

# Гепатопротекторні засоби в сучасній гепатології

Скрипник Ігор Миколайович – доктор медичних наук, професор

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», кафедра післядипломної освіти лікарів-терапевтів

Зростання на 93,3% рівня захворюваності і на 35,3% показника поширеності цирозу печінки (ЦП) в Україні з 1997 по 2005 роки, а також аналогічна динаміка змін вищезазначених показників щодо хронічного гепатиту (ХГ) – зростання на 10,3% та 15,2% відповідно [1] зумовлюють актуальність оптимізації стратегії лікування хворих на хронічні дифузні захворювання печінки (ХДЗП) і необхідність розробки нових підходів до призначення гепатопротекторної терапії.

**Гепатопротектори** – група препаратів з різними механізмами дії, спрямованими на нормалізацію функціональної активності печінки, потенціювання репаративно-регенеративних процесів, відновлення гомеостазу і підвищення стійкості печінки до дії патогенних факторів.

**Класифікація препаратів з гепатопротекторними властивостями:**

- препарати біофлавоноїдної природи (на основі розторопші плямистої: легалон, карсил, гепарсил, дарсил, гепабене, гепатофальк плаінга, силібор; куркуми довгої: фебіхол; артишоку польового: хофітол; гороху посівного: піфламін; вільхи клейкої: альган та ін.);
- препарати фосфатидилхоліну (ессенціале форте Н, ессел форте, ліпін, ліолів, лецитин, ліволін, енерлів);
- препарати-донатори тіолових сполук (адеметіонін – гептрал);
- препарати, що містять природні амінокислоти (цитраргінін, гутаргін, орнітетин, гепа-мерц);
- препарати  $\alpha$ -ліпоевої кислоти (берлітрон, есполіпон, діаліпон);
- препарати урсодезоксіхолової кислоти (урсосан, урсофальк, урсохол);
- синтетичні гепатопротектори (антрал, тиотриазолін, тіоктація);
- препарати тваринного походження (сирепар, вітогепат);
- препарати з опосередкованим гепатопротекторним ефектом (лактоза, вітаміни);
- гомеопатичні засоби (галстена);
- гомотоксикологічні засоби (хепель, гепаркомполітум, коензим композитум).

Основний принцип світової гепатологічної практики – максимальне зменшення навантаження на печінку. Необхідність його дотримання пов'язана з тим, що більшість лікарських препаратів та інших ксенобіотиків, алкоголь метаболізуються в печінці, індукуючи першу фазу ферментної реакції детоксикації. Це викликає підвищене утворення активованих метаболітів (продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОА)), зумовлюючи мембранодеструктивний ефект. Встановлено важливу роль ушкоджуючої дії вільних радикалів, продуктів ПОА у патогенезі ХДЗП, а також обґрунтована можливість їхнього лікування шляхом застосування препаратів антиоксидантної дії [2, 3, 4].

Перспективним напрямком фармакотерапії в гепатології є використання фітопрепаратів. Перевагами фітофармакотерапії є: мінімізація побічної дії, можливість тривалого використання, значний діпазон і «м'якість» впливу, оптимальна фармакоеконімічна характеристика, можливість призначення хворим усіх вікових груп [5].

Лідерами серед справжніх антиоксидантів у терапії ХДЗП на сьогоднішній день є **засоби біофлавоноїдної природи**. Антиоксидантна активність властива флавоноїдам, які мають дві гідроксильні групи в орто- і параположеннях. Є дані про антиоксидантну активність препаратів, отриманих на основі трави гороху посівного [5], суцвіт'я вільхи клейкої, дим'янки аптечної, кореневища куркуми довгої, екстракту листя артишоку [2, 5, 6].

Найбільш вивченими є препарати, отримані на основі розторопші плямистої. Діючі речовини, які входять до її складу, на 1-3% складаються з похідних флавонолу, що позначаються як силімарин. Найбільш активним з цих флавонолідів є силібінін. Механізм дії силімаринвмісних препаратів ґрунтується на трьох основних біологічних ефектах: мембраностабілізуючому, антиоксидантному і метаболічному. Завдяки фенольній структурі силібінін може захоплю-

вати вільні радикали й ефективно інгібувати ПОА. При цьому він гальмує як утворення малонового діальдегіду (МДА), так і підвищене поглинання кисню. Силібінін сприяє також значному збільшенню вмісту відновленого глутатіону в печінці, через що підвищує захист цього органу від окисного стресу, підтримує його нормальну детоксикаційну функцію [2].

Основним у фармакодинаміці силібініну є його мембраностабілізуючий ефект, що реалізується завдяки його біохімічній взаємодії з мембранами гепатоцитів та здатності інгібувати активність циклічного аденозинмонофосфату. Метаболічна дія силібініну пов'язана зі стимуляцією біосинтезу білка і прискоренням регенерації ушкоджених гепатоцитів. При цьому він не здійснює впливу на швидкість реплікації і транскрипції в змінених клітинах з максимальним рівнем синтезу ДНК, що виключає можливість проліферативної дії [7].

Доведена висока ефективність силімарину у лікуванні хворих на ХГ і ЦП токсичного генезу (алкоголь, медикаменти, отрутохімікати, солі важких металів та ін. [7, 8, 9]). Наявність у силімарину гепатопротекторного ефекту підтверджено при отруєннях гепатотоксичними речовинами і фаллоїдином, що містяться в блілій поганці (*Amanita phalloides*).

За середньої тривалості лікування 41 місяць середнє виживання хворих у групі пацієнтів, які отримували силімарин, становило через 4 роки 58%, у групі контролю – 39%, що можна пояснити його гепатопротекторним ефектом [2].

Препарати, що містять силімарин (**карсил, дарсил**), для лікування хворих на ХДЗП призначають у дозі 35-70 мг 3 рази на добу впродовж 2-3 місяців. **Легалон-70** призначають по 1-2 капсули, **аегалон-140** – по 1 капсулі 3 рази на добу протягом 2-3 місяців.

**Гепабене** – препарат, який містить комбінацію екстрактів плодів розторопші плямистої і дим'янки лікарської, разом з гепа-

топротекторним ефектом відтворює жовчогінну і холеспазмолітичну дію завдяки наявності в його складі акалоїду фумарину. Встановлено високу терапевтичну ефективність гепабене у хворих на хронічний токсичний гепатит (ХТГ) алкогольної і радіаційної етіології, стеатогепатит у поєднанні з хронічним холестиститом з підвищеними літогенними властивостями жовчі та різними типами біліарних дискінезій.

Застосування гепабене сприяє підвищенню або нормалізації детоксикаційної функції печінки, активності антиоксидантної системи і знижує рівень ПОА, викликаючи підвищення резистентності гепатоцитів. Крім гепатопротекторної дії, гепабене значно зменшує літогенні властивості жовчі в порції «В» дуоденального вмісту: підвищується рівень загальних жовчних кислот і холато-холестероловий коефіцієнт, проте рівень холестеролу не змінюється [6].

Оригінальний механізм впливу гепабене на холесекреторну функцію гепатоцитів обумовлений унікальною здатністю фумарину усувати гіпомоторну дискінезію за рахунок холесекреторного ефекту, а гіпермоторну дискінезію і спазм сфінктера Одді – за рахунок спазмолітичної дії [2]. Гепабене призначають 3 рази на добу за 20-30 хв. до їжі, запиваючи невеликою кількістю води, впродовж 1,5-3 місяців. Прийом препарату не сумісний із вживанням алкоголю.

**Гепатофальк планта** – препарат, що містить екстракти трьох рослин: коренів куркуми, плодів розтопші плямистого, трави і кореня чистотілу великого, виявляє помірну анальгетичну і спазмолітичну дію. Основним акалоїдом (65%) є хеліанолін, що має папавериноподібний вплив на гладку мускулатуру верхнього відділу гастроінтестинального тракту, що, однак, виражений у меншому ступені, ніж у папаверину [7]. Така комбінація підвищує стійкість гепатоцитів до ушкоджуючих факторів, у т. ч. алкоголю, здійснює мембраностабілізуючу, протизапальну, холеретичну і холекінетичну дію, має бактерицидний ефект. При ХГ середнього і тяжкого ступеня, ШІ препарати цієї групи варто призначати по 2 капсули 3 рази на день за 20-30 хв. до їжі в перші 10 днів, з наступним переходом на прийом по 1 капсулі 3 рази на день впродовж 3-4 тижнів.

**Хофітол** – очищений сухий екстракт соку свіжих листків артишоку польового, гепатопротекторний ефект якого зумовлений значною концентрацією біологічно активних речовин (флавоноїди, кафеолова і

хінна кислоти, секвітерпенлактон, інулін, цинарін, вітаміни і мікроелементи). Крім антиоксидантної дії, він здійснює холеретичний ефект, поліпшує детоксикаційну і білковосинтезуючу функції печінки, зменшує вираженість синдромів цитолізу і холестази вже на 2-3-й тиждень застосування, сприяє нормалізації ліпідного обміну, має ліуретичний ефект [5].

Призначення хофітолу в дозі 400 мг 3 рази на добу за 30 хв. до їжі впродовж 1,5-2 місяців має виражений терапевтичний ефект у хворих на ХГ різної етіології зі слабким чи помірним ступенем активності, неалкогольний стеатогепатит з дисфункцією жовчного міхура і сфінктера Одді. Препарат може бути рекомендованим для призначення у вигляді тривалих курсів комплексного лікування в амбулаторних і стаціонарних умовах. Він добре переноситься та має високий рівень безпеки.

Доказ провідної ролі дестабілізації мембран гепатоцитів, а також активація процесів ПОА у патогенезі ХДЗП диктує необхідність введення в організм екзогенних фосфоліпідів з високим вмістом поліненасичених жирних кислот, які здатні відновлювати структуру і функції клітинних мембран, а також модулювати ензимну відповідь [10].

Основними діючими речовинами фосфоліпідних препаратів (ессенціале форте Н, есел форте, ліволін) є **ессенціальні фосфоліпіди** (субстанція ЕФА) – високоочищена фракція фосфатидилхоліну. Останній є універсальним будівельним матеріалом клітинних мембран, який на 80-90% є основним мембранним матриксом. Серед семи фракцій фосфатидилхоліну з різним вмістом жирних кислот найбільшу питому вагу займає 1,2-діаінолеїлфосфатидилхолін (52%), який відрізняється високою концентрацією лінолевої, ліноленової та олеїнової поліненасичених жирних кислот.

Просторова конфігурація поліненасичених жирних кислот обумовлює оптимальну для трансмембранного обміну речовин щільність фосфоліпідної структури [7]. Таким чином, препарати ЕФА є мембранотропними, у механізмі їхньої гепатопротекторної дії важлива роль надається замісному ефекту – відновлення щільності та відтворення структури мембран, нормалізація метаболічного потенціалу, активація мембранних фосфоліпазозалежних ферментів, підвищення детоксикаційного екскреторного потенціалу, антифібротичні ефекти [2, 7]. Лікування із застосуванням препа-

ратів ЕФА є класичним прикладом мембранної терапії.

**Есенціале Н, есенціале форте Н** містять відповідно 250 і 300 мг ЕФА без комплексу вітамінів, що дозволяє нівелювати ризик розвитку гіпервітамінозу, аергічних реакцій при тривалому призначенні (до 6-12 місяців) адекватних терапевтичних доз препарату.

Під впливом есенціале форте Н у хворих на хронічні токсичні і вірусні гепатити відзначалося поліпшення детоксикаційної функції печінки, підвищення резистентності гепатоцитів і активація системи антиоксидантного захисту [6, 11]. В останні роки ледені наступні важливі ефекти есенціале форте Н: гіпогікемічний ефект за рахунок підвищення чутливості клітинних рецепторів до інсуліну; підвищення синтезу протективних простагландинів, гальмування процесів фіброгенезу в печінковій тканині [2, 12].

**Ліволін-форте** – комплексний препарат, що містить 300 мг есенціальних фосфоліпідів, вітаміни групи В і вітамін Е в лікувальних дозах. Препарат призначають по 1 капсулі 3 рази на добу впродовж 1-2 місяців, щоб уникнути розвитку гіпервітамінозу.

Препарати для парентерального застосування, що є ліофілізованим яечним фосфатидилхоліном у ліпосомальній формі (ліпін), використовуються у вигляді суспензії в ізотонічному розчині натрію хлориду з утворенням при цьому одношарових ліпосом, тому можуть розтажуватися як ліпосомальні, так і фосфоліпідні препарати. Доведено їхню антигіпоксичний, антиоксидантний, детоксикаційний, протизапальний і кардіопротекторний ефекти [13].

Металоліпосомальні препарати (**ліолін**) є комбінацією мембранного фосфоліпідів (ліпін) і координаційної сполуки алюмінію з меганомовою кислотою (антраць). Гепатопротекторний ефект препарату реалізується за рахунок інгибування процесів ПОА, стабілізації мембранних структур гепатоцитів, активації функції детоксикації і репаративних процесів у печінці. Поряд з гепатопротекторним ефектом він має пролонговану протизапальну дію [14].

За ХДЗП широкого застосування набув препарат активним компонентом якого є 5-аденозил-L-метионін (адеметіонін). **Адеметіонін (гептрал)** – фізіологічний субстрат багатьох біологічних реакцій, ендогенно синтезований з метіоніну й аденозину. Адеметіонін є універсальним субстратом, що бере участь як донатор метильної групи чи як індуктор ферментів у трьох найважливіших метаболічних реакціях

організму: трансметиловання, транссульфування, аміпропілювання [5].

До найбільш важливих реакцій адетметонінзалежного трансметиловання належить синтез фосфоліпідів, що забезпечує в'язкість мембран гепатоцитів і нормальне функціонування їхніх білкових транспортних систем. Плинність мембран гепатоцитів є ключовим чинником регуляції жовчоутворення. При порушенні їхнього функціонування виникає синдром внутрішньопечінкового холестазу. Адетметонін підвищує рухливість мембран, збільшує їхню полярність, призводячи до поліпшення функціонування мембранозв'язаних транспортних систем жовчних кислот. Адетметонін має антидепресивну дію, що важливо при комплексній терапії у хворих на алкоголізм та наркозалежність. Застосування препарату доцільне при хронічних алкогольних ураженнях печінки, хронічному медикаментозному та вірусному гепатиті, особливо за наявності синдрому холестазу. Основні механізми гепатопротекторної дії гептраду: підвищення пластичності та проникливості мембран клітин; відновлення цитоскелету гепатоцитів; відновлення цілісності каналів клітин; реінгібування  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФ-ази [16].

Гептрал призначається спочатку парентерально по 10 мл (800 мг) внутрішньовенно чи внутрішньом'язово впродовж 10-14 днів, потім по 400 мг 2 рази на день впродовж 1,5-2 місяців. Препарат не слід призначати при азотемії, у перші 6 місяців вагітності, не рекомендується приймати перед сном, враховуючи його антидепресивну і тонізуючу дію.

Після лікування у хворих на ХТГ спостерігається виражена позитивна динаміка клінічних проявів: зникає астеновегетативний, диспепсичний і больовий синдроми. При цьому значно змінювався синдром цитолізу й імунного запалення, зникає симптоми холестазу, жовтяниці і гепатопривної недостатності. Встановлене зниження концентрації ММЛ і підвищення активності супероксидасмутази (СОД) у крові хворих на ХТГ під впливом гептраду свідчить про підвищення резистентності гепатоцитів [2].

За ХДЗП одним з найбільш значимих порушень є розлад білково-синтезуючої функції печінки, ступінь якого багато в чому визначає тяжкість перебігу гепатиту і його прогноз. Аргінін займає одне з центральних місць у біосинтезі білків, амінокислот і їхніх похідних, використовується у всіх тканинах для цитоплазматичного, ядерного біосинтезу і є

постачальником амінону для формування гуанідоаміноної кислоти і наступного синтезу креатину [17]. Дефіцит аргініну супроводжується гіперамоніємією і посиленням виведенням оротової кислоти. Введення аргініну є доцільним для відновлення білкового балансу, а також посилення утворення сечовини з метою детоксикації аміаку.

Препарат **цитрагрінін** – розчин для орального застосування, який містить в кожній ампулі по 1 г нейтрального цитрату аргініну в комбінації з 0,5 г основного бетайну в 0,5 г бетайну гідрохлориду, ефективний за ХДЗП, що супроводжується диспротеїнемією, обумовленою печінковою недостатністю і втратою білків; ХТГ, особливо алкогольного генезу; при синдромі Жильбера завдяки здатності знижувати активність лужної фосфатази в крові. Бетайн – продукт окислювання холіну, як донатор метильних груп, бере участь у перетворенні гомоцистеїну на метіонін. Бетайн сприяє транспорту одновуглецевих радикалів і жирів, бере участь у синтезі фосфоліпідів. Антагоніст дії іонів цитрату забезпечує позитивну дію препарату у випадках порушення травлення, що викликані гіперхлоргідрією [14]. Призначається по 1-2 ампули (2-4 г) для вживання (10-20 мл) 2 рази на добу протягом 14-21 дня, попередньо розчинивши їх вміст у 50 мл води.

**Гутаргін** (L-аргініну L-глутамату) – амінокислотний препарат, який застосовують у хворих на ХДЗП, зокрема на алкогольну хворобу печінки (АХП), сприяє вираженому антиоксидантному і мембраностабілізуючому ефектам, позитивно впливає на білковий обмін і процеси репарації паренхіми печінки.

Препарат є джерелом L-аргініну для збільшення синтезу NO і стимуляції макрофагальної NO-синтази і засобом антиоксидантної дії. Гутаргін коригує адекватність рівня NO і поліпшує поргальний кровообіг. Крім того, гутаргін позитивно впливає на ліпідний і пігментний обмін: сприяє відновленню етерифікації холестеролу в печінці, активує ключовий фермент його біосинтезу, нормалізує рівень білірубінемії, як за рахунок активації детоксикації, так і посилення холесекреторної функції гепатоцитів, гальмує процеси фібротизації в печінці. Допільність призначення препарату в комплексній терапії хворих на ЦП зумовлена його гіпоамоніємічними властивостями, можливістю зберігати кислотну-лужну рівновагу в організмі.

Гутаргін призначається хворим на АХП на стадії ХГ середнього і важкого ступеня в дозі 2-4 г на 200 мл 0,9% розчину натрію хлориду внутрішньовенно крапельно 1 раз на добу впродовж 3-5 днів з переходом на пероральний прийом по 0,5 г 3 рази на добу до двох місяців [18].

Результати значної кількості досліджень доводять, що застосування **урсодезоксихолевої кислоти** (УДХК) у хворих на ХДЗП сприяє поліпшенню функціональних показників печінки, а також гістологічної картини паренхіми печінки, особливо за наявності явищ холестазу [2, 19].

УДХК – третинна жовчна кислота, яка синтезується в печінці з 7-кетолітохолової кислоти, що є продуктом бактеріального окиснення хенодезоксихолевої кислоти. Механізм дії УДХК обумовлений прямим гепатопротекторним ефектом, що реалізується завдяки здатності замішувати токсичні ендогенні на нетоксичні гідрофільні жовчні кислоти. Це дозволяє захистити ліпідний шар мембран гепатоцитів. На фоні терапії УДХК відбувається дозозалежна зміна співвідношення солей жовчних кислот у жовчі: УДХК стає основним компонентом, тоді як вміст хенодезоксихолевої, дезоксихолевої, холевої кислот одночасно знижується.

УДХК сприяє частковому гальмуванню всмоктування жовчних кислот у кишечнику, внаслідок чого формується їхній гідроксильний (нетоксичний) пул. Вона значно знижує рівень циркулюючих медіаторів запалення і цитокінів, що відображає безпосередню імуномодулюючу дію препарату, зменшує синтез холестеролу в печінці, активізує синтез холевої і дезоксихолевої кислот у гепатоциті [8].

УДХК у жовчному міхурі переводить холестерол у рідкокристалічний стан, що приводить до зниження його концентрації в міхуровій порції жовчі [20]. УДХК є препаратом вибору при лікуванні хворих на первинний біліарний цироз, оскільки усуває холестаз і пов'язаний з ним симптом шкіряного свербежу.

**УДХК (урсосан, урсофальк, урсоход)** призначається при ХДЗП у добовій дозі 10-15 мг/кг ваги (за три прийоми) впродовж 2-3 місяців. Не рекомендується призначати препарати УДХК з холестираміном, коlestиполом та антацидами, які містять у своєму складі алюміній (Дрогозов С.М., 2005).

Серед антиоксидантів, що модулюють ферментативну активність СОД, важливе місце займають препарати, синтезовані на основі ко-

ординаційних сполук. Для прояву біологічної активності металоферментів істотним є тип зв'язку металу з білком і його конформація. Так, мідь у СОД зв'язана за рахунок комплексоутворення з атомами азоту, які є активними лігандами. Саме головні принципи лігандоутворення, як одного з напрямків модулювання ферментних систем, поклали в основу створення сполуки алюмінію з N-2,3-диметилфенілантраніловою кислотою (антраль). Препарат має значну антиоксидантну активність, що забезпечує гепатопротекторний ефект. Механізм антиоксидантної дії зумовлений як властивостями металу, що входить до його складу, так і фармакологічною активністю N-фенілантранілової кислоти, що є основою ряду нестероїдних протизапальних засобів. Антраль має також капіляротекторну, антиексудативну, анальгезуючу дію. Призначення його доцільне при лікуванні хворих на хронічні вірусні, токсичні, алкогольні, радіаційні гепатити, ЦП. Він може бути препаратом вибору при лікуванні ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС [2]. Призначається по 0,2 г 3 рази на добу через 40-50 хв. після їжі впродовж 1-1,5 місяця.

Активна субстанція препарату **берлітрон** – етилендіамінова сіль  $\alpha$ -ліпоевої кислоти – тіоктова кислота (вітамін N). Деформація у п'ятичленному дисульфідному кільці зумовлює тісний зв'язок між хімічною структурою і біологічною активністю. Дигідроліпоева кислота відновлює ендogenousну систему захисту від впливу вільних радикалів.

$\alpha$ -ліпоева кислота, оскільки є кофактором ензимного комплексу мітохондрій, бере активну участь в окислювальному декарбоксілюванні пировиноградної,  $\alpha$ -кетоглутарової та інших кетокислот.  $\alpha$ -ліпоева кислота знижує глюконеогенез і кетогенез, інгібує глікозилювання білків, активує процеси окислення глюкози, зменшує інсулінорезистентність, здійснюючи позитивний корегуючий вплив на вуглеводний обмін [21].

Застосування берлітрону дозволяє усунути порушення ліпідного обміну (знижується концентрація жирних кислот, тригліцеридів і холестеролу в плазмі крові, зменшуються процеси ліполізу), білкового обміну (підвищується рівень протеїнів у сироватці крові, підвищується білково-синтетична функція печінки) [22].

За призначення берлітрону хворим на алкогольний ЦП нормалізується активність АлАТ і АсАТ крові. Препарат відтворює радіопротекторний і протиішемічний ефекти, має спазмолітичну та іму-

ностимулюючу дію. Застосування берлітрону у хворих на ХГ С сприяє покращенню їхнього самопочуття, швидкій регресії клінічних проявів захворювання, зменшує вираженість цитолітичного та імунозапального синдромів, підвищує ефективність лікування і покращує якість життя хворих.

Призначення берлітрону хворим на неалкогольний стеатогепатит із супутнім хронічним некалькульозним холециститом з підвищеними літогенними властивостями міхурової порші жовчі забезпечує зниження її літогенності за рахунок холеретичного ефекту і підвищення вмісту жовчних кислот, не впливаючи на рівень холестеролу [23].

Берлітрон призначають по 300 мг внутрішньовенно крапельно на 100-200 мл 0,9% розчину натрію хлориду 1-2 рази на добу (в залежності від ступеню активності ХГ або ЦП) з наступним переходом на прийом препарату по 1 таблетці «Берлітрон 300 ораль» 2 рази на добу впродовж 1,5-2 місяців.

**Тіотріазолін** – синтетичний гепатопротектор, який має антиоксидантну, імуномодулюючу дію, здатний нормалізувати усі види обміну та осилити енергетичне забезпечення гепатоцитів, а також виявляє кардіопротекторну дію. Хворим на ХДЗП препарат вводять внутрішньом'язово – 2,5% розчин 2 мл 1-2 рази на добу 10 днів з наступним переходом на пероральний прийом по 0,1 г 3 рази в день впродовж 1 місяця.

У сучасній гепатології велика увага приділяється ролі кишкового ендотоксину, оскільки цей ліпополісахарид зовнішньої мембрани протеолітичної флори товстої кишки через систему туморнекротизуючий фактор- $\alpha$  – П-2,6 є ініціатором імунного запалення, а гепатоцелюлярна відповідь на ендотоксемію проявляється продукцією і вивільненням білків гострої фази, пригніченням печінкового синтезу білків, інгібуванням глюконеогенезу, виходом лактату в кров. Крім того, ендотоксин впливає на функціональну активність клітин Купфера і ліпоцитів (клітин Іго), у результаті чого дані спеціалізовані клітини продукують велику кількість колагену, ініціюючи фіброзацію печінки і трансформацію ХГ у ЦП. Ендотоксин має також прооксидантний ефект, знижує резистентність гепатоцитів [24].

**Лактулоза (дуфалак, нормазе)** – хімічний ізомер лактози, є синтетичним дисахаридом, що складається з галактози і фруктози. Вона здатна знижувати синтез кишкового ендотоксину і тим самим зменшувати токсичний

вплив на печінку, її фіброзацію. Прийнята всередину лактулоза не метаболізується і не всмоктується у тонкій кишці, надходячи в поперечно-ободову кишку в незміненому вигляді. Під впливом дисахаридаз сахаролітичної мікрофлори лактулоза гідролізується до моносахаридів і коротколанцюгових карбонових кислот аліфатичного ряду. Коротко-ланцюгові жирні кислоти знижують рівень рН у порожнині товстої кишки до кислих значень, зумовлюючи пригнічення росту протеолітичної мікрофлори, яка є продуцентом кишкового ендотоксину. Таким чином, виявляючи антиендотоксичний ефект, лактулоза здійснює непрямий антиоксидантний вплив.

Додаткове вклюдження лактулози (дуфалаку) на фоні гепатопротекторів при лікуванні хворих на ХГГ сприяє нормалізації детоксикаційної функції печінки, резистентності гепатоцитів і стану антиоксидантної системи, що менш виражено при монотерапії гепатопротекторами [2, 24].

Лактулоза є препаратом вибору для хворих на ХДЗП, що ускладнюються розвитком портосистемної енцефалопатії, печінкової недостатності, оскільки зменшує продукцію протеолітичною флорою кінцевих продуктів гниття білка: аміаку, індолу, меркаптанів, ароматичних амінокислот-енцефалотоксинів.

При ХТГ лактулозу (дуфалак) доцільно призначати в дозі 20-40 мл на добу впродовж 14-21 днів, при ЦП – з розрахунку 1-1,5 т/кг ваги на добу впродовж місяця і більше.

**Біциклол** – препарат для лікування ХГ з гепатопротекторною і противірусною дією. Інгібує продукцію TNF- $\alpha$  активованими нейтрофілами, купферівськими клітинами і макрофагами та зв'язуючи вільні радикали активного кисню, біциклол блокує розвиток оксидативного стресу, індукованого дисфункцією мітохондрій гепатоцитів, зменшує некроз і аптоз нормальних гепатоцитів. Під впливом біциклолу значно зменшується експресія HBsAg, HBeAg, а також об'єктивно знижується вміст HBV-DNA і HCV-RNA в крові.

Показаннями для призначення біциклолу – ХГ різної етіології (вірусний, алкогольний, токсичний). Біциклол приймається перорально по 25-50 мг (1 таблетка) 3 рази на добу через 2 години після їжі. Мінімальний курс лікування – 6 місяців; за необхідності курс повторюють через 1 місяць.

**Галстена** – гомеопатичний препарат рослинного походження, який має багатогранний спектр дії, сполучаючи властивості гепато-

ротектора, спазмолітика, проти-запального, холекнетичного та холеретичного засобу.

Препарат призначають по 10 крапель 3 рази на день за 30 хв. до прийому їжі. Під впливом галстени у хворих на хронічний гепатит достовірно знижується активність сироваткових амінотрансфераз, рівень білірубінемії, зменшуються прояви больового і диспепсичного синдромів.

Комплексний біологічний препарат **хепель** відтворює на організм хворих ХГ і ЦП різноманітну етіології, хронічним холециститом протизапальну, спазмолітичну, жовчогінну, гепатопротекторну та детоксикаційну дії завдяки індивідуальним властивостям і комбінації його складових – 7 компонентів рослинного і 1 – мінерального походження. Хепель призначають сублінгвально по 1 таблетці 3 рази в день за 15-30 хв. до їжі або через 1 годину після їжі. При ХТГ доцільна комбінація хепеля з траумелем (з метою регенерації сульфідних ферментів) і коензимом композитумом (для стимуляції ензимних систем), при вірусному – у поєднанні з енгістолам.

Доведена висока терапевтична ефективність і безпека комбінованої **антигемоксидної терапії** при хронічних алкогольних гепатитах із застосуванням препаратів *Hepar compositum* (по 2,2 мл внутрішньом'язово 2 рази на тиждень), *Coenzyme compositum* (по 2,2 мл внутрішньом'язово 3 рази на тиждень), *Nux vomica* – *Homascord* (по 20 крапель в 100 мл води 3 рази на день) впродовж 4-х тижнів [25].

Призначення хворим на хронічний гепатит змішаної етіології (вірус гепатиту С та алкоголь) у латентний період *Hepar compositum* по 1 ампулі внутрішньом'язово 2 рази на тиждень і *Hepesol* по 1 таблетці 3 рази в день за 15 хв. до прийому їжі є ефективним методом лікування, спрямованим на нормалізацію функцій печінки і жовчовивідної системи [18]. Основним механізмом їхньої дії є переведення шляхів енергетичного обміну гепатоцитів від гліколізу до окисного фосфорилювання, що зумовлює зменшення цитолізу гепатоцитів.

Таким чином, при ХГ вірусної та токсичної (алкогольної, хімічної, радіаційної), медикаментозної та ін.) етіології доцільно проводити лікування різними гепатопротекторами, а також їхніми комбінаціями залежно від тяжкості процесу і функціональної недостатності гепатоцитів, що призводить до підвищення детоксикаційної, синтетичної фун-

кцій гепатоциту, зменшення синдромів цитолізу, імунного запалення, холестазу.

За наявності у хворих на ХАЗП порушень мікробіоценозу кишечника з підвищенням росту протейолітичної мікрофлори на фоні терапії гепатопротекторами доцільно призначення лактулози, що призводить до нормалізації мікробіоценозу товстої кишки та ентерогепатичної циркуляції жовчних кислот, зменшення їхньої лекоп'югаші, а також відтворює гепатопротекторний і антиендогтоксемічний ефекти.

Як альтернатива застосуванню традиційних гепатопротекторних засобів при ХАЗП можливе призначення гомеопатичної і антигемоксидної терапії, спрямованої на нормалізацію функцій гепатобіліарної системи.

**Література**

1. Філіпов Ю.О., Скарда І.Ю., Петрежук А.М. Захорюваність основними хворобами органів травлення в Україні: аналітичний огляд офіційних даних Центру статистики МОЗ України. // *Гастроентерологія: Міжвід. зб.* – Вип. 38. – Дніпропетровськ, 2007. – С. 3-15.
2. Дегтярева И.И. Клиническая гастроэнтерология. – М.: Междунар. информ. агентство, 2004. – 616 с.
3. Britton R.S., Bacon B.R. Role of free radicals in liver diseases and hepatic fibrosis. // *Hepato-Gastroenterology*. – 1994. – Vol. 41, No 4. – P. 343-348.
4. Fowell A.J., Iredale J.P. Emerging therapies for liver fibrosis // *Recent advances in gastrointestinal pharmacology and therapeutics*. // Ed. C. Scarpignato, F. Di Mario. – Basel: Karger AG, 2006. – P. 295-312.
5. Бабак О.Я. Клиническая эффективность препарата хофитол при заболеваниях гепатобилиарной системы. // *Современная гастроэнтерология*. – 2001. – № 1(3). – С. 69-71.
6. Скрипник І.М. Гепатопротектори: сучасні підходи до призначення і тактика їх вибору при хронічних дифузних захворюваннях печінки. // *Нова медицина*. – 2004. – №6. – С. 32-35.
7. Скакун Н.П., Шмицько В.В., Охримович А.М. Клиническая фармакология гепатопротекторов. – Тернополь: Збруч, 1995. – 270 с.
8. Degtyarova I., Skrypnik I., Tarasenko L., Skopichenko S. Arginase blood activity as an index of the liver detoxic function in chronic hepatitis and liver cirrhosis patients. // *Gut*. – 2001. – Vol. 49, Suppl. 3. – A. 3132.
9. Gorrehot C., Carrai F., Bonnard A.-M. et al. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on liver fibrosis progression in primary biliary cirrhosis. // *Hepatology*. – 2000. – N 32. – P. 1196-1199.
10. Niderau C., Strohmeyer G., Heiges T. et al. Polyunsaturated phosphatidyl-choline and interferon alfa for treatment of chronic hepatitis B and C: multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. // *Hepato-Gastroenterology*. – 1998. – Vol. 45. – P. 797-804.
11. Дегтярева И.И., Скрипник И.Н., Скопиченко С.В. Особенности лечения больных

хроническим вирусным гепатитом С в зависимости от тяжести течения заболевания. // *Гастроентерология: Міжвідомч. збірник*. – Вип. 32. – Дніпропетровськ, 2001. – С.490-498.

12. Гуревич К.Г. Возможности применения эссенциале при лекарственных поражениях печени. // *Фармацевтика*. – 2007. – №2. – С. 46-48.

13. Харченко Н.В. Порівняльна характеристика сучасних гепатопротекторів. // *Вісник фармакології та фармації*. – 2001. – № 3-4. – С. 18-25.

14. Харченко Н.В. Сучасні гепатопротектори в лікуванні хворих із хронічними ураженнями печінки. // *Ліки України*. – 2004. – №3. – С. 14-18.

15. Горбаков В.В. и соавт. Опыт применения гептрала в лечении диффузных заболеваний печени. // *Терапевт. арх.* – 1998. – №10. – С. 82-86.

16. Подымова С.Д., Надиская М.Ю. Оценка эффективности препарата гептрал у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени с синдромом внутривенного холестаза. // *Клини. медицина*. – 1998. – №10. – С. 45-48.

17. Бабак О.Я. Эффективность использования препарата цитрааргинин в терапии хронических гепатитов. // *Современная гастроэнтерология*. – 2001. – № 1 (3). – С. 64-65.

18. Скрипник І.М., Невоїт Г.В., Маслово Г.С., Голко О.Ф. Хронічний токсичний гепатит: роль та місце глутарину. // *Гастроентерологія: Міжвід. зб.* – Вип. 37. – Дніпропетровськ, 2006. – С. 557-562.

19. Буевров А.О. Урсодезоксихолевая кислота при алкогольной болезни печени: патогенетическое и клиническое обоснование применения. // *Клини. перспективы гастроэнтер. и гепатологии*. – 2004. – №1. – С. 15-20.

20. Скрипник І.Н., Невоїт А.В. Патогенетическое обоснование назначения урсодезоксихолевой кислоты при лечении холестатического типа медикаментозного гепатита. // *Тезисы VI съезда научного общества гастроэнтерологов России (Москва, 1-3 февраля 2006 г.)*. – М.: Анархис, 2006. – С. 107.

21. Diehl A.M. Role of insulin resistance and extra-hepatic signaling in fatty liver disease. // *Disease progression and disease prevention in hepatology and gastroenterology*. // Ed. P.R. Galle. – Bodmin: Springer, 2006. – P.167-172.

22. Fernandes S.S., Pinho R., Silva A.P. et al. Non-alcoholic steatohepatitis: metabolic syndrome and visceral fat. // *Gut*. – 2006. – Vol. 55, Suppl. V. – A171.

23. Скрипник І.Н., Мельник Т.В., Голко А.Ф. Неалкогольний стеатогепатит: роль і місце α-ліпоевої кислоти в ліченні і профілактиці. // *Гастроентерологія: Міжвід. зб.* – Вип. 36. – Дніпропетровськ, 2005. – С. 557-562.

24. Дегтярева И.И., Скопиченко С.В. Дуфалак. Классическое применение и перспективы. – К.: ЗАО «Атлант ЮЭМСи», 2003. – 236 с.

25. Бабак О.Я., Кушнір І.Э. Особенности применения антигемоксидических препаратов в гепатологии. // *Биологическая терапия*. – 2003. – №2. – С. 3-5.