

pharmacotherapy and clinical and pharmacological approaches to the choice of drugs taking into account the individual characteristics of organisms, the role of clinical guidelines are analyzed. The results of the use of various drugs are presented.

Key words: COVID-19, problems of rational pharmacotherapy, drug-drug interactions of drugs, the effectiveness and safety of drug therapy.

УДК:616.36-0022:615.244-08

**ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ И АСПЕКТЫ
ПРИМЕНЕНИЯ ГЕПАТОПРОТЕКТОРОВ В ПРАКТИЧЕСКОЙ
МЕДИЦИНЕ (обзорная статья)**

Каримов Рустам Наимович, Юнусов Абдушукур Абдухадович

Ташкентский педиатрический медицинский институт

rustamkarimov.doc@mail.ru

Ключевые слова: гепатиты, гепатопротекторы, биофлавоноиды.

Введение. В последнее десятилетие во всем мире наблюдается рост числа побочных эффектов и осложнений медикаментозной терапии, среди которых большую часть составляют лекарственные поражения печени (ЛПП) (1). В значительной степени это обусловлено либерализацией доступа населения к медикаментам, а также агрессивной рекламной деятельностью некоторых фармпроизводителей. Следствием этого стало увеличение числа ЛПП у самых разных категорий пациентов и даже беременных.

Хорошо известно, что любое лекарственное средство (ЛС), растительный препарат или биологически активная добавка (БАД) могут привести к развитию ЛПП. Однако наиболее часто ЛПП вызывает гормональные контрацептивы, анаболические стероиды, антибактериальные препараты (особенно амоксициллина клавуланат, цефтриаксон, кларитромицин, азитромицин, тетрациклины, аминосалицилаты и фторхинолоны), НВВС (чаще парацетамол, диклофенак), системные противогрибковые и противотуберкулезные препараты (2,3).

Значительная часть неуточненных по этиологии гепатитов и циррозов печени также является проявлением ЛПП. Чрезвычайное разнообразие механизмов ЛПП обуславливает многогранность их клинических вариантов (гепатопатий). (4). Лечение ЛПП у всех категорий пациентов включает отмену ЛС, вызвавшего ЛПП, рекомендации по лечебному питанию (содержание белка не менее 60-100г/сутки), ограничение соответствующие столу №5 по Певзнеру, и назначение ЛС, позволяющих ограничить ЛПП. Медикаментозная терапия ЛПП должна проводится осторожно, под контролем общего состояния больного и лабораторных показателей (общий анализ крови, определение тромбоцитов, ретикулоцитов, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, билирубин и его фракции, протеинограмма). К сожалению, в настоящее время отсутствуют рандомизированные исследования, позволяющие разработать алгоритмы лечения отдельных видов лекарственных гепатопатий и корректно оценить эффективность гепатопротекторов. Поэтому традиционно используется патогенетический подход, принятый при поражениях печени (4,5). Он 77

включает в себя использование гепатопротекторов, к которым относятся эссенциальные фосфолипиды (назначается только при отсутствии цитолиза и холестаза), препараты УДХК, производные аминокислот (S- аденозил L- метионин), растительные препараты, содержащие биофлавоноиды (силибинин). К патогенетическим препаратам относятся также глюкокортикоиды, и препараты дезинтоксикационной терапии (растворы Рингера, декстраны, и др.). При адекватном лечении больных с ЛИП нормализация печеночных проб наступает в течение нескольких недель или месяцев. Но в редких случаях, например, при применении изониазида, нитрофурантоина, амиодарона, метотрексата, диклофенака, рамиприла отмечается персистенция печеночных ферментов спустя годы, что трактуется как хронический лекарственный гепатит. Это требует пролонгированной гепатопротекции. (7). Гепатопротекторы на сегодняшний день составляют 9,2% от общего количества ЛС (6).

На сегодняшний день ЛС биофлавоноидной природы являются препаратами-лидерами в терапии заболеваний печени. Силимарин является действующим веществом препаратов под коммерческими названиями: гепадестал, гепарсил, карсил, легалон, лепротек, силарин, силген, силегон, силибор, силимарин, соматрон, флавобоин. Он также входит в состав комбинированных препаратов: гепабене, гепатофальк-планта, сибектан, галстена. В фармакодинамике силибинина ведущими являются мембраностабилизирующие и метаболические свойства, хотя отмечаются антиоксидантное, антифибротическое, белково-синтетическое, гипохолестеринемическое, противовоспалительное, иммуномодулирующее, а в последнее время противоопухолевидное свойства.

Мембраностимулирующее действие реализуется несколькими путями:

биохимическим взаимодействием силибинина с мембранами гепатоцитов, его способность ингибировать активность цАМФ, и в результате снижения кальция в клетке, угнетает кальций, зависимый процесс активации фосфолипаз. Метаболическое действие связано со стимуляцией биосинтеза белка и ускорением регенерации повреждённых гепатоцитов. Силибинин специфически стимулирует РНК полимеразу в клеточном ядре, что активизирует транскрипцию и скорость синтеза р-РНК в клетках печени. Это приводит к увеличению рибосом и активации биосинтеза структурных и функциональных белков. Стимуляция белоксинтезирующей функции гепатоцитов имеет большое значение для процессов регенерации в печени. При этом силибинин не оказывает действие на скорость редупликации и транскрипции в изменённых клетках с максимальным уровнем синтеза ДНК, что исключает возможность пролиферативного действия (8,9,10).

Указанные механизмы действия на гепатоцит определяют терапевтическое значение препаратов, содержащих биофлавоноиды расторопши, при диффузных заболеваниях печени. Так, многочисленные исследования, посвященных изучению силимарина, показана его высокая эффективность при лечении больных с хроническими гепатитами и циррозами, токсическими поражениями печени (алкоголем, лекарственными препаратами, ядохимикатами,

солями тяжёлых металлов) (9). В состав комбинированного препарата гепабене наряду с флавоноидами расторопши входит экстракт дымянки аптечной, основным действующим веществом которой является- алколоид протопин. Он увеличивает желчевыделение, активирует продукцию холецистокинина и секретина, что способствует беспрепятственному поступлению желчи в кишечник. Кроме этого, он уменьшает всасыванию холестерина в кишечнике, его синтез в печени и секреции в желчь, что уменьшает литогенность последней. Учитывая комбинированное действие, гепабене возможно использовать при различных заболеваниях гепатобилиарной системы от функциональных заболеваний желчных путей до жирового гепатоза и хронического гепатита (11,12,13,14,15). Учёные полагают, что влияние фитопрепаратов на процессы свободно радикального окисления (СРО) в значительной мере обусловлено непосредственным участием химически активных соединений, в частности биофлавоноидов, которые реализуют своё действие через систему фенол-семихинон-хинон. В этой системе, важную роль отводится нестойкому семихиноновому радикалу, играющему роль ловушки для других реакционно способных радикалов (8). Лекарственные растения содержат целый комплекс биологически активных соединений (алкалоидов, терпенов, хлорофиллов, каротиноидов, витаминов, микроэлементов), способных влиять на СРО на различных стадиях метаболизма в живом организме.

Из солянки холмовой получен гепатопротектор лохеин (11). Лохеин предотвращает стеатоз печени, улучшает процессы конъюгации (10). Лохеин даёт более выраженный гепатопротективный эффект по сравнению с карсиллом (11). Установлена гепатопротекторная активность оригинальных комплексов растительного происхождения, в состав которых входят соки свёклы обыкновенной и моркови посевной, отвар плодов шиповника, настои кукурузных рылец, листьев мяты перечной, наземной части хвоща полевого. При остром токсическом гепатите, вызванном тетрахлорметаном они оказывают мембранопротективное и антиоксидантное действие. Использование фитопрепаратов позволяет восстановить нарушенный гомеостаз, структуру и целостность мембран гепатоцитов, ингибировать ПОЛ как одно из звеньев патогенеза гепатитов, стимулирует антиоксидантную защиту, желчеобразование и желчевыделение, активировать репаративные процессы печеночной ткани. Улучшить процессы пищеварения и абсорбции питательных веществ.

Лекарственные поражения печени, связанные с токсическим действием метаболитов ЛС, обычно не предсказуемы (7). В их развитии имеет значение снижение активности ферментных систем гепатоцита (глутатионовой системы, активности цитохрома Р450, оксидазной активности микросомальной фракции и др.) под влиянием активных метаболитов ЛС. При этом нарушается детоксикационная, белоксинтетическая функции печени, повреждаются клеточные и субклеточные мембраны ввиду снижения их резистентности. Иногда данная группа ЛШП рассматривается в рамках идиосинкразии. Идиосинкразия - это индивидуальная генетически

детерминированная непереносимость ЛС, обусловленная развитием иммуноопосредованных воспалительных реакций печени на ЛС в процессе его биотрансформации (16). Лекарственные поражения печени, связанные с токсическим действием метаболитов ЛС, обычно не предсказуемы (7). В их развитии имеет значение снижение активности ферментных систем гепатоцита (глутатионовой системы, активности цитохрома Р450, оксидазной активности микросомальной фракции и др.) под влиянием активных метаболитов ЛС. При этом нарушается детоксикационная, белоксинтетическая функции печени, повреждаются клеточные и субклеточные мембраны ввиду снижения их резистентности. Иногда данная группа ЛПП рассматривается в рамках идиосинкразии. Идиосинкразия - это индивидуальная генетически детерминированная непереносимость ЛС, обусловленная развитием иммуноопосредованных воспалительных реакций печени на ЛС в процессе его биотрансформации (16). Проведенными исследованиями продемонстрировано, что 13-17% случаев острой печеночной недостаточности связаны с идиосинкразией на ЛС (18,19). В случае тяжелой идиосинкразии уровень летальности при невозможности трансплантации печени или применения органозамещающих технологий достигает 80% (20). Поражение желчевыделительной системы затягивает выздоровление больных. В связи с этим, при заболеваниях печени применяются желчегонные средства, главным образом для изучения дренажа желчевыделительной системы.

ВЫВОД. Таким образом, применение гепатопротекторов при поражении печени различной этиологии является обоснованным с точки зрения механизмов патогенеза. Важным фактором является отсутствие выраженной токсичности у препаратов этой группы и небольшое число побочных эффектов даже при грубом поражении паренхимы печени.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Andrade R., Lucena M., Fernandes M.C., et all. Drug-induced liver injures analisis of 461 residences submitted to the Spanish registry a 10-years period. //Gastroenterology.-2005.-Vol.129.P512-521.
2. Chang C.Y., Shiano T.D. Review artide: drug hepatotoxicity. //Alimentari pharmacology and therapeutics.-2007.May15.-Vol.25.№10.-P.1135-51.
3. Thiim M., Friedman L.S. Hepatotoxicity of antibiotics and antigungals.//Clin.liver Dis.-2003 May. -Vol.7, №2, -P.381-99.
4. Шерлок Ш., Дули Дж., Заболевание печени и желчных путей. -М., 1999.
5. Новиков В.Е., Климкина Е.М., Фармакология гепатопротекторов. //Обзор клин. фармакологии и лек. терапии. -2005. Vol.4, №1. С.2-20.
6. Минушкин О.Н. Некоторые гепатопротекторы в лечении заболеваний печени. //Леч.врач. -2002. -№12. -С.11.
7. Еремина Е.Ю. Лекарственные поражения печени. //Гастроэнтерология. -2014. т.1(77) март, -С.20-30.
8. Бунятян Н.Д., Герасимова О.А., Сахарова Т.С., Яковлева

- Л.В.//Экспериментальная клин. фармакология. -1999. Т.62, №2,-С.64-67.
9. Скакун Н.П., Шманько В.В., Охримович Л.М. Клин.фармакология гепатопротекторов. -Тернополь: Збруч,1995. -С.272.
 - 10.Шульпекова Ю.О. Флавоноиды расторопши пятнистой в лечение заболеваний печени. //Русский мед. журнал. -2004. -т.14, №2,-С.74-77.
 - 11.Вовк А.И., Зайцева О.В., Феротов Н.Г., Бушуев С.Л.//Педиатрия. -2003. №5.-С72-75.
 - 12.Ильченко А.А.//Клин.перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. -2002, №5,-С.25-29.
 - 13.Ильченко А.А., Орлова Ю.Н.Применение гепабене у больных хроническим холециститом. //Гастробюллетень. «Мат.3-его Рос.науч. форума. Санкт-Петербург-Гастро-2001». -2001. -№2-3,-С.39.
 - 14.Маев И.В., Сотникова Е.Д.Заболевание желчевыводящих путей и печени: лечение препаратом гепабене. //Фарматека, -2004,-№5,-С.28-31.
 - 15.Яковенко Э.П., Григорьев П.Я.Хронические заболевания печени: диагностика и лечение. //Рус.мед. журнал. -2003. -т.11. №5.-С.291-296.
 - 16.Marshall H.U., Wagner M., Zollner G. Clinical hepatotoxicity. Regulation and treatment with indicators of transport and cofactors //Molecular pharmaceuticals.-2007. Nov-Dec.-Vol.4, №6,-P895-910.
 - 17.Andrade R., Lucena M., Kaplowitz., Pachkova K. Outcome of acute idiosyncratic drug induced liver injury //J. Hepatol. -2006.-Vol.44.-P1581-1588.
 - 18.Andrade R., Lucena M., Kaplowitz., Pachkova K. Outcome of acute idiosyncratic drug induced liver injury //J. Hepatol. -2006.-Vol.44.-P1581-1588.
 - 19.Lucena M.I., Garcia-Martin E., Andrade R.J. et al. Mitochondrial superoxide dismutase and glutathione peroxidase in idiosyncratic drug induced liver injury. //Hepatology (Baltimore Md).-2010.Jul.-Vol.52, №1,-P.303-12.
 - 20.Юнусов А.А., Зияева Ш.Т., Мирзаахмедова К.Т., Калдибаева А.О., Каримова Г.А. «Влияние комплексных соединений фитина и силибора на желчеобразовательную и желчевыделительную функцию печени при экспериментальном гепатите». Педиатрия. №1.2019г.С.283-286.
 - 21.Tulyaganov, T. S., et al. "NITRARIA KOMAROVII ALKALOIDS. VIII. SYNTHESIS AND PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF NITRAMARIN ALKALOID." Chemischer Informationsdienst 16.24 (1985): no-no.
 - 22.Aminov, S. D., and A. A. Vakhobov. "ANTIARRHYTHMIC ACTIVITY OF NITRARINE." ХИМИКО-FАРМАТСЕВТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ 25.3 (1991): 56-58.
 - 23.Tulyaganov, T. S., et al. "SYNTHESIS AND PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF KOMAROVINE ALKALOID AND ITS TETRAHYDRODERIVATIVE." ХИМИКО-FАРМАТСЕВТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ 21.3 (1987): 295-297.
 - 24.Зияева, Ш. Т., and А. А. Бектимирова. "ОСОБЕННОСТИ МИКРОБИОЦЕНОЗА КИШЕЧНИКА У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ, ДЕФОРМИРУЮЩИМ ОСТЕОАРТРОЗОМ, ПЕРВИЧНОЙ ПОДАГРОЙ И ВЛИЯНИЕ ПРОБИОТИКОТЕРАПИИ НА КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ

БОЛЕЗНИ." Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 12 (136) (2016): 60-64.

25. Кошанова, Г. А., Амонова, Н. А., Зияева, Ш. Т., Иноятова, Ш. Ш. К., & Хамроев, Ш. Ф. (2016). Бронхообструктивный синдром: эффективность различных вариантов лечения. *International scientific review*, (1 (11)), 106-110.