

**СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ГЕПАТОПРОТЕКТОРЫ
(ПО ДАННЫМ МЕТА-АНАЛИЗОВ)**

**М.С. Молдобаева, Р.М. Аттокурова, Г.А. Турусбекова,
Г.К. Джороева, Б.К. Кадырбеков**

Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева
Кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом эндокринологии
г. Бишкек, Кыргызская Республика

Резюме: Цель: Критический анализ по эффективности и безопасности «гепатопротекторов» с точки зрения доказательной медицины. Материалы и методы: журналы, мета-анализы, РКИ, кокрейновский обзор. Результаты: Какого-либо идеального гепатопротектора до настоящего времени не существует. Доказанной в различной степени эффективностью обладают УДХК, ЭФЛ, препараты 47 аминокислот. Препараты силимарина следует рассматривать как гепатопротекторы с предполагаемой, но недоказанной эффективностью, которые могут применяться при определенных состояниях.

Ключевые слова: гепатопротекторы, доказательная медицина, препараты, эффективность, безопасность, мета-анализ, РКИ.

**ГЕПАТОПРОТЕКТОРЛОРГО ЗАМАНБАП КӨЗ КАРАШ
(МЕТА-АНАЛИЗДЕРДИН НЕГИЗИНДЕ)**

**М.С. Молдобаева, Р.М. Аттокурова, Г.А. Турусбекова,
Г.К. Джороева, Б.К. Кадырбеков**

И.К. Ахунбаев атындагы Кыргыз Мамлекеттик Медициналык Академиясы,
Ички оорулардын пропедевтикасы жана эндокринология курсу кафедрасы,
Бишкек ш., Кыргыз Республикасы

Корутунду: Максаты: тастыктоо медицинанын көз карашы боюнча гепатопротекторлордун натыйжалуулугу жана коопсуздугу. Материалдар жана ыкмалар: журналдар, мета-анализ, РКИ, Кокрейн сереппи. Жыйынтыктар: Азыркы убакытка чейин бир да кемчиликсиз гепатопротекторлор жок. УДХК, ЭФЛ, аминокислоталар гана, ар кандай илимий тастыктоого ээ болушкан. Силимарин болжолдуу, бирок тастыкталбаган гепатопротектор болуп саналат, ошол үчүн шарттуу катары колдонулуш керек.

Негизги сөздөр: гепатопротекторлор, далилденген медицина, дарылар, натыйжалуулук, коопсуздук, мета-анализ, РКИ.

**MODERN VIEWS ON GEPATOPROTECTORS
(ACCORDING TO META-ANALYSIS)**

M.S. Moldobaeva, R.M. Attokurova, G.A. Turusbekova, G.K. Dzhoroeva, B.K. Kadyrbekov

Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev,
Department of Internal Medicine Propaedeutics with the course of Endocrinology Bishkek,
Kyrgyz Republic

Abstract: Objectives: Critical analysis of the efficacy and safety of "hepatoprotectors" in terms of evidence-based medicine. Materials and methods: journals, meta-analyzes of RCT, Cochrane Database of syst. rev. Results: What a perfect hepatoprotectors so far does not exist. Prove to have different degrees of efficacy of UDCA, EFL, amino acid preparations. Silymarin preparations should be considered as gepatoprotectors with suspected, but unproven efficacy, which can be used under certain conditions.

Key words: gepatoprotectors, evidence-based medicine, drugs, efficacy, safety, a meta-analysis of RCT.

Актуальность. В классификации ВОЗа всех лекарственных средств есть раздел "Препараты для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей" – Код А05. Ниже приведенные препараты отсутствуют в медицинской практике зарубежных гепатологов, за исключением расторопши/силимарина (которая так и не имеет однозначных доказательств по своей эффективности) и

урсосана. Цель: провести критический анализ по эффективности и безопасности «гепатопротекторов» с точки зрения доказательной медицины. Результаты анализа: основные требования к идеальному «гепатопротектору» (R. Preisig, 1970): достаточно полная абсорбция, наличие эффекта «первого прохождения» через печень, выраженная

способность связывать или предотвращать образование высокоактивных повреждающих соединений, возможность уменьшать чрезмерно выраженное воспаление, подавление фиброгенеза, стимуляция регенерации печени, естественный метаболизм при патологии печени, экстенсивная энтерогепатическая циркуляция, отсутствие токсичности. На сегодняшний день ни один из используемых в медицинской практике «гепатопротекторов» не удовлетворяет в полной мере этим требованиям: показано лишь улучшение самочувствия и биохимических показателей функции печени, не существует убедительных доказательств улучшения гистологической картины или вирусологических параметров, некоторые из них являются потенциально вредными и способны оказывать гепатотоксический эффект. В зависимости от химической структуры и происхождения препараты делятся на: растительного происхождения (силимарин, глицирризин, экстракт листьев артишока, масло семян тыквы, ЛИВ-52, многокомпонентные препараты из индийских и китайских трав); животного происхождения (сирепар, гепадиф); содержащие эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ) (эссенциале, энерлив); аминокислоты или их производные (адеметионин, орнитин аспарат, бетаин); витамины-антиоксиданты и витаминоподобные соединения (витамины Е, С, альфа-липоевая кислота); препараты разных групп (урсосан, урсодекс). Проведение отдельных клинических исследований имеют результаты: за и против доказательной медицины. Активные компоненты силимарин включают 4 флавоноида, основным из которых является силибинин. Силимарин обладает свойствами антиоксиданта и предупреждает истощение запасов глутатиона, оказывает антифибротическое действие, доза зависимо снижает накопление коллагена, противовоспалительными за счет подавления синтеза провоспалительного лейкотриена В₄ в купферовских клетках. Эти свойства силимарина показаны у пациентов с неалкогольным стеатогепатозом [1]. При первичном билиарном циррозе (ПБЦ) печени клиническое улучшение состояния проявлявшееся в уменьшении выраженности некоторых клинических симптомов, например – зуда, снижении частоты осложнений основного заболевания, улучшении гистологической картины и отсрочке трансплантации [2]. Экстракт расторопши не изменял частоту осложнений у пациентов с алкогольной болезнью печени (АБП), в том числе сопровождающейся вирусными гепатитами В и С и смертельных случаев во всех группах [3], при этом в одном из отобранных исследований [4] авторы наблюдали уменьшение смертности пациентов с АБП, а при анализе

смертельных исходов [3], выявлены похожие результаты: в одном исследовании эффективность силимарина была подтверждена, в других – нет. Силимарин статистически значимо позитивно влиял на уровни: билирубина и гамма-глутамилтранспептидазы, но не альбумина и протромбина, неопределенны результаты мета-анализа влияния силимарина на уровни аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспаратаминотрансферазы (АсАТ) [3]. Морфологические изменения ткани печени под влиянием экстракта расторопши у 116 пациентов с АБП не были значимо улучшены по гистологической картине в сравнении с плацебо [5]. В рамках клинического испытания без контроля [6] у 60 пациентов после отравления в результате употребления с пищей бледной поганки (*Amanita phalloides*) выживаемость составила 100% [7], в комбинации со стандартной терапией способствовало резкому снижению смертности и не сопровождалось побочными эффектами [8,9,10]. Таким образом, недостатками проведения исследований являются то что: опыты, преимущественно, проводились на животных, клиническая эффективность силимарина практически не подтверждена из-за недостатка адекватных исследований, рандомизированные клинические исследования (РКИ) проводились на пациентах с острыми вирусными гепатитами (ОВГ), при которых возможно самоизлечение, широкое применение при хронических гепатитах С и В не оправдано. Накопленных сведений не достаточно, чтобы широко применять силимарин при всех острых заболеваниях печени, у больных АБП и неалкогольным стеатогепатозом, т.к. отсутствуют гистологические данные [3, 11]. Важен тот факт, что до сих пор исследования свойств экстракта расторопши пятнистой проводятся с использованием препаратов разных производителей. При этом состав силимарина, как и любого другого лекарственного средства растительного происхождения, зависит от целого ряда факторов – географического происхождения сырья, особенностей его экстрагирования и дальнейшей обработки, методов определения активного компонента и т. д. соответственно с разной фармакокинетикой [12,13]. Глицирризин – это водный экстракт корня солодки (*Glycyrrhiza glabra*). При хроническом гепатите В, применение препарата, содержащего глицирризин привело к нормализации активности АлАТ более чем у 50% больных, но не имеются данные о ДНК HBV, у больных с хроническим гепатитом С ни у одного не удалось достичь исчезновения вiremии, благоприятные эффекты глицирризина ограничены, главным образом, биохимическими показателями

(снижение активности ферментов печени), частота побочных эффектов (задержка жидкости, гипокалиемия) достигла 20%. Имеющиеся данные не позволяют рекомендовать глицирризин при заболеваниях печени. Экстракт листьев артишока содержит преимущественно фенолокислоты (кофейной, хлорогеновой и др.), флавоноиды и сесквитерпенлактоны, фенольное соединение цинарин, каротин, витамины С, группы В, инулин. Малотоксичен и рекомендуется при токсических гепатитах, циррозе печени, но доказательных исследований относительно его эффективности не имеются, не рекомендуется использовать при желчно-каменной болезни, остром гепатите и синдроме холестаза. ЛИВ-52 – индийское аюрведическое средство, содержит ряд лекарственных растений, широко используемых в народной индийской медицине. Защищает паренхиму печени от токсических агентов (за счет индукции цитохрома Р-450 и ацетальдегиддегидрогеназы), обладает некоторым антиоксидантным действием нормализует активность Na^+/K^+ -АТ Фазы и восстанавливает соотношение отдельных фосфолипидных фракций в мембранах гепатоцитов, при острой патологии печени может усугублять выраженность цитолитического и мезенхимально-воспалительного синдромов. У 188 больных АБП, принимавших Лив-52, гистологически кумулятивная выживаемость составила 74%, а в группе плацебо – 86% ($p=0,06$); самая низкая выживаемость отмечена у больных с печеночной недостаточностью класса С по классификации Чайльд-Пью (53 vs 81%). С печеночной недостаточностью или кровотечениями было связано 22 из 23 летальных исходов в группе Лив-52 vs 3 из 11 в контрольной группе, поэтому препарат Лив-52 был отозван с фармацевтического рынка США. Многокомпонентные препараты из индийских и китайских трав имеют сложный состав, в связи с чем их действие недостаточно изучено. При острой патологии печени и синдроме холестаза может усугублять цитолитический и мезенхимально-воспалительный синдромы. Зверобой (продырявленный) улучшает настроение, РКИ зверобоя при заболеваниях печени не проводилось. В исследовании I фазы ($n=19$) изучались эффекты гиперпина (натуральное производное *N. perforatum*) при гепатите С и ни у одного из испытуемых содержание РНК HCV в плазме не изменилось более чем на 1 lg, а у 11 пациентов возникли фототоксические реакции. Побочные эффекты включали усталость, серотониновый синдром и ингибирование цитохрома Р450, который приводит к серьезному лекарственному взаимодействию (в том числе к острому отторжению трансплантата) после трансплантации внутренних

органов. Таким образом, прием зверобоя не показан при заболеваниях печени из-за возможных побочных эффектов и отсутствия доказательств эффективности. К гепатопротекторам животного происхождения относятся сирепар и гепадиф, которые являются гидролизатами экстракта печени крупного рогатого скота, содержат цианокобаламин, аминокислоты, низкомолекулярные метаболиты и, возможно, фрагменты ростовых факторов печени, могут оказывать определенное антиоксидантное и детоксикационное действие, стимулировать регенерацию паренхимы печени. Каких-либо доказательных исследований, подтверждающих их клиническую эффективность, не имеется. Наоборот, прием потенциально опасен по нескольким причинам: при активных формах гепатита могут нарастать явления цитолитического, мезенхимально-воспалительного и иммунопатологического синдромов, обладает высоким аллергическим потенциалом, поэтому до начала лечения обязательно следует проводить определение чувствительности к препарату. Применение гидролизатов печени крупного рогатого скота резко повышает вероятность заражения пациента прионной инфекцией, вызывающей такое фатальное нейродегенеративное заболевание: губчатая энцефалопатия. В связи с недоказанной эффективностью и большой потенциальной опасностью для организма препараты этой группы в клинической практике применяться не должны и пациентов следует отговаривать от их применения. Эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ): эссенциале, энерлив. В отличие от других гепатопротекторов в отношении эффективности ЭФЛ имеется достаточная доказательная база. При активных гепатитах требуется осторожность, т.к. в ряде случаев они могут способствовать усилению холестаза и активности процесса. ЭФЛ повышают вероятность ответа на α -интерферон, особенно при лечении хронического вирусного гепатита С, снижают частоту рецидивов после прекращения терапии α -интерфероном и хорошо переносятся больными. В настоящее время в клинической практике препараты ЭФЛ широко используются при токсических (особенно алкогольных) поражениях печени, неалкогольном стеатогепатите, а также для «медикаментозного прикрытия» при назначении гепатотоксичных лекарств. Аминокислоты или их производные (Адеметионин) – являются гепатопротекторами при высоких показателях цитолиза и синдроме холестаза, даже у беременных пациенток. Результаты современных открытых и двойных слепых исследований подтвердили статистически достоверное превосходство терапии адеме-

тионином сравнительно с плацебо и сопоставимую со стандартными трициклическими антидепрессантами эффективность препарата при депрессиях, а также благоприятный профиль побочных проявлений. Холеретический и гепатопротективный эффект сохраняется до 3 месяцев после прекращения лечения. Эффективность у больных циррозом печени с повышенным уровнем аммиака в сыворотке крови доказана в рандомизированном многоцентровом исследовании. К другим представителям «гепатопротекторов» можно отнести Бетаина глюкуронат. В рандомизированном, плацебо-контролируемом, двойном слепом, шестью параллельными группами исследовании оценивалась реакция больных с АБП на лечение Бетаином глюкуронатом. Результаты показали, что он был более эффективен, чем плацебо параметрами химического состава крови и показателями анализа мочи, а также снижением желтухи, отека, зуда, головной боли [14]. По сравнению с плацебо, Бетаин приводит к улучшению состояния стеатоза и может защитить от прогрессирования неалкогольного стеатогепатита [15,16]. В терапии заболеваний печени из препаратов разных групп наибольшее значение имеет урсодезоксихолевая кислота (УДХК) – гидрофильная нетоксичная третичная желчная кислота. УДХК оказывает терапевтический эффект при неалкогольном стеатогепатите, ПБЦ, гепатопатии беременных (безопасен для матери и плода), первичном склерозирующем холангите, выявлено повышение продолжительности жизни больных без выполнения трансплантации печени. УДХК в реакции «трансплантат против хозяина», развивающейся после пересадки костного мозга, не только уменьшает выраженность холестаза, но и снижает вероятность развития веноокклюзионной болезни с 40% в контрольной группе до 15% в группе, получавшей препарат. Данных по эффективности УДХК для профилактики отторжения донорской печени недостаточно, однако имеются сведения о снижении числа эпизодов острого отторжения и повышении выживаемости больных в течение года после трансплантации на фоне применения препарата. Терапия УДХК снижает частоту развития варикозно-расширенных вен пищевода с 58 до 16%, повышает качество жизни больных с уменьшением зуда. УДХК – безопасный препарат, практически не имеющий побочных эффектов. Отмечается потенцирование эффекта УДХК при комбинации с адеметионином. Исследований, посвященных оценке эффективности УДХК при этанол-индуцированном поражении печени, на сегодняшний день выполнено недостаточно для окон-

чательного определения места этого лекарственного средства при различных формах (АБП) [17], что связано со значительной гетерогенностью клинических вариантов АБП и отсутствием общепринятых рекомендаций по дозировке препарата и длительности курса терапии. Лучшие результаты были продемонстрированы в группе больных, которым УДХК назначали в комбинации с силимарином. РКИ [18] не показало положительного влияния УДХК в дозе 13-15 мг/кг/сут в течение 6 мес на выживаемость у больных АБП поэтому, полученные результаты могут быть обусловлены недостаточной дозировкой препарата, целесообразность применения более высоких доз требует подтверждения в клинических исследованиях. Назначение УДХК уменьшает также выраженность стеатоза, однако не подтверждено гистологически. УДХК при хронических вирусных гепатитах не ведет к повышению вероятности вирусологического ответа и улучшению гистологической картины. Однако, по данным ряда авторов (А.Р. Рейзис и др.), добавление УДХК к α -интерферону при хроническом гепатите С не только обуславливает более быструю нормализацию биохимических показателей, но и потенцирует противовирусный эффект (41,5% в группе больных, получавших интерферонотерапию + УДХК, по сравнению с 27,7% в группе монотерапии α -интерфероном), сопряженный со снижением частоты возникновения рецидивов (10 против 26,6%). Безопасность гепатопротекторов многие растительные продукты и пищевые добавки гепатотоксичны и взаимодействуют с традиционными препаратами. В обзоре National Poison Information Service, в котором собраны данные за 1991-1995 гг., зафиксировано 785 случаев нежелательных реакций, возможно или несомненно связанных с растительными препаратами; среди них чаще всего встречалась гепатотоксичность. В другом исследовании 1500 больных, принимавших китайские растительные препараты, частота двукратного повышения активности АлАТ составила 1%. Гепатотоксичность, вызванную фитопрепаратами, трудно диагностировать. Ее частота недооценивается. Различные формы поражения печени, вызываемого веществами растительного происхождения, включают веноокклюзионную болезнь, некроз 3-й зоны гепатоцита, жировой гепатоз, хронический гепатит, цирроз. Многие китайские травы имеют гепатотоксичные свойства; описаны случаи острой печеночной недостаточности. Помимо гепатотоксичности врачи должны обращать внимание на взаимодействия между растительными продуктами и традиционными лекарственными средствами. FDA в силу разных

причин не может полностью регулировать оборот растительных продуктов, поскольку мониторинг за растительными продуктами после поступления их в продажу не проводится. Таким образом, при назначении гепатопротекторов, особенно фитопрепаратов и пищевых добавок, всегда следует помнить об их возможной гепатотоксичности. Заключение: критический анализ с точки зрения доказательной медицины показывает, что многие наши представления относительно эффективности и безопасности известных гепатопротекторов устарели. Какого-либо идеального «гепатопротектора» до настоящего времени не существует. Доказанной в различной степени эффективностью обладают УДХК, ЭФЛ, препараты аминокислот. Препараты силимарина следует рассматривать как «гепатопротекторы» с предполагаемой, но недоказанной эффективностью, которые могут применяться при определенных состояниях. Другие растительные гепатопротекторы пока нельзя рекомендовать для широкого применения при хронических заболеваниях печени, поскольку их эффективность не доказана и требует дальнейшего изучения в тщательно спланированных РКИ. В связи с недоказанной эффективностью и большой потенциальной опасностью для организма гидролизаты печени крупного рогатого скота в клинической практике применяться не должны и пациентов следует отговаривать от их применения.

Литература.

1. Fan, J.G. Guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: update 2010 [Text] / Fan J.G., Jia J.D., Li Y.M. et al. // *J. Dig. Dis.* – 2011. – Vol. 12, N 1. – P. 38–44.
2. Kumagi, T. Primary biliary cirrhosis [Text] / Kumagi, T., Heathcote E.J. // *Orphanet J. Rare Dis.* – 2008. – Vol. 3. – P. 1–17.
3. Rambaldi, A. Milk thistle for alcoholic and/or hepatitis B or C liver diseases – a systematic Cochrane hepato-biliary group review with meta-analyses of randomized clinical trials [Text] / Rambaldi, A., Bradly, P.J., Iaquinto, G. [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 100, N 11. – P. 2583-2591.
4. Ferenci, P. Randomized controlled trial of silymarin treatment in patients with cirrhosis of the liver [Text] / Ferenci, P., Dragosics B., Dittrich, H. [et al.] // *J. Hepatol.* – 1989. – Vol. 9, N 1. – P. 105-113.
5. Trinchet, J.C. Treatment of alcoholic hepatitis with silymarin. A double blind comparative study in 116 patients [Text] / Trinchet, J.C., Coste, T., Levy, V.G. [et al.] // *Gastroenterol. Clin. Biol.* – 1989. – Vol. 13, N 4. – P. 120-124.
6. Vogel, G. цит. по Юрьев, К.Л. Силимарин: эффекты и механизмы действия, клиническая эффективность и безопасность. Часть II. Обзор доказательств клинической эффективности и безопасность [Текст] / К.Л. Юрьев // *Украинский медицинский журнал.* – 2010. – № 3 (77). – С. 59- 66.
7. Fructus Silybi Mariae. [Text] / World Health Organization, Geneva // *WHO monographs on selected medicinal plants.* – 2002. – Vol. 2. – P. 300-316. (<http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4927e/29.html>).
8. Floersheim, G.L. Clinical death-cap (*Amanita phalloides*) poisoning: prognostic factors and therapeutic measures. Analysis of 205 cases. [Text] / Floersheim, G.L. Weber, O., Tschumi, P., Ulbrich, M. // *Schweiz. Med. Wochenschr.* – 1982. – Vol. 112, № 34. – P. 1164-1177.
9. Hruby, K. Chemotherapy of *Amanita phalloides* poisoning with intravenous silibinin. . [Text] / Hruby, K., Csomos, G., Fuhrmann, M., Thaler, H. // *Hum. Toxicol.* – 1983a. – Vol. 2, № 2. – P. 183–195.
10. Hruby, K. Pharmacotherapy of *Amanita phalloides* poisoning using silybin. [Text] / Hruby, K., Fuhrmann, M., Csomos, G., Thaler, H. // *Wien. Klin. Wochenschr.* – 1983b. – Vol. 95, №7. – P. 225-231.
11. Hashemi, S.J., A placebocontrolled trial of silymarin in patients with nonalcoholic fatty liver disease [Text] / Hashemi, S.J., Hajiani, E., Sardabi, E.H. // *Hepat.Mon.* – 2009. – Vol. 9, N 4. – P. 265-270.
12. Матвеев, А.В. Гепатопротективные свойства силимарина [Текст] / А.В. Матвеев, Е.И. Коняева, В.П. Курченко, А.С. Щекатихина // *Эксп.клин. гастроэнтерол.* – 2011. – №2. – С. 130-136.
13. Щекатихина, А.С. Гепатопротекторные свойства флаволигнанов [Текст] / А.С. Щекатихина // *Труды Белорусского гос.ун-та.* – 2009.–Т. 4, №1. – С. 27-48.
14. Miglio, F. Efficacy and safety of oral betaine glucuronate in non-alcoholic steatohepatitis. A double-blind, randomized, parallel-group, placebo-controlled prospective clinical study [Text] / Miglio, F., Rovati, L.C., Santoro, A. // *Arzneimittelforschung.* – 2000. – Vol. 50, №8. – P. 722-727.
15. Abdelmalek, M.F. Betaine for nonalcoholic fatty liver disease: Results of a randomized placebocontrolled trial [Text] / Abdelmalek, M.F., Sanderson, S.O., Angulo, P., Soldevila-Pico, C., Liu, C., Peter, J., Lindor, K.D. // *Hepatology.* – 2009. – Vol. 50, №6. – P. 1818-1826.
16. MAX BAYARD. East Tennessee State University, Quillen College of Medicine, Johnson City, Tennessee [Text] / MAX BAYARD, JIM HOLT, EILEEN BOROUGHS // *Am Fam Physician.* – 2006. – Vol. 73. №11. P. 1961-1968.
17. Plevris J.N., Ursodeoxycholic acid in the treatment of alcoholic liver disease [Text] / Plevris J.N. // *Eur J Gastroenterol Hepatol.* – 1991. – Vol. 3. – P. 653-656.
18. Pelletier, G. A randomized controlled trial of ursodeoxycholic acid in patients with alcoholinduced cirrhosis and jaundice [Text] / Pelletier, G., Roulot, D. [et al.] and the URSOMAF Group // *Hepatology.* – 2003. – №37. – P. 887-892.