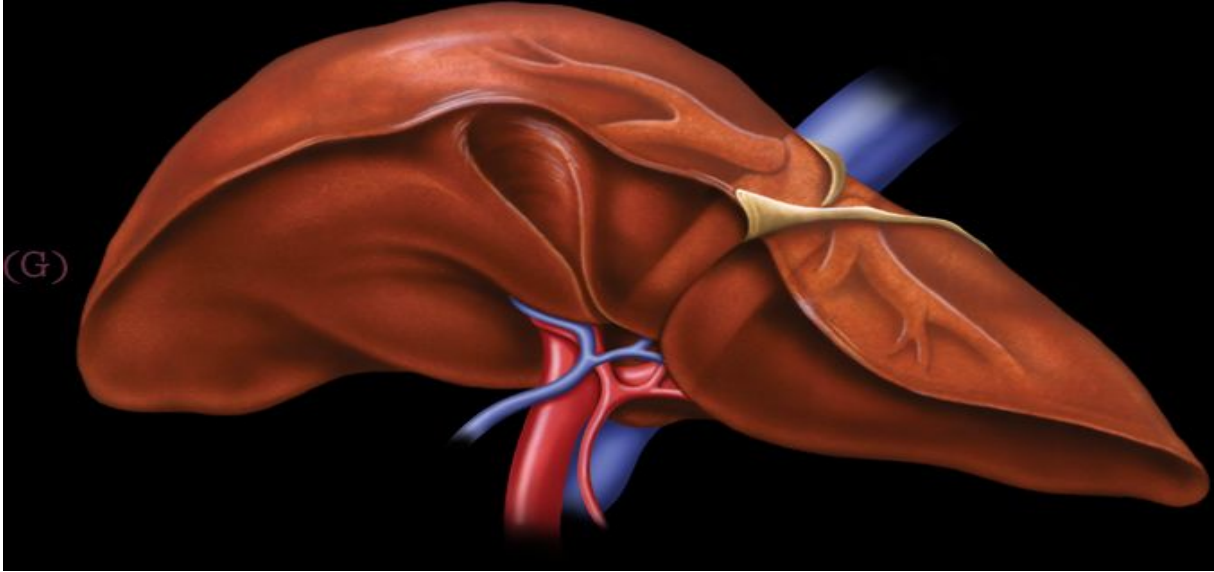


«Лікарські засоби
промислового виробництва,
що проявляють
гепатопротекторну дію.»

Зорій Микола

- 1. Печінка, її роль і функції в організмі
- 2. Патологія печінки ...
- 3. Характеристика сучасних гепатозахисних засобів
- 4. Клінічні аспекти застосування препаратів есенціальних фосфоліпідів
- 5. Клінічні аспекти застосування препаратів з плодів розторопші плямистої

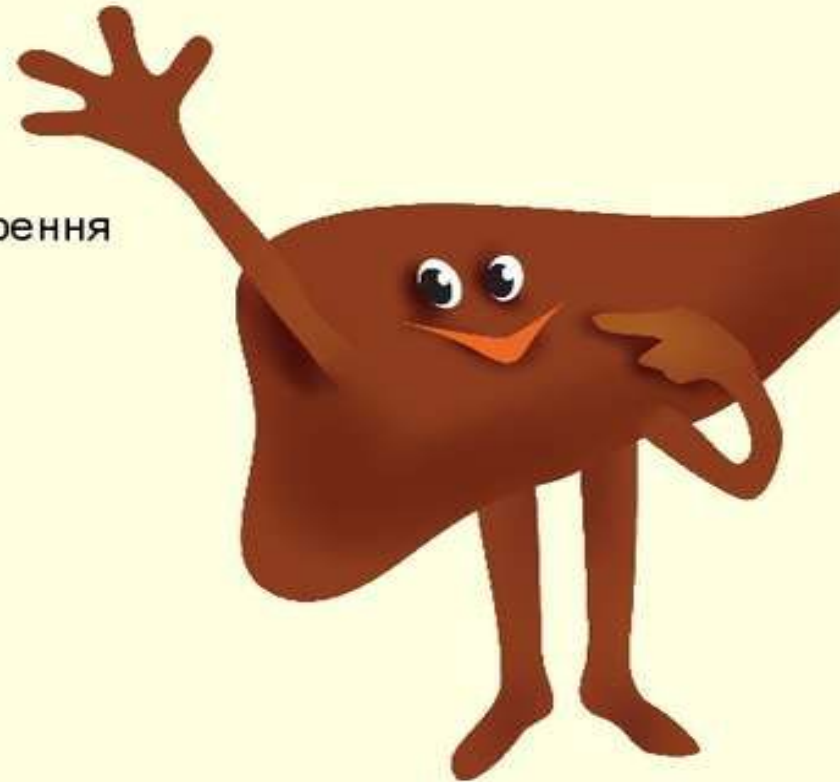
1. Печінка, її роль і функції в організмі



Печінка (hepar) –це найбільша залоза організму (у дорослої людини її маса становить близько 1.5...2 кг). Вона розміщена у правому підребер'ї під куполом діафрагми, найчастіше має трикутні обриси, її розміри становлять приблизно 30X20 см. Печінка виконує ряд життєвоважливих функцій.

Відомо понад 500 метаболічних функцій печінки.
Основні функції печінки:

- 1. Білковий обмін.
- 2. Вуглеводний обмін.
- 3. Ліпідний обмін.
- 4. Обмін вітамінів.
- 5. Водний и мінеральний обмін.
- 6. Обмін жовчних кислот и утворення жовчі.
- 7. Пігментний обмін.
- 8. Обмін гормонів.
- 9. Детоксикуюча функція.



Патологія печінки

- Недостатність печінки
- Гепатоз
- Гепатит
- .Вірусні гепатити
- .Алкогольний гепатит
- Цироз печінки
- Рак печінки

Недостатність печінки

- Недостатність печінки – стан, при якому функціональна діяльність органа не забезпечує підтримання гомеостазу.
- Недостатність печінки може бути абсолютною (якщо зниження функції зумовлене її ураженням) і відносною (якщо функціональна активність не відповідає потребам організму).
- Різноманітні прояви печінкової недостатності пояснюються складними змінами значної кількості процесів обміну речовин, в яких бере участь печінка, зниженням її захисної антитоксичної функції, розладами жовчоутворення і жовчовиділення. При тяжких ураженнях печінки, незважаючи на високі компенсаторні можливості цього органа, його численні функції на деякому етапі розвитку хвороби порушуються, що призводить до появи багатьох симптомів печінкової недостатності. У випадках тотальних розладів функцій печінки, що супроводжуються вираженою загальною інтоксикацією й ураженням центральної нервової системи, виникає печінкова кома.

. Гепатоз

- Гепатоз – захворювання печінки, яке характеризується дистрофією і некрозом гепатоцитів; він може бути як спадковим, так і набутим, мати гострий (токсична дистрофія печінки) чи хронічний (жировий гепатоз) перебіг. Токсична дистрофія печінки – гостре (рідко хронічне) захворювання, в основі якого лежить прогресуючий масивний некроз печінкових клітин, який зумовлює швидкоплинну гостру печінкову недостатність. Масивний некроз печінки розвивається найчастіше під впливом екзогенних (отруєння грибами, недоброякісною їжею, хімічними речовинами, ліками) і ендогенних інтоксикації (токсикоз вагітності, тиреотоксикоз). Жировий гепатоз (жирова дистрофія печінки) – хронічне захворювання печінки, що характеризується підвищеним накопиченням жиру в клітинах печінки. Основне значення в розвитку жирового гепатозу має хронічна алкогольна інтоксикація.

- Жирова дистрофія печінки, макропрепарат.



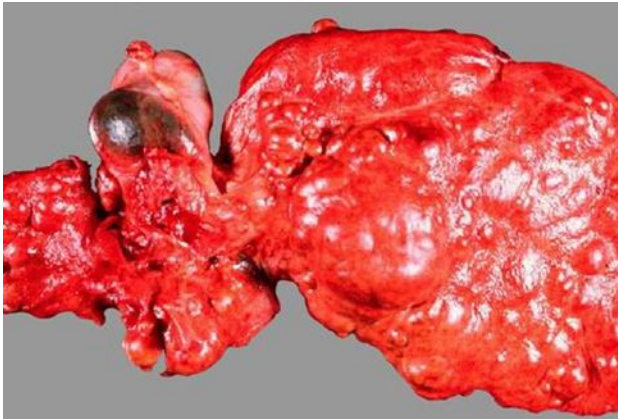
Гепатит

- Гепатит – захворювання печінки, в основі якого лежить її запалення, а проявом є дистрофія і некроз гепатоцитів та клітинна інфільтрація проміжної тканини.
- Як самостійне захворювання (первинний гепатит) виникає в зв'язку з дією вірусу (вірусний гепатит), алкоголю (алкогольний гепатит) або ліків (медикаментозний гепатит). Як вторинне захворювання (вторинний гепатит) виникає при інфекційних захворюваннях, інтоксикаціях, ураженнях травного тракту
- Вірусні гепатити – це група захворювань з фекально-оральним або кровно-контактним механізмом зараження, що супроводжуються інтоксикацією і переважним ураженням печінки, нерідко жовтяницею.
- Розрізняють вірусні гепатити А, В, С, О і Е, кожний з яких має свого збудника.

Цироз печінки

- Цироз печінки – хронічне захворювання, для якого характерна прогресуюча печінкова недостатність у зв'язку із рубцевим зморщуванням і перебудовою органа. Морфологічні ознаки цирозу: 1) дистрофія, некроз гепатоцитів; 2) спотворена регенерація; 3) дифузний склероз; 4) структурна перебудова; 5) деформація печінки.
- Печінка стає щільною, горбистою, звичайно зменшується в розмірах. Залежно від величини і характеру вузлів, розрізняють дрібновузловий, великовузловий і змішаний (дрібновеликовузловий) цироз. Вузли-регенерати можуть захопити фрагменти однієї часточки (монолобулярний цироз) або декілька часточок (мульти-лобулярний цироз).

Цироз печінки вірусний і алкогольний (макропрепарати)



Вірусні цирози:

- HBV: наявні виражені запальні і фібротичні зміни;
- HCV: помірні/незначні запальні і фіброзні зміни



Алкогольний цироз:

Незначні запальні зміни і фіброз

Рак печінки

- Рак печінки може бути первинним і вторинним – метастатичним. Первинний рак печінки виникає із печінкових клітин (гепатоцелюлярний) та з епітелію жовчних шляхів (холангіоцелюлярний) і зустрічається дуже рідко. Гепатоцелюлярний рак звичайно розвивається на фоні цирозу і рідко – в нормальній печінці. Інколи пухлина росте із поодинокого вузла. Новоутвір побудований з атипових печінкових клітин (дрібних і великих), розміщених або суцільною масою, або у вигляді балок.
- У цих клітинах часто зберігається здатність виробляти жовч як в основному вузлі, так і в метастазах. Метастази спостерігаються в межах самої печінки і рідше в інших органи.

Характеристика сучасних гепатозахисних засобів

- Арсенал сучасних гепатозахисних засобів, рекомендованих для використання в лікарняній практиці, невеликий. Деякі з них приведені у табл. 1. Проведений нами аналіз показує, що виробництвом гепатопротекторів займаються провідні фірми Німеччини, Франції, Румунії, Югославії, Індії, Австрії.
- Україна в цьому напрямку не поступається закордонним фірмам. За останні роки було створено такі оригінальні препарати, як антраль, тіотриазолін, ліпофен, які, фактично, не мають негативної дії на організм.

Таблиця 1

Класифікація гепатопротекторів	
Міжнародна назва	Торгівельна назва
1. Препарати рослинного походження	
Силібінін	Карсил*, Легалон*, Силегон, Симепар, Силібор*, Силімарін, Лепротек
Цинарин	Ангірол***
Цинара	Хофітол
Гепабене (комб.)	Гепабене***
Лів-52 (комб.)	Лів-52
Гепалів (комб.)	Гепалів*
Гепатофальк (комб.)	Гепатофальк
Симепар	Симепар*
Холосас	Холосас*
Флавін	Фламін*
Катер ген	Катерген
Білігнін	Білігнін
Тиквеол	Тиквеол**
Апкосул (комб.)	Апкосул***
2. Препарати тваринного походження	
Сирепар	Сирепар
Трофопар	Трофопар**
Ербісол	Ербісол**
3. Препарати, що містять есенціальні фосфоліпіди	
Есенціале	Есенціале*
Лецитин	Фосфоліп**
Ліпофен	Ліпофен**

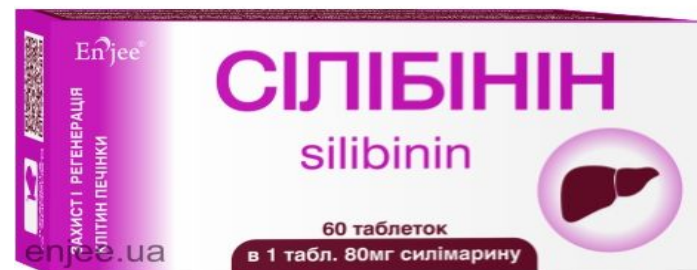
4. Ліпосомальні препарати	
Ліпін	Ліпін**
5. Препарати, що містять амінокислоти	
Адеметіонін	Гептрал**
Орнітин	Гепа-Мерц*** ,Орніцетіл***
Метіонін	Метіонін
Гепастеріл А	Гепастеріл А***
Гепастеріл Б	Гепастеріл Б***
6. Препарати синтетичного походження	
Антраль	Антраль***
Тіотриазолін	Тіотриазолін***
Зіксорин	Зіксорин
7. Інші препарати	
Бетаїн цитрат (комб.)	Бетаїн цитрат***

- Аналіз даних літератури показує, що одним з найбільш вживаних гепатопротекторів є есенціале. Препарат спільного виробництва фірм "Босно лиек" (Сараєво, Югославія) і "Наттерманн" (Кьольн, Німеччина), до складу якого входять есенціальні фосфоліпіди, ненасичені жирні кислоти (лінолева, ліноленова, олеїнова) та комплекс вітамінів (Ві, В2, В6, РР, Е).
- Механізм дії есенціале докладно вивчений багатьма авторами, він полягає в тому, що есенціальні фосфоліпіди проникають в мембрани клітин печінки та внутрішньоклітинних органел гепатоцитів і поновлюють динамічну єдність між фосфоліпідами та мембранними ензимами. Тим часом нормалізується функція мембран, органел клітини (створення АТФ, детоксикуюча функція печінки). Есенціале, проникаючи в уражені гепатоцити, активно включається в певні ензиматичні реакції, посилює окислювальні процеси (окислювальне фосфорилювання) та поліпшує оксигенацію в гепатоцитах, таким чином, створює сприятливі умови для реге-нерації печінкових клітин.
- Есенціале добре всмоктується в шлунку й особливо в кишечнику: протягом 3 годин приблизно 60% прийнятої кількості, протягом доби – біля 90%. У процесі метаболізму препарат зазнає гідролізу до 1-ацил-лізо-фосфатидилхоліну, частково до гліцерину, вільних жирних кислот, фосфорної кислоти та холіну. У слизовій оболонці кишечника ці метаболіти перетворюються на нейтральний поліненасичений фосфатидилхолін. Через 6 годин після прийому всередину концентрація фосфатидилхоліну в крові досягає максимуму. У крові есенціале зв'язується з ліпопротеїнами високої густини, в меншій мірі з (3-протеїнами. Максимальний час зникнення з крові есенціале 10 годин. Розподіляється препарат в організмі нерівномірно: найбільше – в печінці, в невеликій кількості – в скелетних м'язах та легенях, метаболізується в основному в печінці. Виводиться есенціале з жовчю та сечею. Його фармакодинаміка складається з фармакологічних ефектів інгредієнтів есенціале.
- В першу чергу "есенціальні" фосфоліпіди сприяють диференцію-ванню, росту та регенерації клітин, забезпечують структуру та функції біологічних мембран, підтримують та посилюють біологічну активність зв'язаних з мембранами білків і рецепторів. Поліненасичені жирні кислоти, зокрема лінолева, є попередниками цитопротекторних простагландинів і деяких ейкозаноїдів, важливими емульсифікаторами в складі жовчі, впливають на агрегацію еритроцитів та тромбоцитів, а також на імуно-логічні процеси на клітинному рівні.
- Есенціале виражено впливає на обмін речовин, особливо ліпідний, має мембраностабілізуючу, гепатопротекторну і антиоксидантну активність, поліпшує метаболічні процеси в гепатоцитах, сприяє виведенню холестерину з організму.
- Есенціале активізує окислювальне фосфорилювання, сприяє синтезу АТФ. Дослідження есенціале в клініці довело його ефективність при різноманітних патологічних процесах печінки. При затяжних формах вірусного гепатиту есенціале нормалізує активність АЛАТ, уростазу, макроглобулінів, знижує рівень білірубину в сироватці крові, нормалізує ПОЛ, підвищує рівень вітаміну Е в тканинах. При цьому прискорюється поліпшення суб'єктивного стану хворих, скорочується час перебування їх в стаціонарі.

- При хронічних захворюваннях печінки спостерігається більш швидка позитивна динаміка показників патологічного процесу внаслідок застосування есенціале, ніж при гострих процесах.
- При цирозі печінки введення есенціале веде до клінічного поліпшення стану та супроводжується зменшенням активності АлАТ і АсАТ, у-ГТ, ЛФ, зниженням рівня білірубіну в сироватці крові.
- При хронічних захворюваннях печінки алкогольної етіології (цироз печінки, хронічний гепатит, жировий гепатоз) терапевтичний ефект есенціале настає після 2-6 місяців лікування.
- Позитивну дію препарату пов'язують з тим, що при алкогольних ураженнях печінки провідну роль відіграють порушення ліпідного обміну, в корекції якого приймають активну участь есенціальні фосфоліпіди
- Застосування есенціале як терапевтичного засобу не обмежується тільки гепатологією. Препарат використовується для лікування атеросклерозу, порушень згортання крові, цукрового діабету, ішемічної хвороби серця, системного червоного вівчаку, порушень ліпідного обміну, для профілактики передчасного старіння та ін. Есенціале позитивно впливає на скорочувальну функцію міокарда, процеси реполяризації в кардіомі-оцитах, посилює інтенсивність кровотоку, збільшує число функціонуючих капілярів, поліпшує реологічні властивості крові.
- Препарат хворі переносять добре, навіть, в разі тривалого використання у великих дозах.



- Безперечний позитивний ефект у терапії захворювань печінки справляють гепатопротектори біофлавоноїдної природи.
- Флавоноїди – це клас широко розповсюджених фенольних сполук з загальним структурним складом Сб-Сз-Сб, які представляють значний інтерес як речовини з широким спектром біологічної дії.
- У механізмі дії флавоноїдів лежить інгібування гіалуронідази та катехол-0-метил-трансферази, вплив на транспортні АТФази, фосфодіестерази циклічних нуклеотидів, протеїнкінази, фосфоліпазу А2, циклооксигеназу, ліпоксигеназу та ін. ферменти. Інгібуюча активність флавоноїдів на вказані ферменти нерідко в декілька разів, навіть у десятки разів, перевищує аналогічну активність інших препаратів того ж механізму дії. Так, силібінін інгібує фосфодіестеразу циклічного АМФ в досліджах *in vivo* в 12-15 разів сильніше, ніж теофілін.
- Широкий спектр біологічної активності біофлавоноїдів зумовив їх застосування в гепатології, особливо це стосується препаратів расторопші плямистої.



- Силібінін (легалон (Югославія), карсил (Болгарія)). Легалон в травному каналі всмоктується добре, максимальна концентрація в крові зберігається протягом 30-60 хвилин. При повторному прийомі постійний рівень препарату в крові встановлюється на другу добу, складаючи в середньому 20-70 мкг /мл. Період напіввиведення з крові складає 6,3 год. При розподіленні в організмі легалон в великій кількості поступає в печінку та нирки, значно менше в інші органи . Він метаболізується в печінці шляхом кон'югації з глюкуроновою та сірчаною кислотами, виділяється з організму переважно з жовчю, значно менше з сечею.
- Під дією легалону нормалізується обмін речовин мембрани, стабілізуються мембран-ні структури гепатоцитів, зменшується проникність мембран лізосом. Можливо, це пов'язано з тим, що легалон діє безпосередньо на синтез фосфоліпідів. Про мембраностабілізуючу дію легалону свідчить підвищення резистентності еритроцитів, він сповільнює вивільнення гістаміну з тучних клітин.
- Легалон обмежує токсичну дію ізоніазиду на печінку, що відкриває перспективи для широкого використання його у фтизіатричній практиці .
- Маючи виражену антиоксидантну дію, легалон, при гострому ураженні печінки ССЦ та тетрацикліном, сприяє значному зниженню активності амінотрансфераз у сироватці крові, знижує вміст продуктів ПОЛ в печінці. Антиоксидантна дія легалону, як і інших рослинних біофлавоноїдів, виникає за рахунок наявності в його структурі рухливого атома водню, який використовується в організмі для ліквідації вільних радикалів, гальмування ПОЛ, а також для відновлення сульфгідрильних груп білків та глутатіону - важливого ендogenous гепатопротектора та активного агента антиокислювальної системи.
- Легалон має властивість стимулювати синтез нуклеїнових кислот та білків, у тому числі й гаптоглобуліну. Під дією препарату поліпшується жовчоутворююча функція печінки. Імовірно, це пов'язано з активізуючою дією його на АТФ-ази.
- Усі провідні процеси жовчоутворення є ферментозалежними, і активація ферментів, особливо Na^{+} -, K^{+} -АТФ-аз, призводить до посилення цих процесів .

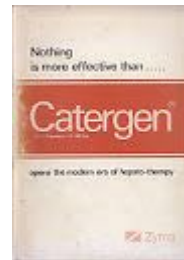
- Силібор – препарат вітчизняного виробництва з гепатозахисною дією, що має суму флавоноїдів плодів расторопши плямистої. Основні компоненти силібору: силімарин, силібін, силібінін, кверцетин, феролова і кавова кислоти. Препарат ідентичний за складом легалону
- Гепатозахисний ефект силібору встановлено у досліджах, проведених на різних видах тварин з експериментальним гепатитом, а також на моделі механічної жовтяниці. Під впливом силібору зменшуються деструктивні зміни в печінці, знижується активність трансаміназ в сироватці крові, нормалізувалися пігментний, білковий, ліпідний обміни, детоксуюча функція печінки.
- Силібор дозою 70 мг/0,1 кг маси тіла білих щурів не має суттєвого впливу на секрецію жовчі, але збільшує секрецію жовчних кислот, загалом, за рахунок таурокислот, підвищує ХХК. Силібор має протизапальну дію, зменшує ексудативну фазу запалення лапи у щурів та мишей, викликаного різноманітними флогогенними факторами. Введення силібору зменшує вираженість набряку легенів, який розвивається у щурів внаслідок дії адреналіну та амонію хлориду.
- В терапії хронічних гепатитів силібор не поступається за активністю легалону.
- Під дією силібору зникають болі в правому підребер'ї, слабкість, жовтяниця, зменшуються розміри печінки, суттєво знижується активність АлАТ, АсАТ, ЛФ, нормалізуються тимолова і сулемова проби.
- Значних відмінностей в дії легалону та силібору при терапії хронічних захворювань печінки не виявлено. Силібор, в більшій мірі ніж легалон, відновлює процеси глікокон'югації та підвищує співвідношення глікотау-рокон'югантів, що позитивно відбивається на жовчосекреторній функції печінки.
- Побічна дія при застосуванні силібору відмічається рідко у вигляді алергічної реакції (шкіряні висипання, свербіння і т.і.) .

Технологічна схема виробництва субстанції “Силібор”

Вихідні сировина, проміжна продукція та матеріали	Виготовлення субстанції	Контроль у процесі виробництва
Макуха плодів розторопші плямистої, спирт 96 %	Стадія 1 Подрібнення сировини, приготування екстрагенту <i>Кормодробарка, ваги, реактор, насос</i>	Розмір часток подрібненої сировини, залишковий вміст ліпідів, вміст спирту в екстрагенті
Макуха плодів розторопші спирт 80 % зі стадії 1	Стадія 2 Екстракція <i>Реактор, збірники, насос</i>	Кількість сировини, час перемішування температура екстракції,
Спиртовий екстракт зі стадії 2	Стадія 3 Випарювання екстракту <i>Вакуум циркуляційний випарник, збірники</i>	Температура, тиск пари, розрідження в системі випарника, вміст спирту в концентраті
Спирто-одний концентрат, бензин “Нефрас”, спирт 96 %	Стадія 4 Очищення концентрату; <i>Реактор, збірники, випарник</i>	Температура охолодження, час відстоювання, кількість очищень, співвідношення концентрат - розчинник
Смолистий залишок зі стадії 4	Стадія 5 Сушка, подрібнення, просів <i>Вакуум сушильна шафа, кульовий млин, сито</i>	Температура сушки, тиск пари, розрідження в системі сушильної шафи
Субстанція “Силібор”	Стадія 6 Фасування в пакети поліетиленові <i>Терези, стіл пакувальний</i>	Якість пакування, правильність друку на етикетці (номер серії, термін придатності)
	Готова продукція	Контроль готової продукції



- Катерген — препарат виробництва фірми "Зима" (Швейцарія). За хімічною будовою є синтетичним аналогом біофлавоноїду - одного з видів індійської акації та близький за будовою до натуральних алкалоїдів чаю (катехинів). Катерген має антиоксидантну, мембраностабілізуючу та жовчогінну активність. При експериментальному вивченні препарату встановлено, що він виявляє профілактичну та лікувальну дію при різних моделях ураження печінки: жировій дистрофії, алкогольному гепатиті, частковій резекції печінки.
- При цьому катерген позитивно впливає на енергетичний потенціал в печінці, запобігаючи виснаженню АТФ в гепатоцитах. Енергетичний ефект препарату має велике терапевтичне значення, оскільки більшість метаболічних процесів у печінці потребує енергопостачання (знешкоджувальна функція, білковосинтетичні процеси, регуляція проникності клітинних мембран).
- Антиоксидантна активність катергена виявляється в стабілізації аскорбатзалежного ПОЛ у хворих на жирову дистрофію. Цитозахисна дія виявляється в подовженні часу гемолізу еритроцитів у гемолітичному середовищі на 25% і в стабілізуючій дії на лізосоми .
- Відзначено виражений позитивний вплив катергену на гіпербілірубінемію, також знижує активність ЛФ і трансаміназ у сироватці крові.
- Препарат зменшує концентрацію аміаку в сироватці крові, поліпшує показники ліпідного обміну. Мембраностабілізуюча дія катергену проявляється в зникненні вакуольної дистрофії, перипортальної інфільтрації.
- Клінічні дослідження довели, що катерген ефективний при гострому вірусному гепатиті. Це виражається в зменшенні жовтяничного синдрому та активності трансаміназ сироватки крові. Відзначається ефективність препарату при алкогольному ураженні печінки. Після прийому катергену зменшується жовтяничний період, поліпшується кліренс бромсульфалеїну, спостерігається зворотний розвиток азотемії.



- Лів-52 – комплексний препарат з лікарських рослин. Виробник: Хімолол Драг Ко (Індія). Спектр фармакологічних ефектів препарату достатньо широкий: посилює внутрішньоклітинний обмін речовин і стимулює регенерацію гепатоцитів, зменшує застій жовчі, захищає паренхіму печінки від дії токсичних агентів, в тому числі і лікарських препаратів, які є гепатотоксичними (парацетамол, антибіотики, оральні контрацептиви, цитостатики), попереджує та усуває негативні ефекти, що чинить алкоголь, знижуючи рівень ацетальдегіду, стимулюючи фермент ацетальдегідрогеназу, підвищує рівень білків в сироватці та відновлює необхідне співвідношення альбумінів і глобулінів, поліпшує процес травлення та засвоєння їжі, забезпечує значну анаболічну активність за рахунок позитивного азотистого балансу. Під час експериментального дослідження ефективності Лів-52 встановлено, що він виявляє позитивну дію при тетрахлорметановому ураженні печінки. Під дією препарату нормалізуються біохімічні показники при жировій дистрофії печінки та цитолізі гепатоцитів. Також встановлено, що при ураженні печінки СС14 Лів-52 проявляє холеретичну, холатостимулюючу дію, позитивно впливає на стабілізуючі властивості жовчі.
- Ряд авторів свідчать про те, що за даними клінічних досліджень як у гострому періоді вірусного гепатиту, так і в період ранньої реконвалісценції Лів-52 не виявив ефективності за винятком пацієнтів з явищами дискінезії жовчовивідних шляхів. Призначення препарату при хронічних захворюваннях печінки не завжди сприяє поліпшенню клінічних і біохімічних показників хвороби. Поряд з давно та широко впровадженими в гепатологію, описаними вище препаратами, в останні 10 років стали з'являтися нові гепатозахисні засо



Таблиця 2

Перелік гепатопротекторів, які з'явилися на фармацевтичному ринку за останні 10 років	
Міжнародна назва	Торгівельна назва
Цинарин	Ангірол
Комбіновані препарати	Гепабене
	Гепалів
	Гепатофальк
	Апкосул
	Бетаїн цитрат
Цинара	Хофітол
Орнітин	Гепа-Мерц
Розчини	Гепастеріл А
Амінокислот	Гепастеріл В
Лецитин	Фосфоліп
Антраль	Антраль
Тіотриазолін	Тіотриазолін
Ліпофен	Ліпофен
Ербісол	Ербісол
Сімепар	Сімепар
Ліпін	Ліпін

- Ербісол являє собою небілковий низькомолекулярний комплекс природних органічних сполук негормональної природи, отриманих із ембріональної тканини великої рогатої худоби. Зареєстрований МОЗ України в 1994 році, виробником якого є НВЦ «Ербіс» м. Київ, Україна. Ербісол є гепатопротекторним засобом і репаратом з імунomodуючою дією. Активізує імунну систему на прискорене відновлення пошкоджених та знищення аномальних клітин і тканин. Фармакологічна ефективність препарату визначається вмістом у ньому біологічно активних пептидів. Він прискорює процес регенерації та репарації ушкоджених тканин слизової оболонки шлунку та 12-палої кишки, сприяє загоєнню травматичних, післяопераційних та гнійносептичних ран. Препарат рекомендується застосовувати в комплексній терапії трофічних виразок різної етіології.
- Ербісол має протизапальні властивості, сприяє нормалізації функцій гепатоцитів, виявляє мембраностабілізуючий та антиоксидантний ефекти на рівні плазматичних мембран, запобігає розвитку дистрофії, цитолізу та холестазу при ураженнях печінки. Гепатопротекторна, протизапальна та репаративна властивості ербісолу поєднуються з його імунomodуючою дією, що знаходить відображення у підвищенні активності макрофагів, а також М-, Т-кіллерів і Т-хелперів. В залежності від імунного статусу організму ербісол коректує активність Т-супресорів, В-лімфоцитів і деяких інших факторів гуморального та клітинного імунітету. Препарат індукує синтез інтерферону і фактора некрозу пухлин. Препарат нетоксичний, позбавлений алергенних, тератогенних, кумулятивних, мутагенних і канцерогенних властивостей.
- Ербісол застосовують в комплексній терапії хворих на гострі та хронічні гепатити різної етіології (включаючи вірусні гепатити), гепатози, виразкову хворобу шлунку та 12-палої кишки, ерозивні гастродуоденіти, неспецифічний виразковий коліт. Препарат ефективний для прискорення загоєння трав-матичних, післяопераційних та гнійносептичних ран. Ербісол рекомендується застосовувати в комплексній терапії трофічних виразок різноманітної етіології, а також при генералізованих пародонтитах.



- Ліпофен, розроблений Державним науковим центром лікарських засобів (М.Харків), комбінований препарат, до складу якого входять есенціальні фосфоліпіди, вітаміни В1, В6, Е та флакумін. Ліпофен спричиняє гепатопротекторну дію, механізм якої зумовлений інгібуванням процесів ліпоперекисної деструкції гепатоцитів, нормалізацією показників антиоксидантного захисту, мембраностабілізуючою активністю. В експерименті ліпофен нормалізує процеси окислювального фосфорилювання та тканинного дихання при етанольному гепатиті, коригуючи при цьому рівень загальних ліпідів і глікогену в печінці; сприяє поліпшенню морфометричних показників в гепатоцитах і нормалізує метаболізм сполучної тканини печінки при токсичному гепатиті, при цьому не діє на хімічний склад жовчі та жовчовиділення. Вираженість антиоксидантного ефекту ліпофену істотно перевищує як есенціале, так і окремо взяті фосфоліпіди, що зумовлено синергізмом дії в комбінованому препараті сильного антиоксиданту флакуміну і фосфотидилхоліну. Використовується як патогенетичний засіб при хронічних, в тому числі й алкогольних, захворюваннях печінки для комплексної терапії гострих гепатитів у період реконвалесценції, а також для лікування хворих із ураженням печінки вторинного характеру, причинами якого є діабет та інші захворювання.

ГІПОЛІПІДЕМІЧНИЙ ЗАСІБ



Ліпофен СР

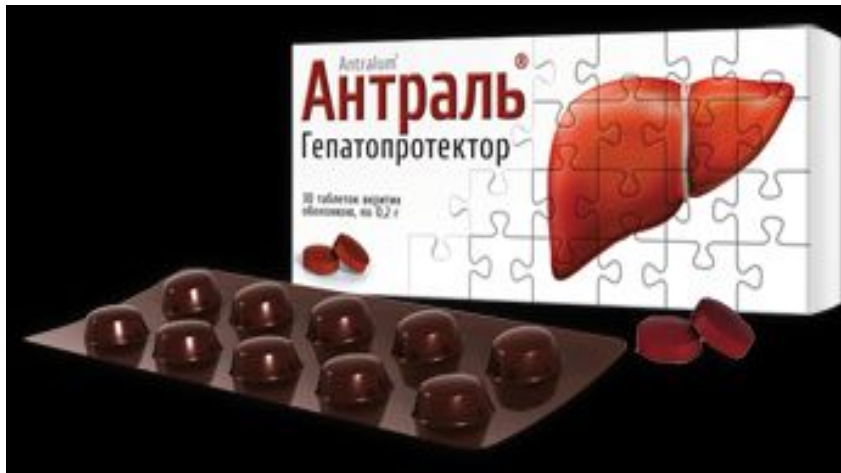
Фенофібрат 250 мг

4 капсули

- Ліпін – препарат вітчизняного виробництва (м.Київ, Інститут фармакології та токсикології), має дозвіл на застосування в медичній практиці та на промислове виробництво наказом МОЗ України № 26 від 10.02.1992.
- Препарат освоєний фармацевтичною промисловістю і випускається підприємством "Біо-лек" (М.Харків). Має виразні антигіпоксидний, антиоксидантний, мембраностабілізуючий, сорбційний та репаруючий ефекти. Це дало підстави рекомендувати ліпін до широкого застосування в пульмонології, кардіології, гастроентерології, стоматології, а також як детоксикант .



- Антраль, синтезований у Київському науково-дослідному інституті фізичної хімії АН УРСР, перший фармакологічний скринінг його проведено в КНДІФТ, вивчення специфічної активності (гепатозахисна, протизапальна, жарознижуюча, анальгезуюча дія), гострої та хронічної токсичності, а також алергізуючих і ульцерогенних властивостей препарату було проведено в УкрФА на кафедрі фармакології.
- Антраль представляє собою засіб для перорального застосування на основі ефективної і малотоксичної координаційної сполуки К-(2,3-диметил) феніл антранілової (мефенамової) кислоти з алюмінієм.
- Має гепатопротекторну, антиексудативну, анальгезуючу, антиальтеративну та жарознижуючу дії. Експериментальні дослідження та клінічні випробування довели, що антраль підвищує ефективність лікування хронічних гепатитів різного генезу, а також вірусного гепатиту та цирозу.
- Побічних ефектів при тривалому застосуванні антралю не виявлено.



- Також до нових гепатопротекторних засобів можна віднести такий препарат, як тіотриазолін, який було розроблено Запорізьким державним медичним університетом, Українською фармацевтичною академією та Державним науковим центром лікарських засобів. Він належить до групи гепатопротекторних і кардіопротекторних препаратів, проявляє антиоксидантну, мембраностабілізуючу, протиішемічну, анаболічну та інші види дії. Тіотриазолін відновлює жовчосекреторну та холато-холестериносинтетичну функції печінки; купірує цитолітичний і жовтушний синдроми; відновлює глікогеноутворення, поглинаючовидільну та знешкоджувальну функції печінки, стабілізує літогенні властивості жовчі .
- У порівнянні з есенціале тіотриазолін має високу терапевтичну активність у хворих на персистуючий та активний гепатит, у яких на досить ранній стадії значно поліпшується суб'єктивний стан з наступною нормалізацією всіх біохімічних показників функції печінки та її розмірів .
- Доцільно використовувати тіотриазолін при хірургічній патології в офтальмології, для лікування механічної жовтяниці та запобігання розвитку печінково-ниркової недостатності у хворих з перитонітом .
- Тіотриазолін також має кардіопротекторну дію. Так, при гострому інфаркті міокарда ефективно використовувати даний препарат на фоні базисного лікування нітросорбідом та пропранололом.

- Відзначається рання нормалізація серцевої гемодинаміки, стабілізація зони інфаркту міокарда, більш швидке усунення больового синдрому та порушення ритму. Вагомий лікувальний результат застосування тіотриазоліну з нітросорбідом виявляється через 10-14 днів після інфаркту у хворих зі стенокардією спокою в ранньому постінфарктному періоді.
- Таке сполучення препаратів дає швидке купірування больового синдрому, вірогідне поліпшення систолічної, насосної та скорочувальної функції серця, усунення ішемії міокарда, нормалізацію лівого шлуночка, зменшення внутрішньоміокардіального напруження.
- Доведено, що тіотриазолін поліпшує процеси метаболізму міокарда та підвищує його скорочувальну функцію, усуває аритмії, покращує реологічні властивості крові у хворих з постінфарктним кардіосклерозом.
- Препарат добре переноситься хворими. При застосуванні таблетованих форм побічних явищ не виявлено. У хворих з алергічним статусом після парентерального введення препарату іноді можуть виникати гіпертермічна реакція, застуда та висипання. Вказані явища зникають г



Клінічні аспекти застосування препаратів есенціальних фосфоліпідів

- У 32 великих клінічних центрах Німеччини, Австрії, Польщі, Чехії проведено два мультицентрових рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих дослідження, в яких доведена ефективність застосування Есенціале форте Н у схемах лікування пацієнтів з ХГ В і С. Одночасне застосування α -ІФН та Есенціале форте Н вже на 16-й тиждень лікування сприяло достовірному зниженню АлАТ і поліпшенню стану у 71,4% пацієнтів (серед хворих, які отримували тільки α -ІФН і плацебо, покращилися результати лікування в 54,9% випадків). Відзначалася добра переносимість Есенціале форте Н.
- В українське дослідження було включено 38 хворих на хронічні захворювання печінки (ХЗП): 28 чоловіків і 10 жінок; середній вік — $39,7 \pm 7,7$ роки. У 22 із них діагностовано ХГ, у 16 — ЦП. Серед етіологічних чинників зафіксовано лікарські і токсичні, переважно алкогольні, впливи. До контрольної групи увійшло 20 практично здорових осіб. З обстежених хворих 16 мали ХГ із мінімальною активністю, 6 — із помірною активністю, 16 — субкомпенсований ЦП із мінімальною активністю процесу. Схема лікування пацієнтів включала призначення Есенціале Н по 10 мл на добу внутрішньовенно протягом 10 днів із переходом на пероральне застосування цього ЛЗ по 2 капсули тричі на добу протягом 60 днів, а також симптоматичну терапію (ферменти, сечогінні, спазмолітики, пробіотики, антигістамінні ЛЗ).
- Дієтичні обмеження стосувалися тваринних жирів і вуглеводів, що легко засвоюються.
- Українськими дослідниками здійснено обґрунтування доцільності, а також оцінку ефективності застосування ЛЗ "Енерлів" у хворих на хронічні вірусні і токсичні гепатити та ЦП. Усього обстежено 51 пацієнта (30 чоловіків і 21 жінку): у 32 хворих встановлено вірусний ХГ (у 14 з них — гепатит В у стадії інтеграції, у 18 — гепатит С), у 7 — хронічний токсичний гепатит — ХТГ (алкогольний), а ще у 12 пацієнтів — субкомпенсований ЦП вірусної (2 хворих мали ЦП, асоційований з НВV-інфекцією, і 6 — з НCV-інфекцією) та змішаної етіології (4 особи). Контрольну групу становили 16 практично здорових людей відповідного віку. Додатково до базисної терапії хворі основної групи (31) отримували Енерлів по 2 капсули (600 мг) тричі на добу до їжі, запиваючи їх достатньою кількістю рідини. Лікування тривало 2 тижні і за необхідності подовжувалося до 1-1,5 міс.

- У базі даних органу інтегративної медицини "Natural Standard" (Природний стандарт) розміщено монографію "Phosphatidylcholine", де зазначається, що фосфатидилхолін має рівень доказовості С (суперечливі наукові докази) при гепатиті і печінковій недостатності .
- Критичний аналіз українського вченого С.М. Ткача показує, що EPL має доведену з різним ступенем ефективність .
- На переконання російського науковця Е.И. Вовк Есенціале форте Н має широку доказову базу щодо ефективності і безпеки .
- Український науковець І.О. Федяк та співавтори вказують на необхідність звуження Державного формуляра ЛЗ у частині гепатопротекторних ЛЗ групи А05В.
- Для цього рекомендують включення до формуляра лише визначених експертним шляхом 7 ЛЗ групи високої доцільності за багатовимірною середньою, серед них рослинні гепатопротектори: Есенціале Н, Есенціале форте Н і Гепабене [34]. Таким чином, автори виходять з рівня D доказової медицини.
- А.Р. Грицик і І.О. Федяк відзначають, що для ЛЗ "Есенціале" характерні два класи медичної доказовості :
 - клас доказовості В (докази отримано на підставі даних контрольованого нерандомізованого дослідження або на підставі даних дослідження з високим рівнем дизайну) — стосується гепатитів (гострого і хронічного) та ЦП з енцефалопатією;
 - клас доказовості D (докази отримано на підставі досліджень окремих випадків) — стосується жирової дистрофії печінки різного ґенезу (цукровий діабет, хронічні інфекції), токсичного та алкогольного гепатитів, печінкової коми, токсикозу вагітності, променевої хвороби, отруєнь, інтоксикації, порушень функції печінки та інших соматичних захворювань, псоріазу, профілактики передчасного старіння.
- Враховуючи клінічно значиму інформацію, у Державний формуляр ЛЗ включено низку препаратів EPL: Ліволакт, Лецитин, Енерлів, Есенціале, Лівенціале.

Клінічні аспекти застосування препаратів з плодів розторопші

- Під спостереженням українських науковців знаходилося 50 хворих на вірусні ХГ, із них 31 (62%) чоловіків та 19 (38%) жінок. Середній вік становив $32,83 \pm 3,04$ років. ХГ С був діагностований у 34 (68%) хворих, а ХГ В — у 16 (32%). Хворі першої групи (25 осіб) отримували загальноприйнятую базисну і дезінтоксикаційну терапію. Поряд із базисною і дезінтоксикаційною терапією хворі другої групи (25 осіб) отримували Карсил® перорально по 2 драже тричі на день протягом 1 міс. Обидві групи співвідносилися за віком, статтю, тяжкістю та клінічними формами захворювання. У хворих, які отримували Карсил®, нормалізація клінічних і біохімічних показників відзначалася раніше, ніж у хворих групи порівняння. Так, жовтяничний синдром регресував на $6,63 \pm 0,95$ день, а розміри печінки нормалізувалися на $7,86 \pm 1,05$ днів раніше, ніж у групі порівняння. При цьому показники АлАТ достовірно знизилися і у більшості хворих (83,3%) досягли нормальних значень через 2-4 тижні. Крім того, відзначалася нормалізація рівня альбуміну, глобулінів, загального білка, протромбіну, ЛФ та поліпшення ультразвукової картини (зменшення розмірів печінки, зниження її ехогенності).
- Українськими дослідниками також були проаналізовані біохімічні показники сироватки крові у 102 хворих на опіюдану залежність, сполучну із ХГ С (віком від 21 до 48 років), з яких 37 пацієнтів були включені до основної та 65 — до групи порівняння. Встановлено, що використання комбінованого лікування — проточного фільтраційного плазмаферезу із подальшим призначенням гепатопротектора "Легалон 140" по 1 капсулі тричі на добу протягом 30 тижнів (основна група) значно зменшує активність АлАТ ($F=23,4$; $P<0,001$), коефіцієнт ДеГРітіса ($F=14,3$; $P<0,001$), активність АсАТ ($F=9,2$; $P<0,003$) та активність ЛФ сироватки крові ($F=7,2$; $P<0,009$) в основній групі порівняно з групою зіставлення.

- Український науковець К.Л. Юр'єв за результатами систематичних оглядів 2010-2011 рр. аргументовано показав, що на сьогоднішній день достатньо вивченими є інтегральні ефекти Силімарину, які задовільно пояснюють його гепатопротекторну дію, а саме: антиоксидантний, антигепатотоксичний, протизапальний, антиалергічний та антифібротичний ефекти, стимуляцію регенерації тканини печінки. Практично в усіх клінічних дослідженнях, проведених до цього часу, відзначається висока безпека і добра переносимість Силімарину. Отримані досить переконливі докази терапевтичної ефективності ЛЗ у пацієнтів з отруєннями грибами роду *Amanita*, алкогольною хворобою печінки (гепатит, цироз). Низка позитивних ефектів ЛЗ, зокрема здатність нормалізувати біохімічні показники функції печінки, продемонстрована у пацієнтів з вірусними гепатитами.
- У базі даних органу інтегративної медицини "Natural Standard" (Природний стандарт) розміщено монографію "Milk thistle (*Silybum marianum*)", де зазначаються відповідні рівні доказовості щодо раціональності, ефективності та безпеки застосування розторопші плямистої при різних хворобах печінки. Узагальнюючи наявні дані клінічних досліджень щодо ефективності ЛЗ з плодів розторопші плямистої, можна констатувати, що накопичено достатньо експериментальних даних, щоб впевнено рекомендувати подальше її вивчення з погляду доказової медицини при хворобах печінки.