

# **МЕСТО ГЕПАТОПРОТЕКТОРОВ В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ**

**д.м.н. профессор Гусев Д.А.**

Санкт-Петербург 2012

# Гепатопротекторы и хронические вирусные гепатиты

- Нужны ли больным хроническими вирусными гепатитами гепатопротекторы?
- В какие периоды заболевания целесообразно назначение гепатопротекторов?
- Каковы показания для назначения гепатопротекторов при ХВГ?
- Следует ли назначать гепатопротекторы во время противовирусной терапии?

# Противоречивое отношение к гепатопротекторам при ХВГ

- Неоднородность по происхождению и химическому составу
- Отсутствие единого механизма действия
- Отсутствие результатов рандомизированных клинических исследований по эффективности и безопасности
- Отсутствие определенных показаний к применению
- Самостоятельный прием пациентами, отсутствие контроля со стороны врача

# Определение

**Гепатопротекторы** – это препараты, защищающие печень от повреждающего воздействия экзогенных или эндогенных факторов, уменьшающие воспалительную активность и темпы прогрессирования заболевания.

В основе действия всех **гепатопротекторов** лежит воздействие на патогенетические механизмы, а не на причину заболеваний печени.

# Гепатопротекторы

- В России зарегистрировано около 30 препаратов, претендующих на звание «гепатопротектор»
- Они составляют около 10% от общего количества лекарственных средств на Российском рынке
- Ряд гомеопатических средств, БАДов, других препаратов альтернативной медицины позиционируются производителями как гепатопротекторы
- В США ежегодно расходуется на биологически активные добавки около 6 млрд \$, травы и чаи около 1 млрд \$
- На силимарин в Европе (в основном в Германии) ежегодно расходуется около 150 млн €

# Классификация гепатопротекторов

- Растительные препараты (силимарин, глицирризиновая кислота и др.)
- Аминокислоты и их дериваты (адеметионин)
- Желчные кислоты (урсодеоксихолевая кислота, хенодеоксихолевая кислота)
- Эссенциальные фосфолипиды
- Витамины и антиоксиданты
- Прочие

# Основные механизмы действия гепатопротекторов (доказанные и предполагаемые)

- ✓ стабилизация мембран клеток и органелл
- ✓ антиоксидантный эффект
- ✓ детоксицирующий эффект
- ✓ противовоспалительный эффект
- ✓ антихолестатический эффект
- ✓ антифибротический эффект
- ✓ стимуляция регенерации печени
- ✓ антидепрессивный эффект
- ✓ иммуномодулирующий эффект

# Область применения гепатопротекторов

- Аутоиммунные гепатиты
- Первичный билиарный цирроз
- Первичный склерозирующий холангит
- Острые и хронические гепатиты с холестатическим компонентом (особенно алкогольные и лекарственные)
- Муковисцидоз
- Цирроз печени любой этиологии
- Атрезии внутрипеченочных желчных путей
- Посттрансплантационный холестаз
- Холестаз при парентеральном питании
- Внутрипеченочный холестаз беременных
- Неалкогольный стеатогепатит
- Псориаз, нейродермит, экзема
- Хронические вирусные гепатиты



# ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ ХВГ

## 1. Комплексность

### воздействие на возбудитель

альфа-интерфероны, препараты с прямым противовирусным эффектом

### воздействие на реактивность организма

альфа-интерфероны, цитокины, оксигенотерапия, экстракорпоральная гемокоррекция, и др.

### воздействие на отдельные звенья патогенеза

витамины, энтеросорбенты, полиферментные препараты, инфузионно-детоксикационная и метаболическая терапия, гепатопротекторы, иммунодепрессанты, эфферентная терапия

## 2. Индивидуальность

## 3. Своевременное начало

# В какие периоды течения ХВГ следует назначать патогенетическую терапию?

- Отсутствие показаний для противовирусной терапии (фаза иммунного контроля HBV)
- Ремиссия после проведенной противовирусной терапии
- Невозможность проведения противовирусной терапии (абсолютные противопоказания)

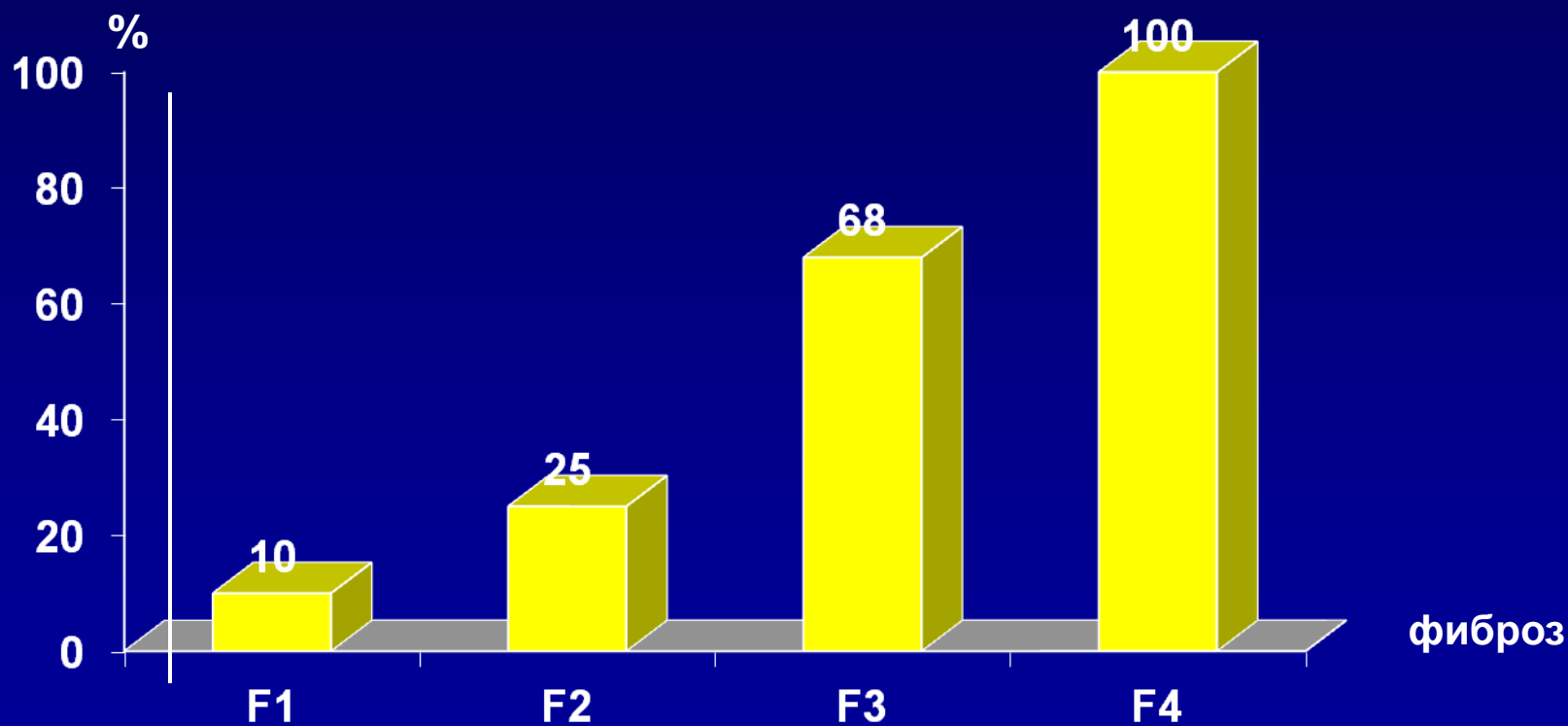
# **Показания для назначения гепатопротекторов при хронических вирусных гепатитах (патогенетическая терапия)**

- Хронические вирусные гепатиты с развитием холестаза (адеметионин, УДХК)
- Сопутствующие метаболические и токсические заболевания печени (эссенциальные фосфолипиды, глицирризиновая кислота, растительные гепатопротекторы)
- Сопутствующие заболевания панкреато-билиарной системы (адеметионин, УДХК, гепатопротекторы с желчегонным эффектом)

# Клинико-лабораторные и инструментальные признаки заболеваний панкреато-билиарной системы наблюдаются у 42% больных ХГС (n=465)



# Частота встречаемости заболеваний панкреато-билиарной системы в зависимости от стадии ХГС (%)



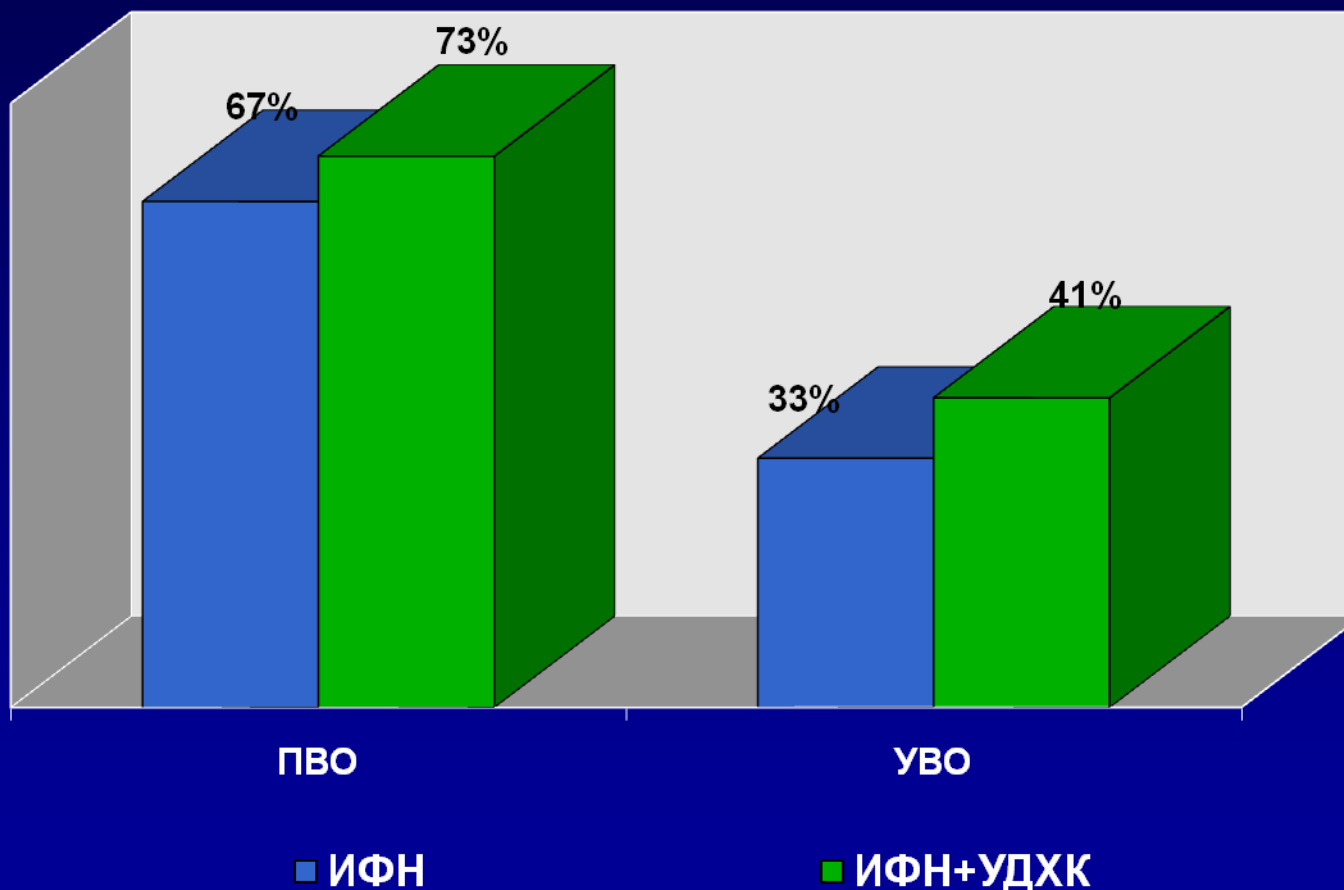
# Основные особенности заболеваний панкреато-билиарной системы у больных ХГС

- Преобладание дисфункции (гипотонии) желчного пузыря
- Прямая зависимость между частотой развития заболеваний панкреато-билиарной системы и длительностью гепатита С при отсутствии взаимосвязи с активностью патологического процесса в печени
- Частое сочетание билиарной дисфункции с клинико-лабораторными признаками хронического панкреатита и дисбиоза кишечника, особенно у пациентов с F3-4
- Обострение заболеваний панкреато-билиарной системы на фоне противовирусной терапии ХГС (65%)

# Показания для назначения гепатопротекторов на фоне противовирусной терапии ХВГ (терапия сопровождения)

- потенцирование противовирусного эффекта терапии (адеметионин, глицирризиновая кислота, силимарин)?
- коррекция побочных эффектов интерферона-альфа и рибавирина
  - адеметионин (цитолитические кризы, холестаз, депрессия)
  - урсodeоксихолевая кислота (холестаз, ДЖВП)
  - метадоксил (депрессия)

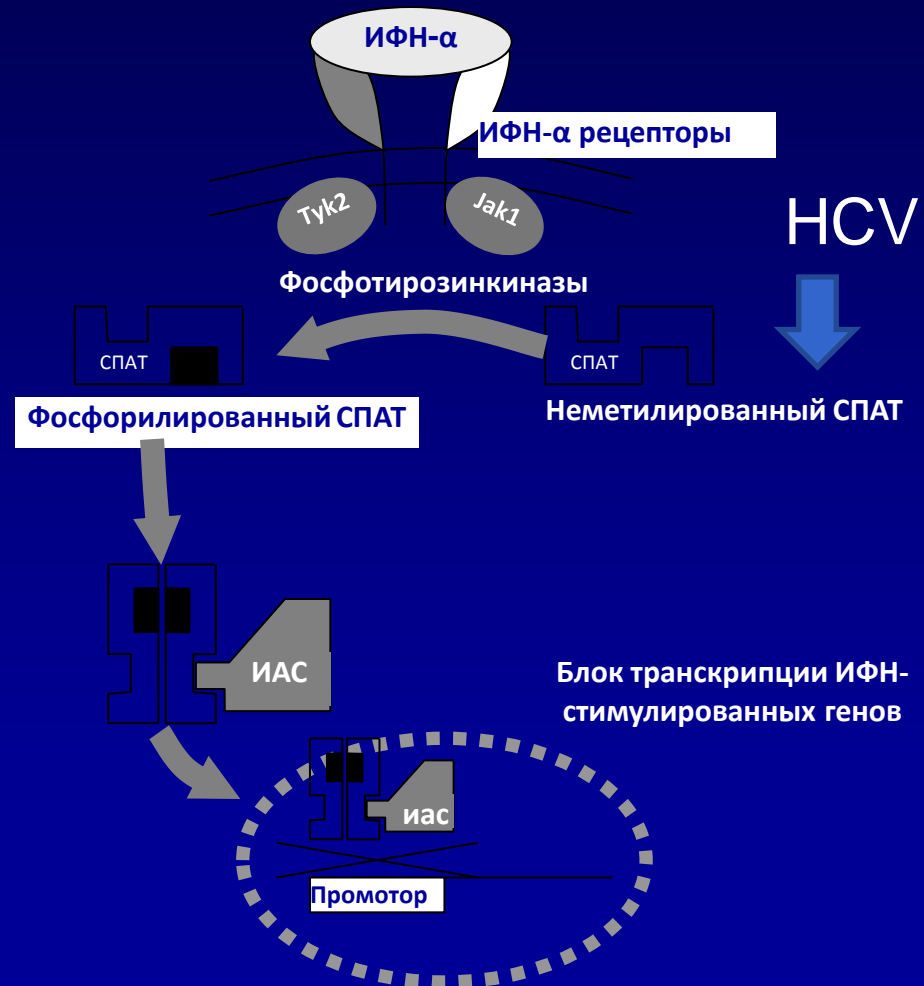
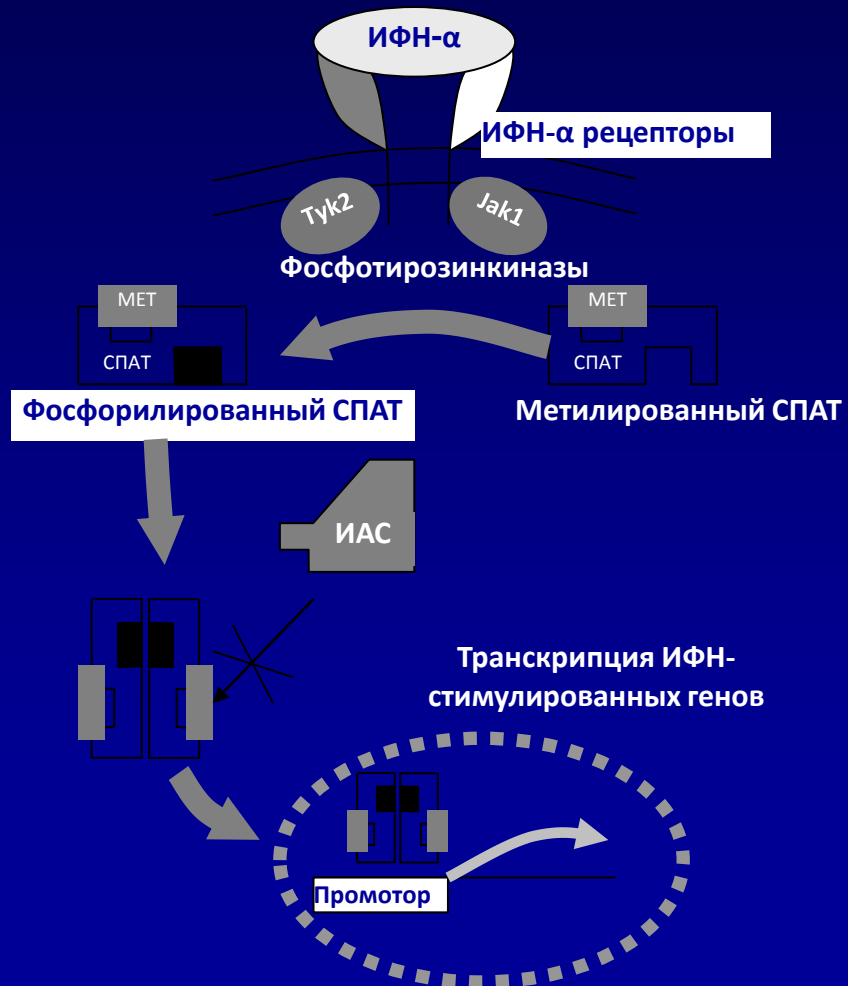
# Эффективность УДХК при хроническом гепатите С (первичная и стабильная ремиссии)



ИФН 3 млн МЕ 3 раза в неделю – 48 недель  
УДХК 15 мг/кг – 48 недель



# ВГС индуцирует нарушение метилирования регуляторов транскрипции ИФН-α – активируемых генов, определяющее неэффективность ПВТ



# **Адеметионин и эффективность интерферона-альфа при HCV-инфекции**

Процессы деметилирования СПАТ обусловлены избыточной HCV-индуцированной продукцией каталитической субъединицы белковой фосфотазы 2А (ПФ2Ак), которая связывает и блокирует аргининметилтрансферазу (АМТ), осуществляющую метилирование СПАТ.

При 1 генотипе HCV наблюдается более интенсивная, чем при других генотипах продукция ПФ2Ак, что также обуславливает низкую эффективность ПВТ.

Путем трансметилирования адеметионин (донор метильных групп) восстанавливает активность фермента АМТ, повышает количество метилированных СПАТ и восстанавливает транскрипцию ИФН-стимулируемых генов, в следствии этого повышает эффективность противовирусной терапии.

# Изучение влияния адеметионина на эффективность интерферона-α и рибавирина при ХГС

## Исходные данные

Показатель		Исследуемая группа (адеметионин +)	Контрольная группа (адеметионин -)
Количество, чел.		13	20
Мужчины / женщины		8 / 5	12 / 8
Средний возраст в группе		32,7 ± 6,7	30,1 ± 11,3
Генотип 1 / генотип «не 1»		10 / 3	13 / 7
Гистологическая активность (по METAVIR)	A1	2	5
	A2	5	12
	A3	6	3
Степень фиброза (по Desmet V. et al. , 1995)	F1	1	7
	F2	3	11
	F3	7	2
	F4	2	-

# Изучение влияния адеметионина на эффективность интерферона-α и рибавирина при ХГС

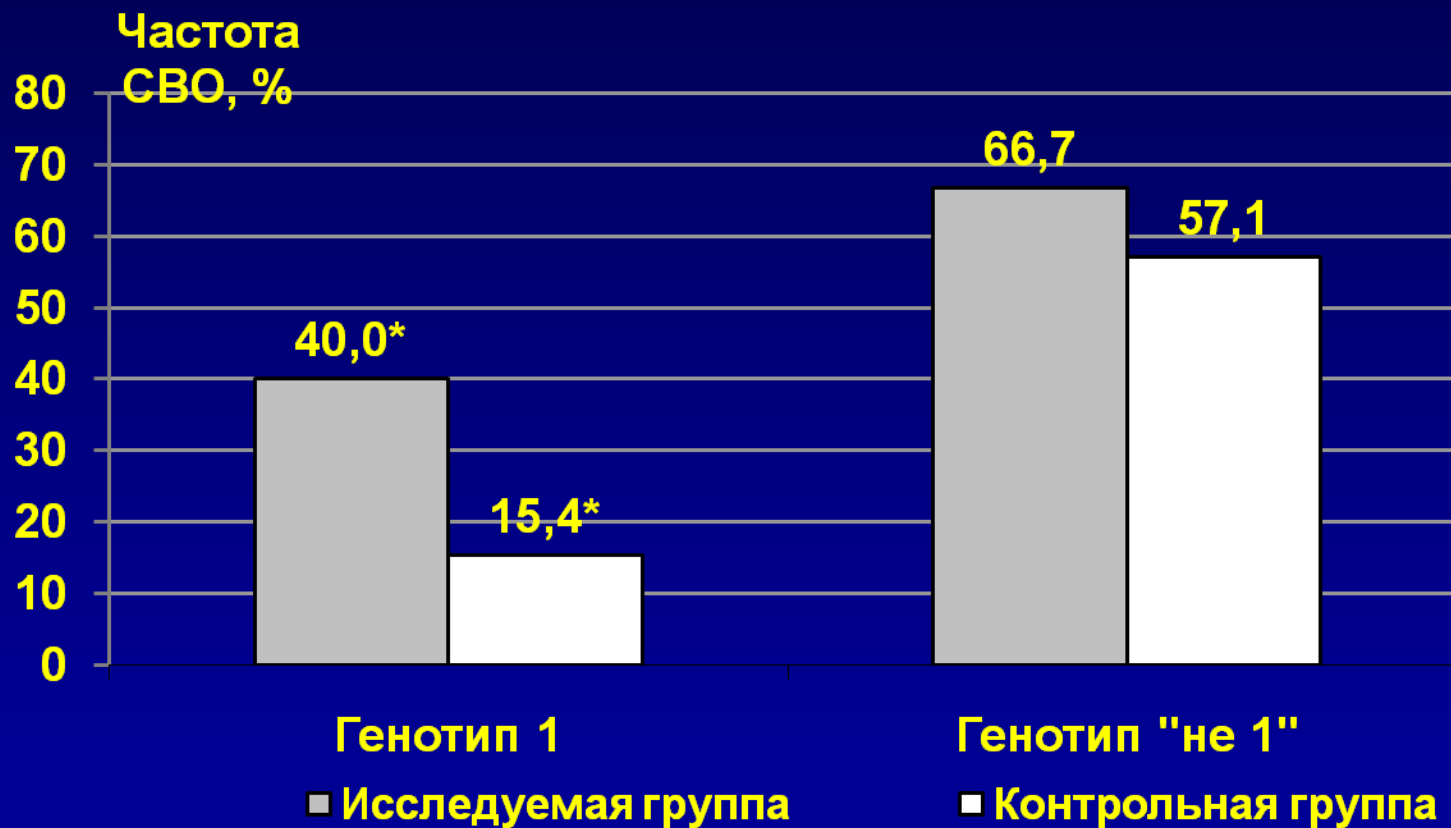
## Исходные данные

Показатель	Исследуемая группа (адеметионин +)	Контрольная группа (адеметионин -)
Билирубин, $\mu\text{моль/л}$	$33,3 \pm 2,34^*$	$25,2 \pm 3,9^*$
АЛТ, МЕ/л	$151,8 \pm 61,7$	$155,5 \pm 58,7$
АСТ, МЕ/л	$85,5 \pm 8,8$	$88,2 \pm 10,13$
ЩФ, МЕ/л	$142,2 \pm 24,7^{**}$	$91,2 \pm 15,3^{**}$
$\gamma$ -ГТП, МЕ/л	$85,8 \pm 16,1^*$	$54,1 \pm 12,0^*$

\* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$

# Изучение влияния адеметионина на эффективность интерферона-α и рибавирина при ХГС

## Результаты

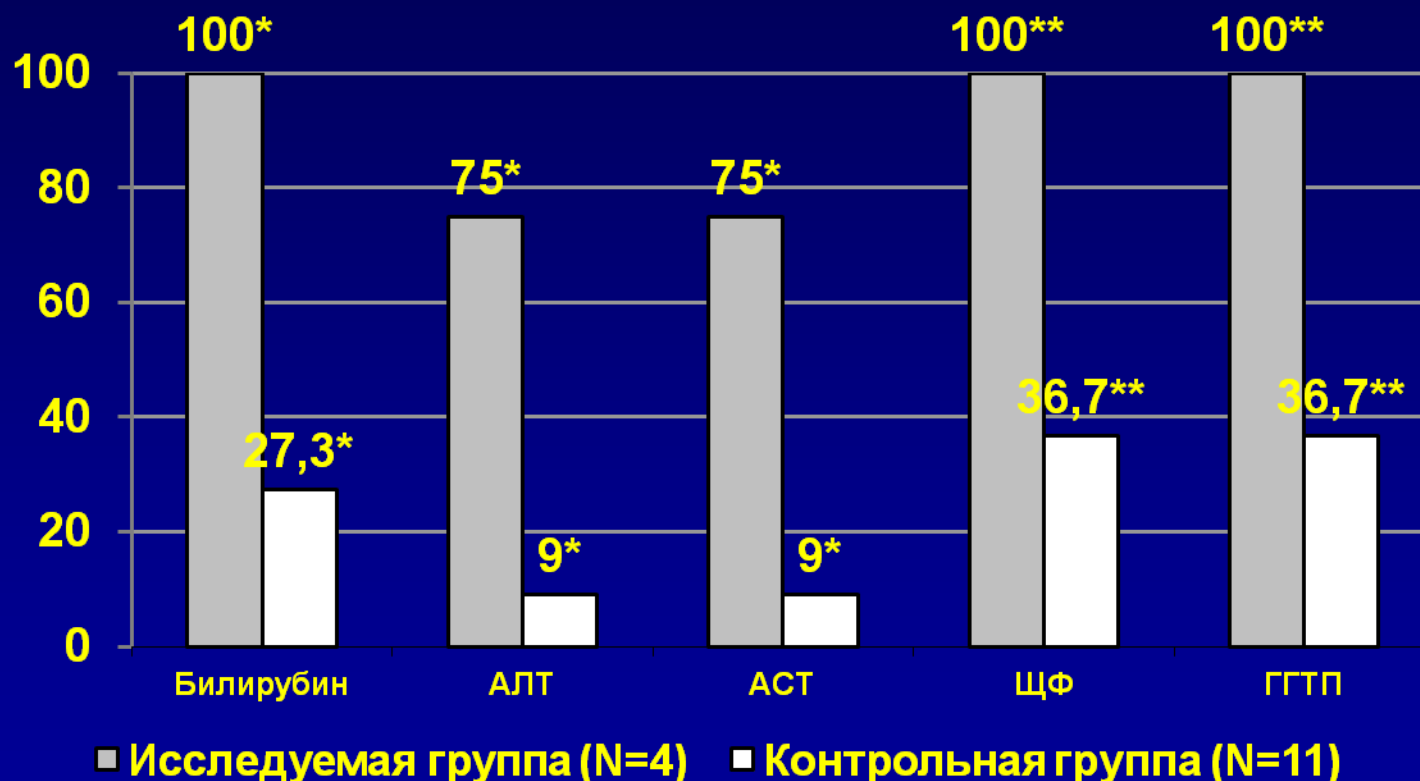


\* -  $p < 0,05$

# Изучение влияния адеметионина на эффективность интерферона-α и рибавирина при ХГС

## Результаты

1 генотип, СВО -



\* -  $p=0,01$ ; \*\* -  $p=0,03$

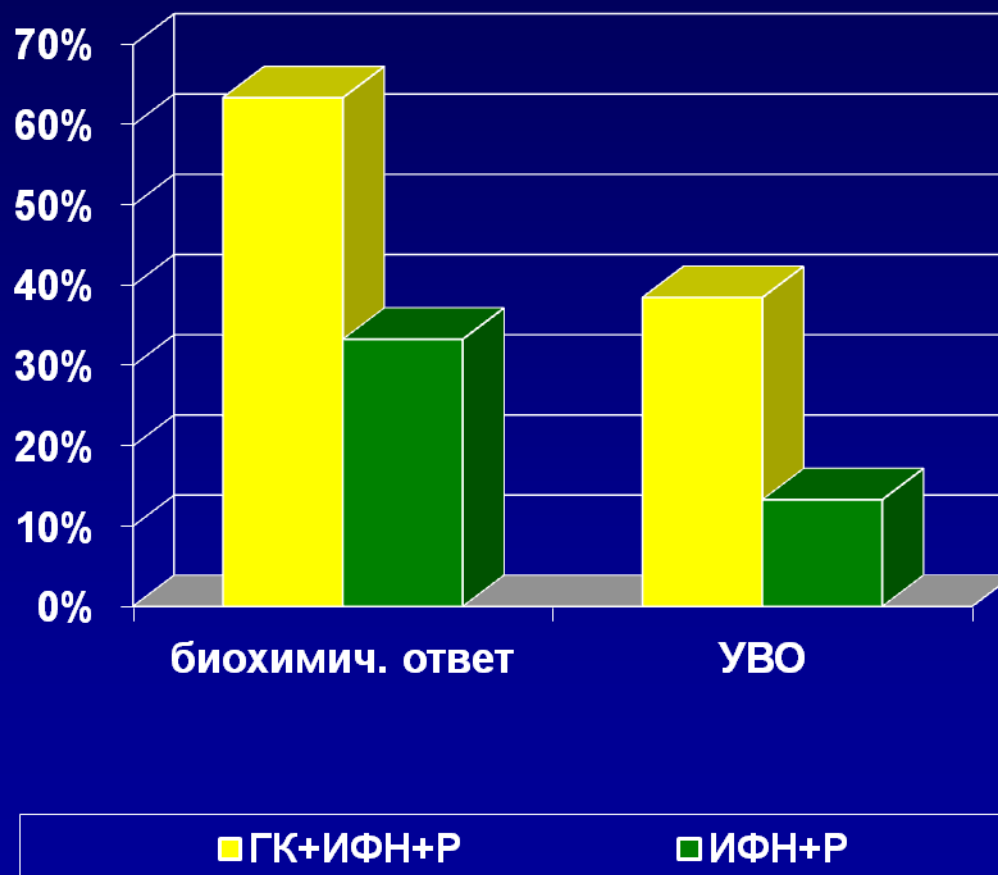
# Изучение влияния адеметионина на безопасность интерферона-α и рибавирина при ХГС

## Результаты



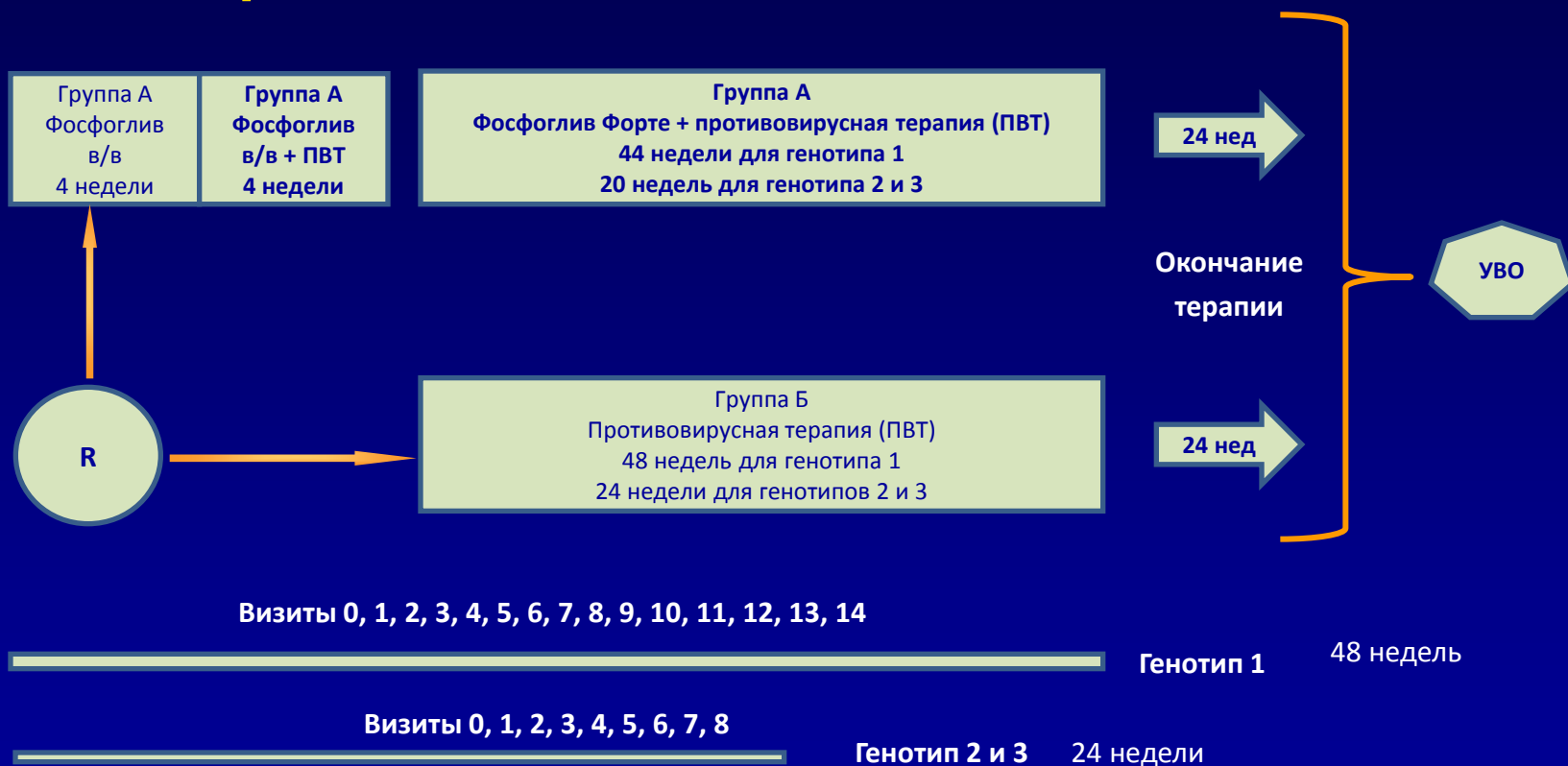
\* -  $p < 0,05$

# Влияние глицирризиновой кислоты на эффективность интерферона-α и рибавирина при ХГС





# PHG-M3/P01-09 «ОРИОН» - Открытое сравнительное рандомизированное исследование применения препарата Фосфоглив в комбинированной терапии больных с хроническим гепатитом С



Предварительные результаты:  
БВО при 1 генотипе наблюдался только у пациентов,  
получающих тройную терапию (17%)

# **Силибинин в противовирусной терапии хронического гепатита С (предварительные результаты)**

Пациенты, неответившие на  
комбинированную терапию ПЕГИФН и  
рибавирином

Силибинин 20 мг/кг в/венно в сочетании  
со стандартной противовирусной  
терапией - наблюдалось достоверное  
снижение вирусной нагрузки

# Заключение

- Гепатопротекторы могут быть использованы в составе комплексной патогенетической терапии у больных хроническими вирусными гепатитами.
- Показаниями для назначения гепатопротекторов у больных, не получающих противовирусную терапию, являются сопутствующие метаболические и токсические поражения печени, а также заболевания панкреато-билиарной системы.
- Гепатопротекторы можно применять для коррекции некоторых нежелательных явлений противовирусной терапии хронических вирусных гепатитов.
- Ряд гепатопротекторов, прежде всего адеметионин и силимарин, претендуют на потенцирование эффекта противовирусной терапии. Этот вопрос требует дальнейших исследований.

Место гепатопротекторов в терапии ХВГ определяется в соответствии с патогенетическим механизмом действия в рамках четко дифференцированных показаний к применению у больных, получающих и не получающих ПВТ

гепатофальк

ремаксол

урсофальк

фосфоглив

прогепар

силегон

эссенциале

лепротек

урсосан

хофитол

эспа-липон

гептрал

урдокса

легалон

танацехол

гептор

гепабене

метадоксил

галстена

тиоктаcid

бетулин

дипана

аллохол

витамин Е

гепа-мерц

резалют

эсливер

витамин А

берлитион

хенофальк

тиогама

тыквеол

силибинин

лив-52

холагол

