

**Лекарственные препараты используемые при  
заболеваниях желудочно-кишечного тракта  
ГЕПАТОПРОТЕКТОРЫ**

**составитель:**

**д.м.н., доцент**

*С.В. Дьяченко*

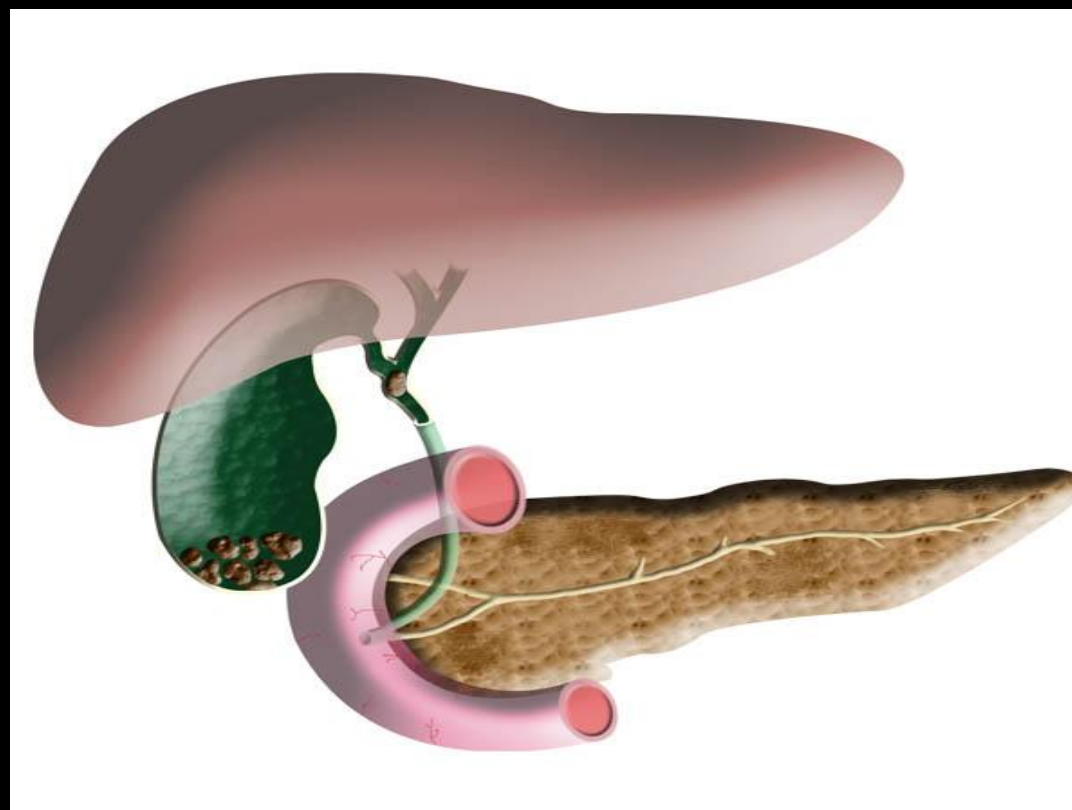
*Хабаровск, 2016*



**Нет лекарства  
ни от смерти,  
ни от рождения;  
остается лишь  
радоваться  
промежутку**

**Сантаяна Джордж**

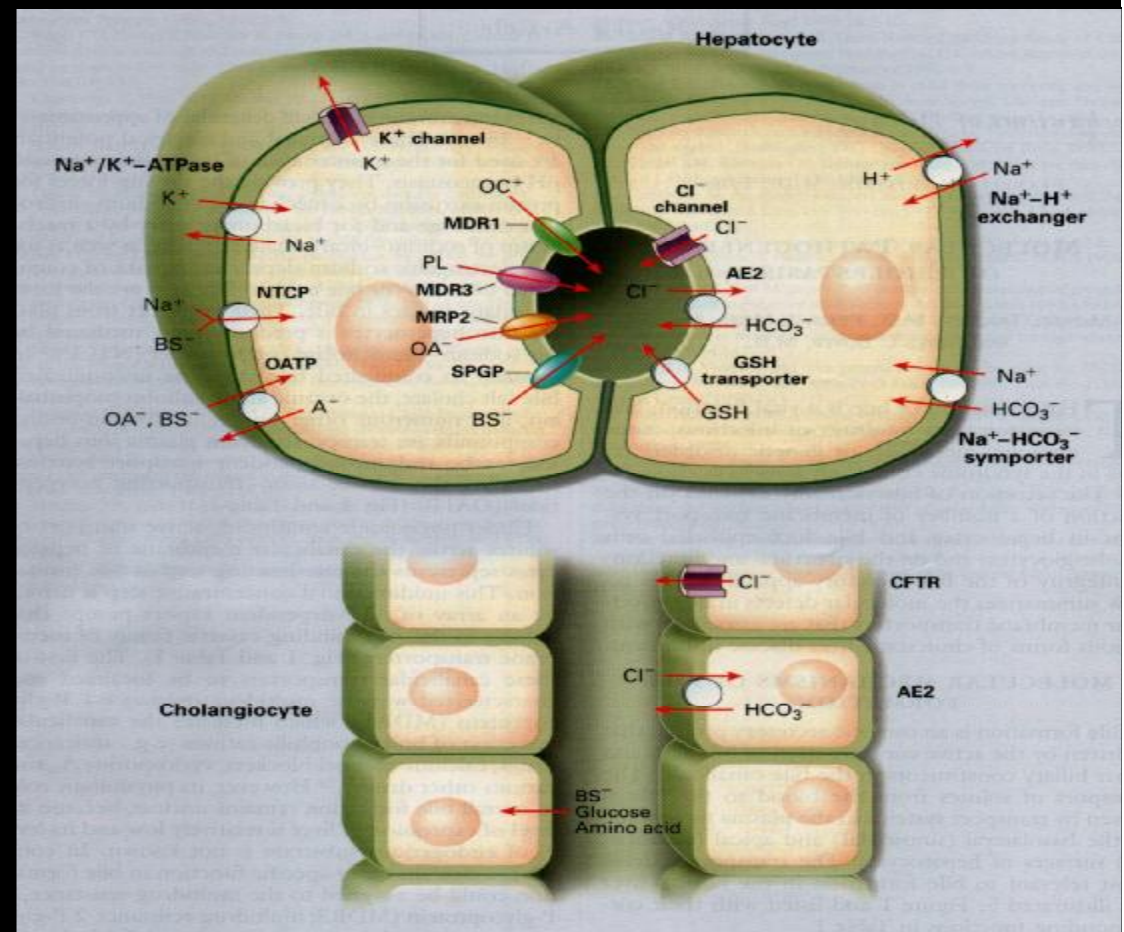
# ГЕПАТОПРОТЕКТОРЫ



## В настоящее время известны 5 основных химических механизмов, ведущих к гибели печеночных клеток:

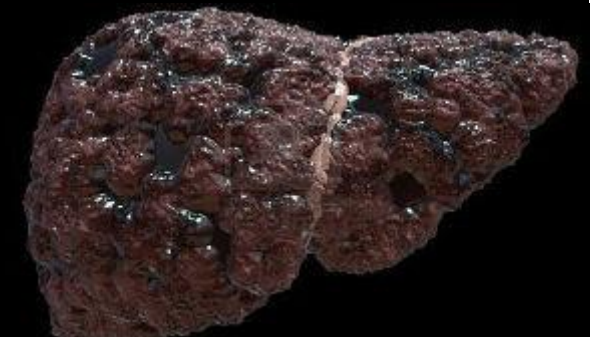
1. Повреждения плазматической мембраны и нарушения цитоскелета;
2. Дисфункция митохондрий;
3. Утрата внутриклеточного ионного гомеостаза;

4. Активация ферментов участвующих в метаболизме веществ;
5. Окислительный стресс в результате несоответствия прооксидантных и антиоксидантных ресурсов клетки.

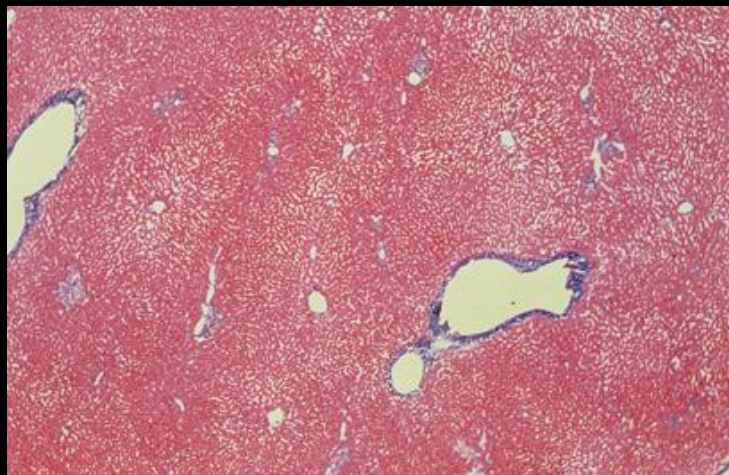


# Иммунные механизмы гепатотоксичности

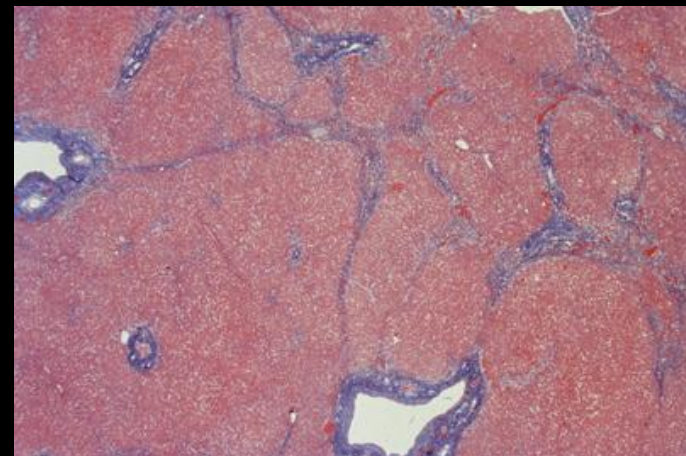
1. Иммуноаллергическая гепатотоксичность
2. Цитотоксические лимфоциты
3. Цитокины
4. Система комплимента
5. Клеточные кооперации



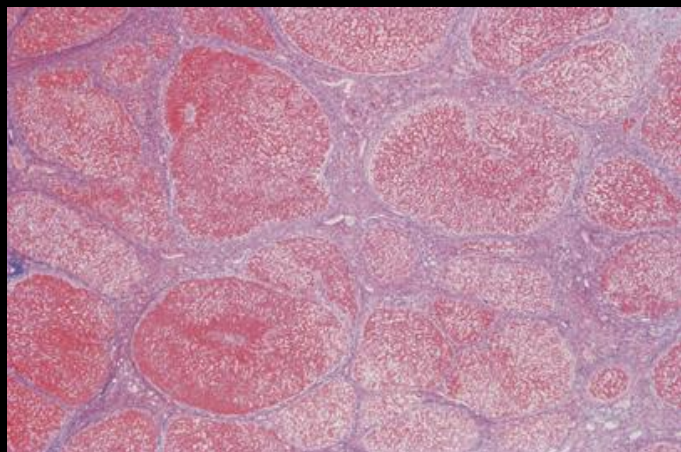
**Здоровая печень**



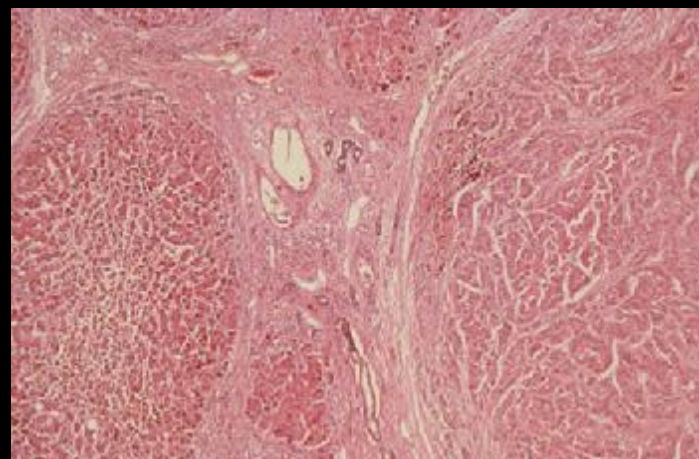
**Печеночный фиброз**



**Цирроз**



**Рак печени**



# ГЕПАТОПРОТЕКТОРЫ

Ø *Гепатопротекторы* – это группа ЛП действие которых направлено на восстановление гомеостаза в печени, повышение устойчивости органа к действию патогенных факторов, нормализацию функциональной активности и стимуляцию репаративно-регенерационных процессов в печени.

*Основные требования к идеальному гепатопротектору были сформулированы R.Preisig:*

- Ø достаточно полная абсорбция;
- Ø наличие эффекта "первого прохождения" через печень;
- Ø выраженная способность связывать или предупреждать образование высокоактивных повреждающих соединений;
- Ø возможность уменьшать чрезмерно выраженное воспаление;
- Ø подавление фиброгенеза;
- Ø стимуляция регенерации печени;
- Ø естественный метаболизм при патологии печени;
- Ø экстенсивная энтерогепатическая циркуляция;
- Ø отсутствие токсичности.

# ГЕПАТОТРОПНЫЕ ПРЕПАРАТЫ (ГЕПАТОПРОТЕКТОРЫ)

1. *Препараты, содержащие естественные или полусинтетические флавоноиды расторопши: Карсил, Легалон, Силибор, Силибинин, Силимарин, Гепатофальк.*
2. *Препараты, содержащие естественные или полусинтетические флавоноиды других растений: хофитол, катерген (цианиданол), ЛИВ-52 (гепалив).*
3. *Препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды, витамины, аминокислоты: Эссенциале.*
4. *Препараты лактулозы: Лактофальк, Дюфалак.*
5. *Препараты разных групп: Адеметионин (Гептрал), кислота липоевая (Тиоктацид), урсодеоксихолевая кислота (Урсофальк).*



## Препараты, содержащие естественные или полусинтетические флавоноиды расторопши

*Карсил, Легалон, Силибор, Силибинин, Силимарин.*

- ∅ Все перечисленные препараты содержат в своем составе экстракт (или смесь флавоноидов) расторопши пятнистой, основным компонентом которого является силимарин.
- ∅ Сам силимарин представляет собой смесь 3-х основных изомерных соединений - силибинина, силикристина и силидианина (в легалоне, например, их соотношение 3:1:1).

## Препараты, содержащие естественные или полусинтетические флавоноиды расторопши

### Фармакодинамика

- ❌ Силибинин способен блокировать соответствующие места связи ряда токсических веществ и их транспортные системы. Таков механизм действия силибина при отравлении одним из токсинов бледной поганки - альфа-амантином. Специально для защиты печени в этом случае разработана легкорастворимая форма для внутривенного введения (дигидросукцинат натрия (легалон-сил)).
- ❌ Силибинин связывает радикалы и прерывает процессы ПОЛ. При этом он тормозит как образование малонового диальдегида, так и повышенное поглощение кислорода.
- ❌ Силибинин способствует значительному повышению содержания восстановленного глутатиона в печени, тем самым, повышая защиту органа от окислительного стресса, поддерживая ее нормальную дезинтоксикационную функцию.

## Препараты, содержащие естественные или полусинтетические флавоноиды расторопши

*Основными эффектами силимарина (силибинина) являются:*

- Ø Мембранопротективный;
- Ø Антиоксидантный;
- Ø Метаболический.



## Препараты, содержащие естественные или полусинтетические флавоноиды расторопши

- ∅ **Производные силимарина целесообразно применять у больных заболеваниями печени с клиническими и биохимическими признаками активности.**
- ∅ **Осторожность следует соблюдать у больных с холестазом, поскольку есть сведения, что под воздействием препаратов холестаза может усиливаться.**
- ∅ **Длительность курса не должна превышать 4 недель, после этого при необходимости продолжать лечение целесообразно сменить препарат, например, назначить препарат эссенциальных фосфолипидов.**

Препараты, содержащие естественные или полусинтетические флавоноиды расторопши

**Ø Карсил и легалон** применяют при острых и хронических гепатитах, циррозах печени, токсико-метаболических поражениях печени, в том числе ксенобиотиками.

## Препараты растительного происхождения

Ø **Особенностью** препарата **гепатофальк-планта** является то, что в его состав наряду с экстрактом расторопши пятнистой, входят извлечения из чистотела большого и яванского турмерика.



# ГЕПАТОФАЛЬК

## РАСТОРОПША ПЯТНИСТАЯ (силимарин)

- **уменьшение жировой инфильтрации**
- **препятствие развитию гидропической дегенерации клеток**



## ГЕПАТОФАЛЬК

# ЧИСТОТЕЛ БОЛЬШОЙ (хелидонин)

- СПАЗМОЛИТИК
- АНАЛЬГЕТИК





# ГЕПАТОФАЛЬК

ЯВАНСКИЙ  
ТУРКМЕНИК  
(куркумин)

- ХОЛЕРЕТИК

- ХОЛЕКИНЕТИК



# ГЕПАТОФАЛЬК

- ∅ В силу этого наряду с гепатопротекторным, препарат оказывает:
- ∅ желчегонное,
- ∅ спазмолитическое,
- ∅ противовоспалительное действие,
- ∅ снижает насыщенность желчи холестерином,
- ∅ обладает антибактериальными свойствами.

## *Показание к применению:*

- ∅ острые и хронические гепатиты,
- ∅ циррозы печени,
- ∅ токсико-метаболические поражения печени, в том числе ксенобиотиками.

## Препараты, содержащие естественные или полусинтетические флавоноиды других растений

- ❌ **ЛИВ-52 (гепалив) содержит ряд лекарственных растений, широко используемых в народной индийской медицине.**
- ❌ **Считается, что Лив-52 защищает паренхиму печени от токсических агентов. Усиливает внутриклеточный обмен веществ и стимулирует регенерацию.**
- ❌ **В то же время имеются данные, свидетельствующие, что применение препарата при острой патологии печени может усугублять выраженность цитолитического и мезенхимально-воспалительного синдромов.**
- ❌ **В силу этого препарат возможно рекомендовать в тот момент, когда выраженность воспалительного синдрома в печени минимальна и преобладают явления синтетической недостаточности органа.**
- ❌ **Используется как лечебное или профилактическое средство.**

## Препараты, содержащие естественные или полусинтетические флавоноиды других растений

- ∅ **Тыквеол** - комплекс биологически активных веществ, получаемых из семян тыквы.
- ∅ Лечебный эффект препарата обусловлен входящими в его состав биологически активными веществами.
- ∅ Гепатозащитное действие тыквеола определяется его мембраностабилизирующими свойствами и проявляется в замедлении развития повреждений мембран гепатоцитов и ускорении их восстановления.
- ∅ Кроме того, препарат уменьшает процессы воспаления, замедляет развитие соединительной ткани и ускоряет регенерацию паренхимы поврежденной печени.
- ∅ Тыквеол обладает желчегонным действием, нормализует химический состав желчи, снижает риск развития желчекаменной болезни и благоприятно влияет на ее течение.

## Препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды

- ∅ **Помня о том, что при всех заболеваниях печени отмечается повреждение мембран гепатоцитов, патогенетически обоснованным является назначение терапии, оказывающей восстанавливающее и регенерирующее действие на структуру и функции клеточных мембран и обеспечивающей торможение процесса деструкции клеток.**
- ∅ **Средствами такой направленности действия являются препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды.**

# Эссенциальные фосфолипиды

- ∅ были открыты в конце XIX века (1847)
- ∅ французским ученым М. Гоблеем

*«Ни одна клетка человека не может жить без лецитина и сама жизнь без него невозможна»*



## Химический состав ЭФ (фосфолипиды)

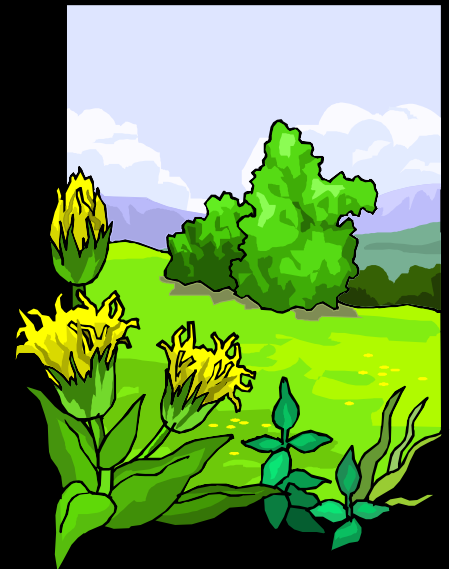
- Ø **Фосфатидилхолин** - 50% липидов клеточных мембран, входит в состав липопротеидов крови, содержится во всех тканях
- Ø **Фосфатидилэтаноламин** – 20% липидов клеточных мембран, регулятор тканевого обмена липидов
- Ø **Фосфатидилинозитол** - клетки нервной системы (серое вещество головного мозга)
- Ø **Фосфатидилсерин** – регулятор мембраносвязанных ферментов головного мозга

**Препараты, содержащие  
эссенциальные фосфолипиды:  
Эссенциале Форте Н, Эссливер Форте**  
*Высокоочищенный экстракт из бобов сои:*

**Ø - 1,2 - дилинолеин-фосфатидилхолин  
(ПНЖК: линолевая, линоленовая, олеиновая)**

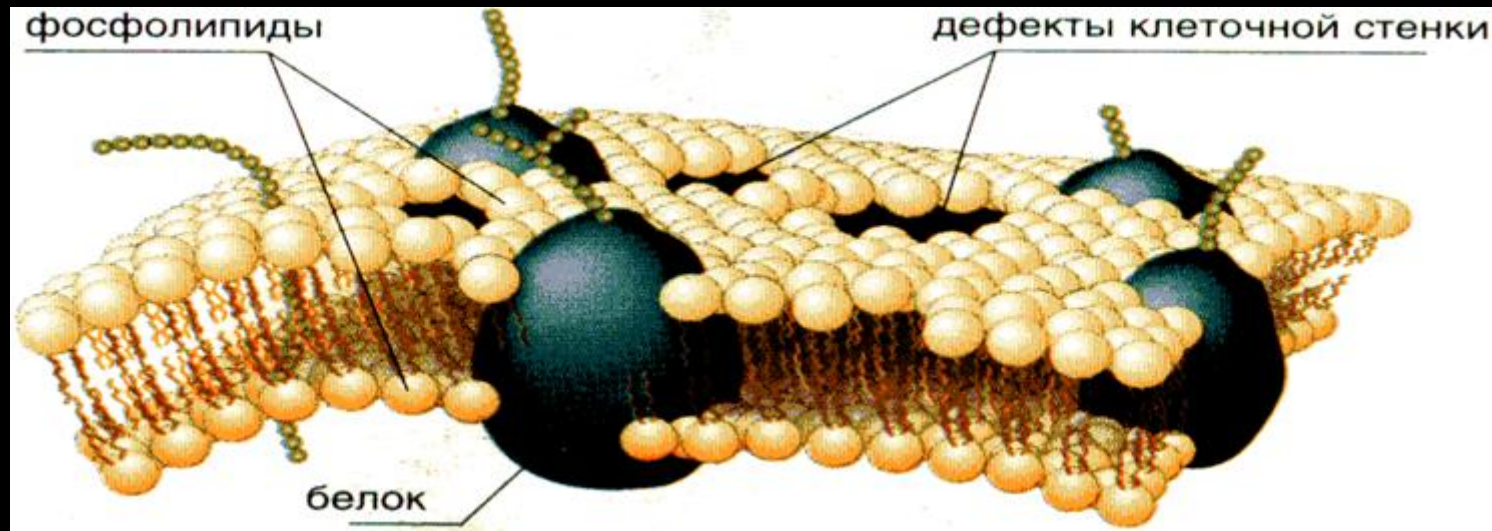
**Ø - Сложный эфир фосфорной кислоты  
фосфолипиды:**

- ü фосфатидилхолин,**
- ü фосфатидилэтаноламин,**
- ü фосфатидилиназитол,**
- ü фосфатидилсерин**

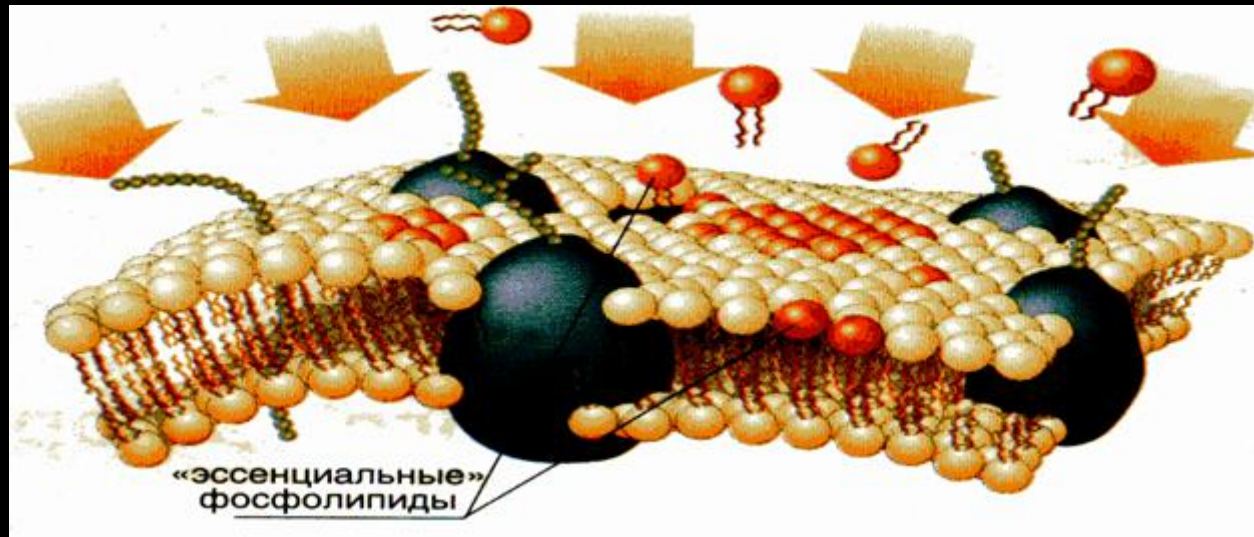




# Эссенциальные фосфолипиды (ЭФ) (Механизмы действия)



# Эссенциальные фосфолипиды (ЭФ) (Механизмы действия)

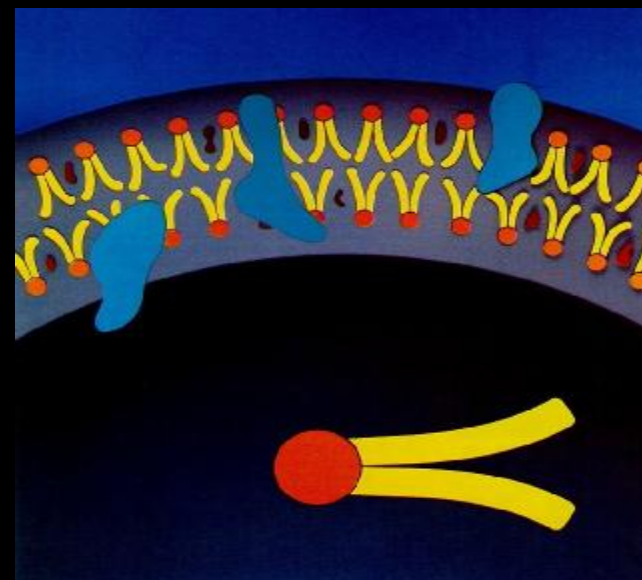


∅ Мембраностабилизирующее и гепатопротективное действие ЭФЛ достигается путем непосредственного встраивания молекул ЭФЛ в фосфолипидную структуру поврежденных печеночных клеток, замещения дефектов и восстановления барьерной функции липидного бислоя мембран.

# Препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды

## Фармакодинамика

- ∅ Ненасыщенные жирные кислоты фосфолипидов способствуют **повышению активности и текучести мембран**, уменьшают плотность фосфолипидных структур, нормализуют проницаемость.
- ∅ Экзогенные ЭФЛ способствуют **активации расположенных в мембране фосфолипидзависимых ферментов и транспортных белков**, что, в свою очередь, оказывает поддерживающее влияние на обменные процессы в клетках печени, способствует **повышению ее детоксикационного и экскреторного потенциала**.



# Препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды

## *Фармакодинамика*

Ø Гепатозащитное действие ЭФЛ, очевидно, основывается также на ингибировании процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), которые рассматриваются как один из ведущих патогенетических механизмов развития поражений печени.

## Препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды

В клинической практике эссенциале используется по 3 основным направлениям:

- ∅ при заболеваниях печени и ее токсических поражениях;
- ∅ при патологии внутренних органов, осложненных повреждением печени;
- ∅ как метод "медикаментозного прикрытия" при применении лекарственных препаратов, вызывающих поражения печени (тетрациклина, рифампицина, парацетамола, индометацина и др.).



# Химический состав ЭФ

## ЭССЕНЦИАЛЕ – Н

**∅ ЭФ -300 мг**



## ЭССЛИВЕР ФОРТЕ

**∅ ЭФ -300 мг**

- ∅ Тиамин мононитрат 6 мг**
- ∅ Рибофлавин – 6 мг**
- ∅ Пиридоксин гидрохлорид – 6 мг**
- ∅ Цианокобаламин – 6 мкг**
- ∅ Никотинамид – 30 мг**
- ∅ Токоферола ацетат – 6 мг**

# ЭССЛИВЕР ФОРТЕ



*Кроме выраженных гепатопротекторных свойств, препарат способствует улучшению обмена веществ в целом.*

- ∅ В1 - регулирует нервно-рефлекторную проводимость.**
- ∅ В2 - регулирует процессы окислительного фосфорилирования.**
- ∅ В6 - корректор метаболических процессов**
- ∅ В12 - необходим для нормального эритропоэза.**
- ∅ Е - антиоксидант.**



# Тиамин В<sub>1</sub>

## Механизм действия

- ∅ Тиамин в виде тиаминпирофосфата (тиаминдифосфата) служит коферментом для нескольких реакций, в ходе которых происходит разрыв углеродных связей – окислительного декарбоксилирования  $\alpha$ -кетокислот (пирувата и  $\alpha$ -кетоглутарата), реакций пентозного цикла и др.
- ∅ Предполагается, что тиамин играет также определенную роль в функционировании нейронов, так как он был обнаружен в аксональных мембранах.

## Рибофлавин (В<sub>2</sub>)

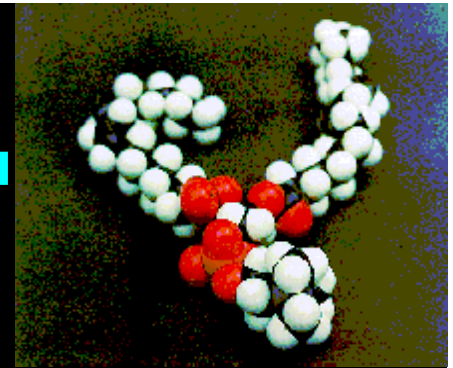
- ∅ Принимает участие в процессах окислительного фосфорилирования, окисления альдегидов, моноаминов, пуриновых оснований, углеводов и др., таким образом рибофлавин принимает активное участие в углеводном, белковом и липидном обмене.
- ∅ Улучшает отток желчи, облегчает всасывание углеводов в тонком кишечнике, улучшает синтетическую и антитоксическую функцию печени.

# Пиридоксин (витамин В<sub>6</sub>)

## Механизм действия

- ∅ В ЦНС и в периферической нервной системе витамин В<sub>6</sub> играет важную роль в синтезе адреналина, серотонина, допамина, гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), тирамина и других нейромедиаторов.
- ∅ Пиридоксальфосфат как кофермент трансаминаз, синтетаз и гидроксилаз участвует во многих реакциях метаболизма аминокислот (триптофана, глицина, серина, глутамина и серосодержащих), в синтезе предшественников гема (d-аминолевуленовой кислоты).

## Показания к применению препаратов, содержащих эссенциальные фосфолипиды



*В составе комплексной терапии:*

- ∅ гепатит (острый и хронический)<sup>В</sup>),
- ∅ жировая дистрофия печени различного генеза<sup>Д</sup>
- ∅ токсический гепатит<sup>Д</sup>,
- ∅ алкогольный гепатит<sup>Д</sup>,
- ∅ цирроз печени с энцефалопатией (2 г/сут в/в)<sup>В</sup>,  
печеночная кома<sup>Д</sup>,
- ∅ токсикоз беременности<sup>Д</sup>,
- ∅ лучевая болезнь<sup>Д</sup>,
- ∅ отравления<sup>Д</sup>,
- ∅ лекарственная интоксикация<sup>Д</sup>,
- ∅ нарушение функции печени при других соматических  
заболеваниях<sup>Д</sup>.

*Лекарственные средства, под ред.  
Р.У. Хабриева, А.Г. Чучалина – М., 2006*

## Процентное содержание эссенциальных фосфолипидов (EPL) в препаратах ЭССЕНЦИАЛЕ Н и ЭССЛИВЕР Форте

Фосфолипиды	Эссенциале форте Н	Эссливер форте	Сырой соевый лецитин	Сырой яичный лецитин
<b>Фосфатидилхолин (ФХ) + лизофосфатидилхолин</b>	<b>95,1%</b>	<b>48,2%</b>	<b>47% (45% по ФХ)</b>	<b>66-76% (по ФХ)</b>
<b>Фосфатидилэтанол-амин</b>	<b>3,0%</b>	<b>28,2%</b>	<b>20%</b>	<b>15-24%</b>
<b>Фосфатидилинозит (ФИ)</b>	<b>0,8%</b>	<b>17,7%</b>	<b>21% (по ФИ)</b>	<b>1% (по ФХ)</b>
<b>Фосфатидовая кислота</b>	<b>0,3%</b>	<b>2,0%</b>	<b>10%</b>	<b>-</b>

*С.А.Сергеева, И.Н.Озерова «Сравнительный анализ фосфолипидного состава препаратов Эссенциале Форте и Эссливер Форте», Фармация, 2001, № 3*

# ФОСФОЛИПИДЫ (ЭССЕНЦИАЛЕ)

∅ Нет убедительных данных,  
подтверждающих клиническую  
эффективность препарата.

∅ Не представлен в Фармакопее США.

*5 КИ с 1989 г.*

## Препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды

- ∅ **Фосфоглив**, состоящий из 0,1 г фосфатидилхолина и 0,05 г тринатриевой соли глицирризиновой кислоты.
- ∅ За счет входящего в состав препарата **ЭФЛ** улучшается или ускоряется нормализация субъективных симптомов заболеваний печени, их клинических проявлений и лабораторных показателей. Уменьшается выраженность воспалительных реакций, некроз печеночных клеток, их жировая инфильтрация.
- ∅ Глицирризиновая кислота **обладает иммуностимулирующим действием**, обуславливая стимуляцию фагоцитоза и повышение активности ЕКК-клеток, индукцию гамма-интерферона. Кроме того, она обладает противовирусным действием, блокируя проникновение вирусов в клетки, проявляет антиоксидантные свойства.

# Препараты разных групп



# Кислота альфа-липоевая (липамид, тиоктацид)

- ⊘ Кислота альфа-липоевая (липамид, тиоктацид) является коферментом, участвующим в окислительном декарбоксилировании пировиноградной кислоты и альфа-кетокислот, играет важную роль в биоэнергетике клеток печени, участвует в регулировании углеводного, белкового, липидного обменов, оказывает липотропный эффект.

*Она участвует как кофермент в мультиэнзимных комплексах митохондрий:*

- в дегидрогеназе пировиноградной кислоты, обеспечивающей преобразование ПВК в ацетил-КоА (образование НАД) через цепь процесса дыхания - АТФ;

- в альфа-дегидрогеназе кетоглутарата, ферменте цитратного цикла, который катализирует преобразование альфа-кетоглутарата в сукцинил-КоА (образование НАД через цепь процесса дыхания - АТФ);

- в дегидрогеназе аминокислот, имеющих разветвленные цепи.

- ⊘ Также у препарата выявлена антиоксидантная активность.
- ⊘ Дополнительное введение альфа-липоевой кислоты оказывает хороший эффект при патологии, связанной с возникновением оксидативного стресса (реперфузионные повреждения органов, диабет, катаракта, радиационные повреждения).
- ⊘ Применяют альфа-липоевую кислоту при вирусном гепатите А, жировом гепатозе, хронических гепатитах, алкогольных поражениях и циррозе печени.

# S-аденозил-L-метионин - адеметионин (гептрал)



# Адеметионин

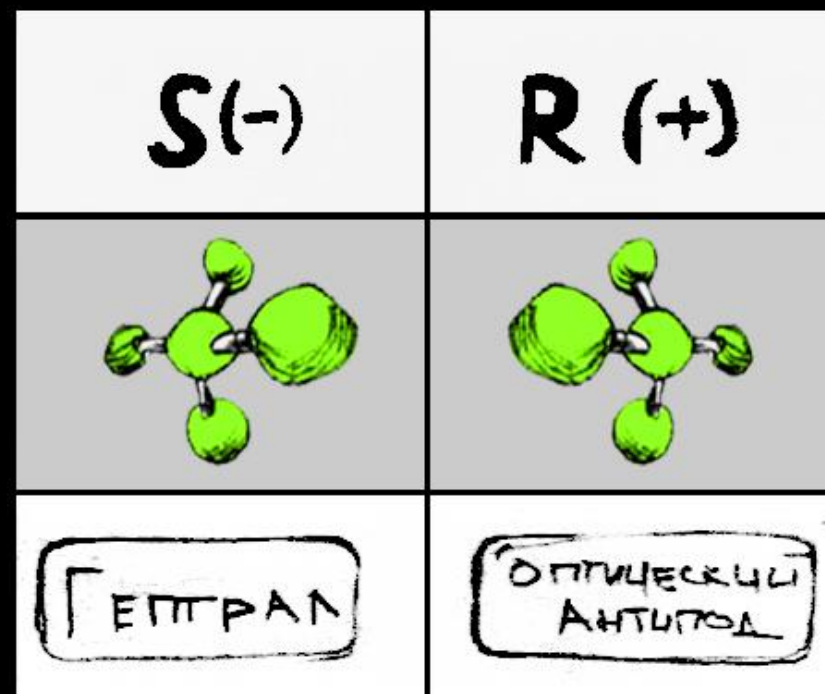
- ∅ Содержится во всех средах организма.
- ∅ Ежедневно 8 г эндогенного адеметионина синтезируется в печени из аденозина и метионина.
- ∅ При всех заболеваниях печени, сопровождающихся внутрипеченочным холестазом, существует дефицит адеметионина – чрезвычайно важного химически активного соединения, играющего ключевую роль во многих метаболических процессах организма.

# Препарат метаболического действия

*S*-аденозил-*L*-метионин –  
восполняет дефицит  
адеметионина в печени и  
мозге.

Ø Организм человека  
состоит в основном из  
левоповорачивающих изомеров  
молекул.

Ø Молекула адеметионина  
содержит в основном  
левоповорачивающие изомеры.



# УНИКАЛЬНЫЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ АДЕМЕТИОНИНА

## 1. Трансметилирование

- Ø Синтез белков, гормонов, нуклеиновых кислот,
- Ø фосфолипидов, нейромедиаторов
- Ø Биотрансформация лекарственных препаратов

ü Холеретический эффект

ü Антидепрессивный эффект

# УНИКАЛЬНЫЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ АДЕМЕТИОНИНА

## 2. Аминопропилирование

Ø Синтез полиаминов:  
Ø путресцина, спермидина, спермина

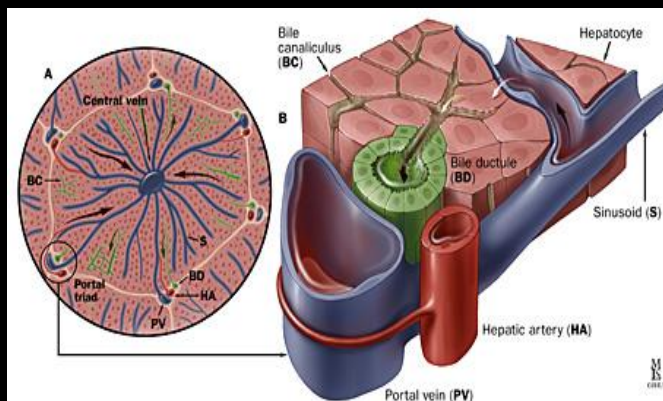
- ü Регенерирующий эффект
- ü Нейропротективный эффект

# УНИКАЛЬНЫЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ АДЕМЕТИОНИНА

## 3. Транссульфирование

∅ Синтез цистеина, глутатиона, таурина, сульфатов, коэнзима-А

- ü Холекинетический эффект
- ü Антиоксидантный эффект
- ü Детоксицирующий эффект



# Адеметионин

Фармакодинамика	Фармакологические эффекты
Донор метильных групп	Печень – антихолестатический эффект ЦНС – антидепрессивный эффект
Предшественник таурина	Печень – антихолестатический эффект, защита клетки от гибели, профилактика холелитиаза
Предшественник глутатиона	Печень – детоксикация при токсических поражениях печени, антиоксидантный эффект
Предшественник полиаминов	Печень – регенерация, профилактика фиброзирования, повышение выживаемости при циррозе*
Противовоспалительный эффект	Уменьшение болевого синдрома и улучшение функции суставов при остеоартритах

\*Mato J et al. S-Adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis. *Journal of Hepatology*. 1999; 30; 1081-1089.



# Адеметионин

- ∅ Антиоксидантное
- ∅ Детоксицирующее
- ∅ Регенерирующее
- ∅ Холеретическое
- ∅ Холекинетическое
- ∅ Нейропротективное
- ∅ Антидепрессивное

# Адеметионин

## 1. Биодоступность:

∅ при пероральном приеме 5% (метаболизируется в печени и там же восполняет дефицит адеметионина и стимулирует его выработку).

∅ при парентеральном введении 95%.

## 2. Наличие специальной оболочки, растворяющейся в кишечнике:

∅ – защита от агрессивного воздействия желудочного сока

## 3. Максимальная концентрация в плазме (Стмах):

∅ достигается через 2-6 час

## 4. Период полувыведения

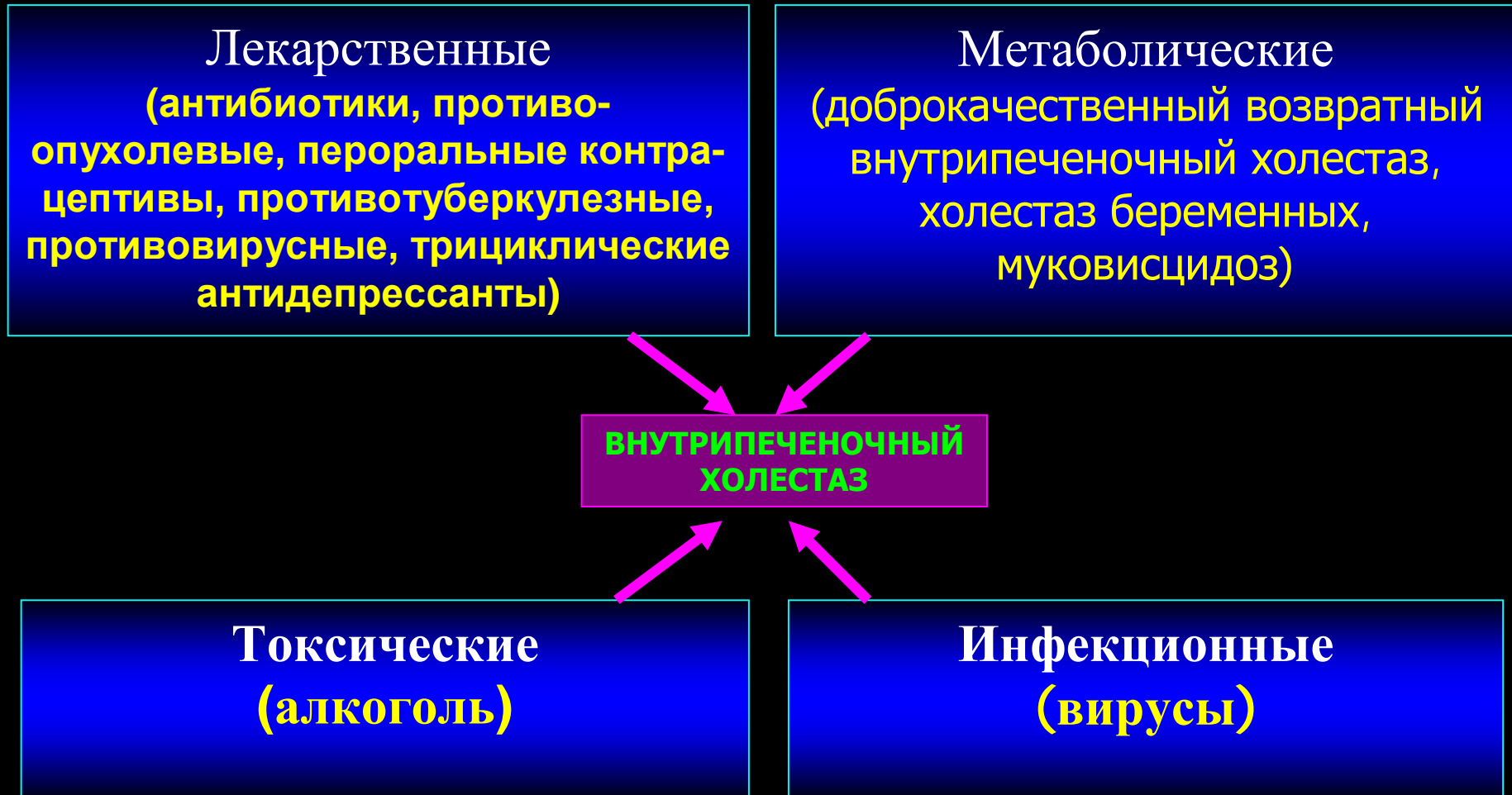
∅ ( $T_{1/2}$ ) = 90 мин

## 5. Экскреция

∅ почками

# **Адеметионин - основные показания к применению**

# Адеметионин помогает при внутрипечёночном холестазе, вызванном различными факторами



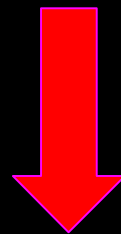
## В отличие от препаратов, содержащих только эссенциальные фосфолипиды, адеметионин обладает:

### Холеретическим действием:

- ∅ Стимулирует синтез фосфатидилхолина, улучшая подвижность и поляризацию мембран
- ∅ Восстанавливает функции мембран гепатоцитов
- ∅ Способствует выработке и оттоку желчи из гепатоцита

### Холекинетическим действием:

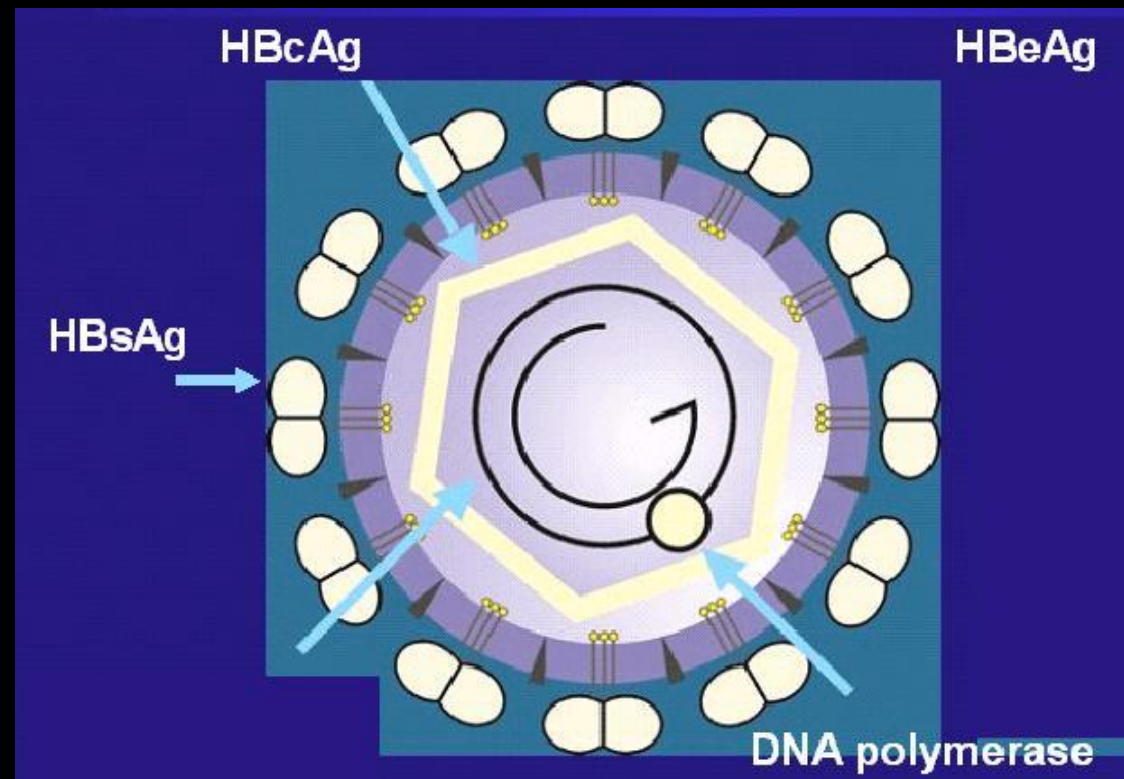
- ∅ Нормализует моторику желчевыводящих путей
- ∅ Обеспечивает физиологическое продвижение желчи к желчному пузырю и в двенадцатиперстную кишку



1. Улучшает биохимические показатели крови при внутрипечёночном холестазае
2. Разрешает синдром внутрипечёночного холестаза

# Адеметионин эффективен при лечении вирусных гепатитов с синдромом холестаза

∅ Детоксикационное  
∅ Антиоксидантное  
∅ Регенерирующее



# При лекарственном поражении печени адеметионин :

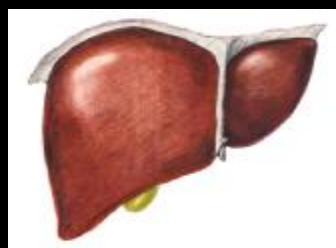
*(антибиотики, противоопухолевые, противотуберкулезные, противовирусные препараты, трициклические антидепрессанты, пероральные контрацептивы)*

- ∅ Предотвращает прогрессирование холестаза
- ∅ Нейтрализует свободные кислородные радикалы
- ∅ Снижает восприимчивость к окислительному стрессу
- ∅ Оказывает стабилизирующее действие на клеточные мембраны.



- ∅ Детоксикационное
- ∅ Антиоксидантное
- ∅ Регенерирующее

# Гептрал – патогенетическая терапия на любой стадии алкогольной болезни печени



**Здоровая печень**

↓  
Жировая дистрофия печени

←..... Адеметионин

↓  
Алкогольный гепатит

←..... Адеметионин

↓  
Цирроз ←..... Адеметионин

↓  
Рак печени





# Адеметионин – уникальный гепатопротектор с антидепрессивным эффектом

- Ø **Чрезвычайно высокий удельный вес больных с депрессией (от 50 до 80%) концентрируется в общей медицинской практике, обращаются к терапевту или гастроэнтерологу по поводу различных заболеваний.**
- Ø **Порочный круг: депрессия осложняет течение соматических болезней, что в свою очередь увеличивает частоту депрессивных синдромов.**



# **Адеметионин - основные показания к применению**

- ∅ Хронические гепатиты и циррозы печени**
- ∅ Хронический бескаменный холецистит, холангит**
- ∅ Энцефалопатия, ассоциированная с печеночной недостаточностью (алкогольная и др.)**
- ∅ Абстинентный синдром (алкоголизм, опиоидная наркомания и др.)**

# Гептрал имеет большую доказательную клиническую базу

эффекты <b>адеметионина</b>	Уровень доказательности		
	I (максимальный)	II	III - V
↪ общей смертности	+ РКИ, 2 года наблюдения N=123., Алкогольный цирроз Mato, 1999		+
↪ смертности от заболеваний печени			+
↪ АЛТ и АСТ в 2 раза	+ Мета-анализ N = 3000 пациентов с холестазом Frezza 1992	+	+
↪ билирубина в 2 раза		+	+
↪ ГГТП в 2 раза		+	+
↪ ЩФ в 2 раза		+	+
↪ кожного зуда		+	+
↪ астении, усталости		+ N=640, Fiorelli 1999	+

# АДЕМЕТИОНИН

- ∅ Найдены единичные КИ, подтверждающие клиническую эффективность препарата по основным показаниям.
- ∅ Найдены 3 РКИ, указывающие на хондропротекторные свойства препарата у больных остеоартрозом, но с малой выборкой.
- ∅ Во время длительной терапии необходимо определять содержание мочевины и креатинина в сыворотке крови.
- ∅ Не рекомендуется прием перед сном, при лечении больных циррозом печени на фоне гиперазотемии необходим контроль уровня азотемии.
- ∅ Не представлен в Фармакопее США.

**12 КИ с 1989 г.**

*Лекарственные средства, под ред.  
Р.У. Хабриева, А.Г. Чучалина – М., 2006*

# Адеметионин - основные показания к применению

- ∅ Хронический холецистит<sup>D</sup>,
- ∅ Холангит<sup>D</sup>,
- ∅ Внутрипеченочный холестаза<sup>D</sup>,
- ∅ Токсические поражения печени<sup>D</sup>, включая алкогольные<sup>D</sup>, вирусные<sup>D</sup>, лекарственные (антибиотики, противоопухолевые, противотуберкулезные, трициклические антидепрессанты)<sup>B</sup>;
- ∅ Жировая дистрофия печени<sup>D</sup>,
- ∅ Хронический гепатит (1 г)<sup>B</sup>,
- ∅ Цирроз печени<sup>D</sup>,
- ∅ Энцефалопатия<sup>D</sup>, в т.ч. ассоциированная с печеночной недостаточностью (алкогольная и др.).
- ∅ Депрессия (800 мг/сут)<sup>C</sup> (в т.ч. вторичная).
- ∅ Абстинентный синдром<sup>D</sup>

*Лекарственные средства, под ред.  
Р.У. Хабриева, А.Г. Чучалина – М., 2006*

## **Адеметионин противопоказания**

- ∅ Гиперчувствительность к препарату;**
- ∅ Беременность (1-2 триместр);**
- ∅ Период лактации;**
- ∅ Возраст до 18 лет.**

# Адеметионин побочные эффекты

Ø Изжога

Ø Боли в эпигастрии

Ø Диспепсия

Ø Аллергические реакции

Ø Учитывая тонизирующий эффект препарата, не рекомендуется его прием перед сном

# Две лекарственные формы Гептрал - возможность применения в различных клинических ситуациях

## Формы выпуска:

- ∅ Лиофилизат для приготовления раствора для в/в и в/м введения во флаконах, содержащий 400 мг адеметионина
- ∅ Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 400 мг для приема внутрь

## Условия хранения

- ∅ При температуре не выше 25° С
- ∅ Срок годности - 3 года





# Адеметионин - способ применения и дозирование

- ∅ Внутрь 800–1600 мг/сут от 2-4 нед до 2-х и более месяцев;
- ∅ При необходимости интенсивной терапии:
  - I этап лечения: 800 мг/сут. Парентерально в/в капельно или в/м в течение 2-3 недель
  - II этап лечения: 800-1200 мг/сут. Перорально от 2-4 недель до 2-х и более месяцев

**Урсодезоксихолевая кислота**  
*(урсосан)*

# Урсодезоксихолевая кислота

## *Историческая справка*

- Ø 1902 г. – впервые обнаружена в печени бурого медведя;
- Ø 1952 г. – осуществлен ее искусственный синтез (Kanazawa);
- Ø Урсодезоксихолевая кислота используется в современной терапии:
- Ø 1975 г.- обнаружена способность растворять холестериновые желчные камни (Makino, Hashimoto);
- Ø 1981 г. – хронический активный гепатит;
- Ø 1985 г. – первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, синдром Кароли;
- Ø Начало 90-х годов – алкогольные поражения печени;
- Ø 1996 г. – гепатопатии беременных;

# Урсодезоксихолевая кислота

- Ø гидрофильная, не цитотоксичная желчная кислота;
- Ø является компонентом желчи медведя;
- Ø в человеческой желчи ее доля ничтожна.

# Урсодезоксихолевая кислота

- ∅ В Китае желчь медведя используется в течение 2000 лет для лечения гепатобилиарных и рефлюксных заболеваний.
- ∅ При холестазе концентрация желчных кислот опасно возрастает – увеличивается гепатотоксический эффект большинства из них. Замена части этих цитотоксических желчных кислот на УДХК оказывает существенно благоприятное действие.

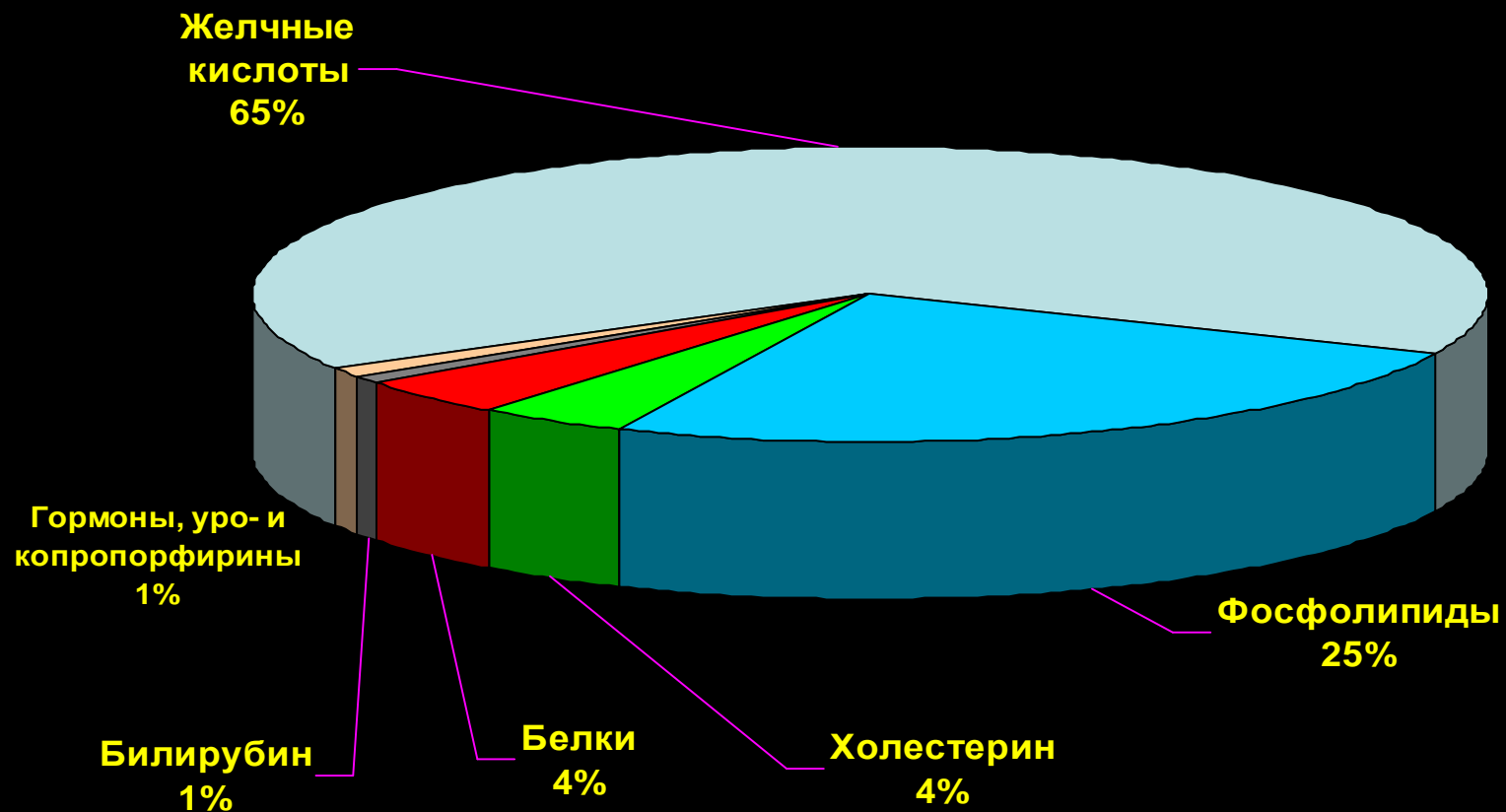
# СОСТАВ ЖЕЛЧИ

Вода

80%

Растворенные вещества

20%



# Синтез желчных кислот



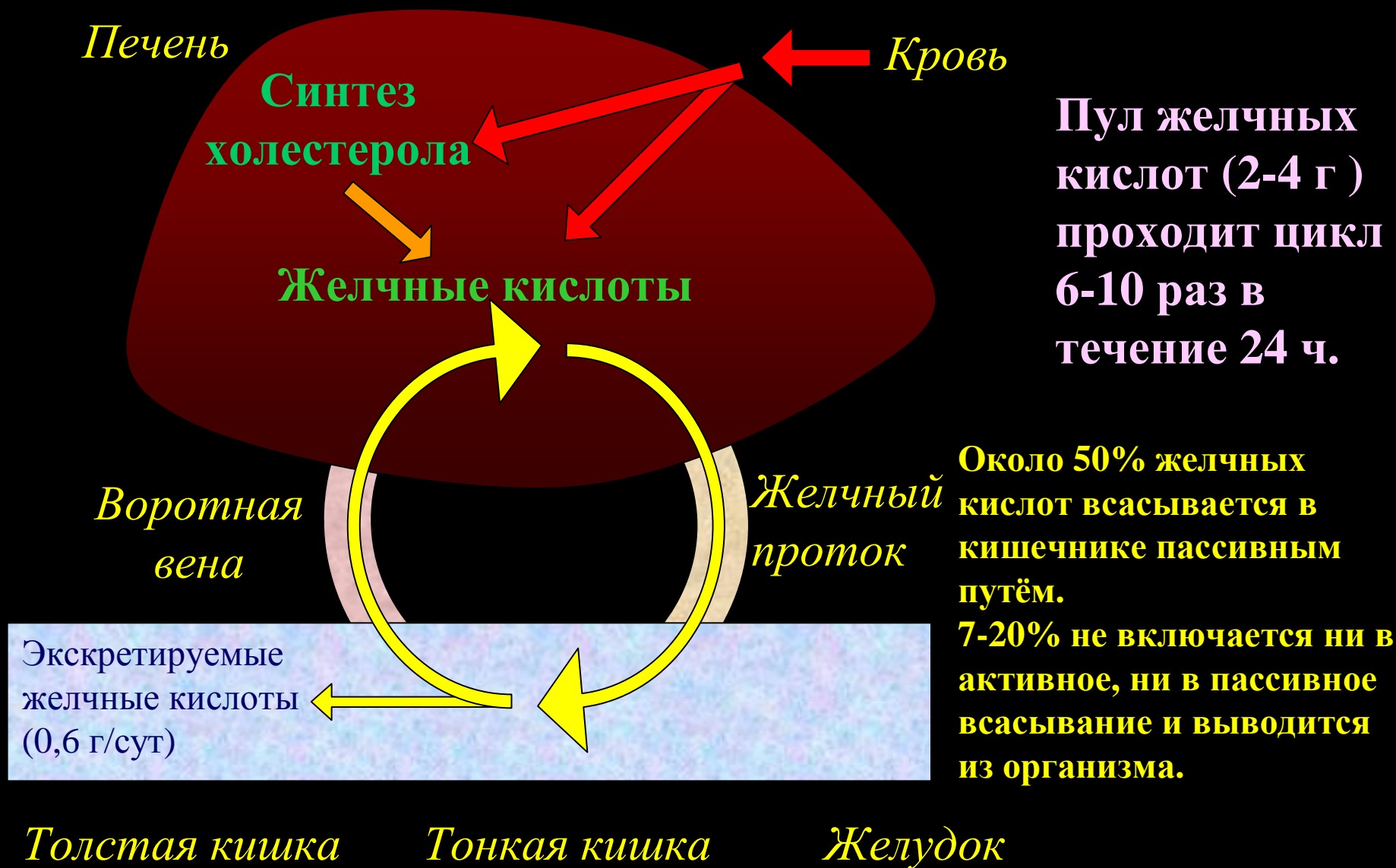
# Урсодезоксихолевая кислота

## Механизм действия

<p><b>Гипохолестеринемическое действие</b></p>	<ul style="list-style-type: none"><li>Ø <b>Снижение синтеза холестерина в печени;</b></li><li>Ø <b>Снижение секреции холестерина в желчь;</b></li><li>Ø <b>Снижение всасывания холестерина в кишечнике.</b></li></ul>
<p><b>Литолитическое действие</b></p>	<ul style="list-style-type: none"><li>Ø <b>Снижение литогенности желчи, повышение холатохолестеринового индекса, образование жидких кристаллов с молекулами холестерина, предупреждение образования и усиление растворения холестериновых камней</b></li></ul>



# Энтерогепатическая циркуляция желчных кислот



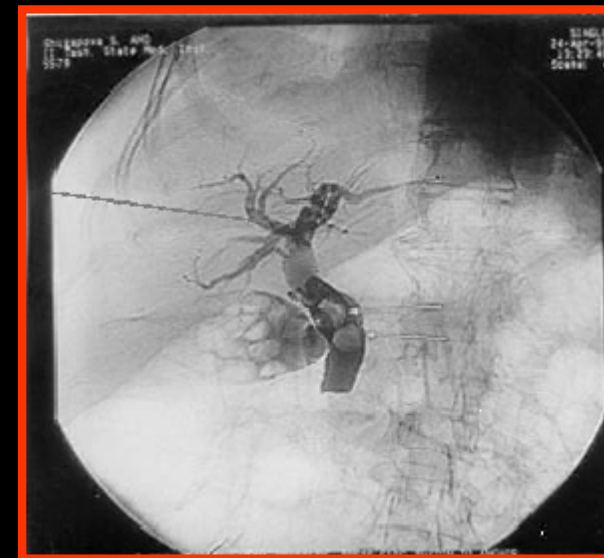
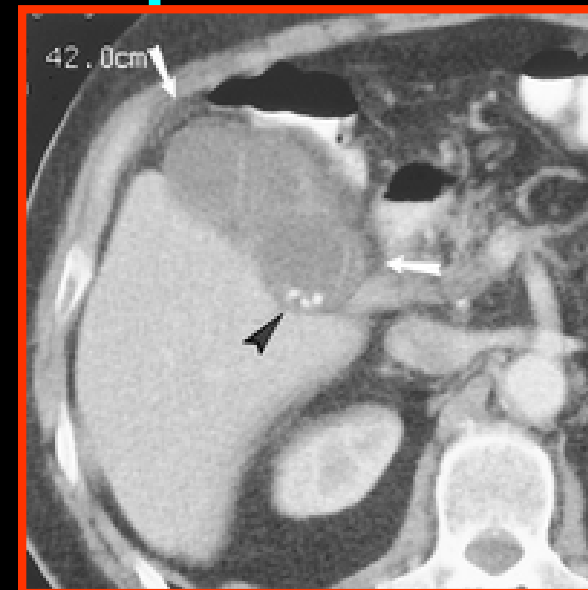
## Препараты УДХК

- ∅ Вирусные гепатиты с холестатическим компонентом
- ∅ ЖКБ
- ∅ ПБЦ
- ∅ ПСХ
- ∅ Холестаза при беременности
- ∅ Полипоз желчного пузыря
- ∅ Муковисцидоз
- ∅ Алкогольные поражения печени



# Условия медикаментозной терапии

- Ø ЖП должен быть наполнен камнями меньше чем на половину.
- Ø Общий желчный проток должен быть свободен от камней.
- Ø В период проведения литолитической терапии необходимо избегать приема клофибрата, эстрогенов, антацидных препаратов и холестирамина.



Антеградная холангиография (ЧЧХГ)

# Условия медикаментозной терапии препаратами урсодезоксихолевой кислоты

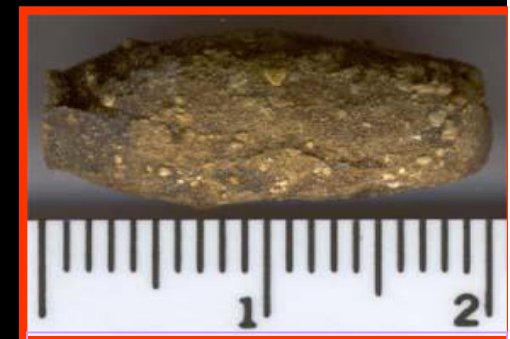
- ∅ Камни должны быть чисто холестериновыми т.е. не дающими тени на рентгенограмме (рентгенонегативные камни);
- ∅ Размер камней не должен превышать 15 мм;
- ∅ ЖП должен полностью сохранять свою функцию а пузырный проток должен быть проходим.



Холестериновые камни  
желчного пузыря



Черный пигментный  
камень желчного пузыря



Коричневый пигментный  
камень желчного пузыря

# Дозы желчных кислот при проведении пероральной литолитической терапии

	Доза	Кратность приема и время
<i>Хенодезоксихолевая</i>	<b>15 мг/кг в сутки</b>	<i>Однократно вечером</i>
<i>Урсодезоксихолевая</i>	<b>10 мг/кг в сутки</b>	<i>Однократно вечером</i>
<b>Наиболее часто рекомендуемая схема лечения</b>		
<i>Хенодезоксихолевая</i> + <i>Урсодезоксихолевая</i>	<b>7-8 мг/кг в сутки</b>	<i>Всю дозу принимают однократно вечером</i>

## Урсодезоксихолевая кислота побочные эффекты:

∅ Диарея;

∅ Повышение трансаминаз;

*(при приеме урсодезоксихолевой кислоты  
побочные эффекты встречаются реже)*

# УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВАЯ КИСЛОТА (Урсосан, Урсофальк)

- ∅ При вирусных гепатитах урсодезоксихолевая кислота снижает активность трансаминаз сыворотки, интенсивность холестаза, не обладает антивирусным действием<sup>B</sup>.
- ∅ Лечение урсодезоксихолевой кислотой больных хроническим вирусным гепатитом или аутоиммунным гепатитом должно проводиться на фоне основной противовирусной или кортикостероидной терапии<sup>B</sup>.
- ∅ У детей с внутрипеченочным холестазом уменьшает активность трансаминаз сыворотки крови и зуд, но не влияет на функциональное состояние печени<sup>B</sup>.
- ∅ У больных с первичным билиарным циррозом уменьшает асцит, желтуху, снижает содержание трансаминаз сыворотки, билирубина<sup>A</sup>.

**541 КИ с 1977 г.**

*Лекарственные средства, под ред.  
Р.У. Хабриева, А.Г. Чучалина – М., 2005*

# Препараты, содержащие желчные КИСЛОТЫ

Название препарата	Состав	Способ применения
Урсосан Урсофальк	Урсодеокси холевая кислота	Капсулы по 250 мг, суспензия: в 5 мл - 250 мг. Назначается в дозе 10-15 мг/кг/сут; 2/3 суточной дозы назначается на ночь, 1/3 утром
Хенофальк	Хенодеокси холевая кислота	Капсулы по 250 мг. Назначается в дозе 15 мг/кг; 2/3 суточной дозы назначается на ночь, 1/3 утром
Хологон	Дегидрохол евая кислота	Таблетки 0,2 г. Назначается детям: до 1 года - 0,01-0,02; 2-5 лет - 0,03-0,1; 6-12 лет - 0,2-0,25 3 раза в день после еды