasarathy, S. Potential new therapies for alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis.* 1988;2:851–81.
181. Матвеев АВ, Коняева ЕИ, Матвеева НВ. Эффективность силимарина при хронических диффузных заболеваниях печени. *Российский Журнал Гастроэнтерологии Гепатологии Колопроктологии*. 2011;(5):64–9.
182. Saller R, Brignoli R, Melzer J, Meier R. An updated systematic review with meta-analysis for the clinical evidence of silymarin. *Forsch. Komplementärmedizin.* 2008 Feb;15(1):9–20.
183. Montano-Loza. *Liver Disease. Cddw Dig.* Montreal, Quebec, Canada; 2012. p. 1–5.
-

ГЛАВА 13

Урсодезоксихолевая кислота

13.1. История применения.....281

13.2. Фармако-
кинетика.....284

13.3. Механизм
действия.....286

13.4. Данные
клинических
исследований....296

13.5. Безо-
пасность.....312

13.6. Доказа-
тельная
медицина.....319

13.1. История применения

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК, UDCA), она же 3α , 7β -дигидрокси- 5β -холан-24-оевая кислота — это гидрофильная третичная желчная кислота, которая, как и другие желчные кислоты, относится к стероидам и способна эмульгировать жиры кишечного содержимого (см. рис. 13.1.). Организм человека способен синтезировать это соединение, однако, в весьма незначительных количествах (менее 3%, по данным некоторых авторов около 4% пула желчных кислот). Считается, что основным местом ее синтеза в организме является тонкий кишечник, в котором УДХК образуется из 7-кетолитохолевой кислоты путем 7β -эпимеризации при участии нормальной кишечной микрофлоры, что интересно, этот процесс может протекать и в обратном направлении (см. ниже) (1,2).

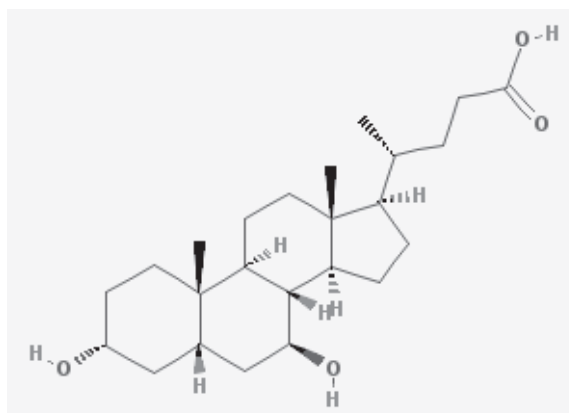


Рис. 13.1. Структура UDCA (с сайта Pubchem)

Применение средства восточной традиционной медицины — желчи черного гималайского медведя, основным компонентом которой, особенно в периоде зимней спячки, является урсодезоксихолевая кислота, насчитывает несколько веков (3,4). Государственная Фармакопея Китая содержит описание 28 лекарственных препаратов, содержащих медвежью желчь. Данное средство народной медицины использовалось не только для лечения заболеваний печени и желчного пузыря, но и расстройств зрения (14 из 28 препаратов китайской Фармакопеи) (5,6).

Само название молекулы УДХК подчеркивает изначальное происхождение этого лекарственного средства из медвежьей желчи, так как слово *Ursus* в переводе с латинского языка означает медведя, а *Ursidae* — это название рода *Медвежьи* (7). Название «урсохолеиновая кислота» молекуле было дано в 1902 году шведским химиком Hammarsten, который выделил это вещество из желчи белого медведя, и на сегодня известно, что в своих трудах Hammarsten на самом деле описал не урсодезоксихолевую, а хенодезоксихолевую кислоту (8). Современное название молекула получила в 1927 году от японского исследователя Shoda, который получил ее в кристаллическом виде, а точная структура кислоты была определена другим японским химиком — Iwasaki (9).

Интерес врачей традиционной медицины обращался к урсодезоксихолевой кислоте еще в 30-х годах 20-го века, но он

не носил системного характера (10). История же официального применения УДХК в медицине началась во второй половине 20-го века в Японии, когда компания Tokyo Tanabe впервые синтезировала УДХК высокой очистки (1957 год) и зарегистрировала его под торговым названием «Urso» (7,9).

До пилотного исследования У. Лейшнера, опубликованного в 1985 году (11), УДХК рассматривалась исключительно как средство, эффективное при калькулезном холецистите для растворения рентгенонегативных камней небольшого диаметра в случаях, когда проведение холецистэктомии было невозможно. Это свойство хенодезоксихолевой кислоты и ее производного — УДХК было открыто, исследовано и внедрено в практику специалистами гастроэнтерологического отделения знаменитой американской клиники Мейо в 1972 году (12,13). Эффективность этого метода не была абсолютной (30-60% пациентов) (14).

В работах У. Лейшнера впервые было описано позитивное воздействие терапии УДХК на биохимические показатели при активном хроническом гепатите, а позже — и при холестатических заболеваниях (11). Именно это исследование дало старт большому количеству клинических испытаний УДХК, проведение которых продолжается и сегодня. Справедливо будет отметить, что работы, посвященные эффективности УДХК при хронических гепатитах, в том числе слепые и плацебо-контролируемые, публиковались и раньше, однако большинству врачей они остались неизвестны, так как публиковались в Японии и не были переведены на английский или другие языки (9).

Известно, что первичный билиарный цирроз является наиболее частым и одобренным регуляторными органами, в том числе и FDA, показанием к применению урсодезоксихолевой кислоты. Первыми об эффективности УДХК при этой патологии заявили Fisher и Paradine в 1986 году со страниц журнала «Gastroenterology» (15), а эффективность и безопасность длительного курса терапии УДХК у пациентов с этим заболеванием была продемонстрирована в работе R. Pouyon с соавторами, опубликованной в 1987 году в авторитетнейшем медицинском журнале «Lancet» (16).

13.2. Фармакокинетика

УДХК является более гидрофильным соединением в сравнении с такими основными желчными кислотами, как хенодезоксихолевая и дезоксихолевая кислота.

Единственным возможным на сегодня путем введения урсодезоксихолевой кислоты в организм человека является пероральный.

Растворимость этой желчной кислоты в среде прямо зависит от рН среды. Оптимальным значением является 8, при рН менее 7,8 растворимость УДХК резко снижается, угнетается мицеллообразование и амидирование молекулы, то есть образование метаболитов с таурином и глицином, в просвете кишечника — замедляется всасывание препарата (17).

УДХК абсорбируется путем пассивной диффузии в проксимальной части тонкого кишечника и активно в дистальной части подвздошной кишки. Исследования, проведенные у добровольцев с резекцией подвздошной кишки, показали, что $59 \pm 8\%$ от введенной дозы этой желчной кислоты обнаруживаются в выделяемом илеостомы, а это является свидетельством участия толстого кишечника в процессах абсорбции УДХК. Интересно, что при этом пик концентрации кислоты в илеостоме зависел от рН содержимого и период его регистрации колебался от 2 до 8 часов (18). Известно, что в норме рН в тонком кишечнике (дистальной части подвздошной кишки) варьирует от 6 до 7,5, что недостаточно для обеспечения достаточной растворимости и полного всасывания УДХК в систему воротной вены (17). Всего в систему портальной вены всасывается порядка 90% от дозы УДХК введенной перорально (19).

Переносчиком урсодезоксихолевой кислоты в кровотоке человека является альбумин. В исследовании Ceryak S. и соавторов было показано, что кроме альбумина УДХК может связываться с липопротеинами: высокой, низкой и очень низкой плотности (около 28, 16 и 11% соответственно) (20).

В исследовании Parquet M. с соавторами, проведенном у здоровых добровольцев, при однократном назначении после 18-тичасового периода голодания 0,5 грамм УДХК, меченой ^{14}C , изотоп обнаруживался в плазме через 40 минут, а макси-

мальные его концентрации определялись через 60-80 минут. Определение ^{14}C было возможно на протяжении 4 часов после введения УДХК. Через 3 часа характерно появление 2-го пика концентрации, который может свидетельствовать, как о наличии 2 мест адсорбции (разные части кишечника), так и о наличии энтерогепатической циркуляции (13).

Данные представленные в исследовании Crosignani A. с соавт. несколько отличаются от представленных выше. Согласно их данным, максимальный пик концентрации УДХК в периферической крови (C_{max}) наступает несколько ранее — через 30-50 минут (21), что может быть объяснено вариабельностью рН в ЖКТ и разной скоростью абсорбции вещества.

Пресистемный метаболизм УДХК, то есть наблюдаемый при первом прохождении через печень, достигает 50%. Желчная кислота захватывается гепатоцитами и конъюгируется с таурином или глицином. Соотношение между глициновыми и тауриновыми конъюгатами 1:3 (22). Эти соединения при помощи специфических переносчиков BSEP (Bile Salt Export Pump) активно экспортируются в желчные протоки, накапливаются в желчном пузыре, выделяются в кишечник и снова реабсорбируются в систему воротной вены посредством специфических для желчных кислот натрий-зависимых транспортных белков. Последние расположены в апикальной части мембраны энтероцита (17,23).

При холестатическом поражении печени активность транспортных систем в гепатоците, а также абсорбция желчных кислот в кишечнике снижается, что приводит к уменьшению концентрации УДХК в желчи и увеличению ее концентрации в плазме крови (24–26).

Основным органом экскреции препарата из организма человека является кишечник. Как уже отмечалось выше, в просвете кишечника УДХК может окисляться или восстанавливаться до 7-кетолитохолевой или литохолевой кислоты. Именно, литохолевая кислота является основной желчной кислотой, обнаруживаемой в кале пациентов, принимающих УДХК. Проведенные *in vitro* эксперименты показали, что около 40% среднетерапевтической дозы УДХК окисляются/восстанавли-

ваются до указанных метаболитов в течение 2 часов, а вся введенная доза — в течение 12-24 часов (27,28). Данные метаболиты, хоть и в незначительном количестве, но могут всасываться в порталный, а затем и системный кровоток (17,23).

Продолжительный период полувыведения УДХК из организма, который по данным разных авторов варьирует от 3 до 5 суток и более, объясняют наличием энтерогепатической циркуляции (23,29,30).

Выделение УДХК почками с мочой весьма незначительно (19), но оно приобретает большее значение у пациентов с холестазом, когда концентрации УДХК в плазме увеличиваются (31,32).

Обнаруженные нами в описании фармакокинетических свойств УДХК отличия могут быть объяснены не только индивидуальными особенностями организма, но и особенностями промышленного производства лекарственных препаратов. Так, в исследовании Вильямса и соавторов было показано, что максимальная концентрация (C_{max}), время достижения этой концентрации (T_{max}) и площадь под кривой концентрации (AUC) у препаратов различных производителей могут значительно отличаться друг от друга (33). Различная фармакокинетика, в свою очередь, может приводить к противоречиям в результатах клинических исследований, которые подробно будут рассмотрены в следующих разделах.

13.3. Механизм действия

Механизм действия урсодезоксихолевой кислоты достаточно разноплановый. Наблюдаемые у пациентов в процессе лечения эффекты этого препарата не могут быть сведены к воздействию на какой-нибудь один патологический процесс. Более того, в механизмах действия УДХК остается достаточно много «белых пятен», и этот факт подчеркивается в разных литературных источниках самыми авторитетными исследователями.

С.В. Оковитый в своей монографии «Гепатопротекторы» выделяет следующие основные механизмы действия урсодезоксихолевой кислоты (34):

- Выведение токсичных эндогенных гидрофобных желчных кислот в результате конкурентного ингибирования их всасывания в кишечнике;

- Конкурентное ингибирование секреции токсичных гидрофобных желчных кислот в желчь;
- Предотвращение токсического действия гидрофобных желчных кислот в критических точках клеточного метаболизма;
- Холеретический эффект, приводящий к снижению концентрации токсичных желчных кислот в желчевыводящих путях печени;
- Прямое стабилизирующее действие на мембраны гепатоцитов и, прежде всего, способность подавлять формирование смешанных холестериновых мицелл в клетках.

В настоящее время очевидно, что многочисленные эффекты УДХК не могут быть объяснены приведенными выше механизмами, хотя их роль в развитии терапевтического эффекта может быть велика. Рассмотрим эти механизмы подробнее.

УДХК увеличивает скорость транспортирования внутриклеточных желчных кислот через мембрану гепатоцита в желчные каналцы (35). При этом количество желчи увеличивается. В опытах с наложением фистулы желчного протока, проведенных Kitani с соавт., было показано, что гидрофобные желчные кислоты уменьшают, а гидрофильная кислота — УДХК и ее конъюгаты, напротив, увеличивают объем выделяемой желчи (36). Данный эффект нашел свое подтверждение и в клиническом исследовании с меченым селеном ($^{75}\text{SeHCAAT}$), проведенным у больных с первичным билиарным циррозом (35).

Согласно более современным данным, увеличение синтеза желчных кислот обусловлено тем, что УДХК на генном уровне стимулирует синтез специфических транспортных белков, таких как BSEP и conjugate export pump/mrp2, способствует их перемещению к мембране и встраиванию в фосфолипидный слой. При этом влияние на синтез белка обуславливает длительный эффект терапии, а непосредственное взаимодействие с транспортными белками — ее быстрые эффекты (7).

УДХК не только обладает холеретическим эффектом, но и уменьшает всасывание токсичных желчных кислот в тонком кишечнике, главным образом — в терминальной части тонкого кишечника (37–39). В исследованиях была продемонстрирована способность УДХК при абсорбции конкурировать с первичными желчными кислотами, увеличивая их

экскрецию, определяемую по содержимому илеостомы. Этот эффект УДХК чрезвычайно важный, так как во многом определяет ее эффекты. Влияние УДХК на содержание вторичных желчных кислот весьма значимое. По данным Roda E. с соавт. и Rost D. с соавт., при постоянном использовании высоких доз (35 мг/кг) этой кислоты в течение нескольких месяцев ее часть в составе желчи вырастает с 3% — 4% до 58% — 69% , в основном — за счет хенодезоксихолевой и дезоксихолевой кислот (40,41).

Уменьшение концентрации гидрофобных желчных кислот в системе энтерогепатической циркуляции и, соответственно, в клетках печени, также как и кумуляция гидрофильной УДХК способствует сохранению структуры и нормального функционирования клеток. Одним из основных механизмов токсического действия гидрофобных кислот считают повреждение клеточных мембран, особенно митохондриальных. Такой механизм был изучен в работах Krahenbuhl S. с соавт. (42,43), Neuman D.M. с соавт. (44), Galle P.R. с соавт. (45), Lim A.G. с соавт. (46) и многих других. УДХК реализует свой цитопротективный эффект как непосредственно взаимодействуя с молекулами гидрофобных желчных кислот, так и связываясь с фосфолипидами мембран (47). Эти эффекты УДХК были подтверждены *in vitro* в опытах с искусственно синтезированными мембранами (48) и с изолированными мембранами эритроцитов и гепатоцитов (49).

Следует заметить, что у пациентов с холестазом в некоторых исследованиях, проведенных в том числе и с использованием изотопов (например, $^2\text{H}_4$ и ^{13}C), влияние урсодезоксихолевой кислоты на синтез, абсорбцию, концентрацию в плазме и желчи таких гидрофобных кислот, как дезоксихолевая и хенодезоксихолевая кислоты, оказалось незначительным (50–52). Авторы этих работ подчеркивают, и с этим нельзя не согласиться, что данные о фармакокинетике и механизме действия УДХК, полученные у здоровых добровольцев, не могут быть экстраполированы на больной организм, а ее эффекты не могут быть сведены только к конкуренции с эндогенными токсическими кислотами (52).

Среди других механизмов действия УДХК в настоящее время изучаются антиоксидантный, антиапоптотический, иммуносупрессивный и другие, которые будут рассмотрены ниже.

Влияние урсодезоксихолевой кислоты на оксидантный стресс реализуется несколькими путями. Она увеличивает содержание глутатиона, глутатион-S-трансферазы, глутатион-пероксидазы и каталазы в гепатоцитах, увеличивает содержание молекул богатых SH-группами, возможно, способна выступать в роли ловушки радикалов (1,7,29,53,54). УДХК угнетает активацию клеток Купфера, вызывающих «окислительный взрыв» в печеночных клетках (55). Конъюгированная с таурином УДХК предотвращает стимулированное свободными жирными кислотами увеличение активности некоторых микросомальных ферментов, таких как CYP2E1 (56).

В то же время, УДХК способна индуцировать другие изоформы цитохрома. Так, в многочисленных работах была продемонстрирована способность УДХК к индукции CYP3, в том числе CYP3A4, который является основным цитохромом печени (30%) и в эпителии тонкого кишечника (70%) и метаболизирует большую часть используемых сегодня лекарственных средств (57).

Индукция CYP3A происходит вследствие активации ядерного рецептора прегнана X (PXR), который на транскрипционном уровне усиливает экспрессию CYP3A, при этом УДХК индуцирует этот изофермент цитохрома намного эффективней, чем другие желчные кислоты — холевая и дезоксихолевая (58). Еще одним фактором, способствующим индукции, является воздействие литохолевой кислоты — основного метаболита УДХК в кишечнике (см. выше) (31,32,59).

Кроме CYP3A, УДХК и литохолевая кислота через влияние на PXR увеличивает экспрессию гликопротеина-P и других транспортных и эффлюксных белков: OATP-A (organic anion-transporting polypeptide-A), CEP (conjugate export pump), MRP-2 (multidrug resistance protein) и MRP-3, что было продемонстрировано в экспериментах на грызунах (17,60,61). Также известно, что урсодезоксихолевая кислота индуцирует другие формы цитохрома — CYP2B1/2, CYP1A2, CYP1A1 и другие (см. также раздел по безопасности УДХК) (62).

Большую роль в развитии эффектов УДХК играет ее антиапоптотическое действие, которое может развиваться как по каспазозависимому, так и по каспазонезависимому пути.

Доказано, что эта желчная кислота уменьшает экспрессию, аффинность к ДНК и накопление онкосупрессорного белка p53 и, напротив, усиливает экспрессию белка p73, угнетает экспрессию каспазы-3, блокирует циклин D₁, уменьшает связывание ядерного фактора AP-1 (activator protein-1) с ДНК, что приводит к уменьшению экспрессии специфических киназ — ERK (extracellular signal-regulated kinase) и Raf-1. Активность последних увеличивается при воздействии на клетку проапоптотической дезоксихолевой кислоты, с действием которой связывают развитие некоторых опухолей ЖКТ (см. также ниже). Кроме того, УДХК способна блокировать рецептор эпидермального фактора роста, активность которого стимулируется опять же дезоксихолевой кислотой (63–71).

В экспериментах на культурах гепатоцитов в модели с использованием 0,5% этанола было продемонстрировано, что УДХК, скорее всего вследствие антиоксидантной активности, угнетает процессы апоптоза, в том числе, и за счет уменьшения содержания протеина bax в митохондриях (72,73). Еще одним механизмом угнетения процессов апоптоза клеток является усиление синтеза цитокератина СК8, реализуемое УДХК через влияние на активность кодирующего его гена (74).

UDCA — единственная желчная кислота, которая не влияет на экспрессию специфического рецептора, обеспечивающего развитие апоптоза вследствие воздействия на клетку фактора некроза опухоли (DR5/TRAIL receptor 2) (75).

Интересно, что УДХК проявляет свою антиапоптотическую активность на всех этапах развития апоптоза, в том числе и после экстернализации фосфатидилсерина (72).

Как указывает Магда Котб в своем обзоре, посвященном токсичности УДХК, угнетение апоптоза гепатоцитов — это, в том числе, увеличение риска развития опухолевых клеток и угнетение процессов регенерации нормальных клеток паренхимы (76). Одним из основных механизмов, обуславливающих такое влияние, она называет угнетение активности поли(АДФ-рибозо)полимеразы (см. рис. 13.2.), которые было описано, например, в исследованиях Martinez-Diez M.C. с со-

авт. (77) и Burnat G. с соавт. (78), а также негативное воздействие на экспрессию белка p53.

Данная теория находит свое подтверждение в некоторых экспериментальных и клинических работах. Так, в эксперименте Попова с соавторами было продемонстрировано, что при моделировании билиарного цирроза у крыс обратное развитие фиброза и фибринолиз связаны с массивным апоптозом холангиоцитов (79), а в исследованиях Garewal H. с соавт. и Powell A.A. и др. была выявлена взаимосвязь между риском возникновения колоректальных опухолей и накоплением клеток с поврежденной ДНК, которые не подверглись апоптозу вследствие воздействия УДХК (67,80). Имеются данные, что УДХК способна «извращать» проапоптотический эффект хенодезоксихолевой кислоты и, таким образом, способствовать некрозу гепатоцитов (81).

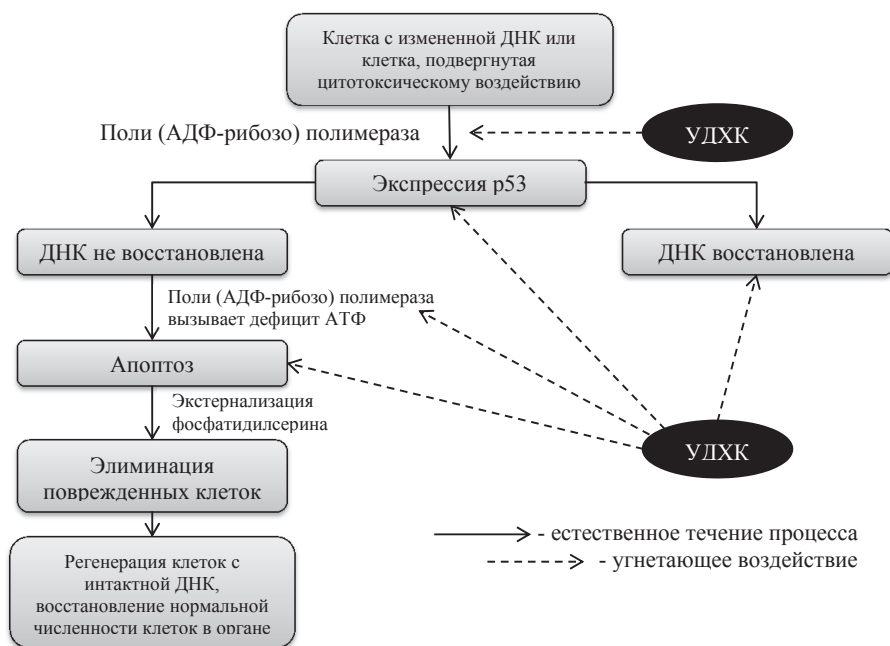


Рис.13.2. Влияние УДХК на восстановление ДНК, развитие апоптоза (по Kotb M. 2012 (76) с незначительными изменениями).

Данная теория, однако, не находит своего подтверждения в других исследованиях, например, в исследовании Ikegami T. с соавторами, в котором УДХК, увеличивая экспрессию каспаз 3 и 9, вызывала апоптоз в разных линиях клеток аденокарциномы (82), а также в работе Lim S.C. с соавт., в которой апоптоз стимулировался путем активации пути «p53 — каспаза 8» (83).

Несоответствие экспериментальных данных друг с другом позволило предположить, что влияние УДХК на апоптоз носит дозозависимый характер: в малых дозах это вещество действует на опухолевые клетки проапоптотически, а в средних и высоких дозах — антиапоптотически (84).

Вообще, уменьшение концентрации уже упоминавшейся выше дезоксихолевой кислоты в плазме и содержимом кишечника в процессе терапии УДХК должно позитивно влиять на риск возникновения аденом и рака толстого кишечника (85,86). Механизмы канцерогенного эффекта этого соединения продолжают изучаться, но взаимосвязь ее высоких концентраций и риска возникновения дисплазии и опухолей толстой кишки установлена достаточно давно в экспериментальных, клинических и эпидемиологических исследованиях разных авторов (87,88).

Другими механизмами противоопухолевого действия УДХК считают восстановление нормальной структуры различных изоферментов протеинкиназы C, повреждение которой наблюдается при воздействии некоторых канцерогенов (89), угнетение экспрессии фосфолипазы A₂ и нормализация уровня арахидоновой кислоты (90), а также ЦОГ-2 (91), угнетение активности теломеразы и, вследствие того, формирования аберрантных крипт (92), увеличение экспрессии антигенов основного комплекса гистосовместимости на поверхности эпителиальных клеток толстого кишечника (93), а также стимуляция экспрессии онкосупрессорного гена DLC-1 (94). Урсодезоксихолевая кислота угнетает активность ядерных ацетилтрансфераз и, таким образом, блокирует ацетилирование гистонов в ядре гепатоцитов, что с одной стороны может обеспечивать протекание реакций дифференциации кле-

ток, а с другой — препятствовать репарации поврежденной ДНК (95,96).

Подтверждение антиканцерогенной активности обсуждаемого препарата нашло свое подтверждение в экспериментах на животных и клеточных культурах. В эксперименте Martinez J.D. наблюдалось уменьшение пролиферации клеток эпителия толстого кишечника (97), а в работах Narisawa T. с соавторами он уменьшал количество и размеры опухоли толстой кишки в моделях с использованием N-метилнитрозмочевины (92,98), а также азоксиметана (99).

Тем не менее, практические результаты использования УДХК пока не обнадеживают. Антиканцерогенные эффекты УДХК при различной патологии изучались, например, в клинических работах Pardi D.S. с соавт., Tung B.Y. и др., Wolf J.M. с соавт. и других (100–102). Данные этих исследований, которые отличаются противоречивостью, будут приведены в следующем разделе.

В настоящее время известно, что противовоспалительный эффект УДХК, по крайней мере, частично связан с дозозависимым взаимодействием молекулы препарата и рецепторов к глюкокортикоидам, что приводит к угнетению воспалительных эффектов, обусловленных экспрессией ядерного фактора NF-κB (103–105). Последний, как известно, является регулятором нескольких генов, принимающих участие в иммунном ответе и воспалении, включая гены цитокинов (например, интерлейкинов IL-2, IL-6, IL-8), их рецепторов, молекул адгезии, протеиназ, специфических белков (например, тетраполина и HuR протеинов) и других активных веществ (106).

С другой стороны, имеются сообщения о «сохраняющем» воздействии УДХК на концентрацию NF-κB вследствие блокирования деградации самого фактора и его ингибитора (64).

Кроме того, подобное взаимодействие приводит к уменьшению синтеза и активности фосфолипазы A_2 , что проявляется уменьшением продукции арахидоновой кислоты и, следовательно, аутокоидов — простагландинов, простацклинов, тромбоксанов и лейкотриенов, участвующих в реализации воспаления и развитии соединительной ткани (107,108).

В экспериментах было показано, что УДХК выражено угнетает продукцию иммуноглобулинов А, G и М мононуклеарными клетками разных линий, уменьшает синтез интерлейкинов 2 и 4, интерферона-гамма, тормозит пролиферацию клеток тимуса в ответ на действие интерлейкина 1 (76,109). Такой иммуносупрессивный эффект урсодезоксихолевой кислоты не является уникальным, в частности он уже был ранее продемонстрирован для хенодезоксихолевой кислоты (110,111).

Среди других иммуномодуляторных эффектов заслуживает внимания влияние УДХК на экспрессию антигенов комплекса гистосовместимости (HLA-1) на поверхности гепатоцитов. Считается, что именно патологическое экспрессирование таких антигенов, которые являются мишенями для Т-лимфоцитов, обуславливает развитие аутоиммунных заболеваний, а также играет большую роль в патогенезе первичного билиарного цирроза (112,113).

Урсодезоксихолевая кислота не влияет на высвобождение гистамина из тучных клеток (114).

Особого внимания заслуживает проблема изучения влияния УДХК на процессы пролиферации гепатоцитов, то есть на регенерацию печени. В некоторых работах было показано, что УДХК индуцирует «остановку» клеточного цикла в культуре лейкемических Т-клеток (115). Эта желчная кислота способна угнетать регенерацию гепатоцитов стимулированную холерным токсином, при этом основным механизмом такого негативного влияния является угнетение синтеза фактора роста гепатоцитов (HGF). Выраженность эффекта достаточно велика: в ответ на действие холерного токсина выраженность экспрессии кодирующего HGF гена уменьшается на 40 — 50%, а через 24 — 48 часов — на более чем 80% (116). Именно данному фактору роста многие исследователи отводят роль основного регулятора эмбрионального развития и регенерации разного вида тканей (117,118). Считается, что фактор роста гепатоцитов может оказаться крайне эффективным в лечении фиброзов различной локализации, например — печени и почек, а также цирроза печени (119,120).

Воздействие UDCA на липидный обмен связывается с ее способностью влиять на экспрессию фактора FXR α , который,

кроме регуляции активности фермента CYP7A1, увеличивает количество ядерных рецепторов-пролифераторов пероксисом (PPAR), рецепторов ЛПОНП и усиливает активность липопроотеидлипазы сыворотки крови (121). Обсуждается и возможность участия FXR α в процессах выработки гормонов щитовидной железы, что дополнительно способствует липолизу. Следует отметить, что УДХК является гораздо более слабым стимулятором экспрессии FXR α , чем первичные желчные кислоты, использование которых ограничено из-за их ПР, а по данным Hempfling W. с соавторами взаимодействия УДХК с FXR α вообще не происходит (17). Поэтому влияние УДХК на уровни ЛПНП, но не триглицеридов, может иметь значение только при использовании в комбинации с другими липидоснижающими препаратами (122).

Среди других возможных механизмов влияния УДХК на липидный обмен рассматриваются угнетение коэнзим-А-зависимых реакций (метаболизм холестерина, образование половых гормонов, синтез желчных кислот и других веществ), и угнетение образования вторичного мессенджера — цАМФ (реализация эффектов некоторых гормонов, например — адреналина и глюкагона) (76,123–125).

Именно незначительной степенью активации FXR α , если она все же имеет место, неоднозначным влиянием на коэнзим-А-зависимый метаболизм холестерина и цАМФ-опосредованную реализацию ответа на гормональное воздействие может быть объяснено противоречие результатов полученных в исследованиях эффективности УДХК при жировой болезни печени (см. ниже).

Еще одним, чрезвычайно интересным механизмом действия УДХК, изучение которого началось сравнительно недавно, является «пробуждающий» эффект этого средства. В экспериментах на животных и культурах нервных клеток было продемонстрировано, что УДХК является антагонистом ГАМК_A рецепторов гистаминергических нейронов некоторых ядер гипоталамуса (туберомамиллярное ядро, например). Использование УДХК, таким образом, может оказаться благоприятным при состояниях, сопровождающихся повышением активности

ГАМК (сонливость, усталость и так далее), что имеет место, в том числе, и при печеночной энцефалопатии (126).

В завершение этого раздела необходимо отметить, что, несмотря на кажущуюся «универсальность» механизма действия урсодезоксихолевой кислоты и достаточный «охват» разных звеньев патогенеза многих заболеваний гепатобилиарной системы, этот гепатопротектор в ряде случаев, по неизученным пока причинам, не может реализовать свой терапевтический потенциал. Так, врачам, работающим с первичным билиарным циррозом известен феномен «отсутствия ответа на терапию УДХК», который устанавливается по отсутствию нормализации уровня билирубина и альбумина, или по увеличению исходно нормального билирубина выше нормы в течение 1 года применения препарата (приведен лишь один из множества предложенных критериев). Частота «неответчиков» среди пациентов с первичным билиарным циррозом может достигать 40% (127,128). При оценке ответа по методу Р.М. Huet (129) — оценке уровня портальной гипертензии через 2 года после терапии УДХК — частота «неответчиков» может достигать и больших значений (см. ниже).

13.4. Данные клинических исследований

Желчнокаменная болезнь

В настоящее время применение УДХК в качестве конкрет-растворяющего агента при желчнокаменной болезни вследствие низкой эффективности и высокой частоты рецидивов (30 — 50% в течение 5 лет) имеет ограниченное значение. Согласно рекомендациям Portincasa P. с соавторами пероральная литолитическая терапия возможна при выполнении следующих условий: невыраженная клиническая симптоматика, сохраненная двигательная функция пузыря, небольшой (менее 5 мм) размер конкрементов, которые должны быть рентгено-негативными (<100 HU) и насыщенными холестерином (130).

Полученные в ранних работах сведения об уменьшении частоты печеночной колики у пациентов с калькулезным холециститом, принимающих УДХК (131–133), не нашли своего подтверждения в крупном, рандомизированном, двойном сле-

пом, плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с предстоящей холецистэктомией (134). Работы, посвященные изучению эффективности УДХК при холелитиазе, продолжаются и в настоящее время, в том числе и отечественными авторами (135).

Мета-анализ May G.R. с соавт., опубликованный в 1993 году, установил, что эффективность УДХК при калькулезном холецистите составляет 38% (136) (подробно см. в разделе доказательной медицины).

Первичный билиарный цирроз

Как уже говорилось выше, на сегодня первичный билиарный цирроз является основным показанием к назначению урсодезоксихолевой кислоты, одобренным регуляторными органами многих стран, в том числе и американской FDA. Однако ее эффективность многими исследователями ставится под сомнение.

Первыми об эффективности УДХК при этой патологии заявили Fisher и Paradine в 1986 году в своем сообщении, опубликованном в авторитетнейшем журнале «Gastroenterology». Авторы отметили улучшение биохимических показателей (трансаминаз) у всех 10 пациентов, включенных в исследование (15).

Данная работа и последующая за ней работа R. Poupon с соавторами (16) вызвала большой интерес гепатологов, и за последующие 10 лет было проведено 4 крупных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследования, посвященных эффективности УДХК при первичном билиарном циррозе. Это исследования Poupon R.E. с соавт. (137), Lindor K.D. с соавт. (138), Combes B. с соавт. (139) и Heathcote E.J. с соавт. (140).

Все исследования включали достаточное количество пациентов (от 150 до 220 человек), продолжались на протяжении нескольких лет и сообщали о сходных результатах, а именно длительном значимом улучшении биохимических показателей (билирубин, трансаминазы, ЩФ, ГГТП), некотором улучшении гистологической картины (исчезновение баллонной дегенерации, уменьшение воспалительной инфильтрации, зон некроза, холестаза, но не фиброза — в исследовании Poupon R.E.

с соавт. (137)), уменьшении выраженности клинических симптомов (зуда, слабости — в той же работе (137)), уменьшение количества осложнений заболевания и в двух исследованиях — улучшение прогноза, оцениваемого по шкале рисков Мейо. Нужно заметить, что ни в одном из обсуждаемых исследований терапия УДХК не привела к пересмотру гистологической стадии заболевания, а влияние ее на такие «конечные точки», как смертность и частота трансплантации, в сравнении с плацебо оказалось статистически не значимым, несмотря на достаточную длительность лечения (около 4 лет). Полученные результаты позволили поднять вопрос о целесообразности назначения УДХК при ПБЦ еще в 90-е годы 20-го века (141).

В исследовании Floreani A. с соавт. в качестве показателя эффективности УДХК у больных с первичным билиарным циррозом использовали биохимические маркеры цирроза — сывороточные уровни гиалуроновой кислоты и P-III-P (пропептид проколлагена III). К сожалению, доказать значимость влияния двухлетней терапии УДХК на эти маркеры не удалось (142).

В греческом проспективном рандомизированном неслепом исследовании с частично перекрестным дизайном Paratheodoridis G.V. с соавторами изучали эффекты УДХК у 86 пациентов с первичным билиарным циррозом в сравнении с отсутствием вмешательства. Изучали как общую смертность, так и смертность, ассоциированную с заболеванием печени, а также частоту трансплантаций и осложнений основного диагноза. Исследование длилось 12 лет, и в результате его доказать позитивное влияние УДХК на упомянутые выше показатели, а также биохимические маркеры — билирубин, АЛТ, и морфологическое строение печени, не удалось (143).

В испанском многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании УДХК, хоть и проявляла статистически значимое воздействие на некоторые биохимические маркеры (билирубин, ЩФ, ГГТП, трансаминазы) и показала незначимую симптоматическую эффективность (выраженность зуда, риск развития асцита, кровотечений и энцефалопатий и некоторые другие показатели), на смертность и частоту трансплантации печени не влияла. Напротив, в группе УДХК наблюдался тренд

к увеличению смертности больных. В этом исследовании приблизительно у половины пациентов авторы наблюдали значимое улучшение морфологии печени, а именно уменьшение портального воспаления и выраженность некроза, но не клеточной пролиферации и холестаза. Также они зафиксировали уменьшение титра антимитохондриальных антител и иммуноглобулина М в плазме (144).

Кстати, данная работа остается одним из немногих высококачественных исследований, в котором эффективность УДХК была продемонстрирована гистологически, однако следует помнить, что биопсия была выполнена только у половины включенных в эту работу пациентов, то есть существует вероятность того, что больные с прогрессирующим заболеванием могли быть не учтены исследователями (145).

В другом, открытом исследовании, этих же испанских специалистов, опубликованном в 2006 году, было обнаружено, что у 61% пациентов с первичным билиарным циррозом (общее количество пациентов в исследовании — 192 человека, все с I — II гистологической стадией) терапия УДХК (15 мг/кг) в течение года позволяет добиться уменьшения ЩФ на 40% и более, что ассоциировалось с уменьшением летальности и потребности в трансплантации печени, сравнимых с общей популяцией (146).

Из эпидемиологических исследований следует упомянуть об открытых испытаниях УДХК, проведенных Leuschner U. с соавт. (147), Bateson M.C. с соавт. (148) и Roupon R.E. с соавт. (149). В первых двух работах авторами отмечалось улучшение выживаемости и концентрации печеночных маркеров у пациентов, страдающих от первичного билиарного цирроза и принимающих УДХК на протяжении 5 — 6 лет. В этих исследованиях сравнивали показатели до и после лечения. В последней работе Roupon R.E. и другие авторы изучили влияние 4-летней терапии УДХК на жесткую конечную точку — смерть пациента или трансплантация печени. В качестве группы исследования использовали когорту в 146 пациентов, отобранную в более раннем, уже упоминавшемся выше, исследовании 1991 года (137). Оказалось, что в группе больных, которые в течение пер-

вых 2 лет принимали плацебо, а затем еще 2 года УДХК, смертность и потребность в трансплантации значимо выше, чем у пациентов, принимавших УДХК 4 года.

Из большого количества работ, посвященных проблеме эффективности УДХК в лечении первичного билиарного цирроза, можно выделить и когортное исследование Chan C.W. и соавторов, в котором период наблюдения за пациентами достигал 12 лет (в среднем около 5 лет). Из 209 пациентов 69 человек получали УДХК, а остальные составили группу сравнения. Несмотря на значимое снижение концентрации билирубина и щелочной фосфатазы в группе УДХК, положительного воздействия на частоту развития осложнений билиарного цирроза (кожного зуда, варикозно измененных вен пищевода, частоту развития инфекций и так далее), смертность и частоту трансплантаций (150). Эти результаты согласуются с заключениями мета-анализов рандомизированных и открытых исследований, проведенных Gluud C. и др. (151), Goulis J. с соавт. (152), а также других авторов (см. раздел по доказательной базе УДХК далее).

Следует заметить, что выводы данного когортного исследования отличаются от таковых когорты пациентов с первичным билиарным циррозом, проживающим в Ньюкасле и его окрестностях (Великобритания). При анализе смертности в когорте из 136 пациентов Д. Джонс с соавт. обнаружил, что прием УДХК ассоциируется с лучшей выживаемостью пациентов, уменьшением смертности и частоты трансплантаций. Период наблюдения за когортой составил 9 лет, а смертность значимо ассоциировалась с наличием плохих показателей шкалы усталости FIS независимо от факта приема УДХК (153).

Отличаются противоречивостью данные о влиянии УДХК на детоксицирующую функцию печени у пациентов с первичным билиарным циррозом. Если в одних работах показано ее улучшение, то в других — положительных изменений выявлено не было. В качестве тестов использовали: экскрецию $^{99m}\text{TcHIDA}$, клиренс бромосульфалеина, экскреция галактозы, дыхательный тест с аминопирином и др. (16,154–156).

Внимания заслуживает проспективное плацебо-контролируемое исследование с перекрестным дизайном совместной

франко-канадской группы специалистов под руководством Pierre-Michel Huet, посвященное вопросу прогрессирования портальной гипертензии у пациентов с первичным билиарным циррозом. Было показано, что у ряда пациентов (респондеров) УДХК способна предотвратить прогрессирование портальной гипертензии и, в отдаленной перспективе, увеличить их выживаемость, в тоже время у других больных (нон-респондеров) этот препарат не показал какого-либо значимого влияния на цифры портального давления. Авторы предлагают использовать измерение этого параметра через 2 года терапии УДХК с целью принятия решения о целесообразности дальнейшего лечения УДХК, то есть для определения респондеров и нон-респондеров. Следует отметить, что в данной работе соотношение между этими группами составило 42 и 59 человек соответственно (частота «неответчиков» $\approx 60\%$). Исследователи считают, что их результаты подтверждают мнение о том, что эффективность УДХК в большой степени зависит от времени старта терапии: чем раньше назначено лечение, тем лучше его результаты (129).

Перспективным направлением в лечении первичного билиарного цирроза считается использование комбинаций УДХК и гормонов. В настоящее время активно изучаются эффективность и безопасность комбинаций UDCA с преднизолоном, преднизолоном и азатиоприном, будесонидом, прогестероном. Предполагается, что данные схемы позволят добиться не только биохимического, но и гистологического улучшения у пациентов с билиарным циррозом (157).

Детально рассмотреть, да и просто перечислить все имеющиеся на сегодня исследования эффективности УДХК у пациентов с первичным билиарным циррозом невозможно. Их количество достаточно велико. Поэтому наиболее оптимальным методом, позволяющим судить о целесообразности назначения этого ЛС при рассматриваемой патологии, является изучение периодически обновляемых систематических обзоров и результатов сопровождающих их мета-анализов (см. следующий раздел этой главы).

Первичный склерозирующий холангит

Еще одним грозным заболеванием, при котором предполагается эффективность УДХК, является первичный склерозирующий холангит. Несмотря на улучшение биохимических и гистологических параметров, показанное в пилотных исследованиях (например: плацебо-контролируемое исследование Beuers U. с соавт. (158), работы Stiehl A. (159), Chazouilleres O. с соавт. (160), O'Brien C.B. с соавт. (161), Mitchell и др. (162)), в последнее время эффективность УДХК при этом заболевании трактуется многими авторами скорее как «неясная» (76,163).

В североамериканском исследовании Lindor K.D. и коллег терапия УДХК в стандартной дозе 13-15 мг/кг массы тела оказалась неэффективной. Увеличение этой дозы в 2 раза (до 30 мг/кг/день) не повлияло на течение заболевания, а лишь привело к росту частоты осложнений, что повлекло за собой досрочное прекращение клинического испытания. Основными причинами, вызвавшими это решение, были: как минимум двукратное увеличение смертности, потребности в трансплантации печени и варикозное изменение вен пищевода, что увеличивало риск кровотечений ($p=0,01$ в сравнении с плацебо) (164).

Обескураживающим можно назвать тот факт, что у всех пациентов был достигнут контроль над трансаминазами, то есть в процессе терапии УДХК нормализация АЛТ и АСТ совсем не означает клинического улучшения или же благоприятного изменения прогноза. Это наблюдение было подтверждено и во многих других исследованиях (76).

Схожие результаты — уменьшение выживаемости и увеличение потребности в трансплантации органа у пациентов с первичным склерозирующим холангитом со стенозом протока — были получены и в исследовании, выполненном под руководством Rudolph G. (165). Авторами этого исследования было замечено, что под влиянием УДХК риск развития карциномы толстого кишечника ежегодно увеличивался, а тенденция к снижению частоты возникновения опухолей появлялась только через 6 лет от начала исследования. В случаях, когда склерозирующий холангит сопровождался воспалением в ки-

печени, карциномы толстого кишечника развивались преимущественно в первый год от начала терапии УДХК (166).

Неудовлетворительные результаты применения этого препарата в дозе 13 — 15 мг/кг/сутки при первичном склерозирующем холангите были зафиксированы и в более ранних исследованиях. Причем, в ряде таких работ отсутствие эффекта было подтверждено как клинически, так и гистологически (167,168).

В то же время, в скандинавском исследовании Olsson с соавторами, проводимом у 219 пациентов со склерозирующим холангитом на протяжении пяти лет, при назначении УДХК в дозе 17-23 мг/кг/сутки отмечалась тенденция к увеличению выживаемости. Вследствие недостаточного количества больных, включенных в эту работу, статистическая значимость отличия от показателя плацебо оказалась недостаточной (169). Также о позитивном воздействии УДХК на биохимические маркеры и строение ткани печени свидетельствуют данные многих качественных небольших исследований, проведенных в конце 20-го века, о которых упоминалось в начале данного раздела.

Как было показано выше, большее увеличение дозы УДХК приводит к учащению побочных реакций, но не эффективности, то есть, как справедливо отмечают некоторые авторы, УДХК проявляет себя как препарат с исключительно малой широтой терапевтического действия, ведь разница между его токсической и рекомендованной при склерозирующем холангите дозой мала (76,164,170).

Как и в случае с использованием УДХК при первичном билиарном циррозе, только анализ результатов систематических обзоров и мета-анализов позволяет наиболее обоснованно судить о целесообразности назначения этого препарата пациентам с первичным склерозирующим холангитом (см. соответствующий раздел данной главы).

Алкогольная болезнь печени

Количество исследований, посвященных вопросам эффективности и безопасности УДХК у пациентов с алкогольной болезнью печени в сравнении с количеством работ, выполненных у пациентов с первичным билиарным циррозом или склерозирующим холангитом, — невелико.

Эффект уменьшения активности трансаминаз, то есть биохимическая эффективность УДХК была отмечена у пациентов с циррозом алкогольного генеза еще в ранних исследованиях, причем такая активность была зафиксирована как для монотерапии препаратом (171), так и для его комбинации с силимарином (172). Недостатком большинства работ по этой проблеме является отсутствие морфологического исследования.

Говоря о безопасности УДХК в лечении алкогольной болезни печени, нельзя не упомянуть о рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании Pelletier G. с соавт., в котором этот препарат в стандартной дозе увеличивал частоту развития осложнений цирроза у пациентов с алкогольным циррозом и желтухой (173).

В исследовании профессора Маева И.В. с соавторами 106 пациентов с алкогольным циррозом печени были разделены на 2 группы — основную (n=60), в которой комплекс лечения включал УДХК, и контрольную (n=46), где этот препарат не использовался, но допускалось применение других гепатопротекторов — силимарина и ЭФЛ. Оценку выраженности фибротического процесса проводили при помощи ультразвуковой эластографии до и через 12 месяцев после лечения, при этом оценивали биохимические и клинические показатели. В результате этого исследования в обеих группах наблюдалась положительная динамика, но биохимические маркеры цитолиза и холестаза снижались значительно в группе УДХК. Статистически значимое уменьшение плотности печени при оценке показателей эластографии отмечено только в группе УДХК. Сами авторы, признают, что подобный результат вряд ли может быть обусловлен только антифибротическим действием УДХК, определенное значение в уменьшении плотности печени могли иметь абстиненция, уменьшение воспалительного отека и инфильтрации, улучшение реологии желчи (174).

Хронические гепатиты

Количество качественных исследований, посвященных изучению эффектов УДХК при хронических гепатитах, нельзя назвать недостаточным, однако высококачественных исследований среди них относительно немного.

Так, в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, проведенном в Италии с участием 219 пациентов с вирусными гепатитами В и С, пероральный прием 600 мг УДХК в сутки (по 300 мг дважды в день) через 6 месяцев терапии привел к улучшению клинических и биохимических (трансаминазы) показателей (175).

В другом исследовании комбинация УДХК (13-15 мг/кг/сутки) и интерферонотерапии (3 миллиона единиц) показала большую эффективность, чем интерферонотерапия в сочетании с плацебо. Однако такой эффект был зарегистрирован только через 6 месяцев лечения и только для трансаминаз. При сравнении эффектов комбинации «интерферон + УДХК» через 12 месяцев разница оказалась статистически незначимой. Не было обнаружено преимуществ УДХК и во влиянии на уровень вирусемии. Все пациенты (91 человек) страдали от вирусного гепатита С и не отвечали на предыдущую интерферонотерапию (176).

Среди недавних исследований, ссылки на которые наиболее часто встречаются в литературе, стоит отметить исследование Sato S. и соавторов, в котором у пациентов с вирусным гепатитом С было обнаружено значимое уменьшение уровня трансаминаз и выявлено дозозависимость такого эффекта (177).

В украинской и российской медицинской литературе особое внимание уделяется данным исследований А.К. Рейзис, в которых УДХК использовалась в качестве адъюванта при проведении интерферонотерапии у детей с HCV-инфекцией. Авторами отмечено увеличение частоты достижения ремиссии в сравнении с монотерапией интерферонами (60% и 40%) (178).

Согласно информации профессора Степанова Ю., которая была представлена на сателлитном симпозиуме компании «ПРО.МЕД.ЦС Прага а. с.» на «Дне гастроэнтерологии в Киеве» в ноябре 2011 года, аналогичные данные, увеличение успеха терапии на 10%, были получены и у взрослых пациентов. Согласно озвученной им информации, также УДХК показала высокую эффективность при аутоиммунном гепатите и при синдроме Жильбера (179).

Неалкогольная жировая болезнь печени

Одно из первых исследований эффективности УДХК у пациентов с НАСГ было проведено в начале 90-х годов

J. Laurin и соавт. Из 40 пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом на протяжении 12 месяцев 24 человека получали УДХК, а 16 получали препарат сравнения — клофибрат. В группе основного лечения отмечали статистически значимое уменьшение активности АЛТ (— 30%), щелочной фосфатазы (— 8%) и ГГТП (— 45%), а также уменьшение выраженности стеатоза при морфологическом исследовании ткани печени. В группе сравнения отмечали только уменьшение активности щелочной фосфатазы по сравнению с показателем до лечения (180).

Среди других исследований УДХК при НАСГ следует отметить мультицентровое (13 центров) рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование Lindor K.D. с соавторами, опубликованное в 2004 году. Это одно из немногих исследований достаточной продолжительности (2 года) и численности (174 пациента), в котором использовался гистологический метод оценки эффективности, принималось во внимание количество потребляемого в день алкоголя и анализировались побочные эффекты УДХК. Авторы не обнаружили значимых отличий в степени выраженности фиброза, стеатоза и воспаления между двумя группами вмешательства, а также различий между уровнями АЛТ, АСТ, билирубина, ЩФ и ГГТП. Следует отметить, что 20 пациентов (поровну в обеих группах), включенных в это исследование, выбыли из него по причине развития побочных реакций (см. раздел по безопасности) (181).

Отсутствие значимого влияния высоких доз УДХК на выраженность морфологических изменений в сравнении с плацебо была подтверждена в недавнем рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании Leuschner U.F. с соавторами (n = 185) (182) и в более раннем небольшом (n=33), но также рандомизированном и плацебо-контролируемом исследовании в Швейцарии (183).

Комментируя первое исследование, представленное на Конгрессе EASL в 2010 году в Вене, глава научного комитета EASL профессор Фабио Марра сказал: *«Использование УДХК при неалкогольном стеатогепатите все еще остается спор-*

ным, несмотря на то, что предыдущие исследования продемонстрировали некоторые положительные эффекты. Результаты этого исследования (имеется в виду работа Leuschner U.F. с соавт.) указывают, что высокие дозы УДХК не лучше плацебо, за исключением небольшой группы пациентов. Тем не менее, эти результаты содержат некоторые интересные клинические подсказки для специалистов в этой области». Ф. Марра указывает на тот факт, что при анализе подгрупп Leuschner U.F. с соавт. обнаружили благоприятное влияние УДХК на ацинарное воспаление и уровень ГГТП у молодых мужчин с невыраженным ожирением. Этот факт указывает, что УДХК может оказаться эффективным средством терапии у таких пациентов. На наш взгляд, такая «избирательность» эффекта значительно уменьшает значимость УДХК в лечении НАЖБП.

Гистологическое исследование подтвердило эффективность УДХК в работе Ratzl V. с соавт., в которой 126 пациентов были разделены на группу плацебо и группу высокодозовой терапии УДХК (28 — 35 мг/кг). После 1 года лечения в группе УДХК в сравнении с группой плацебо наблюдалось статистически значимое уменьшение АЛТ, ГГТП, показателя FibroTest, сывороточной концентрации глюкозы и инсулинорезистентности (индекс НОМА), но не адипонектина (184,185).

Ультразвуковое исследование выраженности стеатоза использовалось в нескольких исследованиях, например, в работах Mèndez-Sánchez N. с соавт. (длительность исследования — 6 недель, контроль — плацебо, использовались адекватная рандомизация и двойное ослепление) и Ersöz G. и др. (длительность исследования — 6 мес., контроль — комплекс витаминов С и Е, не рандомизированное, не слепое). Авторы упомянутых работ не обнаружили преимуществ УДХК перед вмешательством сравнения, ни во влиянии на структуру печени, ни в воздействии на динамику трансаминаз, а также ЩФ и ГГТП (только последняя работа) (186,187).

Также стоит упомянуть о бразильском трёхмесячном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании Santos V.N. с соавторами, в котором для оценки структуры печени использовалась компьютерная томография

(n=30). Как и в упомянутых выше работах, этот метод не смог продемонстрировать воздействие УДХК на выраженность стеатоза/фиброза, а также уровень трансаминаз (188).

Имеющиеся к настоящему моменту данные качественных исследований, посвященных эффективности УДХК при неалкогольной жировой болезни печени суммированы в систематическом обзоре Гепато-Билиарной группы Кокрейновского сообщества 2007 года (189) и в мета-анализе 2010 года G. Musso с соавторами (190), которые будут детально рассмотрены в соответствующем разделе.

Холестаз беременных

Холестаз беременных является одной из патологий, при которой назначение УДХК стало рутинной практикой (191,192). Однако данные клинических исследований, посвященных изучению ее эффективности, противоречивы, не базируются на данных высококачественных исследований, а данные относительно риска такой терапии остаются неизвестными.

Так, плацебо-контролируемые исследования Diaferia A. с соавт. и Palma J. с соавт. подтверждают противозудное действие УДХК и уменьшение уровня желчных кислот в сыворотке (193,194). В исследовании Zapata R. и др., кроме того, было обнаружено уменьшение частоты преждевременных родов и, по-видимому, вследствие этого, увеличение массы тела новорожденных (2882 ± 582 и 2385 ± 582 грамма для УДХК и плацебо соответственно) (192). Схожие данные были получены китайскими учеными в относительно недавнем (2006 год) немногочисленном (n=68) исследовании УДХК и комбинации «глюкоза + витамин С + инозин (рибоксин)» (195). Более крупное сравнительное исследование эффективности УДХК, дексаметазона и плацебо таких эффектов не подтверждает, однако при анализе подгруппы пациенток с выраженным холестазом статистическая значимость все-таки имеет место (196).

Ответ на вопрос о целесообразности назначения УДХК при холестазах беременных призвано дать рандомизированное плацебо-контролируемое исследование Lucy Chapell с соавт. (группа RITCN), анализ которого на момент написания этого раздела еще не был опубликован полностью. В исследование было включено

125 женщин со сроком беременности 24 недели и более. 56 человек были рандомизированно распределены в группу УДХК (500 мг 2 раза/сутки), 55 — в группу плацебо. Эффективность противозудного действия оценивалась по 100 мм визуальной аналоговой шкале, при этом клинически значимым эффектом считали уменьшение показателя на 30 мм. УДХК снижала выраженность зуда на 16 мм в среднем (доверительный интервал: от — 6 до — 27). Клинически значимое уменьшение зуда зафиксировано у 32% пациенток (в группе плацебо — 16%). Кроме того, в этой группе отмечались уменьшение концентрации билирубина, АЛТ, ГГТП, но не желчных кислот. Количество случаев обнаружения мекония в амниотической жидкости, что характерно для холестаза и ассоциируется с риском гибели плода, также оказалось меньше в группе УДХК. Обнаружение такого эффекта подтверждает данные работ Liu Y. и соавторов, но не согласуется с выводами группы Glantz A. (см. выше). Таким образом, заключают авторы, УДХК способна значимо уменьшать интенсивность зуда при внутрипеченочном холестазе беременных, однако выраженность такого эффекта невелика. В связи с неоднозначностью полученных данных, Lucy Chapell с соавт. рекомендуют проведение более крупных исследований (197).

Муковисцидоз

Особый интерес представляет использование УДХК у пациентов с муковисцидозом. Известно, что 7 — 10% таких больных значительно страдают от ассоциированных с муковисцидозом заболеваний гепатобилиарной системы, при этом выраженность поражения варьирует от гепатита до цирроза с тяжелой портальной гипертензией (198,199).

Предположение об эффективности УДХК при этой патологии изучалось во многих работах, результаты которых часто противоречат друг другу. Как и в остальных случаях, описанных нами выше, УДХК, позитивно влияя на уровни биохимических маркеров, не оказывает благоприятного воздействия на гистологическую картину в печени (200,201) даже при длительном ее использовании (202,203). Урсодезоксихолат не смог продемонстрировать значимого влияния на выраженность стеатореи при муковисцидозе и оказался неэффективным средством для растворения хо-

лестериновых камней в желчном пузыре у этих пациентов (204). В ряде работ, выполненных в конце 20-го века, было показано, что терапия УДХК может нормализовать вес пациентов, однако этот эффект нуждается в тщательном изучении (203,205).

Опухоли печени и кишечника

Клинические данные о превентивующем антиканцерогенном действии УДХК, которое было изучено в экспериментах (см. выше), также отличаются противоречивостью.

Одной из первых работ, посвященной вопросу профилактики гепатоцеллюлярной карциномы с помощью УДХК, называют работу японских ученых под руководством Тагао К., выполненную в 2005 году. У пациентов с гепатитом С в пятилетний период указанный тип опухоли регистрировался у 17,9% пациентов, принимавших УДХК, и у 39,1% пациентов, не получавших лечения (206).

Заслуживающими внимания можно назвать данные, полученные специалистами голландской группы по изучению первичного билиарного цирроза (Dutch PBC Study Group) в 2010 году. У пациентов с этим заболеванием, не ответивших на терапию УДХК, риск развития гепатоцеллюлярной карциномы увеличивался. Частота этого типа карциномы у указанной категории пациентов достигала 9% за 10 лет и 20% за 15 лет наблюдения (207).

В обзорной статье, посвященной изучению особенностей эпидемиологии, этиологии, патогенеза, диагностики и лечения гепатоцеллюлярной карциномы, Ю.А. Кучерявый с соавт. обосновывают целесообразность использования УДХК для профилактики этого типа опухоли. По их мнению, основными факторами, которые позволяет добиться уменьшения частоты развития опухоли печени, является угнетение процессов фиброзирования и проапоптотическое действие на раковые клетки (208).

Однако не только опухоли печени привлекают внимание гастроэнтерологов. Так, у 52 пациентов-участников рандомизированного плацебо-контролируемого исследования Pardi D.S., которые страдали первичным склерозирующим холангитом и язвенным колитом, авторы обнаружили уменьшение

риска развития дисплазии и рака толстой кишки на 74% под влиянием терапии УДХК в обычных дозах ($RR = 0,26$, $p = 0,034$) (100). Данные об эффективности УДХК в профилактике развития дисплазии слизистой и колоректальных опухолей подтверждаются исследованиями Alberts D.S. с соавт. и некоторыми другими специалистами (2,209).

Однако следует помнить, что такие результаты не были получены в других работах, например, работе Tung B.Y. и др. (у 50% пациентов в группе УДХК развилась дисплазия) или Wolf J.M. с соавт. (уменьшение риска возникновения рака на 35% оказалось статистически не значимым, хотя уменьшение общей смертности было обнаружено) (101,102).

Негативные результаты использования высоких доз УДХК (28 — 30 мг/кг/сутки) у пациентов с первичным склерозирующим холангитом были получены в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании Д. Итона с соавторами. Оно включало 56 пациентов, а общий период наблюдения составил 235 пациент-лет. Оказалось, что длительный прием высоких доз УДХК ассоциируется с повышением риска развития неоплазий (дисплазий и рака) толстого кишечника ($HR = 4,4$; 95% доверительный интервал: 1,3 — 20,1, при $p = 0,02$) (210).

Из недавних работ можно упомянуть исследование Lindström с соавт., в котором длительная терапия высокими дозами (17 — 23 мг/кг/сутки) УДХК не предотвращала развитие колоректальных опухолей и дисплазии у пациентов с воспалением кишечника, вызванным первичным склерозирующим холангитом (211).

Таким образом, заключают многие исследователи, обнаруженные противоречия, а также наблюдаемая обратная зависимость между дозой УДХК и риском возникновения опухолей, требуют проведения дополнительных многоцентровых исследований высокого качества с обязательным сравнением различных дозировок препарата. Использование же высоких доз УДХК для профилактики рака и дисплазий толстого кишечника в настоящее время вряд ли может быть оправданным (212).

Тщательного изучения в высококачественных исследованиях требует и набирающий популярность метод предотвращения метастазирования и обсеменения здоровых тканей опухолевыми клетками при тонкоигольной биопсии, хирургическом удалении опухоли, ее лучевой и химиотерапии высокими дозами УДХК, используемой местно и/или системно однократно (так называемое превентивное болюсное введение) (76).

13.5. Безопасность

В специально посвященном безопасности УДХК систематическом обзоре 2003 года Hempfling W. с соавторами (17), а также в других ранних обзорных статьях и работах, в которых исследовалась эффективность урсодезоксихолевой кислоты, отмечалось отсутствие серьезных побочных эффектов. Хотя, как показывает более подробный анализ текста этих и более свежих литературных источников, посвященных этой проблеме, с этим вряд ли можно согласиться.

Так, среди описанных для УДХК побочных реакций со стороны ЖКТ наиболее часто упоминаются: диарея, частота возникновения которой по данным разных авторов колеблется от 2% до 9% (особенно у пациентов с калькулезным холециститом и синдромом раздраженной толстой кишки), боль в правом подреберье, метеоризм, тошнота и рвота (17,213).

Возникновение диареи при приеме УДХК объясняют компенсаторным увеличением жидкости в просвете кишечника, возникающим в ответ на увеличение концентрации не всосавшихся вследствие конкуренции с УДХК желчных кислот (там же).

У пациентов с тяжелым декомпенсированным циррозом назначение УДХК может привести к ухудшению состояния пациента и развитию или усугублению уже имеющихся осложнений (214–216). Поэтому лечение таких пациентов следует начинать с низких доз препарата, а тщательное наблюдение за концентрацией билирубина является обязательным (17).

Необходимо сохранять настороженность и в отношении увеличения активности трансаминаз в первые недели после назначения УДХК. Хотя многие авторы и подчеркивают край-

не малую частоту этой ПР, более характерной для литохолевой кислоты (треть пациентов), следует учитывать тот факт, что последняя является основным метаболитом УДХК (217).

Так как в литературе встречаются указания на то, что отмена УДХК, вероятно вследствие воздействия на глюкокортикоидные рецепторы (см. выше), продукцию АКТГ и эндогенных глюкокортикоидов, может вызывать синдром отмены, то прекращение терапии этим препаратом следует проводить осторожно и, возможно, с постепенным снижением дозы. Синдром отмены УДХК клинически проявляется в увеличении сывороточных уровней билирубина и трансаминаз и корректируется введением УДХК (218).

Среди других нежелательных эффектов УДХК, обусловленных сходностью ее молекулы и молекул глюкокортикоидов, называют иммуносупрессию, которая может клинически проявляться гипертермией, увеличением риска возникновения пневмонии, фарингита, среднего отита, бронхита, тубулоинтерстициального нефрита, кандидоза ротовой полости и так далее (76).

Теоретически, УДХК может усиливать эффекты минералокортикоидов, так как увеличивает концентрацию рецепторов к альдостерону в цитоплазме (Solá S. и др., 2004), однако клиническое значение такого эффекта не ясно. Также неясным остается и значение влияния УДХК на синтез рецепторов к эстрогенам и прогестерону (219). Изучение последнего аспекта действия УДХК заслуживает особого внимания в свете встречающихся в литературе данных о возможном развитии рака молочной железы у пациентов, принимающих УДХК (76).

Несмотря на то, что препараты УДХК назначаются пациентам, в том числе и для борьбы с зудом, вызванным холестазом, в ряде работ сообщалось об усилении этого симптома у пациентов с тяжелыми формами цирроза (17).

Холеретическое действие УДХК у пациентов с обструкцией желчевыводящих путей может приводить к росту давления желчи и разрыву холангиол, а иногда и к инфаркту печени, данные о риске развития такой ПР были получены экспериментально (220).

Описаны случаи развития различных видов сыпей, в том числе и лихеноидных, то есть лишаеподобных, у младенцев с гепатитом, однако их возникновение связывают не с самим активным веществом, а с другими компонентами лекарственной формы (17,221,222). Согласно всемирно известному справочнику побочных эффектов ЛС Мейлера лихеноидная сыпь может развиваться и у взрослых пациентов (217).

Среди других побочных реакций урсодезоксихолата Kotb M. в своем обзоре 2012 года упоминает васкулит, преходящий бронхоспазм, тромбоцитопению, судороги, расстройства сна и диабет (76).

По данным профессора Montano-Loza из университета Альберты (Канада) прием высоких доз урсодезоксихоловой кислоты ассоциируется с трёхкратным увеличением смертности пациентов с первичным склерозирующим холангитом вследствие действия большего количества литохолевой кислоты (223). Последняя, как уже указывалось выше, является основным метаболитом УДХК в кишечнике и может проявлять мутагенное, канцерогенное, токсическое действие, ассоциируется с возникновением симптома исчезновения желчных протоков, полипов, печеночной недостаточности и так далее (170,224).

В то же время, Montano-Loza на заседании Канадского общества по изучению печени (форум «Канадская гастроэнтерологическая неделя») отмечал, что, несмотря на отсутствие качественных доказательств эффективности и безопасности, прием низких и средних доз этого препарата у этих пациентов возможен, так как практически лишен альтернативы (223).

Как уже упоминалось выше, канцерогенный эффект УДХК, как впрочем, и ее антиканцерогенный эффект, считаться доказанным не может. Однако принимая во внимание данные экспериментальных и клинических исследований, в которых такое влияние было продемонстрировано, тщательный мониторинг состояния пациента с целью ранней диагностики колоректальных раков и гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов, принимающих УДХК, особенно ее высокие дозы, необходим.

К настоящему времени, экспериментальные и клинические исследования не обнаружили какого-либо определенного эмбрио- и фетотоксического эффекта УДХК у человека. Отметим, что существует клиническое сообщение о возможном (!) развитии пилорического стеноза у новорожденного, мать которого принимала УДХК на 34 — 35 неделе беременности (225).

Следует учитывать, что данные по использованию этого препарата в первом триместре беременности и при лактации крайне ограничены, поэтому назначение урсодезоксихолевой кислоты таким пациенткам не рекомендуется. Вследствие отсутствия достаточно длительного периода наблюдения за женщинами, принимавшими ее во 2-м и 3-м триместре, и отсутствия данных о последствиях такого применения для ребенка в будущем, назначение УДХК в этих периодах должно быть обоснованным и всесторонне оцененным в плане развития отдаленных ПР (17).

В Руководстве Королевской Коллегии Акушеров и Гинекологов (RCOG, Великобритания) данное требование сформулировано следующим образом: *«Данных в поддержку широкого использования урсодезоксихолевой кислоты вне клинических исследований недостаточно. Женщины должны быть осведомлены об отсутствии надежных данных, подтверждающих улучшение состояния при зуде, предотвращение мертворождения и безопасность для плода и новорожденного»* (226).

Следует отметить, что экспериментальные данные, свидетельствующих о наличии у УДХК дозозависимого генотоксического эффекта, измеряемого по количеству микроядрышек в лимфоцитах периферической крови, существуют (227).

Подход к назначению препаратов урсодезоксихолевой кислоты в детском возрасте не одинаков в разных странах. В Украине, например, большинство препаратов УДХК разрешены к использованию с момента рождения. В то же время в Великобритании Педиатрический формулярный комитет использование таких препаратов у детей в своем Национальном формуляре не разрешает, вследствие отсутствия убедительных данных об эффективности и безопасности в детском возрасте (228).

Среди исследований, оправдывающих такой подход, можно назвать ретроспективное когортное исследование, прове-

денное на кафедре педиатрии медицинского факультета Каирского университета под руководством Kotb M.A. в конце 2000 годов. Результаты этой работы привели к резкому ограничению использования УДХК в педиатрической практике по «off-label» показаниям, а также к досрочному прекращению регуляторным органом Египта клинического испытания препарата УДХК у младенцев и детей в детских больницах в ноябре 2010 года (76). Приведем описание этого исследования.

Из 734 новорожденных с холестазом, обусловленным различными причинами (гепатит новорожденных, внепеченочная атрезия желчного протока и врожденная недостаточность внутрипеченочных желчных протоков), 401 ребенок получал препараты УДХК. В этой группе добиться полного разрешения холестаза удалось у 144 пациентов (35,9%). У 236 — терапия оказалась неэффективной. В группе пациентов, которым УДХК не назначалась (333 человека) и которые были сопоставимы по полу, возрасту и этиологии холестаза, полное разрешение холестаза наблюдалось у 218 детей (65,5%), а у 101 (30,3%) — излечения не произошло. Таким образом, использование УДХК у новорожденных детей ассоциировалось с более чем двукратным риском неудачного лечения и, соответственно, увеличивало вероятность развития осложнений холестаза, печеночной недостаточности и смертности (229,230).

Точный механизм подобной «резистентности» неизвестен. В качестве одной из возможных причин такого действия УДХК в детском возрасте называют принципиальные различия метаболизма детей и взрослых в процессах конъюгирования и, в частности, сульфатирования (76).

По мнению Kotb M.A., ограничение использования УДХК в детском возрасте, по крайней мере, до проведения больших высококачественных клинических испытаний должно быть ограничено и по причине возможного канцерогенного эффекта этого соединения (см. выше) (76). Заключение об отсутствии доказательной базы использования УДХК в педиатрии можно обнаружить и в статьях известных гепатологов, и в авторитетных медицинских руководствах, например — Nelson Textbook of Pediatrics (163,231,232).

УДХК способна к взаимодействию с другими лекарственными средствами, как во время всасывания в ЖКТ и распределения, так и в процессах метаболизирования.

К настоящему моменту известно, что ионообменные смолы, холестирамин, коlestипол и холестимид, используемые в лечении атеросклероза, способны связывать УДХК и предотвращать ее всасывание так же эффективно, как и других желчных кислот (233–235). Образование невсасываемых комплексов с УДХК описано и для смектита, и для алюминийсодержащих антацидов (236). Логично предположить, что назначение кремнеземных энтеросорбентов (полисорб, энтеросгель, полифит и других) и активированного угля также может оказывать влияние на всасывание УДХК из кишечника. Очевидно, что соблюдение рекомендуемых временных интервалов между приемом УДХК и описанных лекарственных средств значительно уменьшает вероятность такого взаимодействия.

Так как назначение УДХК приводит к нормализации эмульгирования жиров и увеличению их абсорбции, всасывание жирорастворимых веществ, в частности витаминов, токоферола например, усиливается (237), а вследствие образования мицелл — облегчается транспорт циклоспорина. Хотя увеличение плазменной концентрации циклоспорина не было подтверждено в некоторых исследованиях, а в других оно сильно варьировало в зависимости от наличия холестаза (более 200%), это потенциально опасное взаимодействие всегда следует принимать во внимание (238–241).

В сообщении Belliveau P.P. с соавторами сообщалось о значительном, около 50%, снижении плазменной концентрации ципрофлоксацина у пациента, принимающего 0,3 г УДХК дважды в день с целью растворения камней в желчном пузыре. Точный механизм такого взаимодействия неизвестен, предполагается, что оба препарата конкурируют между собой на этапе всасывания в тонком кишечнике (242).

Взаимодействие урсодезоксихолевой кислоты с другими средствами может быть обусловлено и ее индуцирующим действием на систему микросомальных ферментов, в частности — цитохрома CYP3A4 и других изоферментов CYP3A (см. выше).

Так, в исследовании Sasaki M. с соавт. у пациентов, принимающих УДХК, было показано значительное уменьшение плазменной концентрации нитрендипина, являющегося субстратом CYP3A4 (243).

В сообщении Stroubou E. описан клинический случай взаимодействия дапсона, назначенного для лечения герпетиформного дерматита, и УДХК у пациента в возрасте 61 год. Через 2 недели после назначения УДХК наблюдалось резкое обострение дерматита, вызванное значительным снижением концентрации дапсона — субстрата CYP3A4. Отмена УДХК привело к восстановлению контроля над заболеванием, а повторное назначение вызвало такой же эффект (244).

Кроме изоферментов семейства CYP3A, УДХК индуцирует CYP2E1, CYP2B1/2, CYP1A2 и CYP1A1, CYP4A, а также блокирует их деградацию (62). Известно также, что это лекарственное средство способно индуцировать гликопротеин-P, белки лекарственной устойчивости (Multidrug Resistance Proteins) MRP-2 и MRP-3, но не MRP-4 и MRP-5 (17,61). В ряде работ указывается, что применение УДХК, требующей конъюгации с глицином, способно приводит к значимому дефициту этой аминокислоты, которая используется в метаболизме II фазы некоторых лекарственных средств. Это может привести к угнетению метаболизма последних и росту их плазменных концентраций. Напротив, увеличение продукции глутатиона в клетках печени, которое наблюдается при терапии УДХК, ускорит метаболизм лекарств, во второй фазе которых используется глутатион (76,170,245).

Особого внимания заслуживает эксперимент японских специалистов под руководством Irifune H., в котором одновременное назначение УДХК и гризеофульвина у мышей привело к возникновению многочисленных очагов некроза в печени (246).

Таким образом, потенциальный риск лекарственного взаимодействия УДХК с другими препаратами не может быть сведен только к индукции цитохрома CYP3A4, и требует как дальнейшего детального изучения, так и определенной настороженности при использовании комбинаций УДХК в практике врачей.

13.6. Доказательная медицина

Желчнокаменная болезнь

Одним из первых мета-анализов, в котором оценивалась эффективность УДХК, можно считать мета-анализ May G.R. с соавторами, в котором была установлена эффективность использования желчных кислот при желчнокаменной болезни. Критерии включения в анализ включали в себя обязательную рандомизацию, наличие рентгенонегативных конкрементов, обнаруженных при холецистографии и полное их растворение, подтвержденное тем же методом или УЗИ. 23 исследования (1062 человека — хенодезоксихолевая кислота, 819 — УДХК, 78 — их комбинация), опубликованных в период с 1966 по 1992 годы, соответствовали этим критериям. УДХК проявила лучшую эффективность в сравнении с хенодезоксихолевой кислотой, хотя процент удачного растворения конкрементов для высокодозовой терапии УДХК, проводившейся 6 месяцев и более, составил только 38%. Положительный результат лечения в большей степени зависел от размеров конкрементов (камни до 10 мм в диаметре растворялись значительно лучше) (136).

Первичный билиарный цирроз

Одной из первых попыток систематической оценки эффективности и безопасности УДХК у пациентов с первичным билиарным циррозом можно назвать мета-анализ, выполненный в бруклинском Ветеранском медицинском центре (США), опубликованный в 1994 году. В работу было включено 12 источников ($n = 800$), в том числе и данные открытых исследований. Продолжительность терапии УДХК при билиарном циррозе варьировала от 6 до 48 месяцев, а средняя доза препарата составила 13 мг/кг/сутки. Авторы обнаружили, что терапия УДХК приводит к статистически значимому уменьшению таких показателей, как АЛТ, АСТ, ЩФ и ГГТП, но не билирубина, а также улучшает морфологическое строение печени, и ассоциируется с меньшей частотой неудач лечения (247).

В мета-анализе Shi J. с соавт., результаты которого были опубликованы в 2006 году в Американском Журнале Гастроэнтерологии, анализировалось влияние средних доз УДХК

(10 — 16 мг/кг) на прогрессирование первичного билиарного цирроза и выживаемости. В мета-анализ были включены данные 7 рандомизированных контролируемых плацебо или отсутствием вмешательства исследований и 6 исследований с длительным периодом наблюдения. Оказалось, что УДХК может замедлить прогрессирование цирроза ранних стадий ($p=0,03$), улучшает выживаемость и снижает потребность в трансплантации печени ($p=0,05$) (248).

Негативными можно назвать выводы, к которым пришли авторы систематического Кокрейновского обзора, проведенного под руководством Gong Y. (145,249). Этот обзор включал в себя анализ 16 рандомизированных клинических испытаний УДХК в сравнении с плацебо или отсутствием вмешательства у пациентов с первичным билиарным циррозом. Никакого статистически значимого влияния УДХК на смертность, потребность в трансплантации, величину портального давления, морфологического строения печени, а также выраженность кожного зуда и общей слабости обнаружено не было. Таким образом, действие УДХК сводится к улучшению некоторых неспецифических биохимических маркеров — билирубина, щелочной фосфатазы, трансаминаз, что, по мнению М. Котб, ничем не отличает эффект УДХК от эффекта глюкокортикоидов при той же патологии (250).

В последнем обновлении указанного выше мета-анализа выводы несколько изменились: УДХК не способна уменьшить смертность пациентов и их потребность в трансплантации печени, а также симптоматику заболевания и частоту осложнений, но при этом улучшает биохимические показатели и, по-видимому, способна замедлить гистологическое прогрессирование первичного билиарного цирроза. В выводах своего обзора авторы отмечают, что длительная терапия УДХК вряд ли оправдана, а заключение о целесообразности ее назначения в настоящий момент невозможно, так как отсутствует достаточное количество высококачественных исследований с достаточной статистической мощностью (251).

Первичный склерозирующий холангит

В отношении эффективности УДХК в случае первичного склерозирующего холангита выводы авторов имеющихся в нашем распоряжении систематических обзоров расходятся.

В мета-анализе 8 рандомизированных исследований ($n = 465$) проведенном Shi J. и опубликованном в 2009 году авторы приходят к заключению, что УДХК статистически значительно улучшает гистологию печени и нормализует уровень биохимических маркеров, но не оказывает при этом значимого влияния на выраженность зуда и субъективной слабости и, что более важно, на смертность и частоту трансплантаций печени (252).

В недавнем (июль 2012 года) систематическом обзоре и мета-анализе Othman M.O. с соавторами изучались эффекты семи плацебо-контролируемых исследований эффективности УДХК при склерозирующем холангите, в том числе и упоминавшиеся исследования Olsson R. с соавт. (169), Lindor K.D. с соавт. (164) и другие (см. выше). Общее количество пациентов во всех включенных работах составило 553 человека. Дозы УДХК в зависимости от исследования варьировали от низких до высоких (30 мг/кг/сутки). Выводы, к которым приходят Othman M.O. с соавторами сходны с таковыми систематического обзора Shi J. (252). УДХК в сравнении с плацебо не снижает смертность пациентов с первичным склерозирующим холангитом, не уменьшает потребность в трансплантации печени, не улучшает морфологическую картину в печени, не изменяет частоту диагностирования холангиокарциномы и не может контролировать симптомы заболевания. Единственный показатель, нормализация которого была доказана для терапии с использованием УДХК — это концентрация трансаминаз, что не может служить целью терапии и не оправдывает ее использования в лечении первичного склерозирующего холангита (253).

В несколько более раннем мета-анализе, выполненном группой под руководством Triantos C.K., в результате анализа данных 8 рандомизированных контролируемых плацебо или отсутствием вмешательства исследований ($n = 567$), изучалась

эффективность обычных и высоких (более 15 мг/кг/сутки) доз УДХК. Влияния терапии на выраженность клинических симптомов (зуда и усталости), гистологическое прогрессирование заболевания, частоту развития холангиокарциномы и смертность пациентов, как в общем, так и при анализе подгрупп, не обнаружено. В выводах авторы констатировали, что УДХК не влияет на прогресс ПСХ, а в комментариях к своей статье, соглашаясь с критикой качества включенных в анализ работ, отмечают, что проведение большого мультицентрового РКИ с участием пациентов с ранними стадиями заболевания и длительным периодом последующего наблюдения крайне необходимо для окончательного суждения об эффективности УДХК при ПСХ (254).

В систематическом обзоре с мета-анализом Гепато-Билиарной группы Кокрейновского сообщества (последний пересмотр совершен в 2011 году) были проанализированы 8 рандомизированных исследований эффективности УДХК ($n = 592$) средней продолжительностью около 3 лет (от 3 месяцев до 6 лет). Этот систематический обзор не смог доказать, что УДХК в сравнении с плацебо или отсутствием терапевтического вмешательства каким-либо значимым образом влияет на смертность, частоту трансплантаций, риск возникновения варикоза вен пищевода, асцита и энцефалопатии, клинические симптомы, показатели гистологии печени и холангиографии, концентрацию альбумина. Значимое уменьшение таких биохимических маркеров, как сывороточный билирубин и другие ферменты (АЛТ, АСТ, ГГТП) в этом обзоре нашло свое подтверждение, так же как и в обзорах упомянутых ранее. В разделе, посвященном обсуждению полученных результатов, Рогорат Г. с соавторами выделяют несколько проблемных аспектов включенных в обзор исследований: отсутствие достаточной статистической мощности большинства работ, высокий риск ошибок (biases) недостаточная продолжительность терапии и наблюдения за пациентами, отсутствие оценки качества жизни, гетерогенность групп и другие. В то же время, авторы анализа подчеркивают хорошую безопасность назначения УДХК сравнимую с плацебо, наиболее частым побочным эффектом

терапии являлась диарея, проходящая после отмены препарата или снижения его дозы.

Заключительным выводом Кокрейновского обзора является констатация отсутствия убедительных доказательств пользы или вреда назначения УДХК пациентам с первичным склерозирующим холангитом и необходимость в проведении высококачественных мультицентровых плацебо-контролируемых исследований высоких (более 20 мг/кг массы тела) доз УДХК (255).

Хронические гепатиты

В уже упоминавшемся мета-анализе бостонской группы гепатологов под руководством V. Simko была отдельно выделена часть, посвященная вопросу эффективности УДХК при хронических гепатитах (247). В нее авторы включили 11 источников ($n = 285$, продолжительность терапии — 1 — 21 месяц), опубликованных в период с 1985 по 1992 год. Учитывая тот факт, что к моменту написания указанного обзора об этиологии и патогенезе этих заболеваний было неизвестно, то настоящее значение результатов систематического обзора носит скорее историческое, а не прикладное значение. Тем не менее, привести эти данные необходимо, так как количество систематических обзоров, посвященных изучению целесообразности применения УДХК у указанных пациентов, чрезвычайно мало.

Авторами было установлено, что УДХК (средняя доза — 11 мг/кг/сутки) улучшает биохимические показатели, а именно АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ и билирубин, но не оказывает значимого воздействия на структуру печени (247).

В более актуальном обзоре специалистов Гепато-Билиарной группы Кокрейновского сообщества 2007 года было проанализировано 29 рандомизированных исследований, в которых изучалась эффективность препаратов желчных кислот (УДХК и тауро-УДХК) у пациентов с вирусным гепатитом В и С, при этом ни одно из них не оказалось высококачественным. При анализе данных было обнаружено, что препараты желчных кислот могут значимо уменьшать уровни сывороточной АЛТ. Они способны изменять показатели шкалы Knodell, как

минимум на 1 балл. Влияние терапии на риск возникновения цирроза, показателей портального и перипортального воспаления, персистенцию HCV РНК оказалось статистически не значимым. Количество и качество данных, которые позволили бы авторам сделать определенное заключение по влиянию УДХК на смертность, потребность в трансплантации, вирусные маркеры и гистологию печени оказались недостаточными. Таким образом, систематический обзор не смог подтвердить или опровергнуть обоснованность назначения УДХК или тауро-УДХК пациентам с острым и хроническим вирусным гепатитом В и хроническим вирусным гепатитом С (256).

Среди особенностей своей работы авторы обзора отмечают, что в заключительный мета-анализ они не смогли включить данные двух исследований, в которых УДХК у пациентов с гепатитом В (острым и хроническим) уменьшала частоту выявления поверхностного антигена к концу лечения и уровни HBV ДНК к концу наблюдения (6 — 18 месяцев), а также нормализовала активность трансаминаз. Эти данные смогли бы оказать определенное влияние на вывод обзора в части, касающейся гепатита В.

Еще одним заслуживающим внимания фактом, по мнению Chen W. и других, является значимое уменьшение уровня HCV РНК в конце периода наблюдения (от 6 до 18 месяцев) в случае использования УДХК на протяжении 12 месяцев и более (анализ подгрупп). Этот факт требует самого детального рассмотрения, так как основан на данных низкокачественных исследований с высоким риском ошибки и обнаруживается после окончания лечения, когда УДХК, обладающая хорошей растворимостью уже выведена из организма. С другой стороны, этот эффект может быть связан с теми же процессами, которые вызывают стойкое снижение трансаминаз. Авторы мета-анализа подчеркивают необходимость в проведении новых качественных исследований, которые должны дать ответ на этот вопрос.

Каких-либо исследований по эффективности УДХК у пациентов с вирусными гепатитами А, D, E и острым гепатитом С обнаружить не удалось, поэтому заключение о целесообразности назначения УДХК при этих заболеваниях сделано не было (256).

Неалкогольная жировая болезнь печени

Изучению активности желчных кислот, в том числе и урсодезоксихолевой, в сравнении с плацебо или другим вмешательством при НАСГ и жировой болезни печени был посвящен систематический обзор Orlando R. и др. (Кокрейновская Гепато-Билиарная группа) 2007 года (189). Из всего количества проведенных на тот момент исследований эффективности УДХК только 4 работы ($n = 279$) соответствовали критериям включения в этот обзор, причем только одно, исследование Lindor K.D. с соавторами 2004 года (181), могло считаться исследованием с малым риском ошибки (low-bias risk trial). Авторами не было обнаружено какого-либо влияния УДХК на биохимические показатели функций печени (АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП), гепатобилиарную смертность и общую смертность пациентов, частоту развития осложнений основного заболевания. Ограниченные сонографические и гистологические данные не позволили сделать однозначного вывода о влиянии препарата на течение стеатоза (189).

При анализе подгруппы пациентов с неалкогольным стеатогепатитом (3 рандомизированных исследования, 340 участников) и неалкогольной жировой болезнью печени (3 рандомизированных исследования, 113 участников), использующих УДХК, Джованни Муссо с коллегами в своем мета-анализе не смог доказать того факта, что это средство имеет какое-либо преимущество перед плацебо во влиянии на выраженность стеатоза, определяемого рентгенологически и по данным биопсии. В отношении влияния УДХК на показатели трансаминаз однозначного вывода сделано не было: если в группе НАСГ терапия уменьшала уровни ферментов, то в группе неалкогольной жировой болезни влияние УДХК на активность АЛТ оказалось незначительным. Важной находкой этого мета-анализа можно считать и обнаружение высокой частоты побочных реакций высоких доз УДХК, которая составила 45% пациентов и проявлялась в виде разных расстройств перистальтики (190).

Не отличается оптимизмом в вопросе использования УДХК при НАСГ и мета-анализ 2012 года, выполненный Wu и коллегами. Опираясь на данные 3-х рандомизированных пла-

цебо-контролируемых исследований с обязательным проведением биопсии, авторы показали, что только высокие дозы УДХК уменьшают лобулярное воспаление, при этом была обнаружена тенденция к прогрессированию фиброза. Биохимический ответ в подгруппе высокодозовой терапии проявлялся в виде уменьшения активности ГГТП, но одновременном увеличении концентрации общего билирубина. Различий между группами в показателях АЛТ, АСТ и ЩФ обнаружено не было. Хотя УДХК показала себя безопасным средством терапии, авторы приходят к выводу, что монотерапия этим препаратом не оказывает значимого позитивного влияния на состояние пациентов с НАСГ (257).

Противоречие результатов исследований эффективности УДХК при неалкогольном стеатогепатите заставляет гепатологов искать новые методы терапии этого распространенного заболевания. В редакционной статье Haedrich M. и Dufour J.F. «УДХК при НАСГ: конец истории?» («UDCA for NASH: End of the story?»), опубликованной в 2011 году в авторитетнейшем журнале «Journal of Hepatology», авторы отмечают, что монотерапия УДХК в обычных дозах не эффективна, а при назначении высоких доз — ее эффекты незначительны. Определенные надежды авторы возлагают на комбинированное использование УДХК и токоферола, а также других желчных кислот, для которых «история еще не закончилась» (258).

Это мнение поддерживается и другим известным исследователем Raoul Roucou, который в своем обзоре 2012 года, рассматривает перспективы комбинированного использования УДХК и других препаратов — агонистов FXR и TGR5 (обетихолевой кислоты, например) (259).

Холестаз беременных

Еще одной патологией, при которой широко используется УДХК, является холестаз беременных. О некоторых систематических обзорах, в которых оценивалась эффективность этого средства при упомянутой патологии, уже упоминалось в главе, посвященной использованию адеметионина. Это обзоры M. Hardy с соавт. (2002 года) (260) и Кокрейновский систематический обзор Burrows R.F. с соавт. (2001 год, пересмотр —

2010 год) (261) . Если в первом авторы пришли к заключению, что УДХК является эффективным противозудным средством, субъективно превосходящим или равным адеметионину, но уступающим комбинации «УДХК + адеметионин», то во втором выводы исследователей оказались более пессимистичными. По мнению Burrows R.F. с соавт., доказательств эффективности УДХК при холестазах беременных, как и адеметионина впрочем, в настоящее время не существует (260,261).

Муковисцидоз

В Кокрейновском обзоре, опубликованном в 1997 году и пересмотренном в сентябре 2012 года, посвященном эффективности УДХК при муковисцидозе, выполненном Cheng K., Ashby D. и Smyth R., авторы пришли к выводу, что в настоящее время каких-либо оснований для назначения УДХК всем пациентам с муковисцидозом не существует (262,263). Всего для обзора авторами было отобрано 10 исследований, из которых 3 ($n = 118$) соответствовали критериям включения. Это работы Merli M. 1994 года (203), O'Brien S. 1992 года (205) и Colombo C. 1996 года (264). Ни в одном из исследований не были оценены такие важные показатели, как выживаемость, потребность в трансплантации печени и наличие портальной гипертензии. Продолжительность исследований — от 6 до 12 месяцев. Период наблюдения после завершения исследования был опубликован только для работы Colombo C. и др.: с 1996 года до 2005 года в исходной когорте пациентов было зарегистрировано как минимум 13 смертей и 6 случаев трансплантации печени (данные оценивались у 53 из 55 пациентов) (265) (Colombo C. и др., 2005). К сожалению, констатируют специалисты Кокрейновского сообщества, из текста не ясно в какой конкретно группе, УДХК или плацебо, были зарегистрированы эти события. Используемые упомянутыми авторами суррогатные маркеры — уровень трансаминаз и изменение массы тела не позволяют сделать каких-либо выводов об эффективности УДХК, при этом позитивные изменения после проведения курса лечения указанным препаратом были обнаружены только для показателя трансаминаз, в основном — АСТ (262,263,266).

Иммуносупрессия после трансплантации печени

Отдельного внимания специалистов Кокрейновского сообщества заслужил вопрос использования УДХК у пациентов с трансплантированной печенью. Учитывая иммуномодулирующие свойства этой желчной кислоты, было предположено, что ее применение с первого дня после трансплантации печени в комплексе с иммуносупрессивной терапией (глюкокортикоиды + азатиоприн + циклоспорин или такролимус) может оказаться эффективным методом предотвращения отторжения органа. Однако проведенный мета-анализ 7 рандомизированных, контролируемых плацебо или отсутствием вмешательства исследований ($n = 335$), удовлетворяющих условия включения, не подтвердил влияния УДХК на смертность пациентов, обусловленную разными причинами (all-cause mortality) и смертность вследствие отторжения пересаженной печени, частоту ретрансплантаций (3 из 68 в группе УДХК и 4 из 64 в группе плацебо), острой клеточной реакции отторжения, количество пациентов, у которых отторжение органа ассоциировалось с резистентностью к стероидам.

Влияние УДХК и тауро-УДХК на хроническую реакцию отторжения (оценивалось количество пациентов) оказалось неоднозначным: при использовании модели случайных эффектов статистически значимого воздействия обнаружено не было, а при использовании модели фиксированных эффектов напротив, такой эффект был обнаружен. Таким образом, сделать однозначный вывод о целесообразности использования препаратов желчных кислот у пациентов после трансплантации печени авторам не удалось, одной из причин неудачи они считают малое количество исследований и небольшую численность пациентов в них включенных. Проведение крупных высококачественных исследований в будущем должно прояснить место УДХК в предупреждении реакции отторжения (267).

Список использованной литературы

1. Trauner M, Graziadei IW. Review article: mechanisms of action and therapeutic applications of ursodeoxycholic acid in chronic liver diseases. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1999 Aug;13(8):979–96.
2. Губская Е. Существует ли универсальный лекарственный препарат для лечения хронической патологии печени и гепатобилиарной системы? *Ліки України.* 2012;(5(161)):28–30.
3. Hagey LR, Crombie DL, Espinosa E, Carey MC, Igimi H, Hofmann AF. Ursodeoxycholic acid in the Ursidae: biliary bile acids of bears, pandas, and related carnivores. *J. Lipid Res.* 1993 Nov;34(11):1911–7.
4. Iazzo PA, Laske TG, Harlow HJ, McClay CB, Garshelis DL. Wound healing during hibernation by black bears (*Ursus americanus*) in the wild: elicitation of reduced scar formation. *Integr Zool.* 2012 Mar;7(1):48–60.
5. Boatright JH, Moring AG, McElroy C, Phillips MJ, Do VT, Chang B, et al. Tool from ancient pharmacopoeia prevents vision loss. *Mol. Vis.* 2006;12:1706–14.
6. Boatright JH, Nickerson JM, Moring AG, Pardue MT. Bile acids in treatment of ocular disease. *J Ocul Biol Dis Infor.* 2009 Sep;2(3):149–59.
7. Raumgartner G, Beurs U. Урсодезоксихолевая кислота при холестатических заболеваниях печени: новый взгляд на механизмы действия и терапевтическое применение. *Український медичний часопис.* 2003;(2(34)):33–42.
8. Lim AG, Jazrawi RP, Northfield TC. The ursodeoxycholic acid story in primary biliary cirrhosis. *Gut.* 1995 Sep;37(3):301–4.
9. Makino I, Tanaka H. From a choleric to an immunomodulator: historical review of ursodeoxycholic acid as a medicament. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 1998 Jun;13(6):659–64.
10. Iwasaki T. Über die Konstitution der Urso-desoxycholsäure. *Z Physiol Chem.* 1936 Jan;244(3-4):181–93.
11. Leuschner U, Leuschner M, Sieratzki J, Kurtz W, Hübner K. Gallstone dissolution with ursodeoxycholic acid in patients with chronic active hepatitis and two years follow-up. A pilot study. *Dig. Dis. Sci.* 1985 Jul;30(7):642–9.
12. Danzinger RG, Hofmann AF, Schoenfield LJ, Thistle JL. Dissolution of cholesterol gallstones by chenodeoxycholic acid. *N. Engl. J. Med.* 1972 Jan 6;286(1):1–8.
13. Parquet M, Metman EH, Raizman A, Rambaud JC, Berthaux N, Infante R. Bioavailability, gastrointestinal transit, solubilization and faecal excretion of ursodeoxycholic acid in man. *Eur. J. Clin. Invest.* 1985 Aug;15(4):171–8.
14. Makino I, Shinozaki K, Yoshino K, Nakagawa S. [Dissolution of cholesterol gallstones by long-term administration of ursodeoxycholic acid]. *Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi.* 1975 Jun;72(6):690–702.
15. Fischer MM, Paradine ME. Influence of ursodeoxycholic acid (UDCA) on biochemical parameters in cholestatic liver disease. *Gastroenterology.* 1986;(90):1725.

16. Poupon R, Chrétien Y, Poupon RE, Ballet F, Calmus Y, Darnis F. Is ursodeoxycholic acid an effective treatment for primary biliary cirrhosis? *Lancet*. 1987 Apr 11;1(8537):834–6.
17. Hempfling W, Dilger K, Beuers U. Systematic review: ursodeoxycholic acid-adverse effects and drug interactions. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2003 Nov 15;18(10):963–72.
18. Stiehl A, Raedsch R, Rudolph G. Ileal excretion of bile acids: comparison with biliary bile composition and effect of ursodeoxycholic acid treatment. *Gastroenterology*. 1988 May;94(5 Pt 1):1201–6.
19. Schiedermaier P, Hansen S, Asdonk D, Brensing K, Sauerbruch T. Effects of ursodeoxycholic acid on splanchnic and systemic hemodynamics. A double-blind, cross-over, placebo-controlled study in healthy volunteers. *Digestion*. 2000;61(2):107–12.
20. Ceryak S, Bouscarel B, Fromm H. Comparative binding of bile acids to serum lipoproteins and albumin. *J. Lipid Res.* 1993 Oct;34(10):1661–74.
21. Crosignani A, Setchell KD, Invernizzi P, Larghi A, Rodrigues CM, Podda M. Clinical pharmacokinetics of therapeutic bile acids. *Clin Pharmacokinet.* 1996 May;30(5):333–58.
22. Парахонский АП. Роль желчных кислот при стеатозе печени. *MODERN HIGH TECHNOLOGIES*. 2012;(9):54.
23. Hofmann AF. Pharmacology of ursodeoxycholic acid, an enterohepatic drug. *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.* 1994;204:1–15.
24. Stiehl A, Rudolph G, Sauer P, Theilmann L. Biliary secretion of bile acids and lipids in primary sclerosing cholangitis. Influence of cholestasis and effect of ursodeoxycholic acid treatment. *J. Hepatol.* 1995 Sep;23(3):283–9.
25. Poupon RE, Chrétien Y, Poupon R, Paumgartner G. Serum bile acids in primary biliary cirrhosis: effect of ursodeoxycholic acid therapy. *Hepatology*. 1993 Apr;17(4):599–604.
26. Chretien Y, Poupon R, Gherardt MF, Chazouilleres O, Labbe D, Myara A, et al. Bile acid glycine and taurine conjugates in serum of patients with primary biliary cirrhosis: effect of ursodeoxycholic treatment. *Gut*. 1989 Aug;30(8):1110–5.
27. Fedorowski T, Salen G, Tint GS, Mosbach E. Transformation of chenodeoxycholic acid and ursodeoxycholic acid by human intestinal bacteria. *Gastroenterology*. 1979 Nov;77(5):1068–73.
28. Bazzoli F, Fromm H, Sarva RP, Sembrat RF, Ceryak S. Comparative formation of lithocholic acid from chenodeoxycholic and ursodeoxycholic acids in the colon. *Gastroenterology*. 1982 Oct;83(4):753–60.
29. Lazaridis KN, Gores GJ, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid «mechanisms of action and clinical use in hepatobiliary disorders.» *J. Hepatol.* 2001 Jul;35(1):134–46.
30. Angulo P. Use of ursodeoxycholic acid in patients with liver disease. *Curr Gastroenterol Rep.* 2002 Feb;4(1):37–44.

31. Stiehl A, Rudolph G, Raedsch R, Möller B, Hopf U, Lotterer E, et al. Ursodeoxycholic acid-induced changes of plasma and urinary bile acids in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 1990 Sep;12(3 Pt 1):492–7.
32. Batta AK, Arora R, Salen G, Tint GS, Eskreis D, Katz S. Characterization of serum and urinary bile acids in patients with primary biliary cirrhosis by gas-liquid chromatography-mass spectrometry: effect of ursodeoxycholic acid treatment. *J. Lipid Res*. 1989 Dec;30(12):1953–62.
33. Williams CN, Al-Knawy B, Blanchard W. Bioavailability of four ursodeoxycholic acid preparations. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2000 Sep;14(9):1133–9.
34. Оковитый СВ, Безбородкина НН, Улейчик СГ, Шуленин СН. Гепатопротекторы. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010.
35. Jazrawi RP, de Caestecker JS, Goggin PM, Britten AJ, Joseph AE, Maxwell JD, et al. Kinetics of hepatic bile acid handling in cholestatic liver disease: effect of ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology*. 1994 Jan;106(1):134–42.
36. Kitani K, Ohta M, Kanai S. Tauroursodeoxycholate prevents biliary protein excretion induced by other bile salts in the rat. *Am. J. Physiol*. 1985 Apr;248(4 Pt 1):G407–417.
37. Marteau P, Chazouillères O, Myara A, Jian R, Rambaud JC, Poupon R. Effect of chronic administration of ursodeoxycholic acid on the ileal absorption of endogenous bile acids in man. *Hepatology*. 1990 Nov;12(5):1206–8.
38. Stiehl A, Raedsch R, Rudolph G. Acute effects of ursodeoxycholic and chenodeoxycholic acid on the small intestinal absorption of bile acids. *Gastroenterology*. 1990 Feb;98(2):424–8.
39. Gordon FD. Primary sclerosing cholangitis. *Surg. Clin. North Am*. 2008 Dec;88(6):1385–1407, x.
40. Roda E, Azzaroli F, Nigro G, Piazza F, Jaboli F, Ferrara F, et al. Improved liver tests and greater biliary enrichment with high dose ursodeoxycholic acid in early stage primary biliary cirrhosis. *Dig Liver Dis*. 2002 Jul;34(7):523–7.
41. Rost D, Rudolph G, Kloeters-Plachky P, Stiehl A. Effect of high-dose ursodeoxycholic acid on its biliary enrichment in primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 2004 Sep;40(3):693–8.
42. Krähenbühl S, Talos C, Reichen J. Mitochondrial toxicity of hydrophobic bile acids and partial reversal by ursodeoxycholate. *Hepatology*. 1992;(16):156A.
43. Krähenbühl S, Talos C, Fischer S, Reichen J. Toxicity of bile acids on the electron transport chain of isolated rat liver mitochondria. *Hepatology*. 1994 Feb;19(2):471–9.
44. Heuman DM, Pandak WM, Hylemon PB, Vlahcevic ZR. Conjugates of ursodeoxycholate protect against cytotoxicity of more hydrophobic bile salts: in vitro studies in rat hepatocytes and human erythrocytes. *Hepatology*. 1991 Nov;14(5):920–6.
45. Galle PR, Theilmann L, Raedsch R, Otto G, Stiehl A. Ursodeoxycholate reduces hepatotoxicity of bile salts in primary human hepatocytes. *Hepatology*. 1990 Sep;12(3 Pt 1):486–91.

46. Lim AG, Ahmed HA, Jazrawi RP, Levy JH, Northfield TC. Effects of bile acids on human hepatic mitochondria. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1994;6(12):1157–64.
47. Güldütuna S, Zimmer G, Imhof M, Bhatti S, You T, Leuschner U. Molecular aspects of membrane stabilization by ursodeoxycholate [see comment]. *Gastroenterology*. 1993 Jun;104(6):1736–44.
48. Heuman DM, Bajaj R. Ursodeoxycholate conjugates protect against disruption of cholesterol-rich membranes by bile salts. *Gastroenterology*. 1994 May;106(5):1333–41.
49. Lim AG, Ahmed HA, Jazrawi RP, Northfield TC. The effect of ursodeoxycholic acid and chenodeoxycholic acid on human hepatocyte and erythrocyte membranes. *Gut*. 1993;34:S45.
50. Nakagawa M, Colombo C, Setchell KD. Comprehensive study of the biliary bile acid composition of patients with cystic fibrosis and associated liver disease before and after UDCA administration. *Hepatology*. 1990 Aug;12(2):322–34.
51. Beuers U, Fischer S, Spengler U, Paumgartner G. Formation of iso-ursodeoxycholic acid during administration of ursodeoxycholic acid in man. *J. Hepatol*. 1991 Jul;13(1):97–103.
52. Beuers U, Spengler U, Zwiebel FM, Pauletzki J, Fischer S, Paumgartner G. Effect of ursodeoxycholic acid on the kinetics of the major hydrophobic bile acids in health and in chronic cholestatic liver disease. *Hepatology*. 1992 Apr;15(4):603–8.
53. Perez MJ, Macias RIR, Duran C, Monte MJ, Gonzalez-Buitrago JM, Marin JJG. Oxidative stress and apoptosis in fetal rat liver induced by maternal cholestasis. Protective effect of ursodeoxycholic acid. *J. Hepatol*. 2005 Aug;43(2):324–32.
54. Perez MJ, Macias RIR, Marin JJG. Maternal cholestasis induces placental oxidative stress and apoptosis. Protective effect of ursodeoxycholic acid. *Placenta*. 2006 Jan;27(1):34–41.
55. Sokol RJ, Devereaux M, Khandwala R, O'Brien K. Evidence for involvement of oxygen free radicals in bile acid toxicity to isolated rat hepatocytes. *Hepatology*. 1993 May;17(5):869–81.
56. Chang CY, Argo CK, Al-Osaimi AMS, Caldwell SH. Therapy of NAFLD: antioxidants and cytoprotective agents. *J. Clin. Gastroenterol*. 2006 Mar;40 Suppl 1:S51–60.
57. Thummel KE, Wilkinson GR. In vitro and in vivo drug interactions involving human CYP3A. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol*. 1998;38:389–430.
58. Schuetz EG, Strom S, Yasuda K, Lecureur V, Assem M, Brimer C, et al. Disrupted bile acid homeostasis reveals an unexpected interaction among nuclear hormone receptors, transporters, and cytochrome P450. *J. Biol. Chem*. 2001 Oct 19;276(42):39411–8.
59. Staudinger JL, Goodwin B, Jones SA, Hawkins-Brown D, MacKenzie KI, LaTour A, et al. The nuclear receptor PXR is a lithocholic acid sensor that protects against liver toxicity. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2001 Mar 13;98(6):3369–74.

60. Kast HR, Goodwin B, Tarr PT, Jones SA, Anisfeld AM, Stoltz CM, et al. Regulation of multidrug resistance-associated protein 2 (ABCC2) by the nuclear receptors pregnane X receptor, farnesoid X-activated receptor, and constitutive androstane receptor. *J. Biol. Chem.* 2002 Jan 25;277(4):2908–15.
 61. Zollner G, Wagner M, Moustafa T, Fickert P, Silbert D, Gumhold J, et al. Coordinated induction of bile acid detoxification and alternative elimination in mice: role of FXR-regulated organic solute transporter-alpha/beta in the adaptive response to bile acids. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2006 May;290(5):G923–932.
 62. Paolini M, Pozzetti L, Montagnani M, Potenza G, Sabatini L, Antelli A, et al. Ursodeoxycholic acid (UDCA) prevents DCA effects on male mouse liver via up-regulation of CYP [correction of CXP] and preservation of BSEP activities. *Hepatology.* 2002 Aug;36(2):305–14.
 63. Im E, Martinez JD. Ursodeoxycholic acid (UDCA) can inhibit deoxycholic acid (DCA)-induced apoptosis via modulation of EGFR/Raf-1/ERK signaling in human colon cancer cells. *J. Nutr.* 2004 Feb;134(2):483–6.
 64. Sola S, Ma X, Castro RE, Kren BT, Steer CJ, Rodrigues CMP. Ursodeoxycholic acid modulates E2F-1 and p53 expression through a caspase-independent mechanism in transforming growth factor beta1-induced apoptosis of rat hepatocytes. *J. Biol. Chem.* 2003 Dec 5;278(49):48831–8.
 65. Solá S, Castro RE, Kren BT, Steer CJ, Rodrigues CMP. Modulation of nuclear steroid receptors by ursodeoxycholic acid inhibits TGF-beta1-induced E2F-1/p53-mediated apoptosis of rat hepatocytes. *Biochemistry.* 2004 Jul 6;43(26):8429–38.
 66. Solá S, Aranha MM, Steer CJ, Rodrigues CMP. Game and players: mitochondrial apoptosis and the therapeutic potential of ursodeoxycholic acid. *Curr Issues Mol Biol.* 2007 Jul;9(2):123–38.
 67. Powell AA, Akare S, Qi W, Herzer P, Jean-Louis S, Feldman RA, et al. Resistance to ursodeoxycholic acid-induced growth arrest can also result in resistance to deoxycholic acid-induced apoptosis and increased tumorigenicity. *BMC Cancer.* 2006;6:219.
 68. Castro RE, Amaral JD, Solá S, Kren BT, Steer CJ, Rodrigues CMP. Differential regulation of cyclin D1 and cell death by bile acids in primary rat hepatocytes. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2007 Jul;293(1):G327–334.
 69. Amaral JD, Castro RE, Solá S, Steer CJ, Rodrigues CMP. p53 is a key molecular target of ursodeoxycholic acid in regulating apoptosis. *J. Biol. Chem.* 2007 Nov 23;282(47):34250–9.
 70. Ji W, Qu Q, Jin Y, Zhao L, He X. [Ursodeoxycholic acid inhibits hepatocyte-like cell apoptosis by down-regulating the expressions of Bax and Caspase-3]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2009 Nov 17;89(42):2997–3001.
 71. Schuster A, Schilling T, De Laurenzi V, Koch AF, Seitz S, Staib F, et al. $\Delta Np73\beta$ is oncogenic in hepatocellular carcinoma by blocking apoptosis signaling via death receptors and mitochondria. *Cell Cycle.* 2010 Jul 1;9(13):2629–39.
-

72. Rodrigues CM, Fan G, Ma X, Kren BT, Steer CJ. A novel role for ursodeoxycholic acid in inhibiting apoptosis by modulating mitochondrial membrane perturbation. *J. Clin. Invest.* 1998 Jun 15;101(12):2790–9.
73. Rodrigues CM, Fan G, Wong PY, Kren BT, Steer CJ. Ursodeoxycholic acid may inhibit deoxycholic acid-induced apoptosis by modulating mitochondrial transmembrane potential and reactive oxygen species production. *Mol. Med.* 1998 Mar;4(3):165–78.
74. Fickert P, Trauner M, Fuchsbichler A, Stumptner C, Zatloukal K, Denk H. Cytokeratins as targets for bile acid-induced toxicity. *Am. J. Pathol.* 2002 Feb;160(2):491–9.
75. Higuchi H, Grambihler A, Canbay A, Bronk SF, Gores GJ. Bile acids up-regulate death receptor 5/TRAIL-receptor 2 expression via a c-Jun N-terminal kinase-dependent pathway involving Sp1. *J. Biol. Chem.* 2004 Jan 2;279(1):51–60.
76. Kotb MA. Molecular mechanisms of ursodeoxycholic Acid toxicity & side effects: ursodeoxycholic Acid freezes regeneration & induces hibernation mode. *Int J Mol Sci.* 2012;13(7):8882–914.
77. Martinez-Diez MC, Serrano MA, Monte MJ, Marin JJ. Comparison of the effects of bile acids on cell viability and DNA synthesis by rat hepatocytes in primary culture. *Biochim. Biophys. Acta.* 2000 Feb 21;1500(2):153–60.
78. Burnat G, Majka J, Konturek PC. Bile acids are multifunctional modulators of the Barrett's carcinogenesis. *J. Physiol. Pharmacol.* 2010 Apr;61(2):185–92.
79. Popov Y, Sverdlov DY, Bhaskar KR, Sharma AK, Millonig G, Patsenker E, et al. Macrophage-mediated phagocytosis of apoptotic cholangiocytes contributes to reversal of experimental biliary fibrosis. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2010 Mar;298(3):G323–334.
80. Garewal H, Bernstein H, Bernstein C, Sampliner R, Payne C. Reduced bile acid-induced apoptosis in «normal» colorectal mucosa: a potential biological marker for cancer risk. *Cancer Res.* 1996 Apr 1;56(7):1480–3.
81. Rolo AP, Palmeira CM, Holy JM, Wallace KB. Role of mitochondrial dysfunction in combined bile acid-induced cytotoxicity: the switch between apoptosis and necrosis. *Toxicol. Sci.* 2004 May;79(1):196–204.
82. Ikegami T, Matsuzaki Y, Al Rashid M, Ceryak S, Zhang Y, Bouscarel B. Enhancement of DNA topoisomerase I inhibitor-induced apoptosis by ursodeoxycholic acid. *Mol. Cancer Ther.* 2006 Jan;5(1):68–79.
83. Lim S-C, Choi JE, Kang HS, Han SI, Si H. Ursodeoxycholic acid switches oxaliplatin-induced necrosis to apoptosis by inhibiting reactive oxygen species production and activating p53-caspase 8 pathway in HepG2 hepatocellular carcinoma. *Int. J. Cancer.* 2010 Apr 1;126(7):1582–95.
84. Tsagarakis NJ, Drygiannakis I, Batistakis AG, Kolios G, Kouroumalis EA. A concentration-dependent effect of ursodeoxycholate on apoptosis and caspases activities of HepG2 hepatocellular carcinoma cells. *Eur. J. Pharmacol.* 2010 Aug 25;640(1-3):1–7.

85. Rodrigues CM, Kren BT, Steer CJ, Setchell KD. The site-specific delivery of ursodeoxycholic acid to the rat colon by sulfate conjugation. *Gastroenterology*. 1995 Dec;109(6):1835–44.
86. Batta AK, Salen G, Holubec H, Brasitus TA, Alberts D, Earnest DL. Enrichment of the more hydrophilic bile acid ursodeoxycholic acid in the fecal water-soluble fraction after feeding to rats with colon polyps. *Cancer Res*. 1998 Apr 15;58(8):1684–7.
87. Reddy BS, Wynder EL. Metabolic epidemiology of colon cancer. Fecal bile acids and neutral sterols in colon cancer patients and patients with adenomatous polyps. *Cancer*. 1977 Jun;39(6):2533–9.
88. Hill MJ, Melville DM, Lennard-Jones JE, Neale K, Ritchie JK. Faecal bile acids, dysplasia, and carcinoma in ulcerative colitis. *Lancet*. 1987 Jul 25;2(8552):185–6.
89. Wali RK, Frawley BP Jr, Hartmann S, Roy HK, Khare S, Scaglione-Sewell BA, et al. Mechanism of action of chemoprotective ursodeoxycholate in the azoxymethane model of rat colonic carcinogenesis: potential roles of protein kinase C- α , - β II, and - ζ . *Cancer Res*. 1995 Nov 15;55(22):5257–64.
90. Ikegami T, Matsuzaki Y, Shoda J, Kano M, Hirabayashi N, Tanaka N. The chemopreventive role of ursodeoxycholic acid in azoxymethane-treated rats: suppressive effects on enhanced group II phospholipase A2 expression in colonic tissue. *Cancer Lett*. 1998 Dec 25;134(2):129–39.
91. Khare S, Wali RR, Cerda SR, Nguyen LT, Hart JA, Stoiber D, et al. Ursodeoxycholic acid and a fluorinated analogue of 1,25 (OH) $_2$ vitamin D3 inhibit COX-2 overexpression in AOM-induced colonic carcinogenesis. *Gastroenterology*. 2000;118(5):A682.
92. Narisawa T, Fukaura Y, Terada K, Sekiguchi H. Inhibitory effects of ursodeoxycholic acid on N-methylnitrosourea-induced colon carcinogenesis and colonic mucosal telomerase activity in F344 rats. *J. Exp. Clin. Cancer Res*. 1999 Jun;18(2):259–66.
93. Rigas B, Tsioulis GJ, Allan C, Wali RK, Brasitus TA. The effect of bile acids and piroxicam on MHC antigen expression in rat colonocytes during colon cancer development. *Immunology*. 1994 Oct;83(2):319–23.
94. Chung GE, Yoon J-H, Lee J-H, Kim HY, Myung SJ, Yu SJ, et al. Ursodeoxycholic acid-induced inhibition of DLC1 protein degradation leads to suppression of hepatocellular carcinoma cell growth. *Oncol. Rep*. 2011 Jun;25(6):1739–46.
95. Akare S, Jean-Louis S, Chen W, Wood DJ, Powell AA, Martinez JD. Ursodeoxycholic acid modulates histone acetylation and induces differentiation and senescence. *Int. J. Cancer*. 2006 Dec 15;119(12):2958–69.
96. Huang J, Plass C, Gerhauser C. Cancer chemoprevention by targeting the epigenome. *Curr Drug Targets*. 2011 Dec;12(13):1925–56.
97. Martinez JD, Stratagoules ED, LaRue JM, Powell AA, Gause PR, Craven MT, et al. Different bile acids exhibit distinct biological effects: the tumor promoter

- deoxycholic acid induces apoptosis and the chemopreventive agent ursodeoxycholic acid inhibits cell proliferation. *Nutr Cancer*. 1998;31(2):111–8.
98. Narisawa T, Fukaura Y, Terada K, Sekiguchi H. Prevention of N-methylnitrosourea-induced colon tumorigenesis by ursodeoxycholic acid in F344 rats. *Jap J Cancer Res*. 1998;(89):1009–13.
99. Earnest DL, Holubec H, Wali RK, Jolley CS, Bissonette M, Bhattacharyya AK, et al. Chemoprevention of azoxymethane-induced colonic carcinogenesis by supplemental dietary ursodeoxycholic acid. *Cancer Res*. 1994 Oct 1;54(19):5071–4.
100. Pardi DS, Loftus EV Jr, Kremers WK, Keach J, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology*. 2003 Apr;124(4):889–93.
101. Tung BY, Emond MJ, Haggitt RC, Bronner MP, Kimmey MB, Kowdley KV, et al. Ursodiol use is associated with lower prevalence of colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Ann. Intern. Med*. 2001 Jan 16;134(2):89–95.
102. Wolf JM, Rybicki L, Lashner BA. Ursodeoxycholic acid is not chemopreventive for colorectal cancer in ulcerative colitis patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology*. 2001;(120):A447.
103. Tanaka H, Makino I. Ursodeoxycholic acid-dependent activation of the glucocorticoid receptor. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 1992 Oct 30;188(2):942–8.
104. Miura T, Ouchida R, Yoshikawa N, Okamoto K, Makino Y, Nakamura T, et al. Functional modulation of the glucocorticoid receptor and suppression of NF-kappaB-dependent transcription by ursodeoxycholic acid. *J. Biol. Chem*. 2001 Dec 14;276(50):47371–8.
105. Weitzel C, Stark D, Kullmann F, Schölmerich J, Holstege A, Falk W. Ursodeoxycholic acid induced activation of the glucocorticoid receptor in primary rat hepatocytes. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005 Feb;17(2):169–77.
106. Ito K, Chung KF, Adcock IM. Update on glucocorticoid action and resistance. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2006 Mar;117(3):522–43.
107. Ikegami T, Matsuzaki Y, Fukushima S, Shoda J, Olivier JL, Bouscarel B, et al. Suppressive effect of ursodeoxycholic acid on type IIA phospholipase A2 expression in HepG2 cells. *Hepatology*. 2005 Apr;41(4):896–905.
108. Omata M, Yoshida H, Toyota J, Tomita E, Nishiguchi S, Hayashi N, et al. A large-scale, multicentre, double-blind trial of ursodeoxycholic acid in patients with chronic hepatitis C. *Gut*. 2007 Dec;56(12):1747–53.
109. Yoshikawa M, Tsujii T, Matsumura K, Yamao J, Matsumura Y, Kubo R, et al. Immunomodulatory effects of ursodeoxycholic acid on immune responses. *Hepatology*. 1992 Aug;16(2):358–64.
110. Calmus Y, Weill B, Ozier Y, Chéreau C, Houssin D, Poupon R. Immunosuppressive properties of chenodeoxycholic and ursodeoxycholic acids in the mouse. *Gastroenterology*. 1992 Aug;103(2):617–21.

111. Calmus Y, Guechot J, Podevin P, Bonnefis MT, Giboudeau J, Poupon R. Differential effects of chenodeoxycholic and ursodeoxycholic acids on interleukin 1, interleukin 6 and tumor necrosis factor- α production by monocytes. *Hepatology*. 1992 Sep;16(3):719–23.
 112. Calmus Y, Gane P, Rouger P, Poupon R. Hepatic expression of class I and class II major histocompatibility complex molecules in primary biliary cirrhosis: effect of ursodeoxycholic acid. *Hepatology*. 1990 Jan;11(1):12–5.
 113. Terasaki S, Nakanuma Y, Ogino H, Unoura M, Kobayashi K. Hepatocellular and biliary expression of HLA antigens in primary biliary cirrhosis before and after ursodeoxycholic acid therapy. *Am. J. Gastroenterol.* 1991 Sep;86(9):1194–9.
 114. Quist RG, Ton-Nu HT, Lillienau J, Hofmann AF, Barrett KE. Activation of mast cells by bile acids. *Gastroenterology*. 1991 Aug;101(2):446–56.
 115. Fimognari C, Lenzi M, Cantelli-Forti G, Hrelia P. Apoptosis and modulation of cell cycle control by bile acids in human leukemia T cells. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2009 Aug;1171:264–9.
 116. Hiramatsu K, Matsumoto Y, Miyazaki M, Tsubouchi H, Yamamoto I, Gohda E. Inhibition of hepatocyte growth factor production in human fibroblasts by ursodeoxycholic acid. *Biol. Pharm. Bull.* 2005 Apr;28(4):619–24.
 117. Zarnegar R, Michalopoulos GK. The many faces of hepatocyte growth factor: from hepatopoiesis to hematopoiesis. *J. Cell Biol.* 1995 Jun;129(5):1177–80.
 118. Matsumoto K, Nakamura T. Hepatocyte growth factor (HGF) as a tissue organizer for organogenesis and regeneration. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1997 Oct 29;239(3):639–44.
 119. Yasuda H, Imai E, Shiota A, Fujise N, Morinaga T, Higashio K. Antifibrogenic effect of a deletion variant of hepatocyte growth factor on liver fibrosis in rats. *Hepatology*. 1996 Sep;24(3):636–42.
 120. Mizuno S, Kurosawa T, Matsumoto K, Mizuno-Horikawa Y, Okamoto M, Nakamura T. Hepatocyte growth factor prevents renal fibrosis and dysfunction in a mouse model of chronic renal disease. *J. Clin. Invest.* 1998 May 1;101(9):1827–34.
 121. Claudel T, Staels B, Kuipers F. The Farnesoid X receptor: a molecular link between bile acid and lipid and glucose metabolism. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005 Oct;25(10):2020–30.
 122. Вовк ЕИ, Тихоновская ЕЮ, Комаровский АН. Жировая болезнь печени в практике терапевта. *Терапевт.* 2010;(4):4–23.
 123. Abate N, Carubbi F, Bozzoli M, Bertolotti M, Farah I, Rosi A, et al. Effect of chenodeoxycholic acid and ursodeoxycholic acid administration on acyl-CoA: cholesterol acyltransferase activity in human liver. *Ital J Gastroenterol.* 1994 Aug;26(6):287–93.
 124. Bouscarel B, Gettys TW, Fromm H, Dubner H. Ursodeoxycholic acid inhibits glucagon-induced cAMP formation in hamster hepatocytes: a role for PKC. *Am. J. Physiol.* 1995 Feb;268(2 Pt 1):G300–310.
-

125. Peterson TC, Slys G, Isbrucker R. The inhibitory effect of ursodeoxycholic acid and pentoxifylline on platelet derived growth factor-stimulated proliferation is distinct from an effect by cyclic AMP. *Immunopharmacology*. 1998 Jun;39(3):181–91.
126. Yanovsky Y, Schubring SR, Yao Q, Zhao Y, Li S, May A, et al. Waking action of ursodeoxycholic acid (UDCA) involves histamine and GABAA receptor block. *PLoS ONE*. 2012;7(8):e42512.
127. Leuschner M, Dietrich CF, You T, Seidl C, Raedle J, Herrmann G, et al. Characterisation of patients with primary biliary cirrhosis responding to long term ursodeoxycholic acid treatment. *Gut*. 2000 Jan;46(1):121–6.
128. Bhandari BM, Bayat H, Rothstein KD. Primary biliary cirrhosis. *Gastroenterol. Clin. North Am.* 2011 Jun;40(2):373–386, viii.
129. Huet P-M, Vincent C, Deslaurier J, Coté J, Matsutami S, Boileau R, et al. Portal hypertension and primary biliary cirrhosis: effect of long-term ursodeoxycholic acid treatment. *Gastroenterology*. 2008 Nov;135(5):1552–60.
130. Portincasa P, Ciaula AD, Bonfrate L, Wang DQ. Therapy of gallstone disease: What it was, what it is, what it will be. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2012 Apr 6;3(2):7–20.
131. Tint GS, Salen G, Colalillo A, Graber D, Verga D, Speck J, et al. Ursodeoxycholic acid: a safe and effective agent for dissolving cholesterol gallstones. *Ann. Intern. Med.* 1982 Sep;97(3):351–6.
132. Meredith TJ, Williams GV, Maton PN, Murphy GM, Saxton HM, Dowling RH. Retrospective comparison of «Cheno» and «Urso» in the medical treatment of gallstones. *Gut*. 1982 May;23(5):382–9.
133. Tomida S, Abei M, Yamaguchi T, Matsuzaki Y, Shoda J, Tanaka N, et al. Long-term ursodeoxycholic acid therapy is associated with reduced risk of biliary pain and acute cholecystitis in patients with gallbladder stones: a cohort analysis. *Hepatology*. 1999 Jul;30(1):6–13.
134. Venneman NG, Besselink MGH, Keulemans YCA, Vanberge-Henegouwen GP, Boermeester MA, Broeders IAMJ, et al. Ursodeoxycholic acid exerts no beneficial effect in patients with symptomatic gallstones awaiting cholecystectomy. *Hepatology*. 2006 Jun;43(6):1276–83.
135. Сковрцова ТЭ. Литолитическая терапия препаратом «Урсофальк» у больных с желчнокаменной болезнью и его влияние на состояние гепатобилиарной системы и микробиоценоз кишечника. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2009;(4):11–3.
136. May GR, Sutherland LR, Shaffer EA. Efficacy of bile acid therapy for gallstone dissolution: a meta-analysis of randomized trials. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1993 Apr;7(2):139–48.
137. Poupon RE, Balkau B, Eschwège E, Poupon R. A Multicenter, Controlled Trial of Ursodiol for the Treatment of Primary Biliary Cirrhosis. *New England Journal of Medicine*. 1991;324(22):1548–54.

138. Lindor KD, Dickson ER, Baldus WP, Jorgensen RA, Ludwig J, Murtaugh PA, et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*. 1994 May;106(5):1284–90.
 139. Combes B, Carithers RL Jr, Maddrey WC, Muñoz SJ, McDonald MF, Garcia-Tsao G. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid (UDCA) in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 1993;18:175A.
 140. Heathcote EJ, Cauch-Dudek K, Walker V, Bailey RJ, Blendis LM, Ghent CN, et al. The Canadian Multicenter Double-blind Randomized Controlled Trial of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 1994 May;19(5):1149–56.
 141. Lee YM, Kaplan MM. Treatment of primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis: use of ursodeoxycholic acid. *Curr Gastroenterol Rep*. 1999 Mar;1(1):38–41.
 142. Floreani A, Zappalà F, Mazzetto M, Naccarato R, Plebani M, Chiaramonte M. Different response to ursodeoxycholic acid (UDCA) in primary biliary cirrhosis according to severity of disease. *Dig. Dis. Sci*. 1994 Jan;39(1):9–14.
 143. Papatheodoridis GV, Hadziyannis ES, Deutsch M, Hadziyannis SJ. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis: final results of a 12-year, prospective, randomized, controlled trial. *Am. J. Gastroenterol*. 2002 Aug;97(8):2063–70.
 144. Parés A, Caballería L, Rodés J, Bruguera M, Rodrigo L, García-Plaza A, et al. Long-term effects of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: results of a double-blind controlled multicentric trial. UDCA-Cooperative Group from the Spanish Association for the Study of the Liver. *J. Hepatol*. 2000 Apr;32(4):561–6.
 145. Gong Y, Huang ZB, Christensen E, Gluud C. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(3):CD000551.
 146. Parés A, Caballería L, Rodés J. Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic Acid. *Gastroenterology*. 2006 Mar;130(3):715–20.
 147. Leuschner U, Guldutuna S, Imhof M, Leuschner M. Ursodeoxycholic acid does not cure primary biliary cirrhosis but prolongs survival. Results of a 3-11 years' study. *Hepatology*. 1992;(116):192A.
 148. Bateson MC, Gedling P. Effect of ursodeoxycholic acid on survival in primary biliary cirrhosis. *Gut*. 1994;35:S20.
 149. Poupon RE, Poupon R, Balkau B. Ursodiol for the long-term treatment of primary biliary cirrhosis. The UDCA-PBC Study Group. *N. Engl. J. Med*. 1994 May 12;330(19):1342–7.
 150. Chan CW, Gunsar F, Feudjo M, Rigamonti C, Vlachogiannakos J, Carpenter JR, et al. Long-term ursodeoxycholic acid therapy for primary biliary cirrhosis: a follow-up to 12 years. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2005 Feb 1;21(3):217–26.
 151. Gluud C, Christensen E. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(1):CD000551.
-

152. Goulis J, Leandro G, Burroughs AK. Randomised controlled trials of ursodeoxycholic-acid therapy for primary biliary cirrhosis: a meta-analysis. *Lancet*. 1999 Sep 25;354(9184):1053–60.
153. Jones DE, Al-Rifai A, Frith J, Patanwala I, Newton JL. The independent effects of fatigue and UDCA therapy on mortality in primary biliary cirrhosis: results of a 9 year follow-up. *J. Hepatol*. 2010 Nov;53(5):911–7.
154. Lim AG, Jazrawi RP, Maxwell JD, Northfield TC. Ursodeoxycholic acid improves hepatic excretion in primary biliary cirrhosis. *Gut*. 1994;35:S11.
155. Lotterer E, Stiehl A, Raedsch R, Foelsch UR, Bircher J. Ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: no evidence for toxicity in the stages I to III. *J. Hepatol*. 1990 May;10(3):284–90.
156. Huet P-M, Willems B, Huet J, Poupon R. Effects of ursodeoxycholic acid on hepatic function and portal hypertension in primary biliary cirrhosis. *Proceedings. Basel, Switzerland; 1992*. p. 118.
157. Лейшнер У. Новые аспекты терапии с использованием урсодезоксихолевой кислоты. *Сучасна гастроентерологія*. 2004;(3(17)):60–1.
158. Beuers U, Spengler U, Kruis W, Aydemir U, Wiebecke B, Heldwein W, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of primary sclerosing cholangitis: a placebo-controlled trial. *Hepatology*. 1992 Sep;16(3):707–14.
159. Stiehl A. Ursodeoxycholic acid therapy in treatment of primary sclerosing cholangitis. *Scand. J. Gastroenterol. Suppl*. 1994;204:59–61.
160. Chazouillères O, Poupon R, Capron JP, Metman EH, Dhumeaux D, Amouretti M, et al. Ursodeoxycholic acid for primary sclerosing cholangitis. *J. Hepatol*. 1990 Jul;11(1):120–3.
161. O'Brien CB, Senior JR, Arora-Mirchandani R, Batta AK, Salen G. Ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis: a 30-month pilot study. *Hepatology*. 1991 Nov;14(5):838–47.
162. Mitchell SA, Bansi DS, Hunt N, Von Bergmann K, Fleming KA, Chapman RW. A preliminary trial of high-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology*. 2001 Oct;121(4):900–7.
163. Chapman R, Fevery J, Kalloo A, Nagorney DM, Boberg KM, Shneider B, et al. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 2010 Feb;51(2):660–78.
164. Lindor KD, Kowdley KV, Luketic VAC, Harrison ME, McCashland T, Befeler AS, et al. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 2009 Sep;50(3):808–14.
165. Rudolph G, Gotthardt D, Kloeters-Plachky P, Rost D, Kulaksiz H, Stiehl A. In PSC with dominant bile duct stenosis, IBD is associated with an increase of carcinomas and reduced survival. *J. Hepatol*. 2010 Aug;53(2):313–7.
166. Rudolph G, Gotthardt DN, Kloeters-Plachky P, Kulaksiz H, Schirmacher P, Stiehl A. In PSC with colitis treated with UDCA, most colonic carcinomas

- develop in the first years after the start of treatment. *Dig. Dis. Sci.* 2011 Dec;56(12):3624–30.
167. Lindor KD. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. Mayo Primary Sclerosing Cholangitis-Ursodeoxycholic Acid Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1997 Mar 6;336(10):691–5.
168. Van Hoogstraten HJ, Wolfhagen FH, van de Meeberg PC, Kuiper H, Nix GA, Becx MC, et al. Ursodeoxycholic acid therapy for primary sclerosing cholangitis: results of a 2-year randomized controlled trial to evaluate single versus multiple daily doses. *J. Hepatol.* 1998 Sep;29(3):417–23.
169. Olsson R, Boberg KM, de Muckadell OS, Lindgren S, Hultcrantz R, Folvik G, et al. High-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: a 5-year multicenter, randomized, controlled study. *Gastroenterology.* 2005 Nov;129(5):1464–72.
170. Sinakos E, Marschall H-U, Kowdley KV, Befeler A, Keach J, Lindor K. Bile acid changes after high-dose ursodeoxycholic acid treatment in primary sclerosing cholangitis: Relation to disease progression. *Hepatology.* 2010 Jul;52(1):197–203.
171. Plevris J, Hayes P, Bouchier I. Ursodeoxycholic acid in the treatment of alcoholic liver disease. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1991;(3):653–6.
172. Bettini R, Gorini M. [Use of ursodeoxycholic acid combined with silymarin in the treatment of chronic ethyl-toxic hepatopathy]. *Clin Ter.* 2002 Oct;153(5):305–7.
173. Pelletier G, Roulot D, Davion T, Masliah C, Causse X, Oberti F, et al. A randomized controlled trial of ursodeoxycholic acid in patients with alcohol-induced cirrhosis and jaundice. *Hepatology.* 2003 Apr;37(4):887–92.
174. Маев ИВ, Кучерявый ЮА, Морозов СВ, Стукова НЮ. Влияние препаратов урсодезоксихолевой кислоты на биохимические показатели крови и результаты эластографии печени у пациентов с алкогольным циррозом печени. *Клин. перспект. гастроэнтерол. гепатол.* 2010;(4):43–8.
175. Bertolotti DM, Morselli-Labate AM, Rusticali AG, Loria P, Carulli N. Ursodeoxycholic Acid Improves Liver Tests in Chronic Hepatitis. *Clin. Drug Investig.* 1999 Jun 1;17(6):425–34.
176. Poupon RE, Bonnand AM, Queneau PE, Trépo C, Zarski JP, Vetter D, et al. Randomized trial of interferon-alpha plus ursodeoxycholic acid versus interferon plus placebo in patients with chronic hepatitis C resistant to interferon. *Scand. J. Gastroenterol.* 2000 Jun;35(6):642–9.
177. Sato S, Miyake T, Tobita H, Oshima N, Ishine J, Hanaoka T, et al. A dose-up of ursodeoxycholic acid decreases transaminases in hepatitis C patients. *World J. Gastroenterol.* 2009 Jun 14;15(22):2782–6.
178. Рейзис А, Дрондина Т, Никитина Н. Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) в лечении острых и хронических вирусных гепатитов у детей. *Рос. гастроэнтерол. журн.* 1999;(4):44–9.

179. Ермолова Ю. Современные подходы к лечению заболеваний желудочно-кишечного тракта. Укр. Мед. Часопис. 2011;(6(86)):23–5.
180. Laurin J, Lindor KD, Crippin JS, Gossard A, Gores GJ, Ludwig J, et al. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: a pilot study. *Hepatology*. 1996 Jun;23(6):1464–7.
181. Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, Harrison ME, Jorgensen R, Angulo P, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology*. 2004 Mar;39(3):770–8.
182. Leuschner UFH, Lindenthal B, Herrmann G, Arnold JC, Rössle M, Cordes H-J, et al. High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology*. 2010 Aug;52(2):472–9.
183. Dufour J-F, Oneta CM, Gonvers J-J, Bihl F, Cerny A, Cereda J-M, et al. Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin e in nonalcoholic steatohepatitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2006 Dec;4(12):1537–43.
184. Ratziu V, Zelber-Sagi S. Pharmacologic therapy of non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis*. 2009 Nov;13(4):667–88.
185. Ratziu V, de Ledinghen V, Oberti F, Mathurin P, Wartelle-Bladou C, Renou C, et al. A randomized controlled trial of high-dose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *J. Hepatol*. 2011 May;54(5):1011–9.
186. Méndez-Sánchez N, González V, Chávez-Tapia N, Ramos MH, Uribe M. Weight reduction and ursodeoxycholic acid in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Hepatol*. 2004 Sep;3(3):108–12.
187. Ersöz G, Günşar F, Karasu Z, Akay S, Batur Y, Akarca US. Management of fatty liver disease with vitamin E and C compared to ursodeoxycholic acid treatment. *Turk J Gastroenterol*. 2005 Sep;16(3):124–8.
188. Santos VN, Lanzoni VP, Szejnfeld J, Shigueoka D, Parise ER. A randomized double-blind study of the short-time treatment of obese patients with nonalcoholic fatty liver disease with ursodeoxycholic acid. *Braz. J. Med. Biol. Res*. 2003 Jun;36(6):723–9.
189. Orlando R, Azzalini L, Orando S, Lirussi F. Bile acids for non-alcoholic fatty liver disease and/or steatohepatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(1):CD005160.
190. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010 Jul;52(1):79–104.
191. Saleh MM, Abdo KR. Consensus on the management of obstetric cholestasis: National UK survey. *BJOG*. 2007 Jan;114(1):99–103.
192. Zapata R, Sandoval L, Palma J, Hernández I, Ribalta J, Reyes H, et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. A 12-year experience. *Liver Int*. 2005 Jun;25(3):548–54.

193. Diaferia A, Nicastrì PL, Tartagni M, Loizzi P, Iacovizzi C, Di Leo A. Ursodeoxycholic acid therapy in pregnant women with cholestasis. *Int J Gynaecol Obstet.* 1996 Feb;52(2):133–40.
 194. Palma J, Reyes H, Ribalta J, Hernández I, Sandoval L, Almuna R, et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of cholestasis of pregnancy: a randomized, double-blind study controlled with placebo. *J. Hepatol.* 1997 Dec;27(6):1022–8.
 195. Liu Y, Qiao F, Liu H, Liu D. Ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J. Huazhong Univ. Sci. Technol. Med. Sci.* 2006;26(3):350–2.
 196. Glantz A, Marschall H-U, Lammert F, Mattsson L-A. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. *Hepatology.* 2005 Dec;42(6):1399–405.
 197. Chappell LC, Gurung V, Seed PT, Chambers J, Williamson C, Thornton JG. Ursodeoxycholic acid versus placebo, and early term delivery versus expectant management, in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy: semifactorial randomised clinical trial. *BMJ.* 2012;344:e3799.
 198. Curry MP, Hegarty JE. The gallbladder and biliary tract in cystic fibrosis. *Curr Gastroenterol Rep.* 2005 May;7(2):147–53.
 199. Desmond CP, Wilson J, Bailey M, Clark D, Roberts SK. The benign course of liver disease in adults with cystic fibrosis and the effect of ursodeoxycholic acid. *Liver Int.* 2007 Dec;27(10):1402–8.
 200. Colombo C, Battezzati PM, Crosignani A, Assaisso M, Ronchi M, Giunta A. Effects of taurine and ursodeoxycholic acid on liver function tests in patients with cystic fibrosis. *Acta Univ Carol Med (Praha).* 1990;36(1-4):148–51.
 201. Cotting J, Lentze MJ, Reichen J. Effects of ursodeoxycholic acid treatment on nutrition and liver function in patients with cystic fibrosis and longstanding cholestasis. *Gut.* 1990 Aug;31(8):918–21.
 202. Brigman C, Feranchak A. Liver involvement in cystic fibrosis. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2006;9(6):484–96.
 203. Merli M, Bertasi S, Servi R, Diamanti S, Martino F, De Santis A, et al. Effect of a medium dose of ursodeoxycholic acid with or without taurine supplementation on the nutritional status of patients with cystic fibrosis: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1994 Aug;19(2):198–203.
 204. Colombo C, Bertolini E, Assaisso ML, Bettinardi N, Giunta A, Podda M. Failure of ursodeoxycholic acid to dissolve radiolucent gallstones in patients with cystic fibrosis. *Acta Paediatr.* 1993 Jul;82(6-7):562–5.
 205. O'Brien S, Fitzgerald M, Hegarty JE. A controlled trial of ursodeoxycholic acid treatment in cystic fibrosis-related liver disease. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology.* 1992;4:857–63.
-

206. Tarao K, Fujiyama S, Ohkawa S, Miyakawa K, Tamai S, Hirokawa S, et al. Ursodiol use is possibly associated with lower incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus-associated liver cirrhosis. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2005 Jan;14(1):164–9.
207. Kuiper EMM, Hansen BE, Adang RPR, van Nieuwkerk CMJ, Timmer R, Drenth JPH, et al. Relatively high risk for hepatocellular carcinoma in patients with primary biliary cirrhosis not responding to ursodeoxycholic acid. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010 Dec;22(12):1495–502.
208. Кучерявый ЮА, Ахтаева МЛ, Стукова НЮ. Хронический гепатит, цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома — звенья одной цепи. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* 2012;(5):3–11.
209. Alberts DS, Martínez ME, Hess LM, Einspahr JG, Green SB, Bhattacharyya AK, et al. Phase III trial of ursodeoxycholic acid to prevent colorectal adenoma recurrence. *J. Natl. Cancer Inst.* 2005 Jun 1;97(11):846–53.
210. Eaton JE, Silveira MG, Pardi DS, Sinakos E, Kowdley KV, Luketic VAC, et al. High-dose ursodeoxycholic acid is associated with the development of colorectal neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2011 Sep;106(9):1638–45.
211. Lindström L, Boberg KM, Wikman O, Friis-Liby I, Hultcrantz R, Prytz H, et al. High dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis does not prevent colorectal neoplasia. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2012 Feb;35(4):451–7.
212. Santander C, Moreno-Otero R. Commentary: ursodeoxycholic acid as chemoprevention in inflammatory bowel disease and primary sclerosing cholangitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2012 Apr;35(7):846; discussion 847.
213. Ward A, Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS. Ursodeoxycholic acid: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs.* 1984 Feb;27(2):95–131.
214. Kneppelhout JC, Mulder CJ, van Berge Henegouwen GP, de Vries RA, Brandt KH. Ursodeoxycholic acid treatment in primary biliary cirrhosis with the emphasis on late stage disease. *Neth J Med.* 1992 Aug;41(1-2):11–6.
215. Matsuzaki Y, Tanaka N, Osuga T, Aikawa T, Shoda J, Doi M, et al. Improvement of biliary enzyme levels and itching as a result of long-term administration of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Am. J. Gastroenterol.* 1990 Jan;85(1):15–23.
216. Vogel W, Kathrein H, Judmaier G, Braunsteiner H. Deterioration of primary biliary cirrhosis during treatment with ursodeoxycholic acid. *Lancet.* 1988 May 21;1(8595):1163.
217. Aronson JK, Dukes MNG. Meyler's side effects of drugs the international encyclopedia of adverse drug reactions and interactions [Internet]. Amsterdam; Boston: Elsevier; 2006 [cited 2013 Feb 11]. Available from: <http://go.galegroup.com/ps/infomark.do?action=interpret&source=gale&prodId=GVRL&userGr>

oupName=morenetuomcolum&docId=CX3034199999&type=aboutBook&version=1.0&authCount=1&u=morenetuomcolum

218. Jacquemin E, Hermans D, Myara A, Habes D, Debray D, Hadchouel M, et al. Ursodeoxycholic acid therapy in pediatric patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. *Hepatology*. 1997 Mar;25(3):519–23.
219. Shi Q, Kong B, Ma K, Zhang X, Jiang S. [Effects of ursodeoxycholic acid on the liver plasma membrane fluidity, hepatic glutathione concentration, hepatic estrogen receptors and progesterone receptors in pregnant rats with ethinylestradiol and progesterone induced intrahepatic cholestasis]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2003 Nov;38(11):680–2.
220. Fickert P, Zollner G, Fuchsbichler A, Stumptner C, Weiglein AH, Lammert F, et al. Ursodeoxycholic acid aggravates bile infarcts in bile duct-ligated and Mdr2 knockout mice via disruption of cholangioles. *Gastroenterology*. 2002 Oct;123(4):1238–51.
221. Matsuzaki Y, Yoshida T, Takikawa H. Does ursodeoxycholic acid cause lichenoid eruption? *Gastroenterology*. 2002 May;122(5):1547; author reply 1547.
222. Büyükgöbüz B, Arslan N, Öztürk Y, Soyal C, Lebe B. Drug reaction to ursodeoxycholic acid: lichenoid drug eruption in an infant using ursodeoxycholic acid for neonatal hepatitis. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2002 Sep;35(3):384–6.
223. Montano-Loza. Liver Disease. CDDW Digest. Montreal, Quebec, Canada; 2012. p. 1–5.
224. Nair P, Turjman N. Role of bile acids and neutral sterols in familial cancer syndromes of the colon. *Dis. Colon Rectum*. 1983 Sep;26(9):629–32.
225. Berkane N, Cocheton JJ, Brehier D, Merviel P, Wolf C, Lefèvre G, et al. Ursodeoxycholic acid in intrahepatic cholestasis of pregnancy. A retrospective study of 19 cases. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2000 Nov;79(11):941–6.
226. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Obstetric Cholestasis [Internet]. London: RCOG; 2011. Available from: <http://www.rcog.org.uk/files/rcog-corp/GTG43obstetriccholestasis.pdf>
227. Fimognari C, Nüsse M, Cesari R, Cantelli-Forti G, Hrelia P. Micronuclei induction, cell cycle delay and apoptosis as markers of cellular stress caused by ursodeoxycholic acid in human lymphocytes. *Mutat. Res*. 2001 Aug 22;495(1-2):1–9.
228. BNF for children 2010-2011 [Internet]. 1st ed. London: Pharmaceutical Press; 2010 [cited 2013 Mar 11]. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&scope=site&db=nlebk&db=nlabk&AN=355961>
229. Kotb MA. Review of historical cohort: ursodeoxycholic acid in extrahepatic biliary atresia. *J. Pediatr. Surg*. 2008 Jul;43(7):1321–7.
230. Kotb MA. Ursodeoxycholic acid in neonatal hepatitis and infantile paucity of intrahepatic bile ducts: review of a historical cohort. *Dig. Dis. Sci*. 2009 Oct;54(10):2231–41.

231. Feldstein AE, Perrault J, El-Youssif M, Lindor KD, Freese DK, Angulo P. Primary sclerosing cholangitis in children: a long-term follow-up study. *Hepatology*. 2003 Jul;38(1):210–7.
232. Nelson textbook of pediatrics. 17th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2004.
233. Rust C, Sauter GH, Oswald M, Büttner J, Kullak-Ublick GA, Paumgartner G, et al. Effect of cholestyramine on bile acid pattern and synthesis during administration of ursodeoxycholic acid in man. *Eur. J. Clin. Invest.* 2000 Feb;30(2):135–9.
234. Takikawa H, Ogasawara T, Sato A, Ohashi M, Hasegawa Y, Hojo M. Effect of colestimide on intestinal absorption of ursodeoxycholic acid in men. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2001 Dec;39(12):558–60.
235. Taha A, Allison M, Myara A, Trivin F, Duncan A, Russell R. Does cholestyramine reduce the efficacy of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis? *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1994;6(6):535–8.
236. Bachrach WH, Hofmann AF. Ursodeoxycholic acid in the treatment of cholesterol cholelithiasis. part I. *Dig. Dis. Sci.* 1982 Aug;27(8):737–61.
237. Thomas PS, Bellamy M, Geddes D. Malabsorption of vitamin E in cystic fibrosis improved after ursodeoxycholic acid. *Lancet.* 1995 Nov 4;346(8984):1230–1.
238. Caroli-Bosc FX, Iliadis A, Salmon L, Macheras P, Montet AM, Bourgeon A, et al. Ursodeoxycholic acid modulates cyclosporin A oral absorption in liver transplant recipients. *Fundam Clin Pharmacol.* 2000 Dec;14(6):601–9.
239. al-Quaiz MN, O'Grady JG, Tredger JM, Williams R. Variable effect of ursodeoxycholic acid on cyclosporin absorption after orthotopic liver transplantation. *Transpl. Int.* 1994 May;7(3):190–4.
240. Maboundou CW, Paintaud G, Vanlemmens C, Magnette J, Bresson-Hadni S, Manton G, et al. A single dose of ursodiol does not affect cyclosporine absorption in liver transplant patients. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1996;50(4):335–7.
241. Sharobeem R, Bacq Y, Furet Y. Interaction of cyclosporine A and ursodeoxycholic acid. *Transplant Immunol Clin.* 1992;(24):323.
242. Belliveau PP, Nightingale CH, Quintiliani R, Maderazo EG. Reduction in Serum Concentrations of Ciprofloxacin After Administration of Ursodiol to a Patient with Hepatobiliary Disease. *Clinical Infectious Diseases.* 1994 Aug 1;19(2):354–5.
243. Sasaki M, Maeda A, Sakamoto K, Fujimura A. Effect of bile acids on absorption of nitrendipine in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2001 Dec;52(6):699–701.
244. Stroubou E, Dawn G, Forsyth A. Ursodeoxycholic acid causing exacerbation of dermatitis herpetiformis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2001 Aug;45(2):319–20.
245. Pemberton PW, Aboutwerat A, Smith A, Warnes TW. Ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis improves glutathione status but fails to reduce lipid peroxidation. *Redox Rep.* 2006;11(3):117–23.
246. Irifune H, Tsukazaki N, Watanabe M, Nonaka S. [The influence of ursodesoxycholic acid (URSO) on griseofulvin (GF)-induced protoporphyria]. *Nihon Hifuka Gakkai Zasshi.* 1991 Jul;101(8):813–7.

247. Simko V, Michael S, Prego V. Ursodeoxycholic therapy in chronic liver disease: a meta-analysis in primary biliary cirrhosis and in chronic hepatitis. *Am. J. Gastroenterol.* 1994 Mar;89(3):392–8.
248. Shi J, Wu C, Lin Y, Chen Y-X, Zhu L, Xie W. Long-term effects of mid-dose ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am. J. Gastroenterol.* 2006 Jul;101(7):1529–38.
249. 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 Aug;102(8):1799–807.
250. Prince M, Christensen E, Gluud C. Glucocorticosteroids for primary biliary cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(2):CD003778.
251. Rudic JS, Poropat G, Krstic MN, Bjelakovic G, Gluud C. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12:CD000551.
252. Shi J, Li Z, Zeng X, Lin Y, Xie W-F. Ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Hepatol. Res.* 2009 Sep;39(9):865–73.
253. Othman MO, Dunkelberg J, Roy PK. Ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: a meta-analysis and systematic review. *Arab J Gastroenterol.* 2012 Sep;13(3):103–10.
254. Triantos CK, Koukias NM, Nikolopoulou VN, Burroughs AK. Meta-analysis: ursodeoxycholic acid for primary sclerosing cholangitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 2011;34(8):901–10.
255. Poropat G, Giljaca V, Stimac D, Gluud C. Bile acids for primary sclerosing cholangitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(1):CD003626.
256. Chen W, Liu J, Gluud C. Bile acids for viral hepatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(4):CD003181.
257. Wu S, Li L, Wang J. Ursodeoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2012 Nov;24(11):1247–53.
258. Haedrich M, Dufour J-F. UDCA for NASH: end of the story? *J. Hepatol.* 2011 May;54(5):856–8.
259. Poupon R. Ursodeoxycholic acid and bile-acid mimetics as therapeutic agents for cholestatic liver diseases: an overview of their mechanisms of action. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2012 Sep;36 Suppl 1:S3–12.
260. Southern California Evidence-Based Practice Center/RAND. S-adenosyl-L-methionine for treatment of depression, osteoarthritis, and liver disease. Rockville, MD (2101 East Jefferson Street, Rockville, 20852): U.S. Department of Health and Human Services, Agency for Healthcare Research and Quality; 2002.
261. Burrows RF, Clavisi O, Burrows E. Interventions for treating cholestasis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(4):CD000493.

- 262. Cheng K, Ashby D, Smyth RL. Ursodeoxycholic acid for cystic fibrosis-related liver disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;10:CD000222.
 - 263. Cheng K, Ashby D, Smyth R. Ursodeoxycholic acid in cystic fibrosis-related liver disease: a systematic review. *J R Soc Med.* 1997;90 Suppl 31:6–12.
 - 264. Colombo C, Battezzati PM, Podda M, Bettinardi N, Giunta A. Ursodeoxycholic acid for liver disease associated with cystic fibrosis: a double-blind multicenter trial. The Italian Group for the Study of Ursodeoxycholic Acid in Cystic Fibrosis. *Hepatology.* 1996 Jun;23(6):1484–90.
 - 265. Colombo C, Allocca M, Quattrucci S, Traverso G, Farina S, Lucidi V, et al. Ursodeoxycholic acid for liver disease associated to cystic fibrosis: long-term follow-up of patients enrolled in the Italian multicenter trial. *Pediatric Pulmonology.* 2005;40((Suppl 28)):343.
 - 266. Cheng K, Ashby D, Smyth R. Ursodeoxycholic acid for cystic fibrosis-related liver disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD000222.
 - 267. Poropat G, Giljaca V, Stimac D, Gluud C. Bile acids for liver-transplanted patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(3):CD005442.
-

— ГЛАВА 14

Эссенциальные фосфолипиды

14.1. История
применения.....349

14.2. Фармако-
кинетика.....352

14.3. Механизм
действия.....353

14.4. Данные
клинических
исследований...356

14.5. Безо-
пасность.....362

14.6. Дока-
зательная
медицина.....364

14.1. История применения

Эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ, EPL, полиенилфосфатидилхолин, полиенфосфатилхолин, полиненасыщенный фосфатидилхолин, фосфатидилхолин) — разновидность фосфатидилхолина в соединении с полиненасыщенными жирными кислотами. Говоря об эссенциальных фосфолипидах как о гепатопротекторах, чаще всего имеют в виду очищенный экстракт семян соевых бобов. В данном разделе мы будем придерживаться такого же подхода, по необходимости отдельно оговаривая особенности ЭФЛ несоевого происхождения. Отметим также, что эссенциальные фосфолипиды, в зависимости от лекарственного средства, могут быть отнесены в классификациях гепатопротекторов и к препаратам растительного или животного происхождения.

Изучение фармакологической активности эссенциальных фосфолипидов началось в 1939 году с момента их открытия, когда Hans Eikermann впервые экстрагировал высокоочищенную фракцию фосфатидилхолина, а внедрение первого лекарственного средства, содержащего ЭФЛ из семян сои, в клиническую практику произошло в 1952 году в Германии (1,2).

Соя (*Glycine max* (L.) Merrill) — многолетнее вьющееся растение рода бобовых, распространенное в странах Азии, Африки и Австралии. В настоящее время культивируется в США, России, Украине, странах Латинской Америки и даже в Канаде. Соевые бобы являются оптимальным источником ЭФЛ, так как природно содержат высокие концентрации фосфатидилхолина в виде 1,2-дилинолеоилфосфатидилхолина (см. ниже) (3).

Вообще, использование термина «эссенциальные» справедливо в отношении фосфолипидов, содержание 3-sn-фосфатидилхолина в которых колеблется от 73 — 79% до 92 — 96%. Считается, что эффекты ЭФЛ реализуются за счет содержащихся в связи с фосфатидилхолином полиненасыщенных жирных кислот, прежде всего — линолевой. Высокое содержание 1,2-дилинолеоилфосфатидилхолина (1,2-dilinoleoylphosphatidylcholine, DLPC) в пределах 52%, отличает эссенциальные фосфолипиды от других фосфолипидов, поступающих с пищей и синтезируемых в организме, и может считаться основным фармацевтическим ингредиентом этого препарата (4). Утверждение, что DLPC не синтезируются в организме человека не совсем верно — 1,2% всего фосфатидилхолина в сыворотке крови представлено этим соединением (5).

Кстати, синтез фосфатидилхолина в клетках животных и человека происходит из фосфатидилэтаноламина с участием фермента S-аденозилметионин-зависимой фосфатидилэтанол-амин-N-метилтрансферазы, поэтому дефицит адеметионина, в том числе приводит к недостатку синтеза фосфолипидов (6).

Кроме DLPC фосфатидилхолин ЭФЛ представлен другими его соединениями с жирными кислотами в первой и второй позиции соответственно (7):

- 1,2-пальмитоил-линолеоилфосфатидилхолином (23% — 24%);
- 1,2-олеоил-линолеоилфосфатидилхолином (12% — 13%);
- 1,2-линоленоил-линолеоилфосфатидилхолином (6% — 7%);
- 1,2-стеароил-линолеоилфосфатидилхолином (6%);
- 1,2-пальмитоил-олеоилфосфатидилхолином (3% — 4%);
- 1,2-стеароил-арахидоноилфосфатидилхолином (1% — 2%).

Экстракты соевых бобов с относительно низким содержанием фосфатидилхолина (менее 70%) дополнительно со-

держат другие типы фосфолипидов, например, фосфатидилэтаноламин, фосфатидилинозит, а также масла и другие типы липидов. Высокоочищенный экстракт (92 — 96% фосфатидилхолина) может содержать масла и жиры, но не другие фосфолипиды (2).

Кроме соевых бобов, в качестве сырья для получения фосфолипидов могут использоваться семена подсолнечника или рапса. Как и для остальных лекарственных средств, получаемых из растительного сырья, для препаратов эссенциальных фосфолипидов характерны колебания активного фармацевтического ингредиента в зависимости от географического происхождения субстанции, климатических и других условий его культивирования, сбора и обработки, а также особенностей производства лекарственного средства на предприятии (3,8). Следует отметить, что препараты животного происхождения, которые, хоть и редко, но используются в медицине, содержат значительно меньше ненасыщенного фосфатидилхолина по сравнению с растительными лекарствами (3).

Говоря о фосфолипидах, необходимо отметить следующий нюанс. Термин «лецитин», используемый некоторыми авторами и производителями ЭФЛ, в химическом смысле равноправен термину «фосфатидилхолин». В технологической же практике, например в пищевой промышленности, лецитином называют смесь нейтральных и полярных липидов, содержание фосфатидилхолина в которых колеблется от 20% до 90%. Такой лецитин имеет различное происхождение и используется в качестве эмульсификатора или lubricанта (9).

В последнее время интерес к эссенциальным фосфолипидам обусловлен и тем фактом, что мицеллообразование, свойственное для этих соединений, может успешно применяться в фармацевтике для создания своеобразных транспортных систем, обеспечивающих лучшее всасывание и, соответственно, биодоступность, а иногда и безопасность других препаратов, в том числе и других гепатопротекторов (10,11).

Справедливо будет отметить, что безусловный приоритет в исследовании ЭФЛ принадлежит специалистам немецкой фир-

мы Наттерман (в настоящее время — часть компаний Санофи), большинство исследований этого лекарственного средства выполнено с использованием препарата производства именно этой компании.

14.2. Фармакокинетика

Исследования фармакокинетики эссенциальных липидов базируются на изучении кинетики DLPC, который, напомним, представляет собой приблизительно половину вводимых в организм фосфолипидов этого препарата и сильно зависит от особенностей его производства. ЭФЛ, доступные на рынке, могут использоваться инъекционно и перорально. Абсорбция препарата в кишечнике при пероральном пути использования составляет 90% в сутки (12,13). Изучение процессов абсорбции ЭФЛ у грызунов обнаружило, что практически вся введенная *per os* доза подвергается гидролизу фосфолипазой А до 1-ацил-фосфатидилхолина, который впоследствии частично (50%) реацетилируется в исходное состояние. Эссенциальные фосфолипиды после абсорбции попадают в лимфатические сосуды и с током лимфы распределяются в организме.

Максимальная концентрация препарата в плазме человека после приема внутрь наблюдается через 6 часов, биодоступность ЭФЛ в этом случае колеблется в пределах 20%. В случае внутривенного введения эссенциальных фосфолипидов концентрация препарата быстро снижается: на 80% — в течение 15 минут, на 92% — 75 минут и полностью — в течение 10 часов (4).

Специфическая природа эссенциальных фосфолипидов позволяет им замещать фосфолипиды липопротеинов крови — хиломикронов (варьирует до 80%), липопротеидов очень низкой и низкой (до 15%), но главным образом — липопротеинов высокой плотности (80%) и, таким образом, транспортироваться с током крови и лимфы (14,15). Эксперименты с использованием ЭФЛ, меченых H^2 , H^3 , C^{13} , показали, что их распределение напрямую связано с содержанием липидов в органах, радиоактивные метки обнаруживались в головном мозге,

селезенке, кишечнике, легких, почках и так далее, и, конечно же, в печени, где концентрация меченых фосфолипидов оказалась самой высокой, что неудивительно, так как содержание фосфолипидов мембран в печени составляет 80% этого органа. Эссенциальные фосфолипиды не селективны в отношении определенных типов клеток печени и выявляются в мембранах как гепатоцитов, так и клеток Купфера, звездчатых и эндотелиальных клетках и так далее (4,16).

Экскреция ЭФЛ осуществляется преимущественно почками (17 — 18% введенной дозы), легкими (около 15%) и с калом (7 — 8%). Часть ЭФЛ не экскретируется, так как используется организмом для пластических нужд клеток, она остаётся в связи с липопротеинами и хиломикронами (4).

14.3. Механизм действия

Считается, что позитивные эффекты ЭФЛ реализуются за счет их влияния на биологические мембраны — цитолемму и мембраны органелл и, в меньшей степени, благодаря их взаимодействию с ферментами.

Действие эссенциальных фосфолипидов и их основного компонента DLPC были изучены в многочисленных экспериментах с вовлечением нескольких видов лабораторных животных (грызуны, собаки, приматы и другие виды) и использованием различных моделей токсического, в том числе лекарственного, поражения печени (тетрахлорид углерода, этанол, галактозамин, парацетамол, тетрациклин и другие) (полный список приведен в обзоре Gundermann K.J. (4)).

ЭФЛ уменьшают жесткость и повышают текучесть мембран, облегчая процессы эндо— и экзоцитоза. Как известно, пиноцитоз, наряду с активным транспортом, облегченной и пассивной диффузией, является одним из основных методов поступления веществ в клетку, а экзоцитоз необходим синтезирующим и секретирующим клеткам для выполнения своих функций.

Стабильность клеточных мембран влияет на закрепление («заякорение») и функции ассоциированных с ней белков (ионных каналов, ферментов, рецепторов и так далее) и, следо-

вательно, восстановление структуры мембраны может привести к восстановлению активности этих протеинов. Кроме того, для целого ряда ферментов, например Na^+/K^+ и Ca^{2+} -АТФаз, фосфолипиды мембран играют роль своеобразных «коферментов», так как функционирование этих белков невозможно без фосфолипидов (3,4).

Также ЭФЛ выполняют структурную функцию — встраиваясь в мембрану клетки, они замещают собой поврежденные молекулы фосфолипидов, естественных для человека (там же).

Любое воздействие, повреждающие гепатоциты и затрагивающее энергетический баланс клетки, затрудняет синтез собственных фосфолипидов, поэтому использование экзогенных ЭФЛ позволяет предотвратить или уменьшить дефицит АТФ (1).

За счет содержания двойных связей ЭФЛ способны принимать участие в процессах перекисного окисления. Хотя во многих работах и была продемонстрирована их антиоксидантная активность (достаточно большой список таковых приведен в обзоре Gundermann K.J. (4)), некоторые авторы призывают не забывать о возможном прооксидантном действии полиненасыщенных жирных кислот, содержащихся в ЭФЛ (17,18).

Эссенциальные фосфолипиды ингибируют апоптоз гепатоцитов, отрицательно влияя на экспрессию апоптоз-регулирующих киназ (ASK-1, p38 MAPK, протеинкиназу C, фосфатидил-инозитол-3-киназу), экспрессию специфических белков *bax* и *bid*, подавляют экспрессию каспазы-3 (4).

Угнетение апоптоза развивается и за счет присущей ЭФЛ противовоспалительной активности, в развитии которой ведущую роль играет угнетение фосфорилирования ингибирующего фактора I κ B, который угнетает активность NF- κ B. Кроме того, ЭФЛ позитивно влияют на синтез провоспалительных цитокинов — TNF- α , IL-1 β , белка хемотаксиса моноцитов (MCP-1), угнетает продукцию ЦОГ-2, индуцибельной NO-синтазы, белков адгезии (ICAM-1). Важная роль в развитии противовоспалительного эффекта отводится индукции фактора Nrf2, который на генном уровне стимулирует синтез естественных антиоксидантных ферментов, в частности гемокси-

геназы-1 (НО-1) (там же).

Уменьшение уровня провоспалительных цитокинов (TNF- α , ИЛ-6 и других), показателей интенсивности перекисного окисления липидов и рост концентрации фосфолипидов в крови у пациентов с алкогольным гепатитом под влиянием ЭФЛ были подтверждены в исследовании Н.И. Гейвандовой с соавторами (19).

Еще одним важным фактором воздействия ЭФЛ при поражениях печени является их способность подавлять процессы синтеза коллагена фибробластами, то есть угнетать процессы фиброзирования (20). Известно, что ЭФЛ уменьшают концентрацию TGF- β 1 и TGF- α , угнетают синтез гладкомышечного актина α , отрицательно влияют на уровни матричной РНК коллагена 1 α 1 типа (4). Имеются сведения о прямом угнетении активности коллагеназ некоторыми компонентами ЭФЛ (21).

Определенное значение во влиянии ЭФЛ на патогенетические процессы в печени играет способность фосфолипидов улучшать микроциркуляцию в органах и уменьшать проявления атеросклероза сосудов, которое происходит за счет снижения уровня холестерина и повышения концентрации ЛПВП, а также за счет угнетения агрегации тромбоцитов и эритроцитов (4). Снижение уровня холестерина в крови и увеличение его экскреции с желчью связывают со способностью ЭФЛ конкурентно влиять на абсорбцию холестерина в кишечнике, уменьшать содержание холестерина в мембранах и, в комплексе с желчными кислотами, улучшать его растворимость в желчи. К слову, этот механизм влияния ЭФЛ на состав желчи может оправдать их использование при холелитиазе (22).

Эффективность полиненасыщенного фосфатидилхолина у пациентов с жировой болезнью печени разного генеза, кроме вышеперечисленного, объясняется и его способностью индуцировать триглицеридлипазу гепатоцитов, способствуя высвобождению жирных кислот в кровотоки (23).

Немаловажным является и улучшение реологических свойств желчи, оказываемое ЭФЛ за счет эмульгации и восстановления ее коллоидного состояния (3).

Описанные механизмы расширяют представления о разви-

тии терапевтического эффекта ЭФЛ, который не может быть объяснен исключительно с точки зрения замещения поврежденных фосфолипидов в мембранах гепатоцитов, как это представляется некоторыми авторами работ о гепатопротекторах (24).

14.4. Данные клинических исследований

Большинство клинических исследований эссенциальных фосфолипидов было проведено в странах Восточной и Центральной Европы, а также в странах Азии.

Острые гепатиты и обострения хронических гепатитов

Данные о влиянии эссенциальных фосфолипидов на течение острого и обострений хронического гепатита остаются противоречивыми. В исследовании Geetha J. и соавторов ЭФЛ, назначаемые в дозе 1,05 г/сутки на протяжении 4 недель, привели к более выраженному снижению трансаминаз у пациентов опытной группы (n=30) в сравнении с контролем (n = 24), уровни билирубина при этом значимо не отличались (25). Ни время терапии, необходимое для получения такого эффекта, ни продолжительность пребывания пациентов в стационаре в этом исследовании не оценивались, что является его серьезным недостатком.

В работе Jenkins P.J. эффект ЭФЛ при обострении гепатита В оценивался морфологически, и авторам удалось отметить более выраженный эффект терапии этим препаратом в сравнении с плацебо при условии использования высоких доз (3 г/день) и на протяжении длительного времени (1 год). Следует отметить, что использованные в данной работе дозы ЭФЛ превышают дозы, рекомендованные Инструкциями по медицинскому применению большинства препаратов ЭФЛ. Согласно Инструкции, суточная доза пероральной формы составляет 1,8 г (2 капсулы по 0,3 г 3 раза в день), а инъекционной — в тяжелых случаях 1,0 г (4 ампулы по 0,25 г) (26).

В 30-тидневном рандомизированном двойном слепом исследовании Visco G. у пациентов с обострением HBV-инфекции адъювантная терапия ЭФЛ (1,8 г/сутки) позволила добиться снижения специфического маркера HBsAg до

неопределяемых значений у 15 человек (из 30-ти), тот же эффект в группе плацебо наблюдался в два раза реже (7 из 30 пациентов) (27).

В сингапурском рандомизированном проспективном исследовании эффективности полиенилфосфатидилхолина у 22 пациентов с острым гепатитом вирусной этиологии каких-либо статистически значимых биохимических (АЛТ, билирубин) изменений обнаружено не было (28). Напротив, в некоторых открытых контролируемых исследованиях, например, в работах Kowala-Piaskowska A. с соавторами, Liu E, Panda R.S. и Patel D.K. и других специалистов у пациентов с острыми формами гепатитов отмечалось улучшение биохимических показателей (29–31).

Согласно данным профессора Гундерманна, к настоящему моменту крупных рандомизированных исследований эффективности ЭФЛ у пациентов с конкретными формами острого гепатита не проводилось. Отсутствуют таковые и для фульминантных гепатитов. Правда, существует несколько работ, посвященных выживаемости пациентов с фульминантными формами гепатита и влиянию ЭФЛ на длительность периода восстановления (4).

В открытом рандомизированном исследовании из 50 пациентов с фульминантным гепатитом половина, дополнительно к стандартным мероприятиям, получала 0,5 — 1,0 г ЭФЛ в сутки на протяжении двух недель. Это позволило увеличить выживаемость пациентов с острыми формами с 36,4% до 64,7%, а пациентов с хроническим гепатитом и декомпенсированным циррозом — с 50,5% до 87,5%. Положительное влияние ЭФЛ на выживаемость и течение энцефалопатии у пациентов с декомпенсированным циррозом, острой печеночной недостаточностью неизвестного генеза было продемонстрировано и в нескольких других исследованиях. Количество пациентов в них было незначительным (4).

Хронические вирусные гепатиты

Изучение эффективности применения ЭФЛ при хронических вирусных гепатитах как в качестве монотерапии, так и в качестве адъювантной, то есть дополнительной к интерферонам и рибавирину, терапии продолжается многие годы. Полу-

ченные результаты, опять-таки, не всегда однозначны.

По данным некоторых исследователей, использование ЭФЛ сопровождается улучшением морфологической картины пораженной печени: уменьшается инфильтрация портальных трактов, снижается обширность некрозов (32–34).

В 12-месячном рандомизированном двойном слепом исследовании Ilic у пациентов с хроническим активным гепатитом В терапия ЭФЛ в комбинации со стандартными методами лечения приводила к улучшению гистологической картины печени у 23 из 25 пациентов. В группе плацебо такой эффект отмечался у 10 из 25 пациентов. Авторы исследования также отметили значимое снижение уровня АЛТ и маркера фиброза Р-III-Р в сравнении с контролем. Уровни щелочной фосфатазы, ГГТП, АСТ и глутаматдегидрогеназы в группе ЭФЛ снизились значимо только в сравнении с исходными значениями (35). Схожие результаты были получены и в других исследованиях этой группы ученых, которые, правда, отличались крайней малочисленностью (15 и 20 человек соответственно) (36,37).

В исследовании Wang, заключительный отчет которого не публиковался, но известен по ссылкам в литературе ((4)), значимого различия между уровнями трансаминаз и билирубина в группе плацебо и группе ЭФЛ после трех месяцев терапии не было выявлено, а в исследовании Zhang, в котором ЭФЛ использовались шесть месяцев, различие между группами для показателей трансаминаз оказалось значимым (38,39).

Противоречивые результаты показало и мультицентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование «EICH», проведенное Niederau С. с коллегами. На протяжении 24 недель пациенты с HBV и HCV инфекцией, наряду с интерфероном- α , дополнительно получали 1,8 г ЭФЛ или плацебо, затем, еще 24 недели, только ЭФЛ или плацебо. В группе пациентов с хроническим гепатитом В каких-либо статистически значимых отличий в частоте биохимического ответа, а также скорости элиминации вирусологических маркеров между ЭФЛ и плацебо обнаружено не было. У пациентов с HCV-инфекцией ЭФЛ комбинирован-

ная терапия «интерферон- α + ЭФЛ» показала значимо большую эффективность, чем сочетание интерферона и плацебо (71% против 50% соответственно). На момент окончания исследования у этой группы пациентов эффект сохранялся в 42% и 32% случаев (группы ЭФЛ и плацебо, соответственно). Биохимический эффект наблюдался выраженнее в группе ЭФЛ (71%), чем в группе плацебо (56%) (40).

Для подтверждения полученных ранее данных об эффективности ЭФЛ у пациентов с вирусным гепатитом С с фиброзом, но без цирроза, группа исследователей под руководством Lieber C.S. инициировала проведение мультицентрового двойного слепого исследования, в котором пациенты, кроме пегилированного интерферона $\alpha 2a$ и рибавирина, получали ЭФЛ или плацебо. Доза эссенциальных фосфолипидов, использованная в этой работе, крайне высокая — 4,5 г/день (то есть 15 капсул в сутки). У пациентов, инфицированных 1-м генотипом вируса, 12 месяцев терапии ЭФЛ привели к значимому различию между показателями трансаминаз в группе терапии и в группе плацебо, которое сохраняется, как минимум, в течение 18 месяцев после окончания терапии. Трёхлетний курс ЭФЛ приводил к значимому снижению индекса фиброза печени (41).

Вообще, широкое использование фосфолипидов при вирусных гепатитах более характерно для медицинской практики в «доинтерфероновый» период. Несмотря на некоторые позитивные результаты использования ЭФЛ у этих больных (улучшение морфологии печени, позитивные биохимические сдвиги), ни одно из исследований того времени не продемонстрировало выраженного противовирусного эффекта (элиминации вируса из организма), поэтому использование ЭФЛ в данном случае можно расценить только как патогенетическую, но не этиотропную терапию (2).

Так как влияние ЭФЛ на выраженность и частоту развития цирроза при вирусных гепатитах в крупных рандомизированных исследованиях не изучалось, то несмотря на экспериментальные данные, единичные сообщения о клинической эффективности высокодозовых схем назначения ЭФЛ, достаточных оснований к использованию подобных лекар-

ственных средств у этой категории пациентов в настоящее время нет (4).

Лекарственные поражения печени

Воздействие ЭФЛ на показатели здоровья печени при назначении противотуберкулезных средств изучается давно — единичные работы, как правило, репортирующие о благоприятных результатах публикуются с 80-х годов (42,43). В интересном исследовании Marpaung B. с соавт., проведенном в 1988 году с использованием двойного слепого метода, ЭФЛ в дозе 1,8 г в сутки значимо снижал эпизоды повышения уровня трансаминаз у пациентов с активным туберкулезом, получающих лечение ГИНК и этамбутолом (44).

В уже упоминавшемся ранее систематическом обзоре Liu Q. с соавт. присутствует лишь одна статья, посвященная эффективности ЭФЛ при лекарственном поражении печени противотуберкулезными средствами (45). Кроме того, ее качество оказалось весьма невысоким и вопрос о влиянии ЭФЛ при этом типе поражения печени, по мнению авторов обзора, остается открытым (46).

В исследовании Lata J. изучалась эффективность эссенциальных фосфолипидов (50 мг/6 часов в течение 2 недель) в качестве средства, предотвращающего поражение печени препаратами парентерального питания, у 20 пациентов с острыми воспалительными заболеваниями кишечника. Статистически значимые отличия между группами пациентов были отмечены только для показателей холестатического, но не гепатоцеллюлярного типа поражения (47).

Уменьшение активности АЛТ, наблюдаемое после длительной терапии ловастатином, было показано в исследовании В. Гуревича и соавторов (48).

Имеются также сообщения об эффективности полиненасыщенного фосфатидилхолина в терапии токсических поражений печени фенолом, креазолом и алкоголем, а также иммуносупрессантами, используемыми в лечении опухолей разного генеза (49–51). Безусловно, терапия алкогольного поражения печени вызывает наибольший интерес и заслуживает отдельного рассмотрения.

Алкогольная болезнь печени

Рандомизированное исследование Panoz M.Z. с соавт., проведенное в 1990 году показало, что ЭФЛ способны увеличивать продолжительность жизни пациентов с острым алкогольным гепатитом и циррозом, особенно с классом В по классификации по Чайлд-Пью. Смертность пациентов составила 22,6% против 39,2% в группе контроля. Такой результат был достигнут в течение 2 лет терапии крайне высокими дозами — 6 грамм ЭФЛ в сутки (52).

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании Veterans Affairs Cooperative Study, проведенном в США, у 789 (412 закончивших исследование) пациентов с алкогольной болезнью печени полиненасыщенный фосфатидилхолин (1,5 грамма 3 раза в сутки на протяжении 2 лет) не показал какого-либо значимого воздействия на показатели фиброзирования, как биохимические, так и морфологические. Особенностью этого исследования была его «приближенность» к реальной ситуации, когда пациенты-алкоголики, хоть и сократили количество принимаемого алкоголя (с 16 до 2,5 доз в сутки), полностью отказаться от него не смогли. Частота развития асцита в группе ЭФЛ, правда, была несколько ниже, чем в группе сравнения (53).

Результаты Veterans Affairs Cooperative Study находятся в определенном противоречии с данными более ранних исследований эффектов ЭФЛ у больных с алкогольным поражением печени различной степени выраженности. Так, в двойном слепом исследовании Shuller-Perez и соавторов полиненасыщенный фосфатидилхолин, назначенный 20 пациентам с алкогольным стеатогепатитом в течение 8 недель, приводил к уменьшению активности трансаминаз, концентрации билирубина, ГГТП, щелочной фосфатазы и холестерина (54). Эти данные подтвердили выводы более раннего двойного слепого исследования Knüchel F. (55).

Уменьшение выраженности клинических проявлений алкогольного гепатита, сопровождаемых патологическими изменениями специфических для печени биохимических показателей, изучалось и резюмировано в работах отечественных гепатологов (3,56,57).

Неалкогольная жировая болезнь печени

Неалкогольный стеатогепатит, пожалуй, является наиболее изученным заболеванием, в лечении которого ЭФЛ показали свою эффективность. Изучению эффективности этих препаратов в лечении указанной патологии было посвящено большое количество экспериментальных и клинических работ, а также несколько рандомизированных, слепых, плацебо-контролируемых исследований (3,4,58–60).

В немногочисленном исследовании Gonciarz Z. с соавторами изучались эффекты шестимесячной терапии ЭФЛ у пациентов с жировой болезнью печени и сахарным диабетом 2-го типа. В исследуемой группе у 4 из 15 пациентов явления жировой инфильтрации печени в биоптатах полностью исчезли (в контрольной группе — у одного из 14), у 3-х — значительно уменьшились (аналогично контролю). В контрольной группе дополнительно было зафиксировано прогрессирование стеатогепатита в цирроз (61). Сходный эффект был получен и в исследовании Ohbayashi H. и соавторов: у 6 из 8 задействованных в исследовании пациентов с неалкогольным стеатогепатитом наблюдали улучшение морфологической картины, у 1 — изменений не произошло, и у еще 1 пациента болезнь прогрессировала (62).

В более свежем исследовании Arvind N. и др. (2006) проводилось сравнение эффективности трёхмесячного курса урсодезоксихолевой кислоты (n=20) и ЭФЛ (n=20). Пациенты были представлены, как больными с сахарным диабетом, так и с ожирением. Во всех группах регрессия субъективных симптомов была лучше в группе ЭФЛ (45% против 30%), сонографическая картина улучшалась в 20% случаев после трех месяцев терапии фосфолипидами (10% при использовании урсодезоксихолевой кислоты), в группе ЭФЛ также отмечено уменьшение АЛТ и щелочной фосфатазы, а в группе УДХК — только АЛТ (63).

В уже цитированном выше исследовании В. Гуревича, полиненасыщенный фосфатидилхолин не только предотвращал побочные реакции ловастатина, но и вызывал более выраженное снижение ЛПНП в комбинации с ним, а также предотвращал рост липидов плазмы при прекращении приема этого гиполипидемического средства (48).

14.5. Безопасность

Среди описанных в литературе побочных эффектов эссенциальных фосфолипидов наиболее часто упоминаются такие: диарея, метеоризм, чувство дискомфорта в эпигастральной области, повышенное слюноотделение и аллергические реакции. Определенная доля сообщений о побочных реакциях касается осложнений инъекционной терапии эссенциальными фосфолипидами при использовании их в косметической медицине для лечения жировых отложений (у нас считается использованием off label).

Проведенные на животных эксперименты не выявили тератогенного или мутагенного эффекта ЭФЛ. Нам не удалось обнаружить качественные клинические работы, конкретно посвященные изучению безопасности терапии ЭФЛ у детей, беременных и кормящих матерей. Например, данные активного мониторинга побочных реакций в стационаре. Хотя клинические работы по изучению эффективности ЭФЛ при разном поражении печени у детей, в том числе новорожденных, и беременных женщин проводились (64) и даже нашли свое отражение в рекомендациях по клиническому применению (65), их «профилактическое» назначение вряд ли целесообразно. Потенциальный риск развития осложнений фармакотерапии и возможный позитивный эффект должны быть тщательно оценены в каждом клиническом случае индивидуально.

Кстати, отношение регуляторных органов к подобной клинической практике варьирует в зависимости от страны — если в одних странах (например, в Украине) это разрешено, то в других (Казахстан, к примеру) — нет (66,67). Одной из причин такого ограничения можно назвать наличие в инъекционной форме специфического растворителя — бензилового спирта.

Следует соблюдать осторожность при назначении эссенциальных фосфолипидов пациентам с синдромом мальабсорбции, так как риск развития диареи и стеатореи у таких пациентов выше. Подобной практики следует придерживаться и у пациентов с антифосфолипидным синдромом (9).

В литературе имеются указания на возможность развития холестаза под влиянием ЭФЛ (24). В настоящее время это

осложнение фармакотерапии некоторые авторы объясняют содержанием витаминов в комплексных формах препаратов. Как указывает профессор Губергриц Н.Б., для самих ЭФЛ такое действие не характерно, более того, в ряде исследований полиненасыщенный фосфатидилхолин продемонстрировал антихолестатические свойства, например в экспериментах F. Chanussot или в уже упоминавшемся исследовании Lata J. с соавторами (3,47,68).

Имеются сведения, что фосфатидилхолин при одновременном приеме с другими нутриентами может увеличивать их абсорбцию (69), это может оказаться важным и при одновременном использовании ЭФЛ и лекарственных средств. Впрочем, на настоящий момент подобных исследований такого взаимодействия нами не обнаружено.

Описанное выше воздействие ЭФЛ на агрегацию тромбоцитов и эритроцитов кроме положительного воздействия на микроциркуляцию может таить в себе потенциальную опасность для здоровья пациента. Содержащиеся в составе препаратов эссенциальных фосфолипидов полиненасыщенные жирные кислоты в ряде исследований, но не во всех, показали свою способность увеличивать риск кровотечений (70,71). Хотя о подобных побочных реакциях пока не сообщалось, возможный риск геморрагических осложнений необходимо иметь в виду при назначении ЭФЛ в комбинации с антиагрегантными и антикоагулянтными препаратами.

14.6. Доказательная медицина

Вопросы эффективности эссенциальных фосфолипидов при той или иной гепатобилиарной патологии не могли остаться вне внимания специалистов, занимающихся доказательной медициной. К сожалению, нам не удалось обнаружить какие-либо обзоры Гепато-Билиарной группы Кокрейновского сообщества, посвященные вопросам использования эссенциальных фосфолипидов или фосфатидилхолина при патологии печени.

Один из ведущих специалистов в изучении фармакологии ЭФЛ — польский профессор К.Й. Гундерманн в 1998 году провел формальный мета-анализ имеющихся на тот момент исследований эффективности полиненасыщенного фосфатидилхолина у пациентов с хроническими гепатитами и жироро-

вой болезнью печени. Работа включала 9 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, проведенных у 409 пациентов. Суммарный эффект позитивного воздействия ЭФЛ на 26,6% превосходил эффект плацебо (72). К сожалению, данный мета-анализ вряд ли может рассцениваться как полноценный, так как он выполнен не в соответствии с существующими правилами, выработанными для мета-анализов Кокрейновским сообществом.

Позже, в 2005 году в Китае был опубликован систематический обзор с мета-анализом, выполненный группой специалистов под руководством Ну G.P., в котором анализировались результаты шести рандомизированных двойных слепых исследований, проведенных у 568 пациентов с хроническим гепатитом разной этиологии. Было показано, что ЭФЛ значительно улучшают биохимические показатели (АЛТ, билирубин), гистологическую картину и выраженность клинических симптомов (73). Согласно информации Н.Б. Губергриц, в исследовании Ну G.P. с соавт. влияние препарата на общую выживаемость больных оказалось недостоверным (3).

Таким образом, несмотря на достаточно большое количество экспериментальных и клинических работ, в том числе и качественных с точки зрения их дизайна, говорить об обоснованности назначений ЭФЛ при некоторых заболеваниях печени рано. Большинство работ, проведенных с участием этого класса препаратов, включали небольшое количество пациентов, ограничены по времени, не учитывали частоту рецидивов и причины отсутствия клинического эффекта, а также сопутствующие заболевания (72).

К недостаткам исследований ЭФЛ, как и для исследований других препаратов группы гепатопротекторов, можно отнести и отсутствие четких описаний методов рандомизации и ослепления во многих исследованиях, отсутствие длительного периода наблюдения после окончания исследования. К тому же много работ, посвященных этому лекарственному средству, были проведены достаточно давно (70 — 90 годы 20-го века), то есть до разработки принятых сегодня стандартов и принципов проведения клинических исследований (во-первых), и до внедрения в практику средств диагностики и этиотропной терапии гепатитов (во-вторых и в-третьих).

Отсутствие фармакоэкономических исследований и явный дефицит исследований с высоким уровнем доказательности (систематических обзоров с мета-анализами данных, обзоры Гепато-Билиарной группы Кокрейновского сообщества), ставят обоснованность широкого использования ЭФЛ, а, тем более, их централизованную закупку, под сомнение.

Список использованной литературы

1. Kuntz E. «Essentielle» Phospholipide in der Hepatologie — 50 Jahre experimentelle und klinische Erfahrung. *Z.Gastroenterol.* 1991;29(Suppl.2):7–13.
2. Самарин ДВ. Возможности использования эссенциальных фосфолипидов в лечении пациентов с вирусными гепатитами. *Therapia.* 2008;(5(26)):54–6.
3. Губергриц НБ. «Эссенциале Форте Н» и «Эссенциале Н» в гепатологии и гастроэнтерологии. *Сучасна гастроентерологія.* 2008;(5 (43)):79–89.
4. Gundermann KJ, Kuenker A, Kuntz E, Drożdżik M. Activity of essential phospholipids (EPL) from soybean in liver diseases. *Pharmacol. Reports Pr.* 2011;63(3):643–59.
5. Oette K, Kühn G, Römer A, Niemann R, Gundermann KJ, Schumacher R. [Absorption of di-linoleoylphosphatidylcholine after oral administration]. *Arzneimittelforschung.* 1995 Aug;45(8):875–9.
6. Ueland PM. Choline and betaine in health and disease. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2011 Feb;34(1):3–15.
7. Гундерманн КЙ. Новейшие данные о механизмах действия и клинической эффективности эссенциальных фосфолипидов. *Клин. перспект. гастроэнтерол., гепатол.* 2002;(2):21–4.
8. Гуревич КГ. Какие фосфолипиды «эссенциальнее»? Клиническая фармакокинетика. 2004;(1):52–7.
9. Complete prescribing information — description of 3-sn-phosphatidylcholine (EPL Nattermann) 250 mg [Internet]. *RXmedicine.* [cited 2013 Feb 6]. Available from: <http://www.irxmedicine.com/products/pdf/LipostabilENG.pdf>
10. Lichtenberger LM, Barron M, Marathi U. Association of phosphatidylcholine and NSAIDs as a novel strategy to reduce gastrointestinal toxicity. *Drugs Today.* 2009 Dec;45(12):877–90.
11. Kidd PM. Bioavailability and activity of phytosome complexes from botanical polyphenols: the silymarin, curcumin, green tea, and grape seed extracts. *Altern Med Rev.* 2009 Sep;14(3):226–46.
12. Lekim D, Graf E. [Animal experimental studies on the pharmacokinetics of «essential» phospholipids (EPL)]. *Arzneimittelforschung.* 1976;26(9a):1772–82.
13. Zierenberg O, Grundy SM. Intestinal absorption of polyenephosphatidylcholine in man. *J. Lipid Res.* 1982 Nov;23(8):1136–42.
14. Zierenberg O, Odenthal J, Betzing H. Incorporation of polyenephosphatidylcholine into serum lipoproteins after oral or intravenous

- administration. *Atherosclerosis*. 1979 Nov;34(3):259–76.
15. Zierenberg O, Assmann G, Schmitz G, Rosseneu M. Effect of polyenephosphatidylcholine on cholesterol uptake by human high density lipoprotein. *Atherosclerosis*. 1981 Jul;39(4):527–42.
 16. Звягинцева ТД, Чернобай АИ. Современные аспекты применения Эссенциале форте Н при неалкогольном стеатогепатите: настоящее и будущее. *Здоров'я України*. 2008;(15-16):68–9.
 17. Оковитый СВ, Безбородкина НН, Улейчик СГ, Шуленин СН. Гепатопротекторы. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010.
 18. Буторова ЛИ, Калинин АВ, Логинов АФ. Лекарственные поражения печени. Москва: Институт усовершенствования врачей ФГУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова»; 2011.
 19. Гейвандова НИ, Ягода АВ, Малыхина ЛИ, Рогова СШ. Сывороточные фосфолипиды и механизмы повреждения при алкогольной болезни печени. *Клин. перспект. гастроэнтерол. гепатол*. 2006;(6):28–33.
 20. Casini A, Salzano R, Surrenti C. Effect of phosphatidylcholine on human fibroblast collagen production. *Drug Res*. 1992;97:432–9.
 21. Li J, Kim CI, Leo MA, Mak KM, Rojkind M, Lieber CS. Polyunsaturated lecithin prevents acetaldehyde-mediated hepatic collagen accumulation by stimulating collagenase activity in cultured lipocytes. *Hepatology*. 1992 Mar;15(3):373–81.
 22. Вовк ЕИ, Тихоновская ЕЮ, Комаровский АН. Жировая болезнь печени в практике терапевта. *Терапевт*. 2010;(4):4–23.
 23. Шульпекова ЮО. Неалкогольная жировая болезнь печени: патогенез, диагностика, лечение. *Фарматека*. 2007;(6(141)):48–53.
 24. Морозов СВ, Кучерявый ЮА. Гепатопротекторы в клинической практике: рациональные аспекты использования: пособие для врачей. Москва: 4TE Арт; 2011.
 25. Geetha J, Manjula R, Malathi S, Usha K. Efficacy of essential phospholipid substance of Soya bean oil and *Phyllanthus niruri* in acute viral hepatitis. *J. Gen. Med*. 1992;(4):53–8.
 26. Jenkins PJ, Portmann BP, Eddleston AL, Williams R. Use of polyunsaturated phosphatidyl choline in HBsAg negative chronic active hepatitis: results of prospective double-blind controlled trial. *Liver*. 1982 Jun;2(2):77–81.
 27. Visco G. [Polyunsaturated phosphatidylcholine in association with vitamin B complex in the treatment of acute viral hepatitis B. Results of a randomized double-blind clinical study]. *Clin Ter*. 1985 Aug 15;114(3):183–8.
 28. Guan R, Ho KY, Kang JY, Yap I, Gwee KA, Tan CC. The effect of polyunsaturated phosphatidyl choline in the treatment of acute viral hepatitis. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 1995 Dec;9(6):699–703.
 29. Panda RS, Patel DK. Polyunsaturated phosphatidylcholine (EPL, Essentiale) in viral hepatitis. *Indian Pract*. 1994;(47):751–6.
 30. Kowala-Piaskowska A, Mozer-Lisewska I, Sluzewski W, Bujnowska A. Intravenous administration of essential phospholipids for the treatment of acute and chronic viral hepatitis in children. *Klin. Ped*. 1999;(7):425–9.
 31. Liu E. The curative effect observation of Essentiale on treating severe jaundice
-

- type of hepatitis. *Mod J Integr Trad Chin West Med.* 12:402.
32. Yano M, Koya M, Shirahama S, Toda T, Ohta Y, Hirayama C. Blind assessment of liver biopsy findings in chronic hepatitis: drug efficacy trial of polyenephosphatidylcholine. *Shindan to chiryo.* 1978;(9):1783–9.
 33. Hirayama C, Okurama M, Tanikawa K, Ota Y, Suzuki H, Kogawa N. The clinical effect of polyene (phos)phatidylcholine in a double blind trial. *Kanzo.* 1975;(16):780–8.
 34. Williams R. A placebo-controlled study in the management of chronic active hepatitis. Expert opinion: The Liver Unit, King's College Hospital, London. 1975;9(5):197S.
 35. Ilic V, Begic-Janeva A. Treatment of HBsAg positive chronic active hepatitis. Efficacy of «essential» phospholipids. *Med Welt.* 1991;(42):523–5.
 36. Ilic V, Kordac V, Alvarez SZ. [Clinical experience with long-term administration of «essential» phospholipids in chronic active hepatitis. Review of 3 double-blind studies]. *Cas. Lek. Cesk.* 1992 Dec 17;131(26):801–4.
 37. Kordac V, Brodanova M, Marecek Z, Jirasek A. Essentiale-forte in the treatment of chronic active hepatitis. *Prakt Lék (Praha).* 1985;(65):834–7.
 38. Zhang X, Gundermann KJ, Wu S. Therapeutic effect of polyene phosphatidylcholine compound in chronic active hepatitis B. *Chin J Pharmacoepidemiol.* 1995;(4):4–6.
 39. Wang BE, Li JH, Lin SR, Min J, Zhang LX, Li JH. The multicentre randomized double-blind controlled clinic trial of Essentiale for chronic viral hepatitis. The final report. *Nattermann;* 2000.
 40. Niederau C, Strohmeyer G, Heintges T, Peter K, Göpfert E. Polyunsaturated phosphatidyl-choline and interferon alpha for treatment of chronic hepatitis B and C: a multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Leich Study Group. Hepatogastroenterology.* 1998 Jun;45(21):797–804.
 41. Lieber CS, Anand BS, Bibi EJ. Polyenylphosphatidylcholine (PPC) is beneficial for the treatment of hepatitis C. *Hepatology.* 2005;42(4 (Suppl. 1)):695A.
 42. Djuric-Milosavijevic O. Polyunsaturated phosphatidylcholine (EPL) used to prevent hepatic lesions during the treatment of tuberculosis. *Epat.* 1982;(28):3–9.
 43. Hirose S, Morodoni I, Tanaka M, Toyohara H, Sanemotsu Y, Arakawa H, et al. The prophylactic effects of polyene phosphatidylcholines (EPL) on liver disorders induced by antitubercular drugs (rifampicin, isoniazid). *Kiso to Rinsho.* 1982;(16):4801–3.
 44. Marpaung B, Tarigan P, Zein L, Barus A, Soekiman I. Tuberculostatic combination treatment with INH/RMP/EMB and administration of Essentiale forte for the prevention of liver damage. *Therapiewoche.* 1988;(38):734–40.
 45. Liu X, Li X. An Observation of Essentiale's Effects on the Liver Protection during the Medical Treatment of Tuberculosis. *Journal of Clinical Pulmonary Medicine.* 2002;7(1):18–9.
 46. Liu Q, Garner P, Wang Y, Huang B, Smith H. Drugs and herbs given to prevent hepatotoxicity of tuberculosis therapy: systematic review of ingredients and evaluation studies. *BMC Public Health.* 2008;8:365.

47. Lata J, Dastyh M Jr, Senkyřík M, Husová M, Starý K. [Protective effect of essential phospholipids on liver injury due to total parenteral nutrition]. *Vnitr Lek.* 2001 Sep;47(9):599–603.
48. Gurevich V, Bondarenko B, Gundermann KJ. Polyunsaturated phospholipids increase the hypolipidemic effect of lovastatin. *Eur J Int Med.* 1997;(8):13–8.
49. Татаренко О. Современные аспекты применения Эссенциале при лечении острых и хронических заболеваний печени. Докл. Гундермана К.Й. в рамках секции «Новости современной гастроэнтерологии» X Национальной школы гастроэнтерологов и гепатологов Украины. Здоров'я України. 2008;(10):50.
50. Kowalczyk JR, Nurzyńska J, Armata J, Bogusławska-Jaworska J, Rokicka-Milewska R, Sońta-Jakimczyk D, et al. International note: second malignant neoplasms in children: a multicenter study of the Polish Pediatric Leukemia/Lymphoma Group. *Med. Pediatr. Oncol.* 2002 Jun;38(6):421–3.
51. Kidd PM. Phosphatidylcholine: A Superior Protectant Against Liver Damage. *Alternative Medicine Rev.* 1996;1(4):258–74.
52. Panoz MZ, Polson R, Johnson R. Activity of polyunsaturated phosphatidylcholine in HBsAg-negative (autoimmune) chronic active hepatitis and in acute alcoholic hepatitis. Bingen/Rhein: Wbn-Verlag; 1990. p. 182–99.
53. Lieber CS, Weiss DG, Groszmann R, Paronetto F, Schenker S. II. Veterans Affairs Cooperative Study of polyenylphosphatidylcholine in alcoholic liver disease. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2003 Nov;27(11):1765–72.
54. Schuller Peretz A, San Martin FG. Controlled study using multiplyunsaturated phosphatidylcholine in comparison with placebo in the case of alcoholic liver steatosis. *Med Welt.* 1985;(72):517–21.
55. Knüchel F. [Double-blind study in patients with alcoholic toxic fatty liver. Effect of essential phospholipids on enzyme behavior and lipid composition of the serum]. *Med Welt.* 1979 Mar 16;30(11):411–6.
56. Ивашкин ВТ, Буеверов АО, Маевская МВ. Дифференцированный подход к лечению алкогольных поражений печени. *Клин. перспект. гастроэнтерол., гепатол.* 2005;(5):8–13.
57. Буеверов АО, Маевская МВ. Принципы патогенетического лечения острого алкогольного гепатита. *Клин. персп. гастроэнтерол., гепатол.* 2004;(5):17–22.
58. Буеверов АО, Ешану ВС, Маевская МВ, Ивашкин ВТ. Эссенциальные фосфолипиды в комплексной терапии стеатогепатита смешанного генеза. *Клин. перспект. гастроэнтерол. гепатол.* 2008;(1):17–22.
59. Успенский ЮП. Эссенциальные фосфолипиды: старые субстанции — новые технологические решения. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* (5):24–6.
60. Балуква ЕВ, Успенский ЮП. Плейотропные эффекты эссенциальных фосфолипидов у больных с метаболическим синдромом. *CONSILIUM MEDICUM — Гастроэнтерология.* 2011;(2):31–5.

61. Gonciarz Z, Besser P, Lelek E, Gundermann KJ, Johannes KJ. Randomized placebo-controlled double-blind trial on «essential» phospholipids in the treatment of fatty liver associated with diabetes. *Méd Chir Dig.* 1988;(17):61–5.
62. Ohbayashi H, Fujimoto M, Yoshida M, Ito M, Yamase H. The therapeutic effect of polyenephosphatidylcholine (EPL) on NASH. *Liver, Bile and Pancreas.* 2006;(52):637–42.
63. Arvind N, Savaikar P, Rajkumar JS. Therapy for NAFLD — a comparative study of essential phospholipids vs. ursodeoxycholic acid. *Ind J Clin Pract.* 2006;16:21–4.
64. Ушкалова ЕА. Место эссенциальных фосфолипидов в современной медицине. *Фарматека.* 2003;(10(73)):40–7.
65. Соринсон СН. Вирусные гепатиты. Санкт-Петербург: Теза; 1998.
66. Эссенциале® Форте Н (Essentiale Forte N) [Internet]. Видаль 2006-2012. Available from: http://www.vidal.kz/poisk_preparatov/essentiale-forte-n.htm
67. Довідник лікарських засобів [Internet]. Київ: Державний Експертний Центр Міністерства охорони здоров'я України; 2012. Available from: <http://pharma-center.kiev.ua>
68. Chanussot F, Benkoël L. Prevention by dietary (n-6) polyunsaturated phosphatidylcholines of intrahepatic cholestasis induced by cyclosporine A in animals. *Life Sci.* 2003 Jun 13;73(4):381–92.
69. Phosphatidylcholine — Monograph. *Alternative Medicine Review.* 2002 Apr 1;7(2):150–4.
70. Eritsland J. Safety considerations of polyunsaturated fatty acids. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000 Jan;71(1 Suppl):197S–201S.
71. Lavie CJ, Milani RV, Mehra MR, Ventura HO. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and cardiovascular diseases. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009 Aug 11;54(7):585–94.
72. Gundermann KJ, Lehmacher W. The essential phospholipids as liver therapeutic — a meta-analysis of double-blind trials in chronic liver disease. *Gastroenterol Pol.* 1998;5(6):553–9.
73. Hu G, Liu K, Wang S, Tang H, Zhao L. Polyunsaturated phosphatidylcholine (Essentiale) for chronic hepatitis, a systematic review. *Chin J Evidence-Based Med.* 2005;5(7):543–8.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1. ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ ГЕПАТОПРОТЕКТОРОВ НА СИСТЕМУ ЦИТОХРОМА P450

ЛС	Ферменты системы цитохрома																			
	CYP1A			CYP2A	CYP2B			CYP2C				CYP2E	CYP2D	CYP3A				CYP4A		
	CYP1A1	CYP1A2	CYP2A6	CYP2A1	CYP2B1	CYP2B2	CYP2B6	CYP2B9	CYP2C8	CYP2C9	CYP2C11	CYP2C19	CYP2E1	CYP2D6	Другие	CYP3A1	CYP3A2	CYP3A3	CYP3A4	CYP4A
Адеметионин	?												↑/↓	?						
Антраль	?																			
Бетаин	?												↑	?						
Бициклоп	?								↑				↑	↑	?					
Бифендат	?	↑/↓	?							↑/↓	?		↑			↑	↑	?	↑/↓	?
Глициризин	↑	↑	?	↑	↑	?		↑	?		↑	?		↑	?	↑	↑	?	↑/↓	?
Глутаргин	?																			
L-орнитина-L-аспартат	?																			
Силимарин	?	↑	↑	?			↑	?	↑	↑	?	↑	↑/↓	0	?				↑/↓	?
УДЖК	↑	↑	?		↑	↑	?						↑	?		↑				↑
Эфл	?																			

Примечания: 1. Необходимо учесть, что многие данные о влиянии ЛС были получены в условиях *in vitro* или в экспериментальных условиях, а также при назначении доз, многократно превышающих средние терапевтические. См. более подробную информацию и ссылки на исследования в соответствующих главах.

2. ↑ — индуцирующее воздействие, ↓ — угнетающее воздействие, ↑/↓ — данные противоречивы, 0 — какого-либо воздействия не обнаружено, ? — данные о воздействии отсутствуют или не были обнаружены автором.

ПРИЛОЖЕНИЕ 2.

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГЕПАТОПРОТЕКТОРОВ, ВКЛЮЧЕННЫХ В МОНОГРАФИЮ

Автор и тип исследования	Результаты	Комментарии
Адеметионин		
Систематический обзор Coltorti M. и др., 1990.	Адеметионин уменьшает проявления внутрипеченочного холестаза (зуд, дискомфорт, утомляемость) и уменьшает уровни билирубина и ЩФ.	Включал исследования разного качества (от открытых до РПКИ).
Систематический обзор и мета-анализ Frezza M. 1992; 1993.	Адеметионин прекращал кожный зуд, нормализовывал или выраженно (> 50%) снижал билирубин, АЛТ, ГГТП, ЩФ.	6 контролируемых (плацебо) исследований. Использование препарата ограничено 15-30 днями.
Систематический обзор и мета-анализ Tambini R. и др., 1997.	Адеметионин уменьшает выраженность зуда и уровень билирубина у беременных с холестазом.	Полный текст недоступен, включал небольшое количество исследований.
Кокрейновский обзор и мета-анализ Burrows R.F. и др., 2001, 2010.	Доказательств эффективности при холестазе беременных нет, однако SAME уменьшает зуд кожи у таких больных.	Включал 5 РПКИ.
Кокрейновский обзор и мета-анализ Rambaldi A. и Gluud C. 2006.	У пациентов с алкогольной болезнью печени SAME не продемонстрировал значимого влияния на общую смертность пациентов, смертность, ассоциированную с заболеваниями печени, частоту трансплантаций и осложнений заболевания, а также на количество потребляемого алкоголя.	9 РПКИ (n=434), из которых только 1 была качественной. Изучались обе формы SAME.

Продолжение приложение 2

1	2	3
Мета-анализ Hardy M. с соавт., 2002.	адеметионин уменьшает выраженность зуда и уровень билирубина у пациентов с хроническими гепатитами и при холестазах беременных.	Оценивались преимущественно качественные признаки. Какого-либо влияния на течение заболеваний печени без холестаза или цирроза сделать не удалось по причине немногочисленности работ.
Бетаин		
Кокрейновский обзор Hansrani M., 2002, 2006.	У пациентов с гомоцистеинемией эффективность бетаина остается недоказанной.	Качественные исследования отсутствуют. Ни одна из проведенных работ не соответствовала критериям включения.
Кокрейновский обзор Lirussi F. с соавт. 2007.	Никаких суждений об эффективности бетаина и др. антиоксидантов сделано не было.	Только одна работа оказалась качественной (РПКИ) и соответствовала критериям включения.
Кокрейновский обзор Angelico F. с соавт. 2007.	Никаких суждений об эффективности бетаина сделано не было.	Ни одна работа не соответствовала критериям включения.
Бициклом		
Кокрейновский обзор Wu T., 2006.	Обнаружить доказательства эффективности бициклола у пациентов с вирусным гепатитом В не удалось.	Низкое качество работ. Только 1 работа соответствовала критериям включения.

Продолжение приложение 2

1	2	3
Кокрейновский обзор Yang X., 2007.	Обнаружить доказательства эффективности бициклола у пациентов с вирусным гепатитом С не удалось.	Низкое качество работ. Только 1 работа соответствовала критериям включения.
Орнитина аспартат		
Систематический обзор с мета-анализом Delcker A.M. с соавт., 2000	Препарат улучшает течение энцефалопатии	Был опубликован в виде резюме, которое в настоящий момент не доступно.
Систематический обзор с мета-анализом Pilar L. и Mercado R., 2006	ЛОЛА статистически значимо влияет только на психический статус пациентов, но не на уровень аммиака, и не на показатели индекса PSE.	Малое количество работ (3 РКИ) и пациентов. Большая гетерогенность. Препарат был рекомендован к применению в клинике.
Кокрейновский обзор Yuan W., 2008	Неизвестно.	Не был завершен.
Систематический обзор без мета-анализа Soarez et al., 2009	В сравнении с плацебо LOLA уменьшает показатель гипераммониемии у пациентов с печеночной энцефалопатией, однако убедительных доказательств выраженного благоприятного влияния на течение энцефалопатии у этого ЛС нет.	Большая гетерогенность групп в исследованиях (4 РПКИ), низкое методологическое качество половины включенных работ (JADAD < 3), незначительная продолжительность терапии.
Систематический обзор и мета-анализ Jiang Q. и др., 2009	LOLA в сравнении с плацебо улучшает клинику энцефалопатии только в подгруппе выраженных нарушений.	Включал 3 РКИ (из них 2 плацебо-контролируемых).

Продолжение приложение 2

1	2	3
Систематический обзор и мета-анализ Bai M. и др., 2013	Орнитина аспартат показал себя эффективным средством лечения энцефалопатии независимо от ее стадии, эффективно уменьшает уровень аммиака, безопасен. Однако отличий между ЛС и плацебо во влиянии на смертность не обнаружено.	Включал 8 исследований (РКИ и РПКИ)
Силимарин		
Систематический обзор Mullen K.D. соавт., 1988.	Силимарин при АБП улучшает биохимические и морфологические показатели и, вероятно, увеличивает выживаемость.	6 плацебо-контролируемых исследований (n=302) разных доз (от 80 до 420 мг/сутки на протяжении от 4 недель до 6 лет).
Систематический обзор и мета-анализ Jacobs B.P. с соавт., 2002.	Оценка биохимических, морфологических данных и смертности пациентов с хроническими гепатитами разной этиологии невозможна.	14 работ (n=433). Критика низкого качества работ. Эффект не может быть подтвержден или опровергнут, поэтому применение препарата в клинике не рекомендуется.
Систематический обзор Liu и др., 2003.	Силимарин обладает потенциальной способностью «защищать» ткани печени при HCV-инфекции.	14 работ отобрано. Для силимарина обнаружена только 1 высококачественная. Имеются претензии к качеству исследований и численности участников в них.

Продолжение приложение 2

1	2	3
Кокрейновский обзор и мета-анализ Rambaldi с соавт., 2005.	У пациентов с АБП и ХВГ силимарин не влияет на смертность, частоту осложнений, снижает уровни билирубина и ГГТ, влияние на трансаминазы не ясно.	Качество большинства исследований — низкое. Однозначного вывода о целесообразности применения в клинике не сделано.
Систематический обзор Mayer K.E. с соавт., 2005.	Силимарин способен улучшать биохимические показатели (прежде всего — трансаминазы), что может оказаться важным в предотвращении осложнений хронических гепатитов — цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы.	Исследования силимарина невысокого качества и обладают рядом недостатков.
Систематический обзор с мета-анализом Saller и соавт., 2001, 2008.	Силимарин значительно снижает смертность, ассоциированную с болезнями печени, но не общую смертность, и значительно уменьшает частоту осложнений АБП.	По мнению авторов силимарин целесообразно назначать в качестве адъювантной терапии пациентам с отравлением аманитин-содержащими грибами, но и с алкогольным циррозом печени (класс А).
Систематический обзор и мета-анализ Wei F. и др., 2012.	При HBV-инфекции силимарин в комбинации с противовирусными ЛС лучше, чем монотерапия уменьшает уровни трансаминаз, маркеров фиброза, медиаторов воспаления.	12 РПКИ (1966-2012 гг.). Клинических данных пока еще недостаточно, чтобы подтвердить или опровергнуть целесообразность назначения этого ЛС.

Продолжение приложение 2

1	2	3
Урсодеоксихолевая кислота		
Мета-анализ May G.R. с соавт., 1993	УДХК эффективнее хенодезоксихолевой кислоты для растворения конкрементов при желчнокаменной болезни. Процент удачного растворения — 38%.	С 1993 г. мета-анализ не обновлялся. Включал 23 КИ разного качества. При ЖКБ высокая частота рецидивов. Эффект зависит от размера конкрементов.
Систематический обзор и мета-анализ Simko V. и др., 1994.	У пациентов с ПБЦ УДХК уменьшает АЛТ, АСТ, ЩФ и ГГТП, но не билирубин; улучшает морфологию печени и ассоциируется с меньшей частотой неудач терапии. У пациентов с хроническими гепатитами УДХК улучшает показатели АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ и билирубин, но не оказывает значимого воздействия на структуру печени.	12 источников (n=800) разного качества (в части ПБЦ). 11 РПКИ разного качества (в части хронических гепатитов).
Систематический обзор и мета-анализ Shi J. и др., 2006.	При ПБЦ УДХК может замедлить прогрессирование цирроза ранних стадий ($p=0,03$), улучшает выживаемость пациентов и снижает потребность в трансплантации печени ($p=0,05$)	7 РПКИ и 6 follow-up исследований.
Кокрейновский обзор и мета-анализ Gong Y. и др., 2008 (обновлен Rudic J.S. и др. в 2012).	Влияния УДХК на смертность, потребность в трансплантации, портальное давление, морфологию, выраженность зуда и слабости у больных с ПБЦ обнаружено не было. Подтверждено уменьшение билирубина, ЩФ и трансаминаз. Возможно, УДХК уменьшает прогрессирование фиброза.	Включал 16 РПКИ.

Продолжение приложение 2

1	2	3
Систематический обзор и мета-анализ Shi J. и др., 2009.	УДХК улучшает гистологию и нормализует биохимические показатели у пациентов с ПСХ, но не влияет на зуд и слабость, смертность и частоту трансплантаций.	8 РПКИ.
Кокрейновский обзор и мета-анализ Poropat G. с соавт., 2011.	При ПСХ УДХК не влияет на смертность, частоту трансплантаций, риск возникновения варикоза пищевода, асцита и энцефалопатии, клинические симптомы, показатели биопсии и холангиографии, концентрацию альбумина. Однако УДХК позитивно влияет на уровни АЛТ, АСТ, ГГТП и билирубин.	Включал 8 РПКИ. Авторы не могут рекомендовать или опровергнуть целесообразность использования УДХК.
Мета-анализ Triantos C.K. и др., 2011.	УДХК не влияет на выраженность клинических симптомов, гистологическое прогрессирование, частоту развития холангиокарциномы и смертность пациентов с ПСХ.	8 РПКИ (5 — стандартные дозы; 3 — высокие дозы УДХК).
Систематический обзор и мета-анализ Othman M.O. и др., 2012.	УДХК не снижает смертность и потребность в трансплантации больных с ПСХ, не улучшает морфологию, не изменяет частоту холангиокарциномы и не может контролировать симптомы болезни. Положительно влияет только на уровень трансаминаз.	7 РПКИ. Вывод однозначный: использование УДХК не оправданно.
Кокрейновский обзор и мета-анализ Cheng K. и др. 1997, 2000, 2012.	У пациентов с муковисцидозом УДХК влияет только на уровень трансаминаз (АСТ).	Включал 3 РПКИ разного качества. Выживаемость, потребность в трансплантации печени не изучались ни в одной работе. Оснований для назначения УДХК при муковисцидозе пока нет.

Продолжение приложение 2

1	2	3
Кокрейновский обзор и мета-анализ Chen W. и др. 2007.	Желчные кислоты, в том числе УДХК, могут уменьшать уровень АЛТ, но не влияют на риск возникновения цирроза, показатели портального и перипортального воспаления, персистенцию HCV-РНК.	29 РКИ, при этом ни одно не было высокого качества.
Кокрейновский обзор и мета-анализ Orlando R. и др. 2007.	У пациентов с НАЖБП УДХК не влияет на уровни АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, гепатобилиарную и общую смертность пациентов, частоту развития осложнений.	4 РПКИ. Анализ данных биопсии невозможен.
Систематический обзор и мета-анализ Musso G. и др., 2010	При НАЖБП УДХК не имеет преимуществ перед плацебо во влиянии на стеатоз (по данным биопсии). Влияние на трансаминазы обнаружено только в группе пациентов с НАСГ.	6 РПКИ. Использование УДХК не оправданно. Риск развития ПР очень высокий (по данным авторов — около 46%).
Мета-анализ Wu и др., 2012.	При НАСГ высокие дозы УДХК уменьшают морфологические признаки воспаления, но способствуют прогрессированию фиброза. Биохимически: УДХК уменьшает активность ГГТП, но способствует увеличению концентрации билирубина. Влияние на уровень трансаминаз и ЩФ не отличается от плацебо.	3 РПКИ. Монотерапия УДХК не оказывает значимого позитивного влияния на состояние пациентов с НАСГ.
Мета-анализ Hardy M. с соавт., 2002.	При холестазе беременных УДХК является эффективным противозудным средством, субъективно превосходящим или равным адеметионину, но уступающим комбинации «УДХК+адеметионин».	Только качественная оценка (см. также Адеметионин).
Кокрейновский обзор и мета-анализ Burrows R.F. и др., 2001, 2010.	Доказательств эффективности УДХК при холестазе беременных не существует.	5 РПКИ.

Продолжение приложение 2

1	2	3
Кокрейновский обзор и мета-анализ Poropat G. и др., 2010.	При трансплантации печени УДХК не влияет на смертность (all-cause mortality) и в том числе вследствие отторжения пересаженного органа, частоту ретрансплантаций, острой реакции отторжения. Влияние на хроническую реакцию отторжения неоднозначно.	7 РПКИ. Малое количество качественных работ, включающих небольшое количество пациентов. Окончательного вывода о целесообразности не сделано.
Эссенциальные фосфолипиды		
Формальный мета-анализ Hundermann K.J., 1998.	У пациентов с хроническими гепатитами и НАСГ суммарный эффект позитивного воздействия ЭФЛ на 26,6% превосходил эффект плацебо	Включал 9 РПКИ (409 пациентов). Не отвечает современным требованиям Кокрейновского сообщества к мета-анализам.
Систематический обзор Hu G.P. с соавт., 2005	ЭФЛ позитивно воздействуют на трансаминазы, гистологию печени и выраженность симптомов у пациентов с ХГ разной этиологии.	Опубликован на китайском языке, полный текст и резюме не доступно. Включал 6 РПКИ (568 пациентов). Согласно данным некоторых авторов влияния на выживаемость пациентов не обнаружено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Завершая эту работу, еще раз хочется отметить, что группа так называемых гепатопротекторов – это одна из наиболее разнородных групп лекарственных средств. При этом её разнородность проявляется и во времени их появления в арсенале врачей, и в химической структуре, и в профилях безопасности, и, конечно же, в полученных к настоящему времени доказательствах эффективности.

Действительно, история медицинского применения расторопши или солодки насчитывает несколько тысяч лет, в то же время такие ЛС, как орнитина аспартат, антраль, глутаргин были синтезированы несколько десятков лет назад.

Химическая структура молекул представителей этой фармакотерапевтической группы может быть представлена простыми соединениями (бетаин), аминокислотами (орнитин, глутамин, аргинин), флаваноидами, а также иметь сходство со стероидами (глицирризин). Более того, некоторые препараты представляют собой не одну молекулу, а несколько. В качестве примера для подтверждения этого утверждения можно привести силимарин, который является комплексом силибинина, силидианина, силикрестина и изоформ этих соединений. Поэтому классификация гепатопротекторов, основанная на их химическом строении, вряд ли возможна.

Отличаются гепатопротекторы и по механизмам развития лечебного эффекта, которые не могут быть сведены к какому-то одному механизму действия (например, антиоксидантному). Так, орнитина аспартат принимает активное участие в процессах нейтрализации аммиака и стимулирует синтез белков и нуклеиновых кислот, силимарин обладает мощным антиоксидантным, противовоспалительным, антивирусным и противофибротическим эффектом, глутаргин может стимулировать синтез оксида азота,

белков, нейтрализовать аммиак и так далее. Выделить «ведущий» механизм достаточно сложно, а иногда просто невозможно.

Экстраполяция данных, полученных в исследованиях пациентов с одной патологией, на заболевания печени вообще – одна из наиболее опасных практик, присущих этой группе. Как было показано выше, некоторые гепатопротекторы показывают большую эффективность при холестатическом, а другие – при цитолитическом синдроме. Систематические обзоры, сопровождаемые мета-анализами, хоть и учитывают данные нескольких наиболее качественных исследований, в большинстве случаев все-таки не могут однозначно ответить на вопрос о целесообразности использования того или иного препарата. Несмотря на большое количество гепатопротекторов на полках аптек, выбор их для врача, ориентирующегося на данные доказательной медицины, ограничен силимарином, УДХК, LOLA и, в меньшей степени, адеметионином.

Хотелось бы отметить, что фармацевтический рынок постоянно пополняется новыми представителями этого класса препаратов, а количество экспериментальных и клинических работ, направленных на изучение разных аспектов применения гепатопротекторов, стабильно растет. Автор надеется, что представленная им монография поможет врачам определиться с необходимостью назначения препаратов этой группы, выбрать наиболее подходящее, то есть максимально эффективное и в то же время безопасное средство, назначить его в достаточной дозе и на достаточное для развития эффекта время, другими словами – поможет использовать гепатопротекторы рационально.

СОДЕРЖАНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ.....	3
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	5
ВСТУПЛЕНИЕ	6
ЧАСТЬ 1.	10
Глава 1. Определение гепатопротекторов	11
Глава 2. Классификация гепатопротекторов	20
Глава 3. Причины использования гепатопротекторов	30
ЧАСТЬ 2.	64
Глава 4. S-Аденозил-L-метионин	65
Глава 5. Антраль	102
Глава 6. Бетаин	113
Глава 7. Бифендат	129
Глава 8. Бициклол	137
Глава 9. Глицирризин	151
Глава 10. Глутаргин	181

Глава 11.	
L-орнитин L-аспартат	208
Глава 12.	
Силимарин	231
Глава 13.	
Урсодезоксихолевая кислота	281
Глава 14.	
Эссенциальные фосфолипиды	349
ПРИЛОЖЕНИЯ	371
Приложение 1.	
Влияние некоторых гепатопротекторов	
на систему цитохрома P450	371
Приложение 2.	
Доказательная база использования	
гепатопротекторов, включенных	
в монографию	372

МАТВЕЕВ О.В.

КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ ГЕПАТОПРОТЕКТОРІВ

(Гепатопротекторы

**Анализ международных исследований
по препаратам группы лекарств для печени)**

російською мовою

Формат 70x100/16. Ум. друк. арк. 31,2.
Наклад 3000 пр. Зам. № 195.

ВИДАВНИЦТВО ДРУКАРНЯ «АРИАЛ».
95034, м. Сімферополь, вул. Декабристів, 21, оф. 105,
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 3562 від 28.08.2009 р.
E-mail: it.arial@yandex.ru

Віддруковано з оригінал-макету у друкарні ФОП Бражнікової Н.А.
97513, смт Гвардійське, вул. Н-Садова, 22.
тел. (0652) 70-63-31, 050-648-89-34.
E-mail: braznikov@mail.ru

