

Гепатопротекторы в терапевтической практике

В.Ю. ПРИХОДЬКО, д. мед. н., профессор; И.Р. МИКРОПУЛО, Е.А. КОНОНЕНКО

/Национальная медицинская академия имени П.Л. Шупика, Киев/

Резюме

Гепатопротекторы в терапевтической практике

В.Ю. Приходько, И.Р. Микропуло, О.А. Кононенко

У статі наведено результати власного дослідження 110 хворих з артеріальною гіпертензією віком 60–74 роки, у 30 з яких була виявлена жирова дистрофія печінки (ЖДП) за даними ультразвукового дослідження. При проведенні порівняльного аналізу з хворими контрольної групи щодо частоти та вираженості факторів серцево-судинного ризику доведено, що наявність неалкогольної ЖДП зумовлює більш високий кардіоваскулярний ризик. Таким чином, дифузні захворювання печінки не тільки мають самостійне клінічне значення, але й поєднуються з системними порушеннями, що проявляється у підвищенні ризику серцево-судинної смерті. Під таким кутом зору препарати, що покращують функцію печінки, можна розглядати як гепопротектори, кардіопротектори, оптимізатори метаболізму. Стимуляція детоксикаційної функції печінки в такому випадку зумовить суттєве покращення клінічного стану пацієнта. Дія гепатопротекторів не обмежується тільки рівнем гепатоцитів, а реалізується на рівні всього організму. Тому препарати, що чинять позитивний вплив на різноманітні функції печінки, проявляють детоксикаційну дію, можуть вважатися гепатопротекторними.

Ключові слова: гепатоцити, серцево-судинний ризик, жирова дистрофія печінки, гепатопротектори

Summary

Hepatoprotective Medications in Therapeutic Practice

V.Yu. Prykhodko, I.R. Mikropulo, O.A. Kononenko

The article presents results of small clinical study conducted by its authors. The study included 110 patients, aged 60-74, with arterial hypertension, 30 of which had fatty liver dystrophy (FLD) detected by liver ultrasound. The analysis for frequency and clinical evidence of cardiovascular risk factors showed higher cardiovascular risk in patients with non-alcoholic FLD, compared to control group. Thus, the results demonstrated that diffuse liver diseases not only have independent clinical importance, but also are associated with systemic disorders and, thus, a greater risk of cardiovascular death. Taking the above mentioned into consideration, it would be reasonable to treat medications that improve liver function as hepatoprotectors, cardioprotectors, and metabolic optimizers. As the result of therapy by these medications, stimulation of detoxifying liver activity would improve patient's clinical situation significantly. The effects of hepatoprotective medications are not limited to the level of hepatocytes, they influence human body in complex. The author suggested that drugs that improved various liver functions and had detoxifying effects, were hepatoprotective as well.

Key words: hepatocytes, cardiovascular risk, fatty liver dystrophy, hepatoprotective medications

В принципе, большинство людей лечится не любит, не без оснований полагая, что прием большого количества медикаментов так или иначе влияет на функцию печени. При этом большинство из этого большинства самоотверженно защищает свою печень только от негативных медикаментозных воздействий, игнорируя алкогольные (или считая их безопасными). Однако есть группа лекарств, которые люди с удовольствием принимают, зачастую требуя у врача назначить их даже без основательных показаний – чтобы «поддержать печень». Это «гепатопротекторы». Само по себе название «гепатопротекторы» отсутствует в классификациях и ни о чем не говорит, отражая лишь позитивное отношение общественности к этой группе лекарств – защитников печени. Однако не следует слепо верить в их «волшебный» эффект.

Препараты для лечения заболеваний печени представлены самыми разнообразными веществами и их комбинациями, о которых в медицинской литературе сказано: «укрепляют мембраны гепатоцитов, улучшают их функциональное состояние, стимулируют обменные процессы и оказывают детоксикационное действие». Подобные общие фразы ни о чем не говорят людям, знакомым с научными исследованиями, тем более, когда они не подкреплены доказательствами. А доказательства найти трудно,

поскольку функции печени столь многообразны, а функциональные резервы – столь велики, что только почти на этапе декомпенсации появляются клинически значимые проявления и биохимические маркеры. Большинству же пациентов гепатопротекторы назначаются с превентивной целью, когда биохимических и клинических проявлений печеночной патологии еще нет, соответственно – в результате лечения и улучшаться особенно нечему. Тем не менее, давайте попробуем разобраться, каким образом декларируемые как «защитники печени» препараты выполняют свою задачу.

Печень выполняет в организме целый ряд функций: участие в пищеварении, защитная (барьерная) функция, регуляция обмена веществ, обеспечение гомеостаза в свертывающей системе, метаболизм экзогенно вводимых веществ. Патологические процессы в печени обязательно отразятся на регуляции гомеостаза в целостном организме, что может иметь внепеченочные проявления и дезориентировать врача. Функции печени нарушаются как при самостоятельных заболеваниях печени (вирусный гепатит), так и при печеночных синдромах (желтуха, холестаз, холемия, портальная гипертензия), ассоциированных с другими внутренними заболеваниями. Воспалительные поражения пече-

Тіогама®

ОБҐРУНТОВАНИЙ ВИБІР ПРИ НЕЙРОПАТІЇ І ЗАХВОРЮВАННЯХ ПЕЧІНКИ

БЕЗПЕЧНА МЕГЛЮМІНОВА СІЛЬ АЛЬФА-ЛІПОЄВОЇ КИСЛОТИ



ТІОГАМА® ПОКАЗАННЯ:

- ДІАБЕТИЧНА НЕЙРОПАТІЯ
- Алкогольна нейропатія
- ЗАХВОРЮВАННЯ ПЕЧІНКИ (гепатити, жировий гепатоз, цироз)
- Профілактика порушень мозкового кровообігу
- Інтоксикації, у т. ч. солями важких металів
- Отруєння, у т. ч. грибами



**НОВЕ ПОКАЗАННЯ ДЛЯ ТІОГАМА® ТУРБО –
ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКА
АТЕРОСКЛЕРОЗУ**



Представництво "Вьорваг Фарма ГмБХ і Ко.КГ"
04112, м. Київ, вул. Дегтярівська, 62,
Тел./факс: (044) 501-55-47, e-mail: info@woerwagpharma.kiev.ua
www.woerwagpharma.kiev.ua

Р.С. № UA/1555/01/01 № UA/1523/01/01 № UA/1523/02/01
Рецептурні лікарські препарати. Інформація для лікарів.
Рекламна інформація.
Лікарський засіб має побічні ефекти та протипоказання.

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я

ни называются гепатитами, первичное изменение обмена веществ гепатоцитов с развитием дистрофии и обменными заболеваниями печени – гепатозами (например, жировой гепатоз или жировая дистрофия печени; гликогеноз), а диффузное разрастание соединительной ткани на фоне дистрофии, некроза паренхимы и перестройки структуры органа – циррозом печени. Последний может быть исходом как воспалительных (гепатиты), так и обменно-дистрофических (гепатозы) поражений печени.

В прогрессировании болезней печени выделяют два патогенетических пути: прямое повреждение печени этиологическим фактором (вирусы, химические вещества, нарушение кровотока), проявляющееся дистрофическими изменениями в ней вплоть до некроза; и аутоиммунное повреждение печени вследствие появления аутоантигенов и развития аутоаллергических реакций гуморального и клеточного типа. Сегодня отмечается отчетливая тенденция к увеличению распространенности заболеваний печени: по данным ВОЗ в мире насчитывается более 2 миллиардов человек, страдающих заболеваниями печени.

Нарушение метаболической функции печени при различных патологических процессах проявляется расстройствами всех видов обмена, в частности углеводного:

- нарушение распада и синтеза гликогена. Снижение содержания гликогена приводит к ослаблению обезвреживающей функции печени, в которой гликоген участвует, превращаясь в глюкуроновую кислоту;
- нарушение окисления глюкозы с накоплением лактата и активацией перекисного окисления липидов (ПОЛ);
- нарушение процесса превращения галактозы и фруктозы в глюкозу;
- развитие инсулинорезистентности на уровне печени и последующей системной гиперинсулинемией.

Эти нарушения связаны с изменением активности ферментов, участвующих в этапах углеводного обмена, в связи со снижением их синтеза при поражении генетического аппарата гепатоцитов, гипоксии, повреждении митохондрий. Заболевания печени могут сопровождаться гепатогенной гипогликемией из-за уменьшения содержания гликогена в печени, торможения гликогенолиза и гликогеногенеза. В то же время, расстройства обмена на уровне печени могут реализоваться в развитии системной гиперинсулинемии, инсулинорезистентности и связанного с ней метаболического синдрома – комплекса факторов сердечно-сосудистого риска.

Нарушение жирового обмена при заболеваниях печени проявляется:

- изменением расщепления и всасывания жиров пищи в кишечнике (в связи с дефицитом желчных кислот при нарушении желчеобразования и желчевыделения);
- нарушением синтеза и окисления триглицеридов, фосфолипидов, липопротеидов, холестерина;
- повышением образования кетоновых тел.

Расстройство жирового обмена в печени приводит к развитию жирового гепатоза (жировая дистрофия, жировая инфильтрация печени, неалкогольный стеатогепатоз), при котором в гепатоцитах накапливается жир и происходит диффузное или очаговое ожирение печени с отложением в гепатоцитах триглицеридов, превышающее 5% их массы.

Причинами возникновения жирового гепатоза являются алиментарные факторы (голодание, особенно белковое, недостаток в пище липотропных веществ – холина, метионина, избыток углеводов и жиров), токсические вещества (алкоголь, гепатотропные яды – инсектициды, тетрациклин в больших дозах), эндокринные и метаболические нарушения (сахарный диабет, ожирение), гипоксия (сердечная, дыхательная недостаточность). В патогенезе жировой дистрофии печени можно выделить следующие основные механизмы возникновения:

- увеличение поступления жира в печень;
- снижение синтеза фосфолипидов и повышение образования триглицеридов из жирных кислот;
- снижение бета-окисления жирных кислот и липолиза;
- нарушение выхода жира из печени как следствие пониженного образования липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) – основной транспортной формы удаления триглицеридов из этого органа.

Триггерами развития жировой инфильтрации считаются довольно часто применяемые в терапевтической практике препараты – амиодарон, глюкокортикостероиды, тамоксифен, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), нифедипин, дилтиазем, цитостатики. Обычно накопление липидов в гепатоцитах не ведет к их тяжелому поражению и представляет собой обратимый процесс, но в ряде случаев ожирение гепатоцитов служит предвестником гибели клеток.

Нарушение жирового обмена тесно связано с нарушением углеводного и поддержанием воспалительной реакции в ткани печени. Накопление продуктов ПОЛ – альдегидов – активизирует звездчатые клетки печени, продуцирующие коллаген, и стимулирует хемотаксис нейтрофилов, выработку цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8), продолжительный воспалительный ответ, синтез амилонидных пептидов, угнетение синтеза белка, подавление глюконеогенеза, нарушение митохондриального дыхания, индукцию апоптоза.

Патологические процессы в печени (гепатит, цирроз) нередко сопровождаются уменьшением образования эстерифицированного холестерина или снижением общего его количества в крови, нарушением синтеза и окисления холестерина, его превращения в желчные кислоты и выведения с желчью. В то же время, жировой гепатоз ассоциируется с повышением уровня холестерина и зачастую – триглицеридов в периферической крови. По данным современной литературы неалкогольный жировой гепатоз является ассоциированным фактором, предшественником и едва ли не составляющей метаболического синдрома – комплекса метаболических, гормональных и клинических нарушений, являющихся факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, в основе которых лежит инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия.

Основные симптомы и проявления метаболического синдрома:

- инсулинорезистентность и гиперинсулинемия;
- абдоминально-висцеральное ожирение;
- дислипидемия (липидная триада – гипертриглицеридемия, низкий уровень холестерина ЛПВП, повышение фракции мелких плотных частиц ЛПНП);
- артериальная гипертензия;

- нарушение толерантности к глюкозе /сахарный диабет 2-го типа;
- ранний атеросклероз / ишемическая болезнь сердца;
- нарушения гемостаза;
- гиперурикемия и подагра;
- микроальбуминурия;
- нарушение баланса половых гормонов.

Метаболический синдром тесно связан с развитием тревожно-депрессивных расстройств, а также жирового гепатоза, которые можно считать ассоциированными с метаболическим синдромом состояниями.

Ключевую роль печени в развитии системной инсулинорезистентности авторы попытались изобразить при помощи следующей схемы (рисунок).

В клинике Института геронтологии авторы провели исследование 110 больных с артериальной гипертензией (АГ) в возрасте 60–74 года (средний возраст – 63,08±1,1 года). У 30 пациентов была выявлена жировая инфильтрация печени по данным ультразвукового исследования (УЗИ). Были выделены 2 группы больных АГ – с жировой дистрофией печени и без жировой дистрофии. В каждой из групп были проанализированы частота и выраженность факторов сердечно-сосудистого риска. Полученные данные свидетельствуют о более высоком кардиоваскулярном риске при наличии неалкогольной ЖДП. Так, при наличии ЖДП у обследованных были достоверно больше масса тела, индекс массы тела (ИМТ), окружность талии и бедер (табл. 1).

Обращало внимание достоверное повышение уровня триглицеридов и снижение холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) у больных с ЖДП (табл. 2). Подобные изменения липидного спектра характерны для метаболического синдрома и по статистике ассоциируются с повышением риска сердечно-сосудистых осложнений в десятки раз.



Рисунок. Роль печени в развитии системной инсулинорезистентности
Примечание: ОТ – окружность талии, СЖК – свободные жирные кислоты.

При анализе различных факторов риска у лиц с ЖДП авторы обнаружили, что ЖДП ассоциируется с более частой выявляемостью дислипидемий, с повышением уровня глюкозы натощак, снижением скорости клубочковой фильтрации <60 мл/мин, повышением уровня креатинина в крови, гипертрофией левого желудочка, утолщением комплекса «интима-медия» общей сонной артерии, а также сахарного диабета. Также авторы обратили внимание, что у больных с ЖДП намного чаще имеется семейный анамнез раннего сердечно-сосудистого заболевания (табл. 3).

Увеличение частоты факторов сердечно-сосудистого риска при ЖДП неизбежно отражается на общем повышении риска при диффузном заболевании печени. У больных этой группы высокий риск отмечался в 52% случаев, тогда как в группе без ЖДП – у 39%. Такое перераспределение было связано с уменьшением количества больных с умеренным риском в группе с ЖДП (7% против 21% у лиц без ЖДП). Что же касается очень высокого риска, в обеих группах – он был одинаков и объяснялся, в первую очередь, наличием отягчающего клинического состояния (ОНМК, ТИА, инфаркт миокарда, сахарного диабета). В литературе указывается на высокую сопряженность сахарного диабета и стеатоза печени (4–75%). Однако большинство исследователей полагают, что в развитии жировой инфильтрации пусковым моментом является сопутствующее диабету ожирение, а не собственно диабет. У больных сахарным диабетом в печени отмечаются также явления диабетической микроангиопатии – плазморрагии, пролиферация эндотелия, гиалиноз сосудов. Нарушение кровотока усугубляет функциональные расстройства органа.

Таким образом, диффузные заболевания печени не только имеют самостоятельное клиническое значение, но и ассоциируются с системными нарушениями, что проявляется в повышении риска сердечно-сосудистой смерти. С такой точки зрения препараты, которые улучшают функцию печени, можно рассматривать и как гепопротекторы, кардиопротекторы, оптимизаторы метаболизма.

Таблица 1. Антропометрические показатели больных артериальной гипертензией в зависимости от наличия жировой дистрофии печени

Показатель	Без ЖДП	С ЖДП
Масса тела, кг	82,49±1,66	95,14±3,03*
Окружность талии, см	101±1,31	113±2,27*
Окружность бедер, см	111±1,5	118±3,38*
Индекс массы тела, кг/м ²	30,28±0,52	34,98±1,11*

Примечания: ЖДП – жировая дистрофия печени; * – встречается достоверно чаще, чем в первой группе.

Таблица 2. Показатели липидограммы у больных артериальной гипертензией в зависимости от наличия жировой дистрофии печени

Показатель, ммоль/л	Без ЖДП	С ЖДП
Холестерин	5,72±0,12	5,75±0,21
Триглицериды	1,56±0,08	2,37±0,2*
ХС ЛПВП	1,37±0,03	1,29±0,05*
ХС ЛПНП	3,64±0,1	3,39±0,2

Примечания: ЖДП – жировая дистрофия печени, ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; * – встречается достоверно чаще, чем в первой группе.

Таблиця 3. Частота факторів серцево-судинного ризику у больних артеріальною гіпертензією в залежності від наявності жирової дистрофії печінки

Показатель	Без ЖДП, %	С ЖДП, %
Возраст, годы: муж. ≥ 55 , жен. ≥ 65	61,5	58,6
Дислипидемия: общий холестерин $> 5,0$ ммоль/л	69	83
ХС ЛПНП $> 3,0$ ммоль/л	72	69
ХС ЛПВП: муж. $< 1,0$ ммоль/л, жен. $< 1,2$ ммоль/л	20	31
Триглицериды $> 1,7$ ммоль/л	29	72
Глюкоза плазмы натощак 5,6–6,9 ммоль/л	18	38
Снижение скорости клубочковой филтрации < 60 мл/мин	9	14
Окружность талии: муж. > 102 см, жен. > 88 см	74	93
ИММ ЛЖ: муж. > 125 г/м ² , жен. > 110 г/м ²	2,5	17
Креатинин плазмы крови: муж. – 115–133 мкмоль/л, жен. – 107–124 мкмоль/л	1,3	14
Комплекс интима–медиа сонной артерии $> 0,9$ мм или бляшка	69	83
Табакокурение	16,7	17,2
Семейный анамнез	10,3	48,2
ТИА, ОНМК, острый ИМ	20,5	17,2
Сахарный диабет	10,3	41

Примечания: ЖДП – жировая дистрофия печени, ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ИММ ЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ОНМК – острая недостаточность мозгового кровообращения, ИМ – инфаркт миокарда.

Для регуляции гомеостаза чрезвычайно важен обмен белков, который осуществляется в печени. Нарушение белкового обмена при патологии печени проявляется:

- изменением синтеза белков (белков плазмы крови – в норме в гепатоцитах синтезируются все альбумины, 75–90% α -глобулинов и 50% β -глобулинов), клинически проявляется гипопропротеинемией и отеками;
- снижением синтеза протромбина, фибриногена, проконвертина, проакцелерина, что проявляется нарушением свертывания крови, геморрагическим синдромом;
- нарушением расщепления белков;
- нарушением дезаминирования, трансаминирования и декарбоксилирования аминокислот, что приводит к повышению уровня свободных аминокислот в крови и моче, изменению аминокислотного состава сыворотки;
- нарушением образования мочевины, мочевой кислоты, аммиака, глутамина (транспортной формы аммиака в крови), креатинина – продуктов конечных этапов белкового обмена, что способствует накоплению токсических продуктов белкового обмена и развитию аутоинтоксикации.

Стимуляция детоксикационной функции в данном случае существенно улучшит клиническое состояние пациента, но без проведения специальных, нерутинных исследований не может

быть объективизирована. Система цитохромов P-450 обеспечивает утилизацию лекарственных средств. Сбой в ее работе может реализоваться в повышении активности и токсичности экзогенно вводимых веществ или же их ускоренном выведении. Активация перекисного окисления липидов на фоне сниженной антиоксидантной защиты приводит к деградации мембран и разрушению цитохрома P-450. Это тормозит метаболизм эндогенных и экзогенных веществ, обуславливает частые осложнения и побочные реакции при заболеваниях печени.

При заболеваниях печени нарушается также обмен витаминов, что проявляется:

- уменьшением всасывания жирорастворимых витаминов (в результате нарушения желчевыделительной функции печени);
- нарушением синтеза витаминов и образования их биологически активных форм;
- нарушением депонирования витаминов (цианкобаламина, фолиевой кислоты, никотиновой кислоты).

Кроме того, функция печени тесно связана с гормональным фоном организма. Так, в гепатоцитах из фенилаланина образуется тирозин – предшественник тироксина, трийодтиронина, катехоламинов. В условиях дефицита предшественника гормонов не может осуществляться полноценный синтез гормонов щитовидной железы и надпочечников. Нарушение дезаминирования серотонина и гистамина способствует повышению их уровня в крови и усугублению явлений аллергии. Нарушение печеночной инактивации тироксина, инсулина, кортикостероидов, андрогенов и эстрогенов ведет к изменению их содержания в крови и самым разнообразным дисгормональным проявлениям. Даже незначительные сдвиги в эндокринной регуляции будут способствовать появлению неявной, но клинически значимой симптоматики (слабость, возбуждение, колебания частоты сердечных сокращений и артериального давления, увеличение массы тела и др.). В данном случае гепатопротекторы могут оказать неспецифическое, но позитивное действие на организм. Печень также принимает участие в депонировании микроэлементов (железа, меди, цинка, молибдена, марганца), синтезе железотранспортного белка трансферрина и депо железа – ферритина.

Учитывая разнообразие печеночных функций, ее барьерную роль и зависимость организма от функциональной активности печени, на повестке дня постоянно стоял вопрос о возможности стабилизации мембран гепатоцитов, оптимизации деятельности ферментных систем (в том числе микросомальных ферментов), контроля над перекисным окислением липидов, уменьшения фибротизации и персистирующего воспаления. Это и способствовало созданию большого количества препаратов, которым приписывается позитивное воздействие на печень.

В зависимости от химического состава и происхождения гепатопротекторы делятся на несколько групп.

1. Препараты растительного происхождения (стандартизованный экстракт флавоноидов расторопши пятнистой, силимарин). Целесообразно назначать пациентам с токсическим, алкогольным, лекарственным гепатитом. Не рекомендуется применять у больных с холестазом, поскольку препараты расторопши усиливают холестаз.