

**ГЕПАТОПРОТЕКТОРИ В ЛІКУВАННІ ЗАХВОРЮВАНЬ ПЕЧІНКИ:
ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА**

Бурдак К.С.¹, Ярних Т.Г.², Борщевська М.І.¹

¹ПАТ «Фармак», м. Київ, Україна

²Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ

Гепатопротектори – група лікарських засобів, котра, на сьогодні, є чи не найбільш затребуваною серед усіх медичних препаратів. Така популярність обумовлена недбалим ставленням людей до здоров'я своєї печінки: неправильне харчування, надмірне споживання алкоголю, токсичний вплив деяких ліків та незадовільний екологічний стан.

Згідно даних Всесвітньої організації охорони здоров'я за останні 20 років у всьому світі спостерігається негативна тенденція до росту чисельності захворювання печінки, що зумовлює високу смертність населення. Тільки в країнах СНД щорічно реєструється від 500 тис. до 1 млн людей, котрі страждають тим чи іншим захворюванням печінки. За останнє десятиріччя в Україні поширеність хронічних гепатитів і цирозів печінки збільшилася не менш ніж у 2,5 рази.

Сучасна програма комплексного лікування хвороб печінки включає два основних напрямки лікування: етіотропну і патогенетичну терапію. Саме засоби патогенетичної терапії прийнято називати «гепатопротекторами» [15]. Гепатопротектори (грец. *hepar* – печінка + лат. *protector* – захисник) – лікарські препарати, які підвищують стійкість печінки до впливу патологічних факторів та відновлюють її функції при різних пошкодженнях [7, 10].

Зважаючи на широкий асортимент лікарських засобів для терапії даних захворювань, **метою нашої роботи** було проаналізувати сучасний ринок та провести порівняльну характеристику і тим самим визначити, які із існуючих засобів окрім бажаного терапевтичного ефекту, володіють мінімальними ризиками виникнення побічних реакцій.

Результати та обговорення

Основні вимоги до ідеального гепатопротектора були сформовані ще у 1970 році R. Preisig: достатньо повна абсорбція, виражена здатність зв'язувати високоактивні з'єднання чи перешкоджати їх утворенню, відсутність токсичного впливу на організм, стимуляція регенерації печінки тощо. [4, 22]. Зважаючи на вище сказані вимоги, стає зрозумілим, що передумовою для виведення на ринок гепатопротекторного препарату є ретельне вивчення його фармакодинамічних та фармакокінетичних характеристик. Єдиної класифікації препаратів групи гепатопротекторів не існує. Найчастіше їх класифікують в залежності від походження і, відповідно, від хімічного складу:

- 1) препарати, котрі містять природні та напівсинтетичні флаваноїди розторопші, в першу чергу, силімарин;
- 2) препарати, що мають у своєму складі природні чи напівсинтетичні флаваноїди інших рослин;

- 3) органопрепарати тваринного походження;
- 4) препарати, у складі яких наявні есенціальні фосфоліпіди;
- 5) препарати різних груп: уродезоксихолієва кислота, не стероїдні антибіотики, вітаміни та вітаміноподібні речовини (В, Е, С, ліпоева кислота), амінокислоти та їх похідні (адеметіонін) [8].

Крім того існує класифікація представлена І.І. Дегтяревою і співавторами, 2002 із доповненням Хом'як Н.В. (табл.1).

Таблиця 1

Класифікація гепатопротекторів

Препарати рослинного походження біофлаваноїдної структури		
	Багатокомпонентні	Комбіновані
Препарати на основі розторопші плямистої	Гепарсил, Дарсил, Легалон, Левасил, Карсил, Силібор, Симепар, Силімарол, плоди розторопші тощо	Гепабене (екстракти розторопші плямистої і дим'янки), Гепатофальк планта (екстракти розторопші, чистотілу, куркуми (шафрана)), екстракти розторопші з прополісом тощо
Препарати артишоку	Хофітол, Холівер, Рафахолін, Фарковіт В12	
Інші комплексні засоби	Лів-52, Ліва, Лівомін, збір Детоксифіт, краплі Світанок	
Препарати есенціальних фосфоліпідів		
Препарати рослинного походження	Есенціале Н, Есенціале форте Н, Есел форте, Ліволін форте, Бренціале	
Препарати тваринного походження	Ліпін, Сирепар	
Препарати амінокислот		
Донатори тіолових з'єднань	Метіонін, Адеметіонин, Гептрал, Гептор, Адомет, Адментин	
Препарати інших амінокислот	Аргініну (Бетаргін, Гепаргін, Глутаргін), орнітину (Гепамерц), комплексні засоби – Гепасол А	
Препарати жовчних кислот	Урсодезоксихолієва кислота (Урсохол, Урсофальк, Урсосан)	
Синтетичні засоби	Тіотриазолін, Ліолів, Антраль	
Препарати різних груп	Глутоксим, Ербісол, Ліпоева (тіоктова) кислота, вітаміни тощо.	
Препарати з опосередкованим гепатопротекторним ефектом	Лактулоза (Дуфалак, Нормазе);	
Гомеопатичні засоби	Галстена, Гепар Композитум, Хепель тощо	

На сьогодні, найбільш чисельною є група препаратів рослинного походження (понад 54%), в той час як на фосфоліпідні препарати доводиться 16%, а на інші засоби, в тому числі синтетичні, органопрепарати і препарати амінокислот – 30% від загальної кількості усіх гепатопротекторів [15].

Серед лікарських засобів рослинного походження найкраще вивчені ті, в складі яких домінує розторопша плямиста (*Silybum marianum*). Її активні компоненти містять чотири флаваноїди, основним з яких є силібінін. Його вміст складає понад 80-90% усіх флаваноїдів у екстракті [14, 15]. Даний флаваноїд володіє антиоксидантними та антитоксичними властивостями, що, в свою чергу, і забезпечує гепатопротекторний ефект. Недоліками препаратів на основі розторопши плямистої є низька біодоступність силімарину при пероральному прийомі, а при лікуванні вірусного гепатиту С ефективність проявляється лише при введенні внутрішньовенно [5].

Відомими також є лікарські засоби на основі артишоку посівного (*Cynara scolymus L.*), котрий багатий інуліном, що, в сою чергу, позитивно впливає на вуглеводний та ліпідний обміни [16]. Вживання артишока протипоказане хворим з індивідуальною непереносимістю рослини, гіпотонією, гастритами зі зниженою кислотністю, а також при годуванні грудьми (погіршує лактацію і гальмує виділення молока) [2].

Олія гарбузового насіння (*Cucurbita Pepo*), котра включає в себе такі діючі компоненти: комплекс біологічно активних речовин – фосфоліпідів, каротиноїдів, флаваноїдів, вітаміни груп В, С, Р, токоферолів; ненасичені жирні кислоти – стеаринова, пальмітинова, олеїнова арахідонова; фосфатидилхолін; цинк; мінеральні солі; корисні амінокислоти; гормоноподібні речовини; селен і володіє антиоксидантним, протизапальним, жовчогінним ефектом. Але, у зв'язку із жовчогінною дією, гарбузову олію не можна приймати або приймати з крайньою обережністю тим, у кого в жовчному міхурі є камені. Протипоказана гарбузова олія і діабетикам [12].

Екстракт кореня солодки (*Glycyrrhiza glabra*) містить в собі активну речовину гліциризин, котра знижує рівень холестерину, що позитивно впливає на печінку [15], проте було встановлено, що застосування гліциризину також може спровокувати низку побічних реакцій. Препарати на його основі можуть блокувати катаболізм кортизолу у печінці, що, в свою чергу, призводить до його збільшення у крові, затримці солі та води, втрати калію та підвищення артеріального тиску [17].

Серед рослинних засобів із гепатопротекторною дією виокремлюють і багатокомпонентні препарати із індійських та китайських трав. Проте, комбіновані препарати можуть містити у своєму складі екстракти невідомих чи маловивчених рослин, тому дані засоби також слід застосовувати з обережністю [15].

Препарати тваринного походження являють собою гідролізати екстракту печінки великої рогатої худоби, котрі містять ціанкобаламін, амінокислоти, низькомолекулярні метаболіти і, можливо, фрагменти ростових факторів печінки. Дані препарати можуть проявляти антиоксидантну і детоксикаційну дію, стимулювати регенерацію паренхіми печінки. Проте, не зважаючи на позитивні

терапевтичні характеристики, дані препарати володіють значним рядом недолік. Зокрема дані препарати протипоказані хворим з активними формами гепатиту, оскільки їх застосування може спровокувати запальний процес. Крім того дані лікарські засоби володіють високим алергогенним потенціалом, що в свою чергу, зобов'язує пацієнта проводити визначення чутливості до даної групи препаратів [5].

Препарати фосфоліпідів зайняли значне місце в лікуванні багатьох захворювань людини, особливо в терапії хвороб печінки. Есенціальні фосфоліпіди (ЕФЛ) відіграють універсальну роль в організмі людини, виступаючи головним структурним компонентом клітинних та субклітинних мембран, завдяки чому призначення ЕФЛ часто називають мембранною терапією. Клітинні мембрани на 80-90 % складаються із фосфатидилхоліну – головного компонента есенціальних фосфоліпідів. На їхніх тонких динамічних поверхнях відбуваються головні процеси життєдіяльності клітини [6]. Одним із найбільш важливих компонентів фосфатидилхоліну є холін. При захворюваннях печінки потреби у холіні та фосфоліпідах збільшені, тому доцільним є вживання препаратів есенціальних фосфоліпідів [16]. Основними недоліками препаратів на основі ЕФЛ є те, що при пероральному прийомі вони володіють низькою біодоступністю, так як поступають не у печінку, а в лімфатичну систему, по якій транспортуються в жирову тканину організму, де можуть накопичуватися і метаболізуватися. При парантеральному введенні ЕФЛ поширюються по кровотечу і можуть накопичуватися в інших органах та системах, не досягаючи місця своєї дії – тканини печінки [9].

Розглянемо препарати так званих «різних груп»: серед вітамінів та вітаміноподібних речовин, в якості гепатопротекторів використовують вітаміни Е та С і ліпоєву кислоту, котрі володіють антиоксидантними властивостями [3, 9].

Значну роль у цій групі відіграють лікарські засоби у складі яких міститься урсодезоксихолієва кислота (УДХК) [21]. УДХК – нетоксична гідрофільна жовчна кислота, що синтезується в печінці з 7-кетолітохолової кислоти. УДХК володіє антихолестатичним, гепатопротекторним, антиоксидантним, антиапоптотичним, імуномодулюючим, гіпохолестеринемічним, літолітичним ефектами, а застосування УДХК при гострих вірусних гепатитах сприяло скороченню тривалості основних клініко-біохімічних проявів хвороби, зменшенню частоти загострень, рецидивів і несприятливих наслідків [1]. Недоліком лікарських засобів на основі УДХК є відсутність парантеральної форми та негативний вплив на травну систему хворого [9].

Серед амінокислот, що зазвичай використовуються в якості гепатопротекторів найчастіше застосовують амінокислоту метіонін та її активну форму адеметіонін (S-аденозил-L-метіонін) [16].

Адеметіонін є природною речовиною, яка синтезується в організмі з аденозину і амінокислоти метіоніну. Адеметіонін бере участь у трьох типах біохімічних реакцій: трансметилуванні, транссульфуванні й синтезі поліамінів. Завдяки вказаним реакціям метіонін бере участь у синтезі фосфоліпідів,

глутатіону, поліамінів, служить попередником таких важливих речовин, як цистеїн, таурин, коензим А [20]. Адеметіонін сприяє зниженню рівня білірубіну, аланінамінотрансферази (АлАТ) і гама-глутамілтранспептидази (ГГТ) [19]. На сьогоднішній день ефективність та безпечність адеметіоніну доведена при внутрішньопечінковому холестази та отримані доказові дані, згідно з якими тривале лікування адеметіоніном хворих з алкогольним цирозом печінки може сприяти підвищенню здатності виживати, особливо у пацієнтів на більш ранніх стадіях хвороби. На думку дослідників, адеметіонін відіграє роль природнього антидоту у відношенні токсичних фракцій естрогенів, які є причиною внутрішньо печінкового холестазу. Клінічні випробування адеметіоніну активно тривають, про що свідчать опубліковані в останні роки позитивні результати включення адеметіоніну в сучасні схеми лікування пацієнтів з вірусним гепатитом С [15, 18].

Варто зазначити, що унікальною особливістю адеметіоніну є те, що він відноситься до групи гепатопротекторів з антидепресантною активністю. В психіатрії він самостійно використовується, як комплексний засіб при лікуванні алкоголізму, наркоманії та нервових порушень, адже окрім терапевтичної дії на організм, адеметіонін позитивно впливає і на психіку пацієнта [15, 23].

Ще однією беззаперечною перевагою даної речовини є те, що на відміну від інших багатьох гепатопротекторів, адеметіонін продукується клітинами печінки і відіграє ключову роль в нормальному перебігу найважливіших біохімічних реакцій в живих клітинах [11]. Більш ніж 50 років інтенсивних досліджень біохімічних та терапевтичних властивостей адеметіоніну, створили потужну наукову базу для подальших клінічних досліджень. Передумовою яких була поява у 70-х роках стабільної форми адеметіоніну у вигляді ліофілізованого порошку для ін'єкцій, а пізніше – і у формі кишковорозчинних таблеток [18]. Про популярність і ефективність даної речовини свідчить і численна кількість препаратів на її основі: Гумбарал, Самір, Адомет, Гептрал, Адментин, у США адеметіонін відомий як харчова добавка під торговою маркою SAM-e.

Побічні ефекти, відмічені при застосуванні адеметіоніну, незначні: у окремих хворих мали місце неприємні відчуття в епігастральній ділянці, які ні в одному випадку не з'явилися приводом для відміни препарату. Значних ускладнень при застосуванні адеметіоніну не було [13].

Висновки

- 1) негативна тенденція росту захворювань печінки вимагає посиленої уваги до ліків з гепатопротекторним ефектом, котрі зараз представлені на сучасному фармацевтичному ринку;
- 2) виявлено, що найбільш небезпечними лікарськими засобами для лікування печінки є препарати тваринного походження;
- 3) мінімальні ризики виникнення побічних ефектів, спостерігаються при прийомі препаратів на основі урсодезоксихолієвої кислоти та адеметіоніну;
- 4) встановлено, що на сьогодні, лікарський препарат на основі амінокислоти адеметіоніну, – єдиний сучасний безпечний гепатопротектор з антидепресивною активністю.

Список літератури

1. Андрейчин М.А., Рябокони О.В. Урсодезоксихолева кислота у патогенетичній терапії при хронічних захворюваннях печінки // Здоров'я України. Медичний портал. — 2015 <http://health-ua.com/articles/1790>
2. Артишок [Електронний ресурс] // Портал здорового харчування. — 2016. — Режим доступу до ресурсу: <http://foodandhealth.ru/travy/artishok/>.
3. Бут Г. Современные возможности применения а-липоевой кислоты в клинической гастроэнтерологии // Новости медицины и фармации. Гастроэнтерология. — 2009.— №294
4. Губергиц Н.Б. Фармакотерапевтические эффекты и клинические возможности эталонного препарата силимарина / Н.Б. Губергиц, П.Г. Фоменко, Г.М. Лукашевич, О.А. Голубова // Донецк ФАРМАТЕКА. — 2012. — №2 — С. 24-31
5. Журавльова Л.В., Кривоносова О.М. / Порівняльна характеристика гепатопротекторних засобів: ключ до раціонального застосування // Сучасна гастроентерологія. — 2013. — № 4 (72) — С. 35-41
6. Козачок В.В., Осьодло Г.В., Куц Т.В. Роль та місце есенціальних фосфоліпідів у лікуванні хронічних дифузних хвороб печінки // Сучасна гастроентерологія. — 2006. — № 4 (30) — С. 95-101
7. Компендиум 2015 — лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко. — К., 2015
8. Крамарев С.А. Современные гепатопротекторы в гепатологии / С.А. Крамарев // Дитячий лікар. — 2011. — № 1 — С. 5-9
9. Кучерявый Ю.А., Морозов С.В. Гепатопротекторы: рациональные аспекты применения // Учебное пособие для врачей. — М.— 2012. — 36 с.
10. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2 т. — М., 2002. — Т. 1, Т. 2
11. Морозов А.В. Разработка способа получения двойной соли адеметионина с серной и п-толуолсульфокислотой // Фундаментальные исследования. — 2013. — №11.— с. 1203-1206.
12. Пегова Р.А., Воробьева О.А., Кольчик О.В., Большакова А.Е., Жильцова О.Е., Мельникова Н.Б. Растительные масла. Состав и перспективы использования масла семян тыквы *Cucurbita Pepo* в терапии (обзор) // Медицинский альманах. — 2014. — № 2 (32) — С. 127-135
13. Подымова С.Д. Возможности клинического использования адеметионина у больных с заболеваниями печени // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2010. — №3. — с.17-24
14. Рациональная фармакотерапия в гепатологии: Руководство для практикующих врачей / Под. Ред. В.Т. Ивашкина, О.А. Буеверова. — М.: Литтерра, 2009. — 296 с.
15. Ткач С.М. Современные вспомогательные вещества в таблеточном производстве // Здоров'я України. — 2009. — № 6 — С. 7-10
16. Харченко Н.В. Гепатопротектори в лікуванні захворювань печінки: клініко-біохімічні механізми дії / Харченко Н.В., Анохіна Г.А., Чекман С.І., Коруля І.А., Харченко В.В. // Новости медицины и фармации. — 2013. — № 457 —

С. 1-6

17. Чернявский В.В., Сизенко А.К. Гепатопротекторы в реалиях доказательной медицины и клинической практики // Гепатология. Практикум лікаря. – 2013. – № 17 (318) – С. 52-53

18. Юрьев К.Л. Адеметионин при болезнях печени. Доказательное досье // Украинский медицинский журнал. – 2011. – №3.

19. Юрьев К.Л. Гептрал® (адеметионин) — гепатопротектор и антидепрессант // Украинский медицинский журнал. – 2012. – №1.

20. Binder T., Salaj P., Zima T. et al. 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). — P. 383-91.

21. Copaci I. New therapeutical indications of ursodeoxycholic acid / I. Copaci, L. Misu, L. Iliescu, M. Voiculescu // J. Gastroenterol. — 2005. — V. 14 (3). — P. 259-266

22. Preisig R. Supplements to the editorial «Liver protection therapy». Schweiz Rundsch Med Prax . – 2007. – V.59 – P. 1156-1560

23. Rosenbaum J.F. The antidepressant potential of oral S-adenosyl-methionine // Acta Psychiatrica Scandinavica. – 1990.– Vol. 5. – P. 432–436.