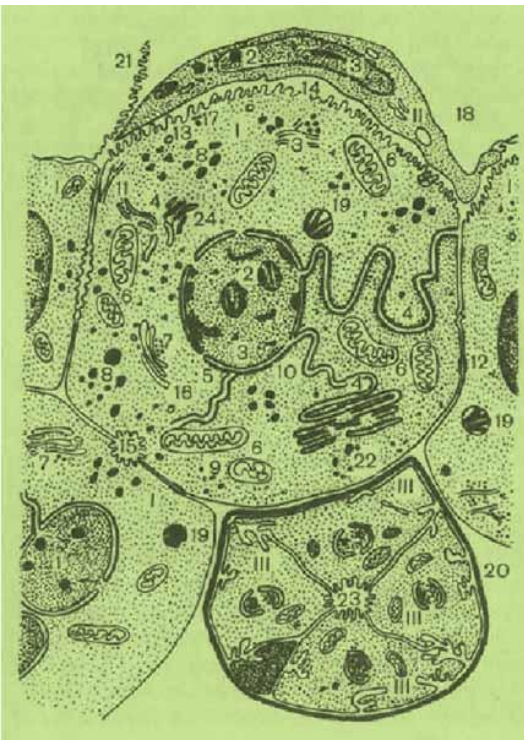




ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова
Минздравсоцразвития России

Кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии
(зав. каф. член-корр. РАМН проф. И.В. Маев)

Гепатопротекторы: от теории к практике



Кучерявый Ю.А.

Москва, 2012

Раскрытие информации о потенциальном конфликте интересов

Кучерявый Юрий Александрович, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ Минздравсоцразвития России

ФИНАНСОВАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Научные гранты/клинические исследования:

Грант Президента РФ на НШ 2010 (со-получатель)

Лектор:

Астра Зенека, Фальк, Эббот, Ипсен

Член научного (консультативного) совета:

нет

Консультант:

нет

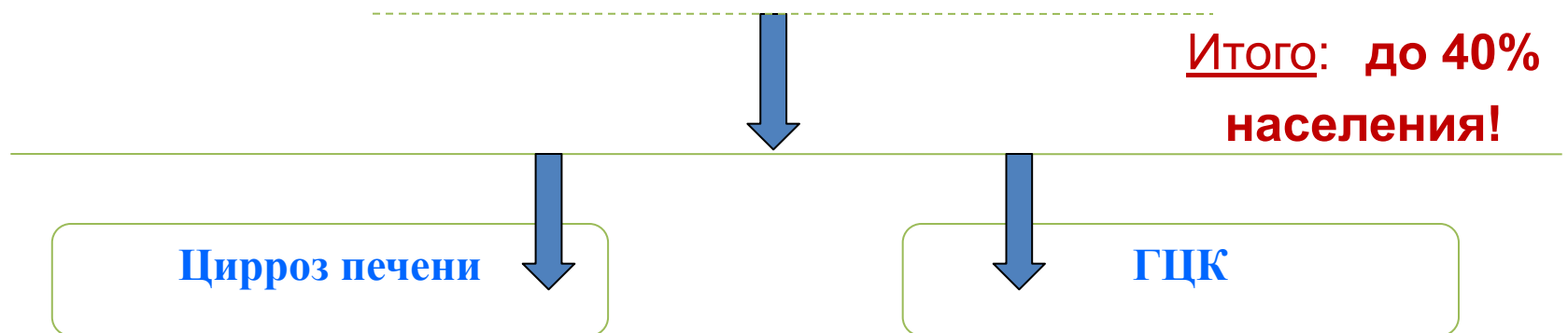
Сотрудник (в том числе – частичная занятость):

нет



Распространенность хронических заболеваний печени в популяции

- Стеатоз (жировая дистрофия) печени – 20-30%
- Хронические гепатиты В, С, В+D – 10%
- Алкогольные поражения печени – до 5%
- Неалкогольный стеатогепатит – до 0,5%
- ПБЦ, ПСХ, АИГ, overlap-синдром – до 0,1%
- Прочие заболевания печени – до 1,2%



Грустные факты про гепатит С

- Около 3% населения в мире (или 170 млн человек) инфицированы ВГС
- У 10 - 25% пациентов с ХГС в течение 20 лет развивается ЦП.
- ПВТ строго показана больным ХГС с наличием выраженного и тяжелого фиброза печени
- Эффективность стандартной ПВТ (пегинтерферон / рибавирин), оцениваемой по достижению УВО у пациентов с наличием ЦП ниже – 25-40%, в особенности при наличии генотипа 1
- Начало клинического использования препаратов, непосредственно воздействующих на вирус – селективных ингибиторов сериновой протеазы NS3/4A ВГС (боцепревир и телапревир) - позволило значительно повысить частоту достижения УВО (примерно в 2 раза).
- У больных вирусным ЦП частота достижения УВО после тройной терапии не превышает 62%

*Shepard CW et al. Lancet Infect. Dis, 2005;
EASL Clin. Pract. Guidelines Hepatology 2011;
Manns MP et al. Gut 2006*

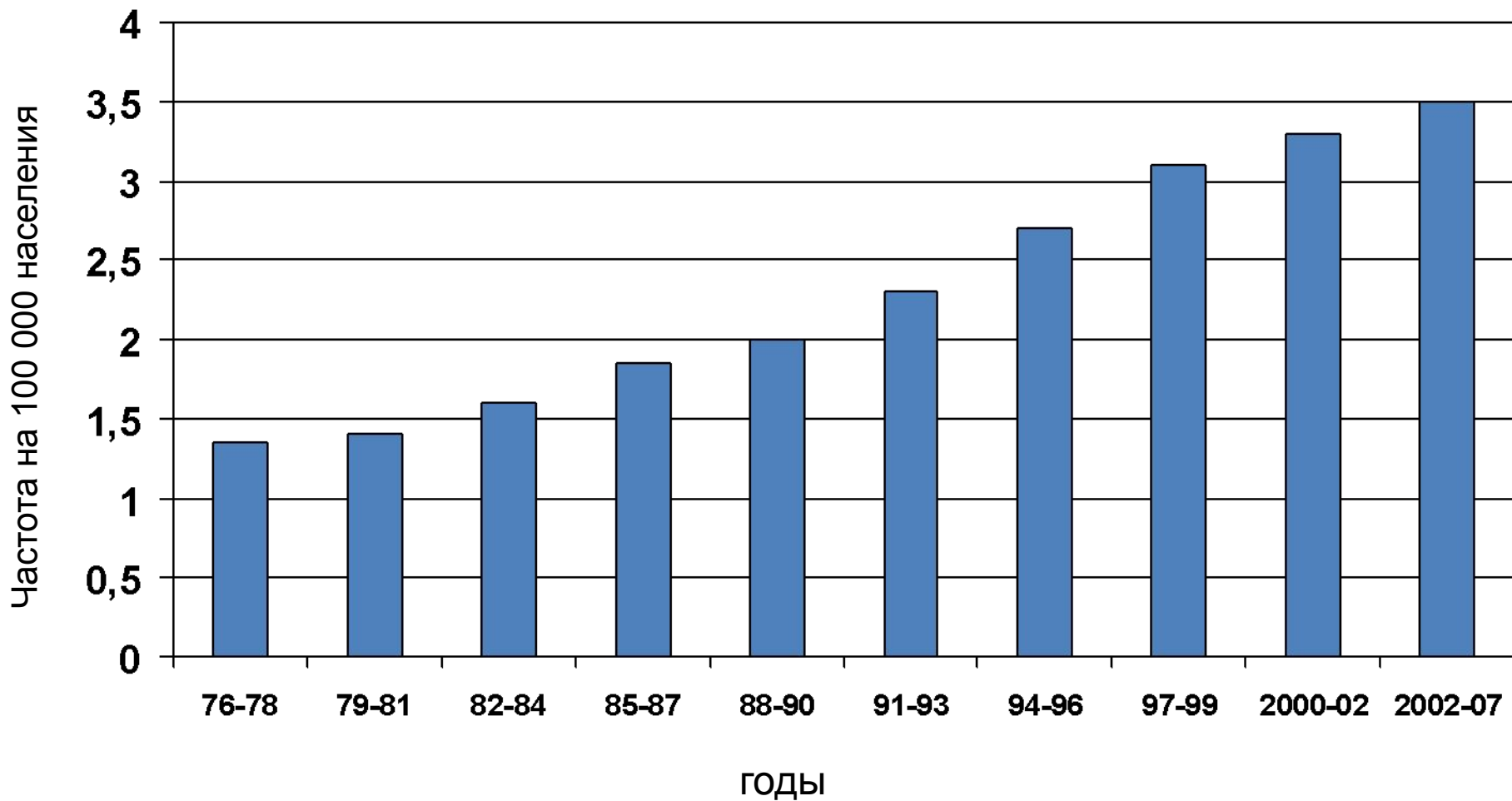
*Ghany MG et al. Hepatology 2011;
Zeuzem S. S et al. N Engl J Med. 2011;
Jacobson IM et al. N Engl J Med. 2011.*

Риск развития ГЦК

Факторы риска	Относительный риск (доверительный интервал)
НСV	2,26 (1,79-2,86)
НВV	1,67 (1,22-2,28)
Алкоголь	1,16 (0,95-1,42)
Криптогенный	0,84 (0,68-1,03)

Частота ГЦК в США

(1976-2007)



Сводные данные El-Serag H.B. 2003; 2007

«Гепатопротектор» – что это?

[Choose additional filters](#)

Text availability

Abstract available
Free full text available
Full text available

Publication dates

5 years
10 years
Custom range...

Species

Humans
Other Animals

Article types

Clinical Trial
Randomized Controlled Trial
Review
more ...

Languages

more ...

[Clear all](#)

[Choose additional filters](#)

Display Settings: Summary, 20 per page, Sorted by Recently Added

Send to:

Results 1 to 20 of 28

<< First < Prev Page 1 of 2 Next > Last >>

- [Clonal propagation of Phyllanthus amarus: A hepatoprotector.](#)
 1. Xavier JR, Gnanam R, Murugan MP, Pappachan A. Pharmacogn Mag. 2012 Jan;8(29):78-82. PMID: 22438668 [PubMed - in process] **Free PMC Article**
[Related citations](#)
 2. [\[Investigation of hepatoprotector Metrop GP influence on tumor growth or antitumor action of doxorubicin\].](#)
Abduloeva NKh, Stukov AN, Moiseenko VM. Vopr Onkol. 2011;57(2):213-5. Russian. PMID: 21809667 [PubMed - indexed for MEDLINE]
[Related citations](#)
 3. [\[Combination of antioxidants and a hepatoprotector in the treatment of patients with diabetic distal symmetric polyneuropathy\].](#)
Hryb VA. Lik Sprava. 2010 Apr-Jun;(3-4):68-79. Ukrainian. PMID: 21268294 [PubMed - indexed for MEDLINE]
[Related citations](#)
 4. [\[Effect of hepatoprotector remaxol infusion on liver function in obstructive jaundice model in rats\].](#)
Smirnova NG, Chifu SG, Kovalenko AL, Vlasov TD. Eksp Klin Farmakol. 2010 Sep;73(9):24-7. Russian. PMID: 21086649 [PubMed - indexed for MEDLINE]
[Related citations](#)

«Гепатопротектор» – что это?

- 5. [\[Effectiveness of the new plant **hepatoprotector**–Ropren in patients with non-alcoholic steatohepatitis\].](#)
Golovanova EV, Vinnitskaia EV, Shaposhnikova NA, Petrakov AV, Mel'kina ES.
Eksp Klin Gastroenterol. 2010;(7):97-102. Review. Russian.
PMID: 21033090 [PubMed - indexed for MEDLINE]
[Related citations](#)
- 6. [\[The use of **hepatoprotector** LiverPro in combined therapy of chronic viral hepatitis C\].](#)
Tel'nykh IuV, Maevskaia MV, Glushenkov DV.
Klin Med (Mosk). 2008;86(11):60-2. Russian.
PMID: 19177797 [PubMed - indexed for MEDLINE]
[Related citations](#)
- 7. [\[Effectiveness of **hepatoprotector** geptral in the complex treatment of patients with obstructive jaundice\].](#)
Nartaïlakov MA, Baiazitova GR, Mingazov RS, Chingizova GN, Gabdrakhimov SR.
Eksp Klin Gastroenterol. 2009;(8):102-7. Russian.
PMID: 20469686 [PubMed - indexed for MEDLINE]
[Related citations](#)
- 8. [Effects of silymarin \(**hepatoprotector**\) and succinic acid \(bioenergy regulator\) on metabolic disorders in experimental diabetes mellitus.](#)
Vengerovskii AI, Khazanov VA, Eskina KA, Vasilyev KY.
Bull Exp Biol Med. 2007 Jul;144(1):53-6. English, Russian.
PMID: 18256751 [PubMed - indexed for MEDLINE]
[Related citations](#)
- 9. [\[Studying the **hepatoprotector** effect of bemithyl on a model of chronic toxic liver damage\].](#)
Oskovityĭ SV, Bezborodkina NN, Zarubina IV, Mironova OP, Kudrivtsev BN, Shulenin SN.
Eksp Klin Farmakol. 2006 Mar-Apr;69(2):52-4. Russian.
PMID: 16845942 [PubMed - indexed for MEDLINE]
[Related citations](#)

PubMed hepatoprotector [title]

RSS Save search Advanced

[Choose additional filters](#)

Display Settings: Summary, 20 per page, Sorted by Recently Added

[Send to:](#)

Text availability

Abstract available

Results: 21 to 28 of 28

<< First < Prev Page 2 of 2 Next > Last >>

- [Hepatoprotector effect of Chrysanthemum balsamita extract in ethanol intoxicated rats.](#)
- 24. Coprean D, Giurgea R, Rusu M, Tamaş M.
Rev Roum Physiol. 1991 Jan-Jun;28(1-2):27-9.
PMID: 1817666 [PubMed - indexed for MEDLINE]
[Related citations](#)
- [\[Trial and evaluation of a new hepatoprotector, choleric and antispasmodic preparation\].](#)
- 25. Fernández Navarro MD, García Pérez M, Arias Vallejo E.
Rev Esp Enferm Apar Dig. 1972 Oct 15;38(4):503-10. Spanish. No abstract available.
PMID: 4629092 [PubMed - indexed for MEDLINE]
[Related citations](#)
- [\[Clinical experience with a new hepatoprotector\].](#)
- 26. Rocca F.
Clin Ter. 1969 Jun 75;49(5):473-8. Italian. No abstract available.
PMID: 5386746 [PubMed - indexed for MEDLINE]
[Related citations](#)
- [\[COMPARATIVE EXPERIMENTAL STUDY OF THE HEPATOPROTECTOR CAPACITY OF CERTAIN BETAINE, CHOLINE AND METHIONINE DERIVATIVES\].](#)
- 27. SAVEL J, LEROI E.
Pathol Biol (Paris). 1964 Jun-Jul;12:718-22. French. No abstract available.
PMID: 14187720 [PubMed - indexed for MEDLINE]
[Related citations](#)
- [\[On the anticholesterolemic action of a hepatoprotector preparation in liver diseases and hypercholesterolemic atherosclerotics\].](#)
- 28. BARALDO L.
Gazz Med Ital. 1961 Dec 120:464-71. Italian. No abstract available.
PMID: 13864753 [PubMed - indexed for MEDLINE]
[Related citations](#)

?

«Гепатопротектор» – что это?

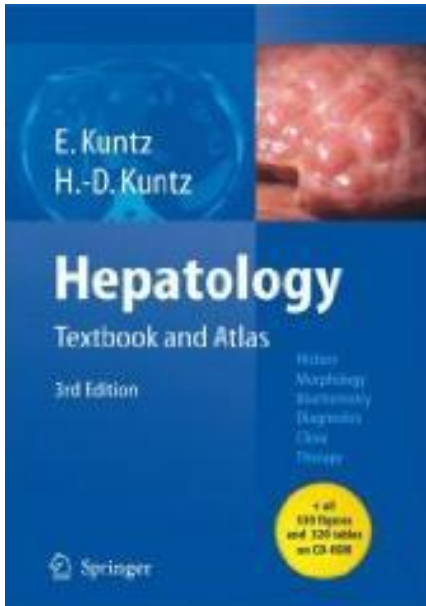
Гепатопротекторы? Давайте разберемся с терминологией.



- «Протекция» как таковая подразумевает профилактику заболевания, но не полноценную терапию, которая, как раз, и имеет место при назначении препаратов данной группы.
- «Истинными гепатопротекторами» можно назвать вакцины против гепатитов, например – А и В.
- Те же лекарственные средства, которые назначаются перед, во время или после возникновения повреждения печени должны относиться к терапевтическим средствам.

• Эрвин Кунтц

*Kuntz E., Kuntz H.-D. Hepatology - Textbook And Atlas 3Ed.
/Springer Medizin Verlag Heidelberg , 2008– 937 p.*

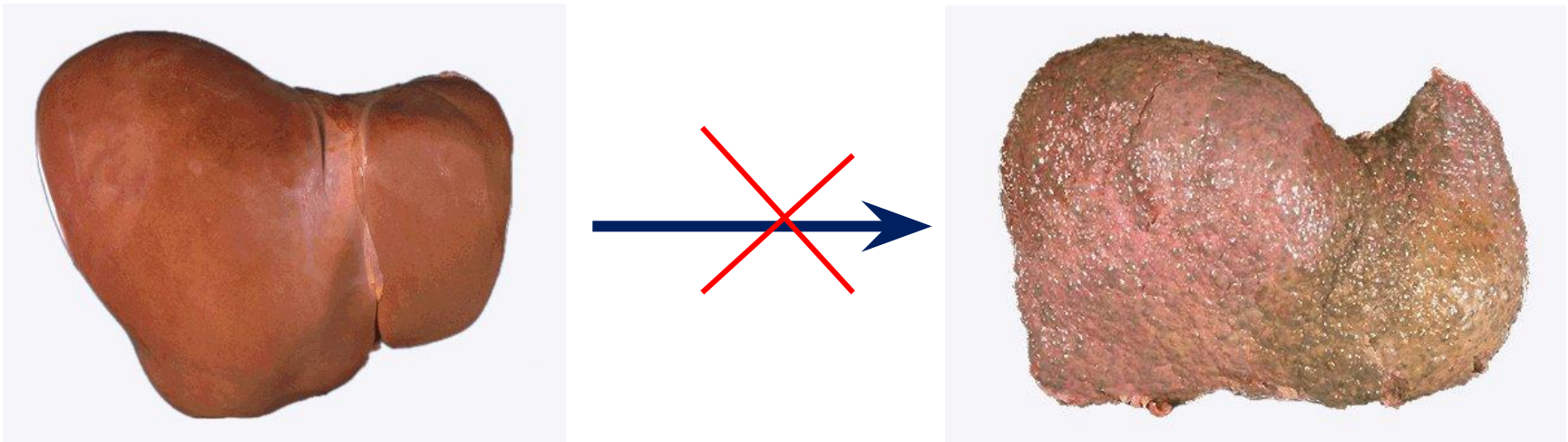


Гератопротекторы

(субстанции с потенциальными гепатопротективными эффектами) – ЭТО:

Разнородная группа лекарственных средств:

- повышающих устойчивость печени к патологическим воздействиям,
- усиливающих ее детоксицирующую функцию путем активации различных ферментных систем,
- способствующих восстановлению функции печени, замедляя прогрессирование заболевания



Сколько докладов по гепатопротекторам

было на

«Гепатологии Сегодня-2011/2012» в Москве?

Почти все



... а на «EASL-2012» в

Барселоне?

Менее 1%



Почему?

[Choose additional filters](#)

Display Settings: Summary, 20 per page, Sorted by Recently Added

Send to:

Text availability

Abstract available
Free full text available
Full text available

Publication dates

5 years
10 years
Custom range...

Species

Humans
Other Animals

Article types

Clinical Trial
Review
more ...

Languages

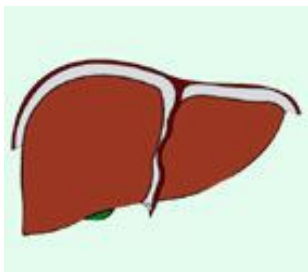
English
more ...

[Clear all](#)

Results: 1 to 20 of 32

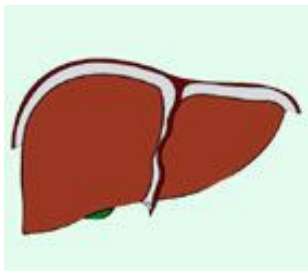
<< First < Prev Page 1 of 2 Next > Last >>

- [Cytochrome P450 dysregulations in thioacetamide-induced liver cirrhosis in rats and the counteracting effects of hepatoprotective agents.](#)
1. Xie Y, Wang G, Wang H, Yao X, Jiang S, Kang A, Zhou F, Xie T, Hao H.
Drug Metab Dispos. 2012 Apr;40(4):796-802. Epub 2012 Jan 20.
PMID: 22266841 [PubMed - in process]
[Related citations](#)
- [Hepatoprotective effect of poly herbal formulation against various hepatotoxic agents in rats.](#)
2. Tatiya AU, Surana SJ, Sutar MP, Gamit NH.
Pharmacognosy Res. 2012 Jan;4(1):50-6.
PMID: 22224062 [PubMed - in process] **Free PMC Article**
[Related citations](#)
- [Hepatoprotective role of neutrosecR on hepatic damage induced by combination of zidovudine and combined anti-tuberculous agents in rats.](#)
3. Awodele O, Agbaje EO, Adesina EA, Akintola A.
Tokai J Exp Clin Med. 2011 Jul 20;36(2):31-6.
PMID: 21769770 [PubMed - indexed for MEDLINE] **Free Article**
[Related citations](#)
- [Olanzapine-induced hepatopathy in albino rats: A newer model for screening putative hepatoprotective agents, namely silymarin.](#)
4. Sengupta P, Bagchi C, Sharma A, Majumdar G, Dutta C, Tripathi S.



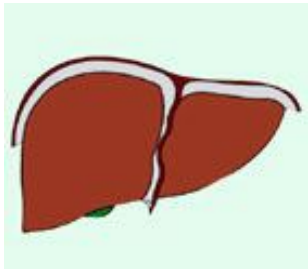
Общие свойства гепатопротекторов

- Отсутствие прямого воздействия на этиологию заболевания
- Влияние на звенья патогенеза поражения печени путем реализации различных механизмов
- Недостаточная изученность механизмов действия
- Слабая научная доказательная база, не позволяющая зарегистрировать большинство этих средств как лекарства и расширить показания к использованию
- Чрезвычайная востребованность в



Классификация

- Растительные препараты
- Препараты животного происхождения
- Эссенциальные фосфолипиды
- Аминокислоты и их дериваты
- Витамины, антиоксиданты и витаминоподобные препараты
- Прочие

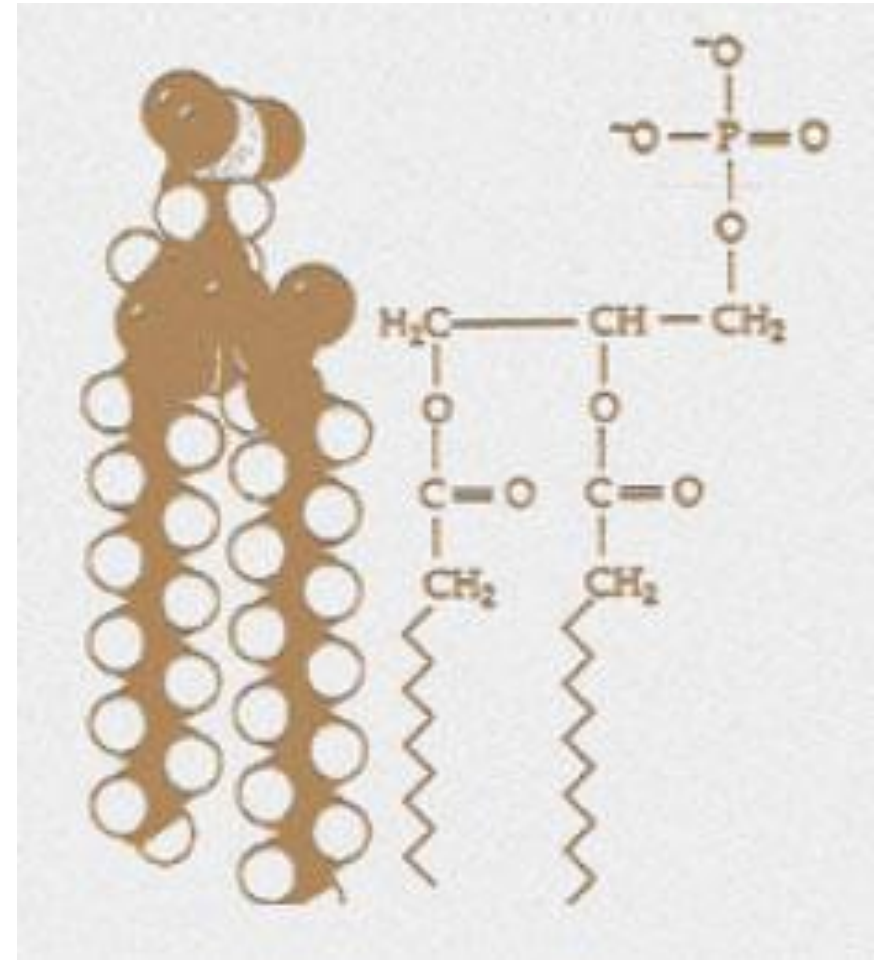


Требования к «гепатопротекторам», которым 40 лет...

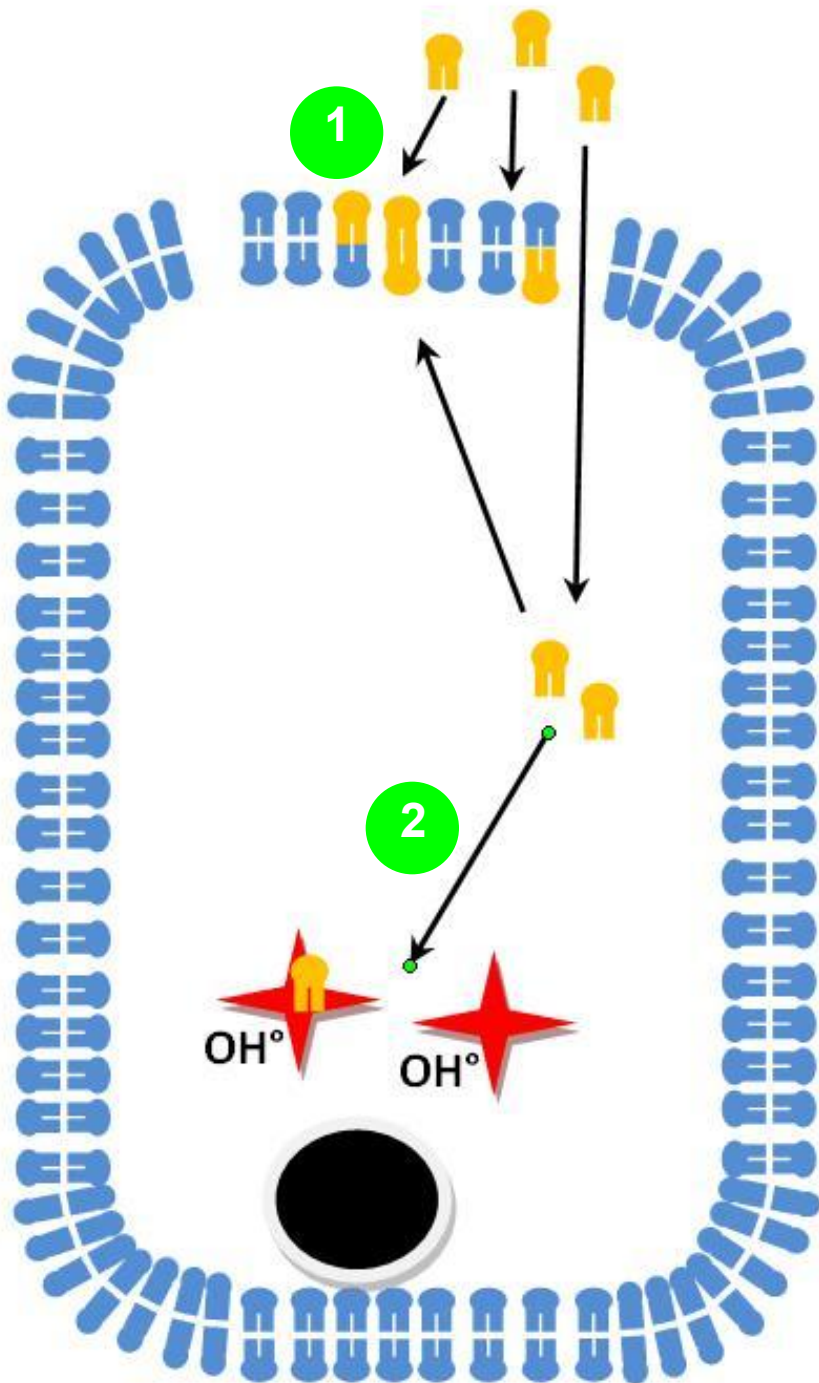
1. высокая абсорбция,
2. эффект «первого прохождения» через печень,
3. способность предотвращать образование высокоактивных повреждающих соединений или связывать их,
4. способность оказывать противовоспалительный эффект,
5. антифибротические свойства,
6. стимуляция регенерации печени,
7. естественный метаболизм при патологии печени,
8. экстенсивная энтерогепатическая циркуляция,
9. отсутствие токсичности

Эссенциальные фосфолипиды

- эфиры фосфатидной кислоты
- В состав входят:
 - глицерин,
 - фосфорная кислота,
 - жирные кислоты
 - азотсодержащие соединения
 - холин,
 - этаноламин,
 - серин,
 - ИНОЗИТОЛ



Механизмы гепатопротекции эссенциальных фосфолипидов



- 1. Цитопротективный**
- восполнение дефицита разрушенных фосфолипидов мембран гепатоцитов
- 2. Антиоксидантный**
- фосфолипиды являются субстратом для реакций ПОЛ

Клинические эффекты ЭФЛ*

- **Предполагаемая область применения:**
 - алкогольная болезнь печени на стадии стеатоза,
 - лекарственные и токсические поражения печени,
 - неалкогольный стеатогепатит (за счет блокады активации ПОЛ),
 - хронические вирусные гепатиты (только в комбинации с противовирусными препаратами).
- **Достоинства:**
 - Уменьшение выраженности синдрома цитолиза
 - опосредованное антифибротическое действие

Недостатки ЭФЛ*

- повреждение мембраны гепатоцитов происходит при любом печеночном повреждении, однако реализуется оно через более сложные и тонкие механизмы (путем взаимодействия с циркулирующими иммунными комплексами, аутоантителами и др.). Поэтому часто не удается достичь стабилизации печеночного повреждения, лишь укрепляя мембраны гепатоцита путем поставки извне фосфолипидов, не устранив при этом основную патогенетическую причину повреждения
- отсутствие опубликованных научных работ, подтверждающих эффективность выше степени доказательности D (мнения экспертов)
- в ряде случаев фосфолипиды могут индуцировать развитие холестаза

*С.В. Морозов, Ю.А. Кучерявый Гепатопротекторы в клинической практике: рациональные аспекты использования. 2011

Недостатки ЭФЛ*

- **ЭФЛ при приеме внутрь обладают низкой биодоступностью**, т.к. фосфолипиды в составе хиломикронов поступают не в печень, а в лимфатическую систему, по которой транспортируются в жировую ткань организма, где накапливаются и метаболизируются
- при парентеральном введении ЭФЛ распространяются по кровеносному руслу, могут накапливаться в других органах и системах, не достигая основного места своего предполагаемого действия – ткань печени

Каков % врачей, отвечающих правильно на вопрос – «Как фосфолипиды попадают в печень?»



Через
воротную
вену

МАКСИМУМ
5%

Через
артериальный
кровоток



...или все
верно?

Метаболизм липидов

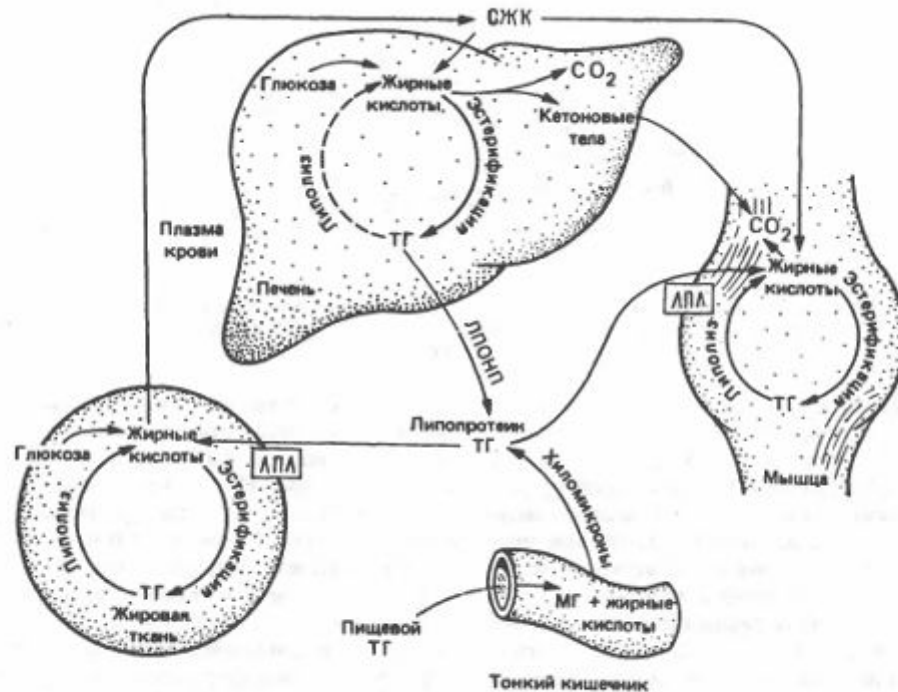
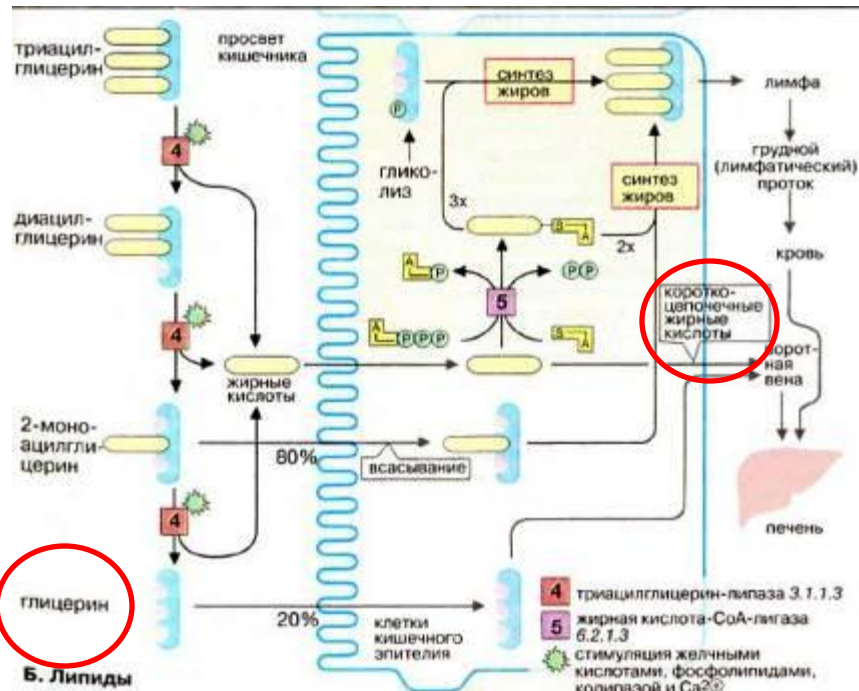


Рис. 16.6. Транспорт и дальнейшая судьба главных липидных субстратов и их метаболитов. СЖК — свободная жирная кислота; ЛПЛ — липопротеинлипаза; МГ — моноацилглицерол; ТГ — триацилглицерол; ЛПОНП — липопротеин очень низкой плотности.

«В отличие от глюкозы и аминокислот **триацилглицеролы в составе хиломикрона не захватываются печенью, они гидролизуются во внепеченочной ткани ферментом липопротеинлипазой***»

Метаболизм и абсорбция ЛИПИДОВ*



- Только короткоцепочечные жирные кислоты и глицерин ввиду водорастворимости поступают напрямую через воротную вену в печень
- Все остальные жирные кислоты, триглицериды, холестерин и фосфолипиды в составе хиломикронов поступают не в печень, а в лимфатическую систему, по которой транспортируются в жировую ткань организма, где накапливаются и при необходимости метаболизируются

Реальная биодоступность ЭФЛ при пероральном приеме

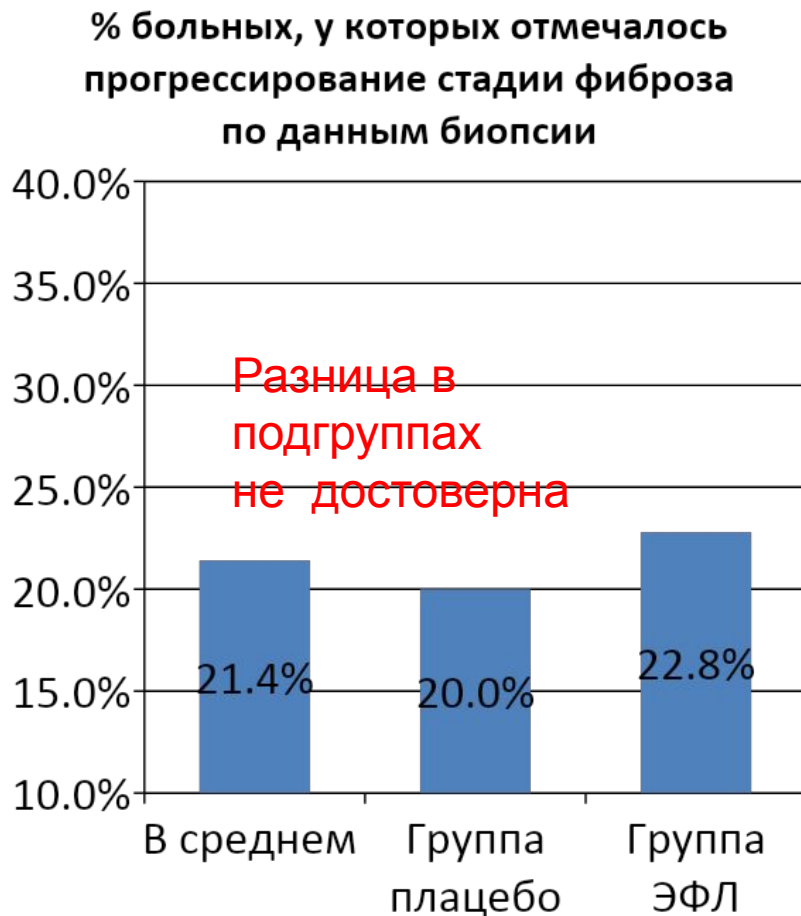


Результаты Veteran Affairs Cooperative study*

- Рандомизированное, проспективное, двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в 20 центрах
- 789 пациентов с алкогольной болезнью печени, употребляющих в среднем 224 г этанола в сутки
- Две группы получали или плацебо, или Эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ)
- Гистологическая оценка фиброза до лечения и через 2 года
- Оценка эффективности – прогрессирование стадии фиброза печени по данным биопсии в группе плацебо и ЭФЛ

* Lieber CS, Weiss DG, Groszmann R et al. **Veterans Affairs Cooperative Study of polyenylphosphatidylcholine in alcoholic liver disease.** *Alcohol Clin Exp Res.* 2003 Nov;27(11):1765-72.

Результаты Veteran Affairs Cooperative study*

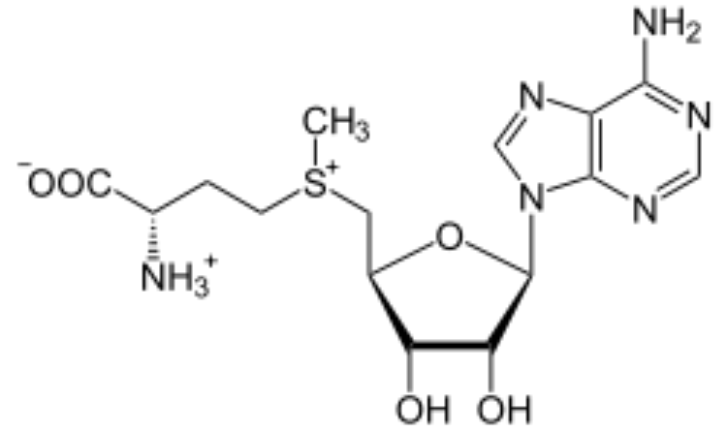


- В обеих группах сократилось суточное потребление алкоголя в среднем на 35 г/сут
- Не было разницы между подгруппами по прогрессированию фиброобразования
- В группе ЭФЛ отмечалась недостоверная тенденция к улучшению трансаминаз и билирубина по сравнению с плацебо

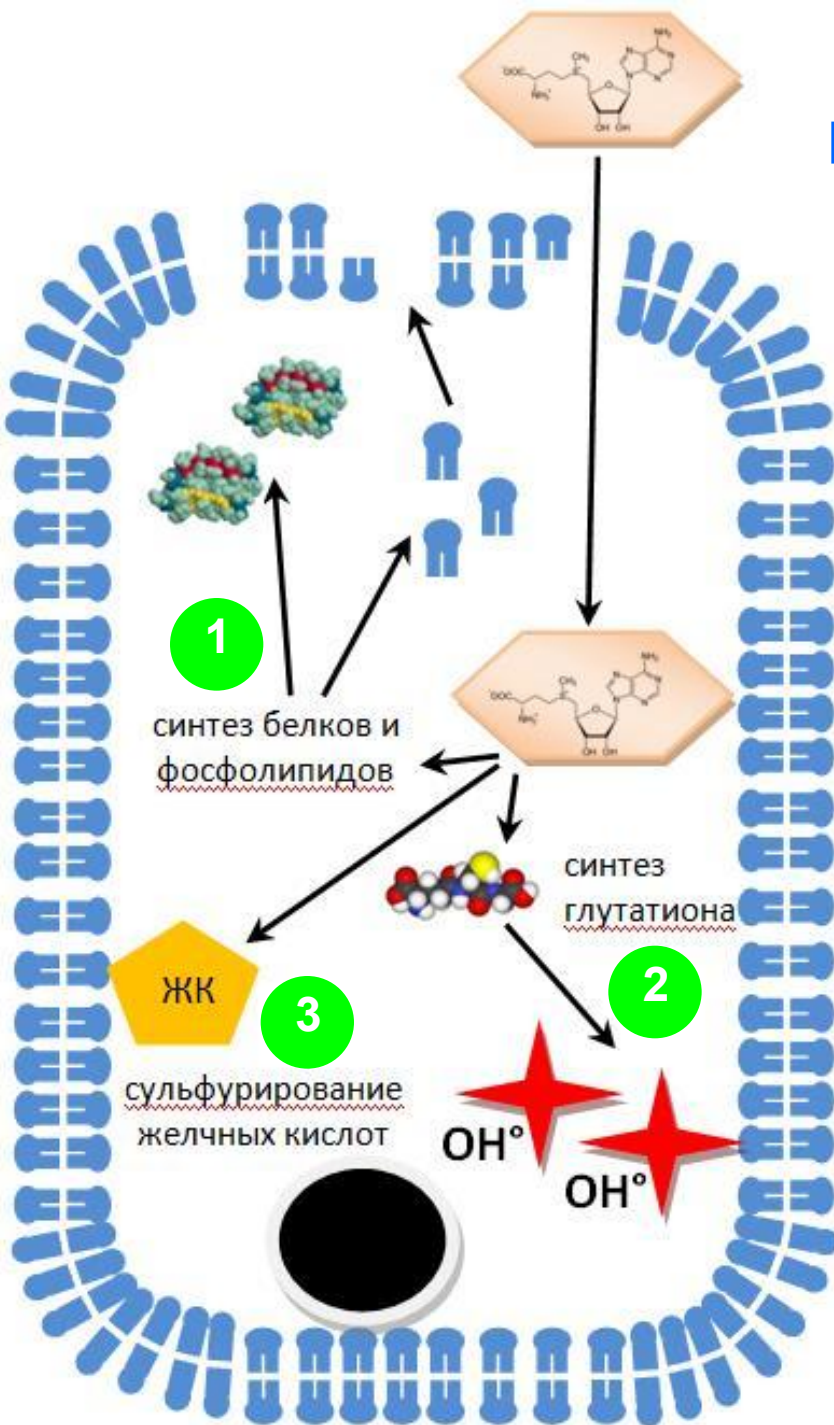
* Lieber CS, Weiss DG, Groszmann R et al. *Veterans Affairs Cooperative Study of polyenylphosphatidylcholine in alcoholic liver disease.* *Alcohol Clin Exp Res.* 2003 Nov;27(11):1765-72.

S-аденозилметионин (адеметионин)

- кофермент, принимающий участие в реакциях переноса метильных групп
- в клетке участвует в таких метаболических путях, как:
 - трансметилирование
 - транссульфирование
 - аминопропилирование



МЕХАНИЗМЫ ГЕПАТОПРОТЕКЦИИ S-АДЕНОЗИЛ МЕТИОНИНА



- 1. Цитопротективный**
- участвует в синтезе структурных белков и фосфолипидов
- 2. Антиоксидантный**
- участвует в синтезе глутатиона – естественного антиоксиданта
- 3. Антихолестатический**
- участвует в сульфуровании токсичных желчных кислот

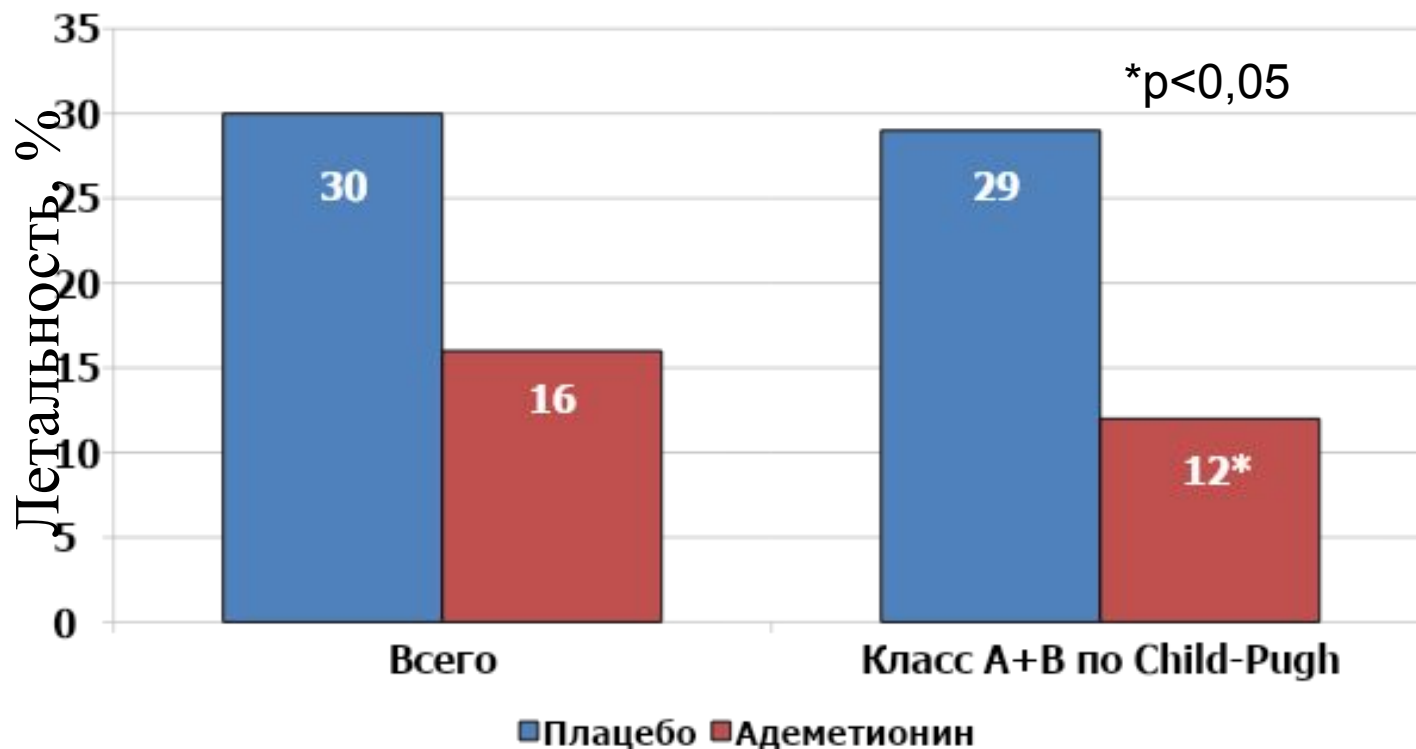
Клинические эффекты адеметионина*

- **Предполагаемая область применения:**
 - алкогольная болезнь печени,
 - токсические и лекарственные поражения печени,
 - холестатические заболевания печени.
- **Достоинства:**
 - Наличие формы для парентерального введения.
 - Антидепрессивный эффект (что особенно важно у больных с АБП на фоне абстиненции)
 - Предполагаемое опосредованное антифибротическое действие

Адеметионин увеличивает продолжительность жизни у больных циррозом печени

Двойное слепое плацебо контролируемое исследование

n=123, SАМе 1200 мг/сут или плацебо – 2 года



Недостатки адеметионина*

- Единичные РКИ (степень доказательности С)
- Большинство клинических исследований при АБП при пероральном приеме обладает низкой биодоступностью, поэтому максимальной выраженности гепатопротекторный эффект достигается лишь в том случае, если препарат вводится парентерально
- в связи с недостаточным количеством клинических наблюдений препарат следует с осторожностью применять в педиатрической практике
- **Нестабильность субстанции** (есть преимущества оригинального препарата)

Инструкция по медицинскому применению адеметионина*

лиофилизат для приготовления раствора для в/в или в/м введения

Раздел фармакокинетики:

Биодоступность при парентеральном введении – 96%

Таблетки покрытые кишечнорастворимой оболочкой:

Раздел фармакокинетики:

Биодоступность при приеме внутрь – 5%

- Биодоступность при пероральном приеме адеметионина в **19 раз ниже**, чем при парентеральном введении
- Оптимальный терапевтический эффект следует ожидать только при внутривенном или внутримышечном введении адеметионина

* Государственный реестр лекарственных средств МЗ и СР.

<http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx>

Силимарин (силибинин)

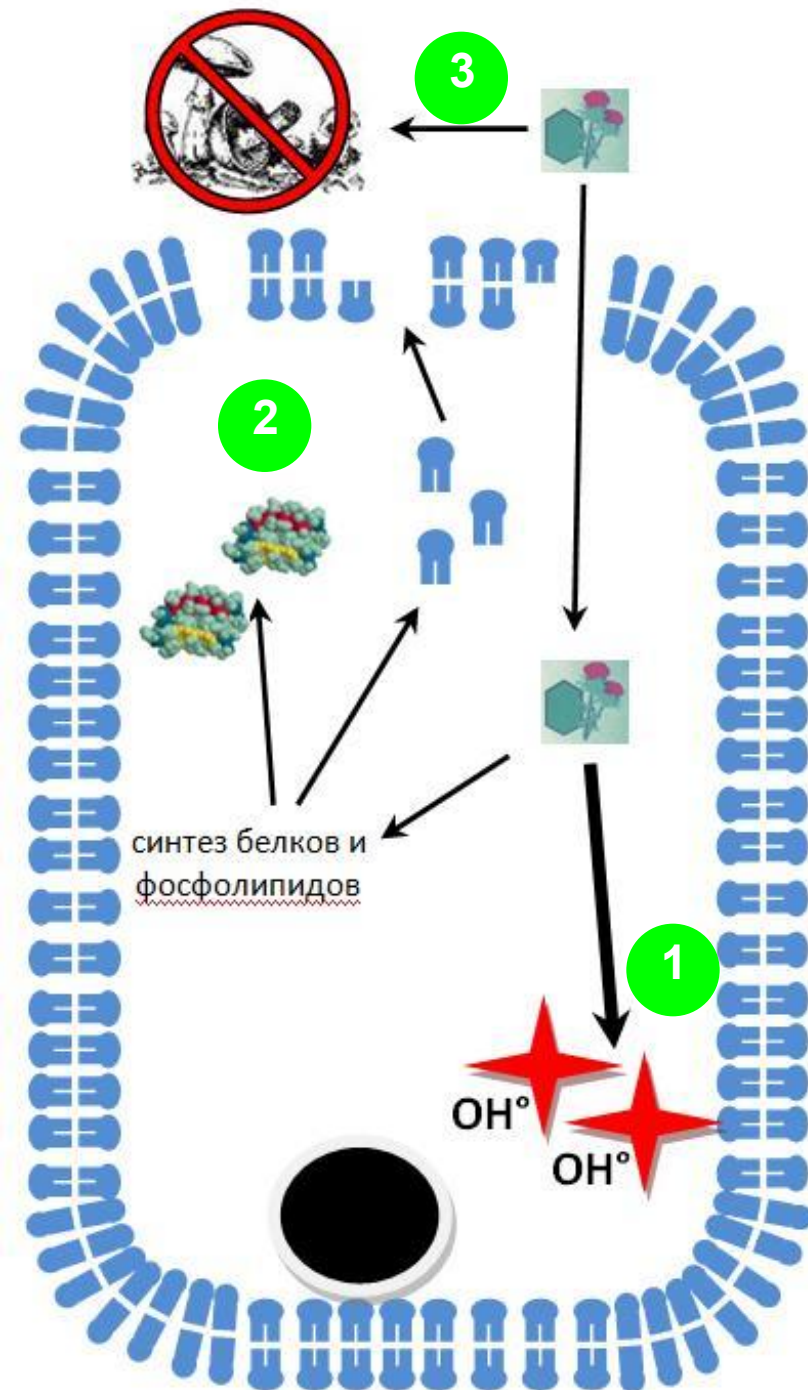
- Преимущественный механизм действия - антиоксидантный
- Опосредованное антифибротическое действие
- Блокирует некоторые гепатотоксичные яды – **единственный** антидот к яду бледной поганки



Смесь алколоидов
расторопши пятнистой



Механизмы гепатопротекции силимарина



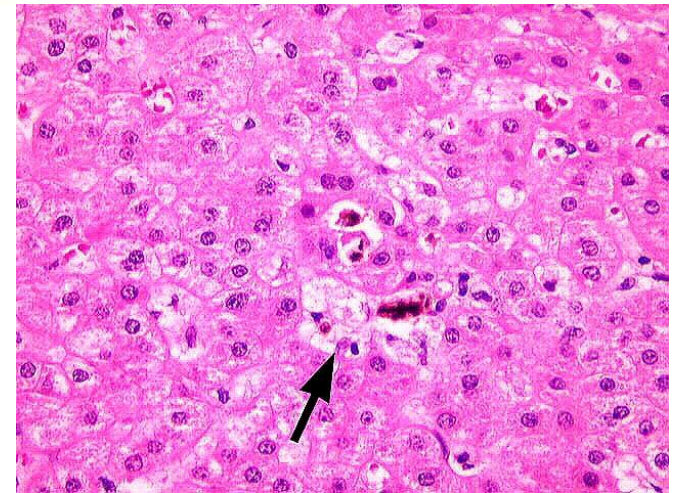
- 1. Антиоксидантный**
- является растительным антиоксидантом
- 2. Цитопротективный**
- стимулирует синтез структурных белков и фосфолипидов
- 3. Антитоксический**
- препятствует проникновению в гепатоциты некоторых ядов

Клинические эффекты силимарина*

- **Область применения:**
 - преимущественно при токсических поражениях печени,
 - может назначаться при хронических алкогольных и лекарственных гепатитах и циррозах.
 - возможность противовирусного действия при хроническом вирусном гепатите С проявляется только при внутривенном использовании препарата.
- **Достоинства:**
 - уменьшает выраженность синдрома цитолиза
 - отсутствие побочных эффектов
 - является единственным антидотом при токсических поражениях печени, вызванных ядовитыми грибами *Amanita phalloide* (специальная форма для в/в введения)
 - при длительном применении увеличивается процент выживаемости при циррозе
 - опосредованное антифибротическое действие

Недостатки силимарина*

- следует соблюдать осторожность у больных холестазом, поскольку есть сведения, что под воздействием препаратов расторопши холестаза может усиливаться
- эффективность при вирусном гепатите С проявляется лишь при в/в введении
- единичные рандомизированные контролируемые исследования (степень доказательности В) – преимущественно при токсических гепатитах



Проблемы изучения гепатотропных средств растительного происхождения

WHO/EDM/TRM/2000.1
Distr.: General
Original: English

General Guidelines for Methodologies on Research and Evaluation of Traditional Medicine



World Health Organization
Geneva

- отсутствие четко определенных и международно-признанных фармакологических характеристик данной группы ЛС
- несоответствие многих работ, публикуемых даже в авторитетных журналах, требованиям ВОЗ, которые были сформулированы в 2000 году в виде методологического руководства по изучению традиционных (у нас - нетрадиционных) лекарственных средств (General Guidelines for Methodologies on Research and Evaluation of Traditional Medicines)
- несоответствие требованиям современной медицины, основанной на доказательствах.

Популярность силимарина у пациентов*

- Оборот рынка растительных препаратов в США в 1994 году составлял 1,6 млрд долларов, показав при этом увеличение **на 300%** по сравнению с 1992 годом (Brevoort 1996).
- В проведенном в 1996 году K.Flora с соавт. опросе пациентов гепатологической клиники Орегонского университета выяснилось, что **31%** пациентов использовал «нетрадиционные» ОТС (over-the-counter, безрецептурные) препараты, среди которых наиболее популярным оказался силимарин, при этом половина опрошенных указывала на высокую эффективность такого лечения.
- В исследовании Strader D.V. (2002) изучалась фармакотерапия заболеваний печени у 989 пациентов 6 американских клиник. В данной работе **12%** пациентов принимали силимарин, что превысило количество больных, принимающих любое другое средство растительного происхождения (препараты чеснока, женьшеня, алоэ и др.)

* - зарубежом. У нас при наличии каких-либо научных данных беспрецедентно для мировой науки лидировали бы ЭФЛ!!!

И снова база данных PubMed

The screenshot shows the PubMed website interface. At the top, there is a search bar with 'silymarin' entered. Below the search bar, the results are displayed as a list of articles. The first article is titled 'Hepatoprotective activity of Luffa acutangula against CCl4 and rifampicin induced liver toxicity in rats: a biochemical and histopathological evaluation'. Other articles include 'In Vitro Inhibition of Human Carbonic Anhydrase I and II Isozymes with Natural Phenolic Compounds', 'Comparative effects of silymarin and vitamin e supplementation on oxidative stress markers, and hemoglobin levels among patients on hemodialysis', 'Comparison of imatinib, nilotinib and silymarin in the treatment of carbon tetrachloride-induced hepatic oxidative stress, injury and fibrosis', 'Stripping voltammetric determination of silymarin in formulations and human blood utilizing bare and modified carbon paste electrodes', and 'Protective potencial of Euphorbia hirta against cytotoxicity induced in hepatocytes and a HepG2 cell line'. On the right side of the page, there are sections for 'Clinical Queries results', 'Also try:', and 'Titles with your search terms'. At the bottom right, it says '60 free full-text articles in PubMed Central'.

... silymarin...

... 1495 в мае
2011 г
... 1703 через
год

X2

- Учитывая количество статей, опубликованных в изданиях неиндексируемых этой системой, преимущественно журналы стран Азии, Латинской Америки, ряд медицинских изданий стран бывшего Советского Союза, это число может быть увеличено, как минимум, вдвое.

Клинические испытания силимарина (МЕТАРЕГИСТР <http://controlled-trials.com>)

The screenshot shows the metaRegister of Controlled Trials (mRCT) website. The search bar contains 'silymarin'. The results table shows 8 records, with the first 7 being active and not recruiting, and the 8th being completed. The search criteria are: Search for: silymarin, Results order: Relevance, Direction: Descending, Max results: 50 per page.

SEARCH FOR	RESULTS ORDER	DIRECTION	MAX RESULTS	GO
silymarin	Relevance	Descending	50 per page	GO

RESULTS
1 Silymarin (Milk Thistle Extract) in Treating Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia Who Are Receiving Chemotherapy Status: Active, not recruiting Source of record: NIH ClinicalTrials.gov Register (International) - subset of randomised trial records
2 Therapeutic Effects of Silymarin in Patients With B-thalassemia Major Status: Active, not recruiting Source of record: NIH ClinicalTrials.gov Register (International) - subset of randomised trial records
3 Phase II Trial of Silymarin for Patients With Chronic Hepatitis C Who Have Failed Conventional Antiviral Treatment Status: Active, not recruiting Source of record: NIH ClinicalTrials.gov Register (International) - subset of randomised trial records
4 Randomized Placebo-controlled Trial Evaluating the Safety and Efficacy of Silymarin Treatment in Patients With Acute Viral Hepatitis Status: Recruiting Source of record: NIH ClinicalTrials.gov Register (International) - subset of randomised trial records
5 Randomized Controlled Trial of Silymarin in Asthma Status: Active, not recruiting Source of record: NIH ClinicalTrials.gov Register (International) - subset of randomised trial records
6 Efficacy of Silymarin for Acute Hepatitis Status: Completed Source of record: NIH ClinicalTrials.gov Register (International) - subset of randomised trial records
7 Evaluating Silymarin for Chronic Hepatitis C Status: Completed Source of record: NIH ClinicalTrials.gov Register (International) - subset of randomised trial records
8 Phase I Trial of Silymarin for Chronic Liver Diseases Status: Completed Source of record: NIH ClinicalTrials.gov Register (International) - subset of randomised trial records

... silymarin ...

... 31 ...

- На май 2012 г. идентифицировано 20 активных текущих клинических испытаний силимарина/силибицина (всего в базе 31 исследование)

Проблемы клинических исследований (на примере силимарина)

- До настоящего времени исследования свойств экстракта расторопши пятнистой проводятся с использованием препаратов разных производителей.
- При этом, состав силимарина, как и любого другого лекарственного средства растительного происхождения, зависит от целого ряда факторов - географического происхождения сырья, особенностей его экстрагирования и дальнейшей обработки и т.д.
- Результаты исследований силимарина основаны на данных, полученных с использованием препаратов с различным составом и, соответственно, фармакокинетикой.

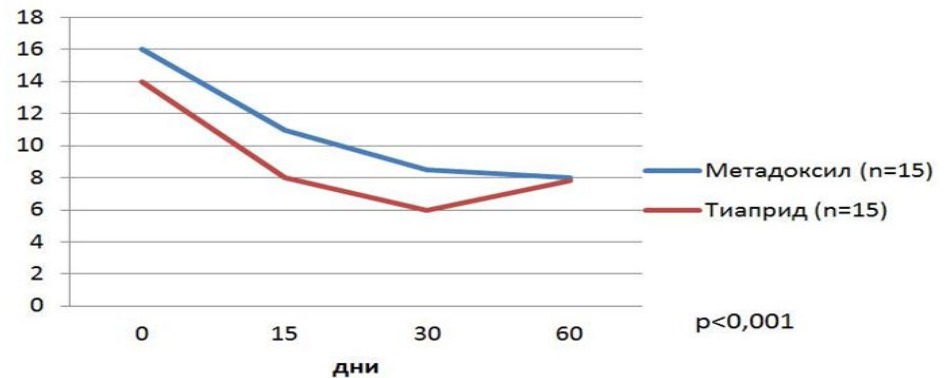
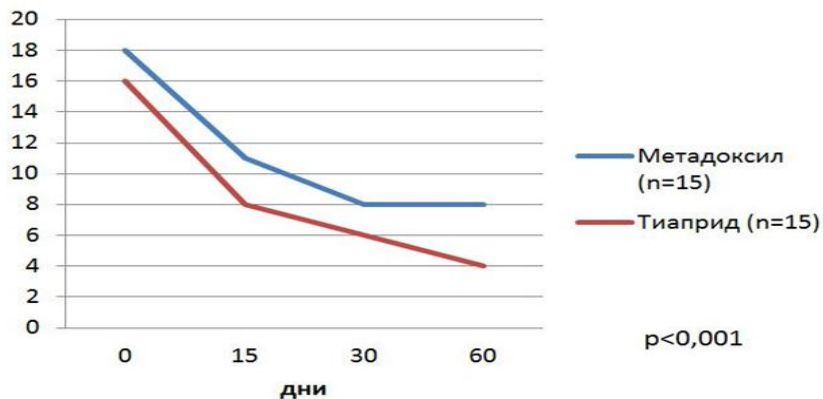


Метадоксил (МНН метадоксин)

- 1984 г. Зарегистрирован в Италии, далее в 17 странах
- Механизмы действия:
 - Активация алкогольдегидрогеназы
 - Антиоксидантное действие (предшественник глутатиона)
 - Центральные эффекты
 - Холинергическое действие на ЦНС
 - Повышение допамина и снижение глутамата

«корректное»
разрешение алкогольной
интоксикации,
отвращение к алкоголю

Прием Метадоксила 1 500мг/в сутки в течение 60 дней приводит к заметному снижению симптомов тревоги и депрессии у больных с алкоголизмом подобно приему тиаприда (300мг/сутки в течение 60 дней)



Шкала Гамильтона для оценки тревоги и депрессии: ср.балл, стандартное отклонение и результаты Стьюдент теста для парных данных.

Недостатки метадоксила

- В/в формы не зарегистрирована для лечения заболеваний печени
- В гепатологии единичные рандомизированные контролируемые исследования (степень доказательности В) – только при алкогольных гепатитах
- Трудно найти в аптеках



УДХК (Урсофальк)

- Преимущественный механизм действия – вытеснение из клетки и из желчных протоков гидрофобных желчных кислот (действующик на мембраны как детергент)
- Обладает дополнительными прямыми антиапоптотическим и противовоспалительным эффектами
- Опосредованное антифибротическое действие
- Дополнительный механизм – нормализация обмена холестерина (за счет увеличения синтеза ЖК)

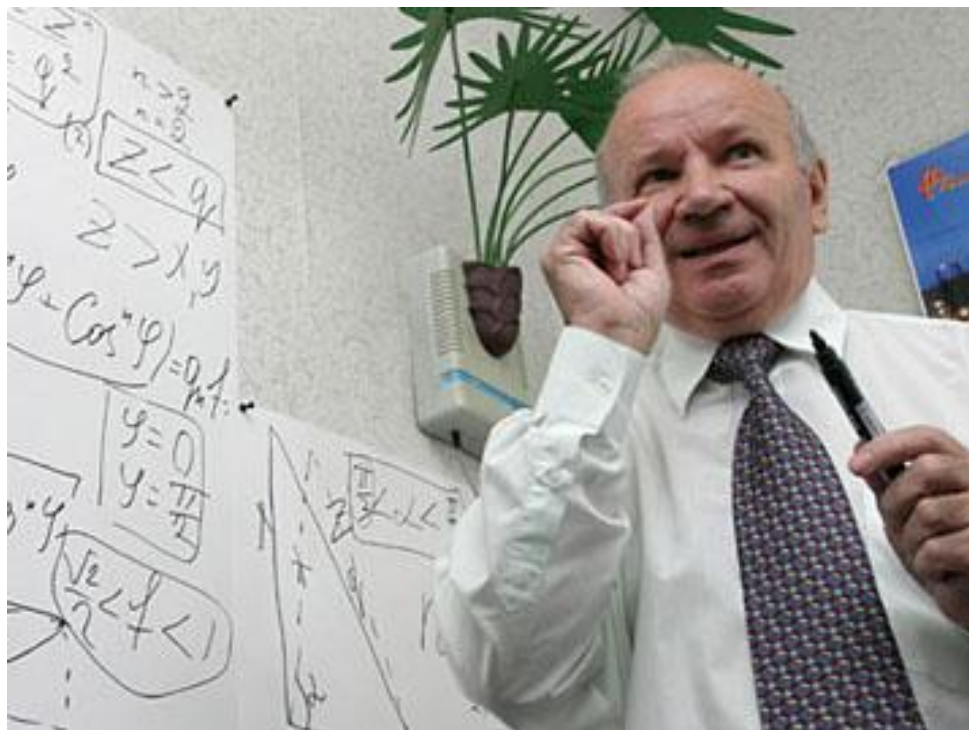


female fat forty fertile fair

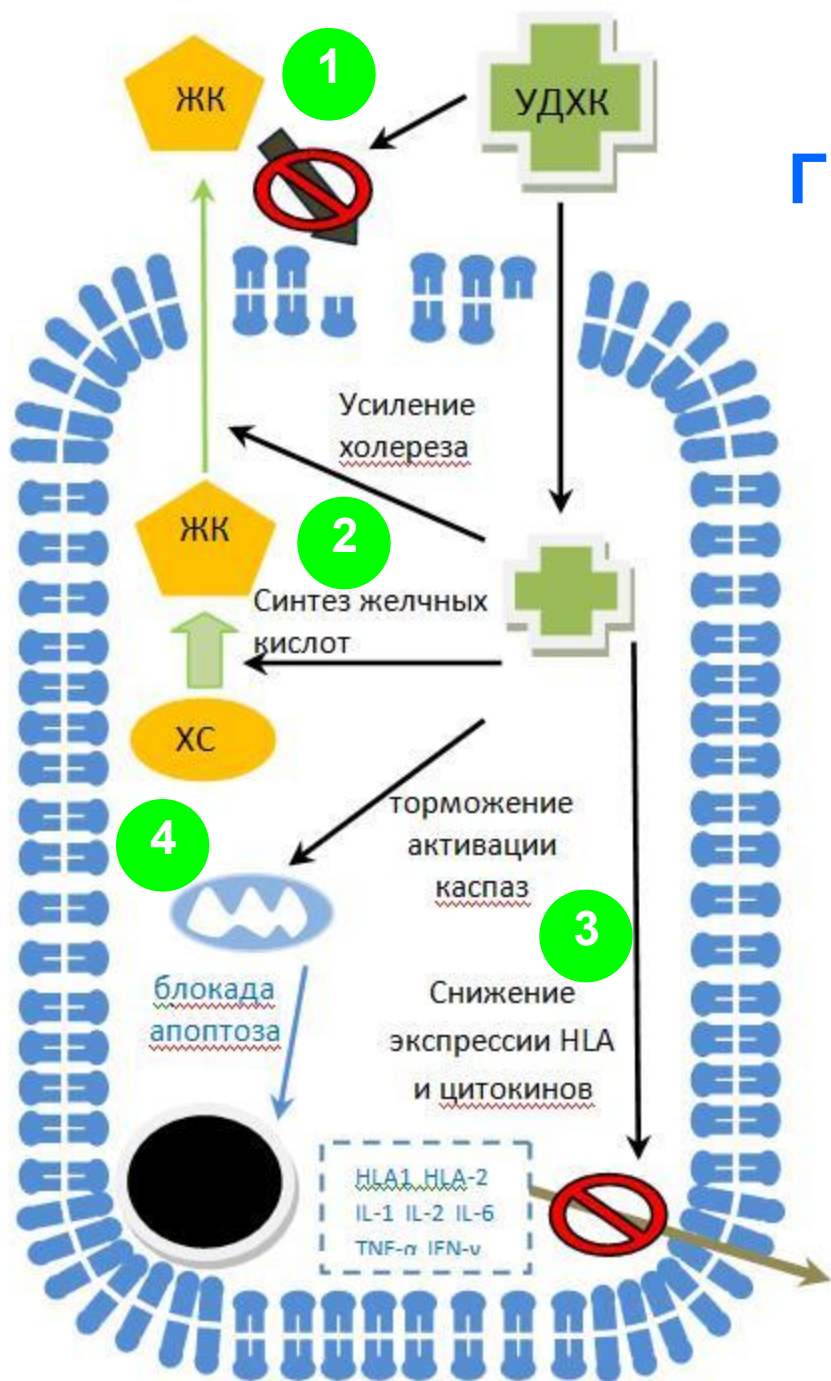
УДХК (Урсофальк)

Ряд крупных исследований подтвердил эффективность при:

- ПБЦ (доказательность А),
- ПСХ, холестазае беременных, муковисцидозе (доказательность В)
- ХВГ (доказательность В)



МЕХАНИЗМЫ ГЕПАТОПРОТЕКЦИИ УДХК



- 1. Цитопротективный**
- вытеснение гидрофобных токсичных желчных кислот, разрушающих клеточные мембраны
- 2. Холеретический**
- усиливает синтез и активное выделение из гепатоцита желчных кислот
- 3. Иммуномодулирующий**
- торможение экспрессии на мембранах HLA и ингибирование выброса провоспалительных цитокинов
- 4. Антиапоптотический**
- торможение выхода цитохрома C из митохондрий и запуска каскада каспаз

Фармакологические эффекты препарата УРСОФАЛЬК®



Клинические эффекты УДХК при болезнях печени



Достоинства и недостатки Урсофалька

- **Достоинства:**

- Уменьшает выраженность синдромов цитолиза и холестаза
- Обладает прямыми антиапоптотическим и иммуномодулирующими эффектами, опосредованным антифибротическим действием
- Является единственным препаратом, показавшим эффективность при лечении тяжелых холестатических заболеваний печени: ПБЦ (доказательность А), ПСХ (доказательность В)
- Может применяться в детском возрасте с рождения (у детей до 3 лет – только в виде суспензии)
- Может применяться во II-III триместрах беременности для лечения внутрипеченочного холестаза беременных
- Практически отсутствуют побочные эффекты
- Обширная доказательная база (степень доказательности А-В)

- **Недостатки:**

- отсутствие формы для парентерального введения
- у ряда больных может отмечаться преходящее послабление стула

Спектр лекарственных эффектов различных гепатопротекторов

Эффект \ Препарат	Аденометионин	Эссенциальные фосфолипиды	Силимарин	УРСОФАЛЬК®
Цитопротективный	+	+	+	+
Антиоксидантный	+	+	+	+
Антиапоптотический	-	-	-	+
Холеретический	-	-	+	+
Антихолестатический	+	-	-	+
Антифибротический	+	+	+	+
Иммуномодулирующий	-	-	-	+
Литолитический	-	-	-	+
Гипохолестеринемический	-	-	-	+

- Только УДХК (Урсофальк) обладает таким широким спектром механизмов действия

Гепатопротекторы и доказательная медицина

	Эссенц. ФЛ	Адеметионин	УДХК УРСОФАЛЬК	Растит. препараты
Доказательная база эффективности	нет	С**	В*	Нет***
Возможность длительного / пожизненного приема	нет	нет	да	Нет***
Сочетание различных гепатопротективных эффектов	нет	нет	да	Не изучено
Снижение уровня холестерина	нет	нет	да	нет
Влияние на ЦНС	нет	да	нет	Не изучено

*В – доказано РКИ со строгим дизайном, в т.ч. плацебо-контролируемыми

**С – доказано РКИ с нестрогим дизайном, или неконтролируемыми исследованиями

*** Кроме Легалона

Область применения различных гепатопротекторов*

Патология печени	ЭФЛ	Адеметионин	Силимарин	УРСОФАЛЪК
Острые и хронические вирусные гепатиты	-	-	+/-	+
Лекарственное / токсическое поражение печени	+/-	+/-	+	+
Алкогольная болезнь печени	+/-	+	+	+
НАСГ	-	-	+/-	+
Холестаз беременных	-	-	+/-	+
Аутоиммунный гепатит и «синдромы перехлеста»	-	-	+/-	+
Первичный билиарный цирроз	-	-	+/-	+
Первичный склерозирующий холангит	-	-	-	+
Поражение печени при муковисцидозе	-	-	-	+

*С.В. Морозов, Ю.А. Кучерявый Гепатопротекторы в клинической практике: рациональные аспекты использования. 2011

«В ряде случаев целесообразно сочетанное применение гепатопротекторов из разных групп. Выбирая гепатопротекторы с различными механизмами действия можно воздействовать на разные звенья патогенеза заболевания...»*

УДХК (Урсофальк) 10-25 мг/кг



Адеметионин** или Силимарин

Основные механизмы действия

- Устранение токсического действия гидрофобных ЖК
- Блокада апоптоза
- Иммуномодуляция

Основные механизмы действия

- Антиоксидантный эффект
- Стабилизация мембран

Усиление терапевтического эффекта за счет разных механизмов действия

**Наилучший эффект при внутривенном введении

Когда Урсофальку нужна помощь?

Фактор	Заболевание	Решение	Сроки
Плохо-управляемый цитолиз	Хронические вирусные гепатиты	Противовирусная терапия Силимарин Гептрал в/в	3-24 мес (HCV) и более (HBV) 3-6 мес (?) 10-14 дней
	НАСГ	Метформин, мукофальк, статины, токоферол Плавная редукция и удержание массы тела	Постоянный прием
	АИГ	Буденофальк 9 мг – 6 мг Азатиоприн 150-300-150	Длительно
	Токсический и лекарственный гепатит	Адеметионин в/в	10-14 дней
Декомпенсированный холестаз	ПСХ, ПБЦ	Гептрал в/в, плазмаферез, ГКС (?)	2 недели ?
Алкогольный делирий, токсическая энцефалопатия	Острый алкогольный гепатит	Метадоксин, адеметионин	2 недели

Можно ли применять Урсофальк у беременных?

Классификация FDA

Категория	Интерпретация	Можно ли применять при беременности
A	Контролируемые исследования у беременных женщин показали отсутствие побочных эффектов на любом триместре беременности	Препарат может применяться
B	Контролируемые исследования у беременных животных показали отсутствие побочных эффектов на любом триместре беременности У беременных женщин исследований не было	Препарат может применяться при наличии показаний к применению
C	Контролируемые исследования у беременных животных показали наличие побочных эффектов на любом триместре беременности У беременных женщин исследований не было	Препарат может применяться по соотношению потенциальный риск / возможная польза
D	Контролируемые исследования у беременных женщин показали наличие побочных эффектов на любом триместре беременности	Препарат может применяться только в случае жизнеугрожающих ситуаций
X	Контролируемые исследования у беременных женщин или животных показали высокий риск врожденных пороков развития и серьезных побочных эффектов	Препарат не может применяться

Референтный препарат

- Оригинальный или **первый на рынке** препарат
- Используется для проведения теста на биоэквивалентность в качестве тестового препарата
- Урсофальк, как первый препарат УДХК в Европе, является референтным, т.е. все препараты УДХК сравниваются по составу именно с ним*

* [EU Harmonised Birth Dates, related Data Lock Points, allocated P-RMSs](#),
June 2009

Урсофальк – референтный препарат (FDA)

ID	Type	Date	Company Name	Description
4196	I	5/28/1981	PFIZER INC	"MANUFACTURING SITE, FACILITIES, PERSONNEL, AND GENERAL OPERATING PROCEDURES IN PARSIPPANY, NEW JERSEY."
4197	I	6/30/1981	COMPANIA ESPANOLA DE SINTESIS QUIMICA SA	TRIAMCINOLONE ACETONIDE USPXX
4198	I	6/1/1981	ABBOTT LABORATORIES HOSP PRODUCTS DIV	"STD CONTROL PROCEDURES, RAW DRUG CODES FOR SVP & LVP PRODUCTS, 5-80 5-81"
4199	I	5/22/1981	OLIN CORP	"LAMINA. OF CELLOPHANE W/ALUM. FOIL OR POLYPROPYLENE FILM, N.C. LOCA"
4200	I	6/10/1981	DIOSYNTH BV	METOCURINE IODIDE
4201	I	6/5/1981	UDL LABORATORIES INC	"MANUFACTURING SITE, FACILITIES, PERSONNEL, AND GENERAL OPERATING PROCEDURES IN ROCKFORD, ILLINOIS."
4202	I	5/29/1981	TANABE SEIYAKU CO LTD	AMINO ACID MIXTURE ABBX
4203	A	6/12/1981	MALLINCKRODT INC	"COMPAP AS MANUFACTURED IN THE RALEIGH, NORTH CAROLINA FACILITIES"
4204	I	6/19/1981	H REISMAN CORP	"PSEUDOEPHEDRINE SULFATE, BULK FORM MFG. ORANGE, NEW JERSEY FACILITIES"
4205	I	5/5/1981	FABBRICA ITALIANA SINTETICI	"TRIMETHOPRIM USP, BULK FORM"
4206	I	7/8/1981	POLYSCIENCES INC	INDICINE-N-OXIDE
4207	I	7/3/1981	DIOSYNTH BV	TRIAMCINOLONE DIACETATE
4208	I	7/8/1981	SIGMA F AND D DIV LTD	"ADENOSINE, SIGMA GRADE"
4209	I	7/9/1981	LAPORTE ORGANICS FRANCIS SPA	"MANUFACTURING SITE, FACILITIES, PERSONNEL, AND GENERAL OPERATING PROCEDURES."
4210	I	7/16/1981	AH ROBINS CO	"PLANT MASTER FILE FOR ARECIBO, PUERTO RICO LOCATION"
4211	I	6/12/1981	FERMION OY	SULPHINPYRAZONE USP 80
4212	I	7/17/1981	LONZA RIVERSIDE AURANOFIN	
4213	I	6/5/1981	BIOCHEMIC GESELLSCHAFT MBH	PLEUROMULIN
4214	I	5/19/1981	CYANAMID GREA BRITAIN LTD	"MANUFACTURING SITE, FACILITIES, PERSONNEL, AND GENERAL OPERATING PROCEDURES IN GOSPORT."
4215	I	6/30/1981	KV PHARMACEUTICAL CO	"DIDRONEL TABLETS, 200 MG, MNFG IN WESTPORT FACIL., ST. LOUIS, MISSOURI"
4216	I	7/22/1981	SANOL-SCHWARZ	"PERSONNEL, FACILITIES AND GENERAL OP. PROCEDURES, MONHEIM FACIL."
4217	I	5/14/1981	FALK GMBH AND CO	URSODEOXYCHOLIC ACID (URSOFALK CAPS)
4218	I	6/15/1981	ORION CORP LTD FERMION	CHLORHEXIDINE ACETATE BP 80
4219	I	7/15/1981	JOHNSON AND JOHNSON MEDICAL INC	"MANUFACTURING SITE, FACILITIES, PERSONNEL, AND GENERAL OPERATING PROCEDURES IN GURABO, PUERTO RICO"
4220	A	3/18/1981	ESTEVE QUIMICA SA	INDOMETHACIN FOR HUMAN USE
4221	I	6/30/1981	HOVIONE SOCIEDADE QUIMICA LDA	"MANUFACTURING SITE, FACILITIES, PERSONNEL, AND GENERAL OPERATING PROCEDURES."
4222	I	7/20/1981	MCGAW INC	"MANUFACTURING SITE, FACILITIES, PERSONNEL, AND GENERAL OPERATING PROCEDURES IN WAUKEGAN, ILLINOIS."
4223	I	7/21/1981	MCGAW INC	"FACILITIES & GENERAL OPERATING PROCEDURES A IRVINE, CALIF"
4224	I	7/22/1981	SANOL-SCHWARZ	ISOSORBIDE DINITRATE TRANSDERMAL SUSPENSION
4225	I	6/24/1981	HOFFMANN LA ROCHE INC	RO 5-9963 (DESMETHYLMISON IDAZOLE--MFG BY HOFFMANN LA ROCHE AG. SWITZ)
4226	I	6/12/1981	LINSON LTD	"BENDROPLUMETHIAZIDE (BULK)--MFG BY LINSON, LTD, SWORDS, DUBLIN, IRELAND"
4227	I	5/28/1981	BORDEN CHEM CO	"CASCO FLEX ADHESIVE IN THE NT SERIES MFG A DELAWARE, OH FACIL"
4228	I	7/28/1981	STERIOD SRL	NANDROLONE DECANOATE (USAN)



УРСОФАЛЬК® – европейский эталон УДХК

Параметр	УРСОФАЛЬК® (Германия)	Другие препараты УДХК	Практическое значение
Срок годности / стабильность субстанции (по данным инструкции)	5 лет	4 года	УДХК в УРСОФАЛЬКЕ более стабильна, что свидетельствует о более современной технологии производства
Форма выпуска	■ капсулы 250 мг ■ суспензия 250 мг/5мл ■ таблетки 500 мг (регистрируются в России)	Только капсулы	Постоянное совершенствование технологии изготовления препаратов и разработка новых лекарственных форм Наличие разных форм позволяет более индивидуализированно подбирать лечение
Число научных исследований* (по данным Medline)*	3805	Единичные	Большинство клинических эффектов УДХК было доказано именно для УРСОФАЛЬКА
Референтный препарат УДХК в Евросоюзе**	Да	Нет	Именно УРСОФАЛЬК® был первым препаратом УДХК в Европе Регистрация других препаратов требует доказательств биоэквивалентности УРСОФАЛЬКУ

* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

** EU Harmonised Birth Dates, related Data Look Points, allocated P-RMSs, June 2009



УРСОФАЛЬК® – европейское качество и прогрессивные инновации

Современное производство в Германии



Завод Losan Pharma, Германия

- УРСОФАЛЬК® производится в Германии на заводе Losan Pharma, принадлежащем компании «Доктор Фальк Фарма», из качественной европейской субстанции
- Только УРСОФАЛЬК® производится по инновационным технологиям в новейших лекарственных формах:
 - **суспензия** – для детей и больных с затрудненным глотанием
 - **таблетки 500 мг** – для больных, получающих высокие дозы УДХК



Лидер рынка среди препаратов УДХК в Европе

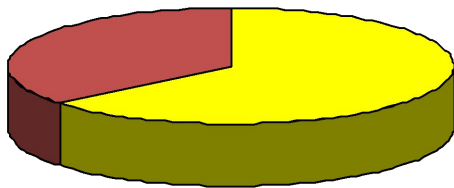


Страны Европы, где применяется УРСОФАЛЬК®

- УРСОФАЛЬК® – первый препарат УДХК в Европе, производится с 1979 г.
- УРСОФАЛЬК® применяется в большинстве стран Европы в отличие от аналогов

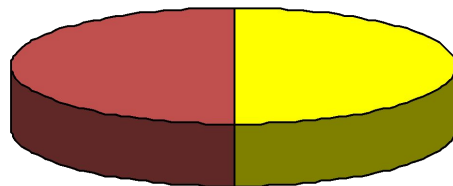
Концентрация УДХК в билиарной желчи после приема капсул разных производителей:

При стандартном дозировании препарата УДХК в дозе 15 мг/кг веса в сутки:



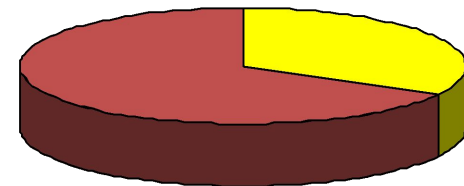
Germany

64%



Japan

50%



Italy

33%

Stiechl et al.
Gastroenterology
1980; 79:1192-8

Angelin et al. Eur J Clin
Invest 1986; 16:169-77

Nakagawa et al. Hepatology
1990; 12:322-34

УДХК: дозы и сроки лечения



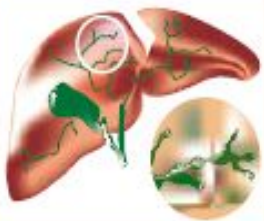
Первичный билиарный цирроз

- 13–15 мг/кг массы тела в сутки
- постоянно



Вирусные гепатиты

- 10 мг/кг массы тела в сутки
- 6–12 месяцев и более*



Первичный склерозирующий цирроз

- 15–25 мг/кг массы тела в сутки
- постоянно



Неалкогольные стеатогепатиты

- 13–15 мг/кг массы тела в сутки
- 12 месяцев и более



Алкогольная болезнь печени

- 13–15 мг/кг массы тела в сутки
- 6 месяцев



Поражение печени при муковисцидозе

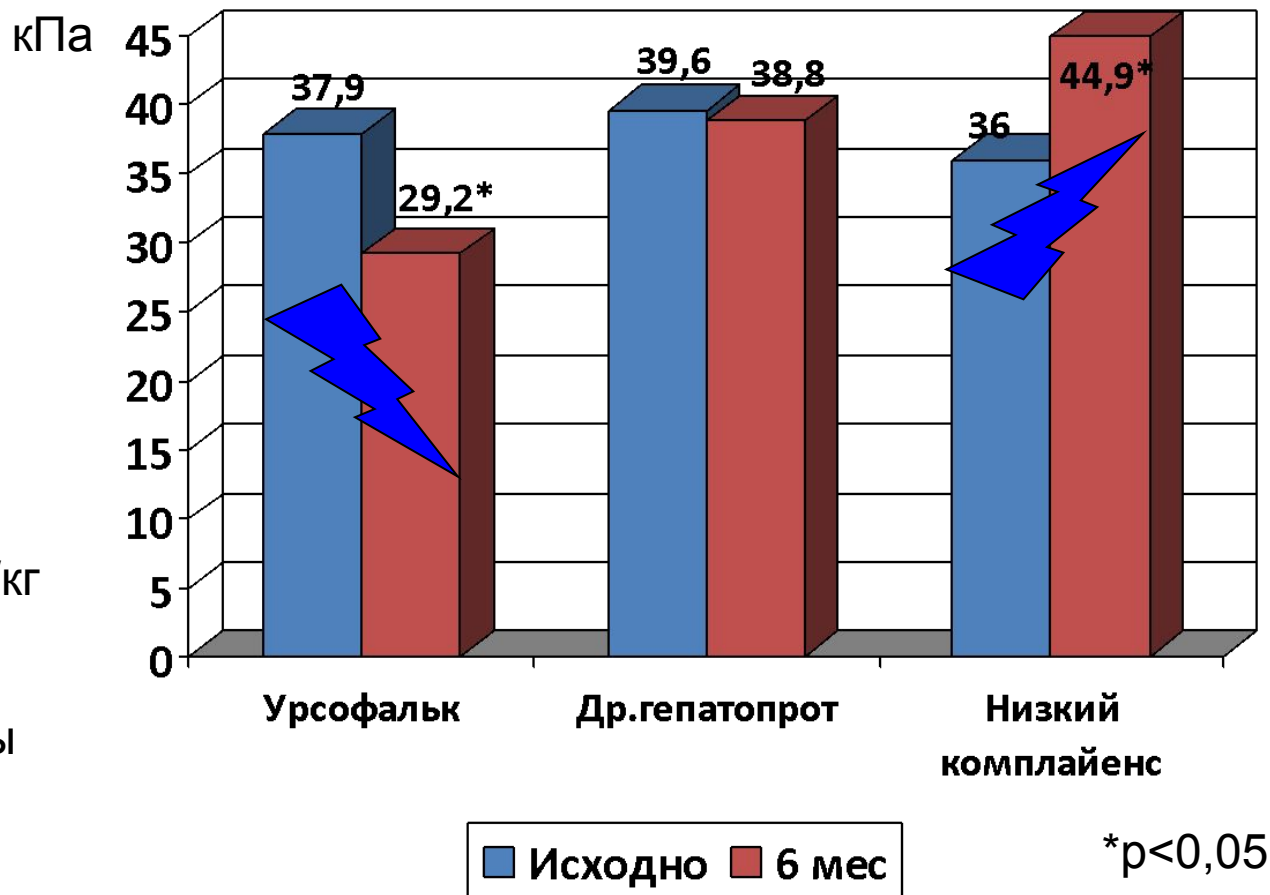
- 20–40 мг/кг массы тела в сутки
- постоянно

* В сочетании с противовирусной терапией или при неуспешном лечении



Динамика выраженности фиброза у больных циррозом печени

- Эластография
- n=106
- 2 измерения:
 - фон
 - через 6 мес
- 3 группы
 - урсофальк 15 мг/кг
 - другие гепатопротекторы (прерывистое лечение)
 - низкий комплайенс

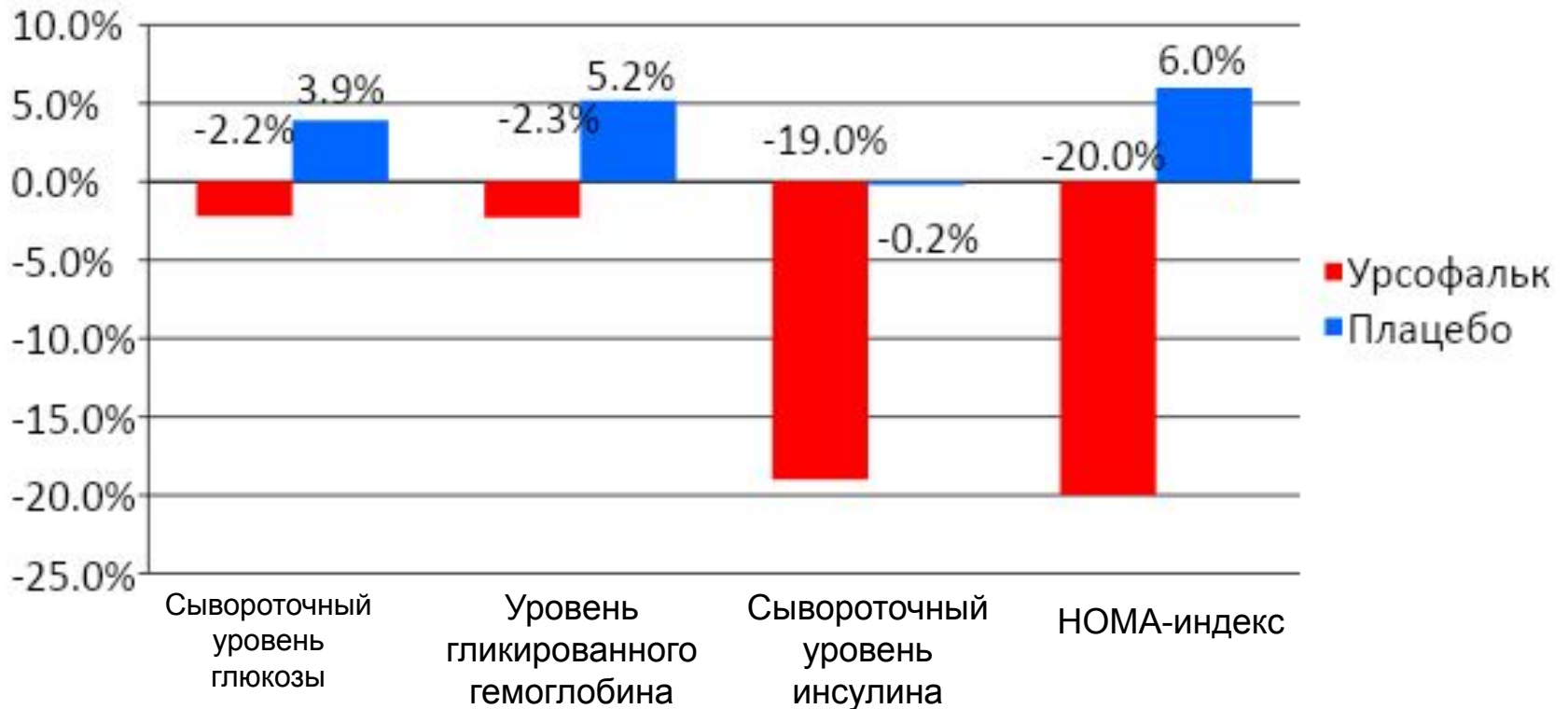


Урсодезоксихолевая кислота в лечении НАСГ

	УДХК 30 мг/кг/д	Плацебо	P
Уровень АЛТ	-28%	-2%	< 0.001
Уровень АСТ	- 8%	+9%	< 0.001
Уровень ГГТП	-51%	+19%	< 0.001

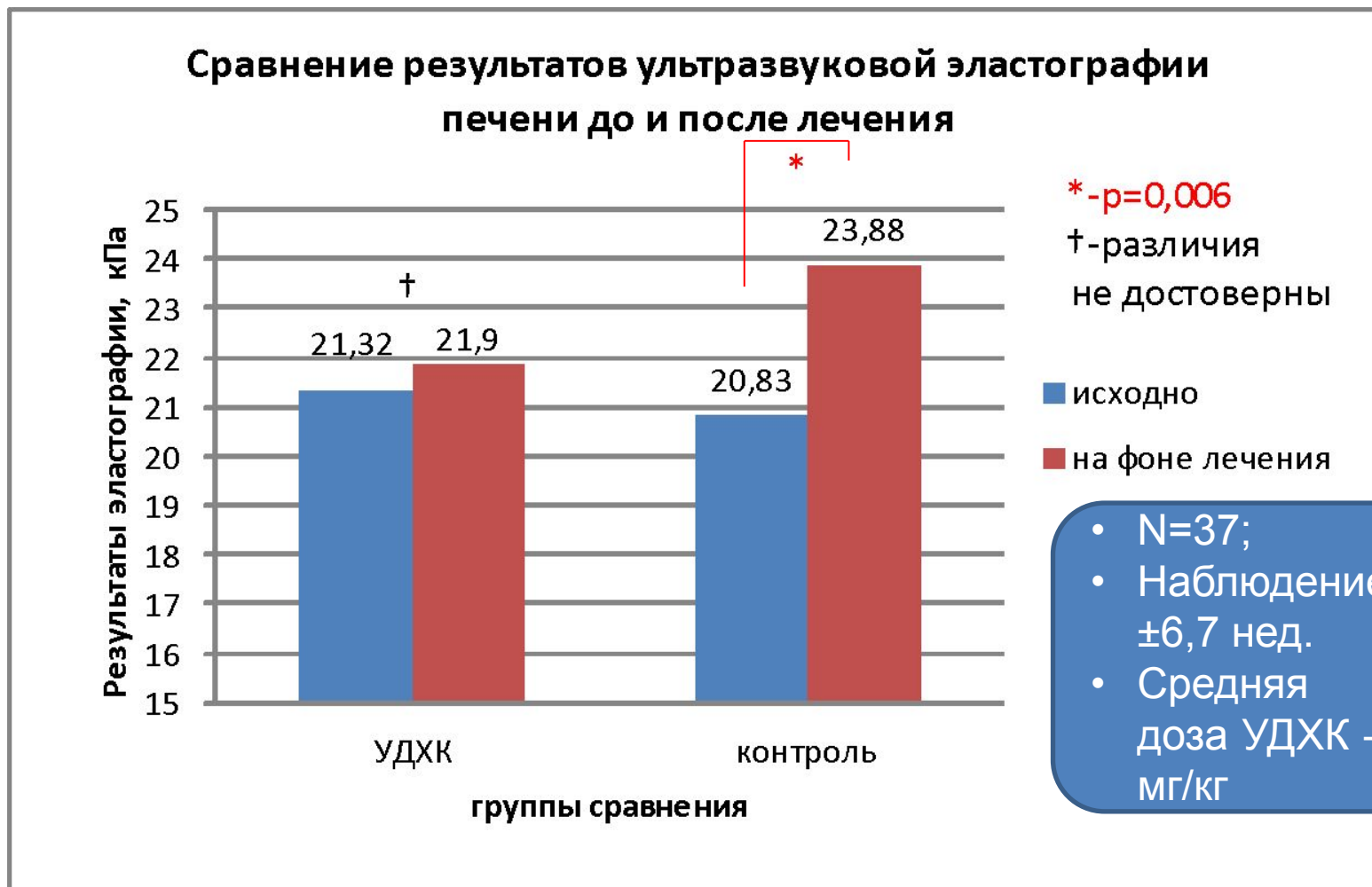
Рандомизированное двойное слепое исследование
Пациенты с гистологически доказанным НАСГ
126 пациентов, курс лечения – 12 месяцев

Дополнительные эффекты высоких доз УДХК (28-30 мг/кг) при НАСГ



Ratziu V. et al. A randomized controlled trial of high dose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis // J. Hepatol.— 2011.

Эффективность монотерапии УДХК у лиц, не ответивших на противовирусную терапию при гепатите С



Ю.А. Кучерявый, С.В. Морозов, Н.Ю. Стукова, Е.А. Краснякова: Влияние УДХК на биохимические показатели крови и результаты эластографии печени у пациентов с 1b генотипом HCV-инфекции, не ответивших на стандартное противовирусное лечение // *Клин. перспект. гастроэнтерол., гепатол.* – 2012. - №6

Соответствие УДХК требованиям, сформулированным R.Preisig, 1970 г.

Свойство «идеального» лекарства по R.Preisig	УДХК
высокая абсорбция	35-60%
эффект «первого прохождения» через печень	да
способность предотвращать образование высокоактивных повреждающих соединений или связывать их	да
способность оказывать противовоспалительный эффект	да
антифибротические свойства	да
стимуляция регенерации печени	да
естественный метаболизм при патологии печени	да
экстенсивная энтерогепатическая циркуляция	да
отсутствие токсичности	да

Клиническое наблюдение I

- *Больной Л., 37 лет.*
- *Госпитализирован 03.02.2010 в клинику с жалобами на:*

*Выраженную общую слабость,
бессонницу, сонливость днем,
увеличение живота в размерах,
потемнение мочи.*

Анамнез заболевания



Гепатотоксическая доза алкоголя

□ 40-80 г абсолютного этанола в сутки:

- 100-200 мл водки (40 об.%)
- 400-800 мл сухого вина (10 об.%)
- 800-1600 мл пива (5 об.%)

- Сообщаемое количество
- Для мужчин
- При отсутствии дополнительных факторов риска
- Для развития АБП требуется, как правило, не менее 5 лет
- Цирроз печени формируется у 8-15%
- Понятия «алкоголизм» и «алкогольная болезнь печени» неоднозначны

Какова гепатотоксическая доза алкоголя?

**100-200 мл
водки / сут**

**40-80 г
абсолютно
го этанола /
сут**

Все верно

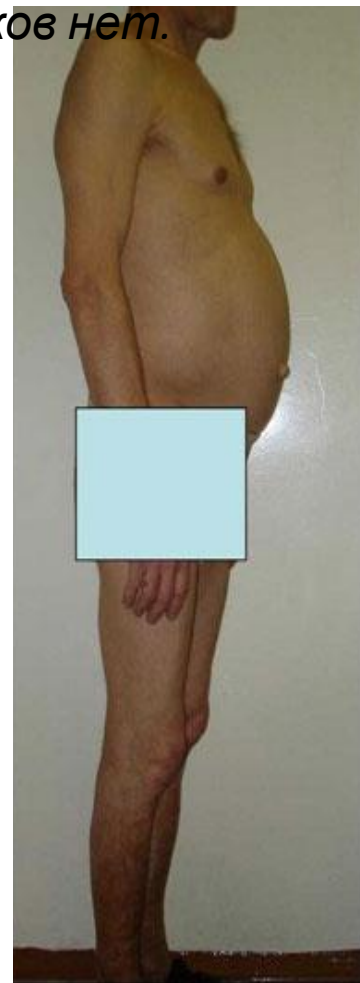
Физикальное обследование



Состояние средней тяжести. Конституция нормостеническая, пониженного питания, ИМТ = 23,6. t°N. Кожные покровы субиктеричны, склеры иктеричны. Множественные телеангиоэктазии. Контрактуры Дюпюитрена. Умеренная гинекомастия. Отеков нет. АД 130/80 мм рт.ст. ЧСС 98 в мин. Живот увеличен за счет ненапряженного асцита. Живот при пальпации безболезненный. Симптомов раздражения брюшины нет. Печень выступает из-под края реберной дуги +4 см. Стул до 4-х раз / сут., чаще кашицеобразный. Моча цвета пива. Тест

Рейтана 58 сек:

- Предварительный диагноз: алкогольный гепатит, токсический (алкогольный) цирроз печени, класс В по Child-Pugh. Ненапряженный асцит. Паренхиматозная желтуха. Латентная печеночная энцефалопатия. Хронический панкреатит с внешнесекреторной недостаточностью*



Facies alcoholica

- морщины, «помятость лица», синюшный цвет кожи и отечность;
- взгляд пустой и бессмысленный;
- плаксивое выражение при отсутствии возможности выпить;
- напряжение лобной мышцы при вялом расслаблении всех лицевых мышц, за счет чего лицо приобретает вытянутый и опущенный вид;
- широкое раскрытие глаз (ослабление всей круговой мышцы глаза и антагонистическое действие мышцы поднимающей верхнее веко);
- углубление верхней части носогубной складки при уменьшении глубины и сглаживании ее нижней части;
- резко выраженные складки у внутреннего угла глаза, глаза выглядят впалыми.

А также:

- ✓ Тремор рук, век, языка
- ✓ Атрофия мышц плечевого пояса
- ✓ Яркие телеангиэктазии
- ✓ Печеночные ладони
- ✓ Контрактуры Дюпюитрена
- ✓ Изменения поведения



Скрининговое обследование

- **ЭГДС:** ВРВ пищевода 1 степени; поверхностный гастрит.
- **УЗИ брюшной полости и почек:** асцит, гепатомегалия (КВР 19,4 см) с диффузными изменениями по типу цирроза, УЗ-признаки портальной гипертензии (дилатация воротной вены до 16 мм), внутрипеченочные желчные протоки не изменены. УЗ-признаки ХП (дилатация вирсунгова протока до 4 мм, уплотнение стенок, повышенная зернистость паренхимы)
- **Общий анализ крови** – умеренный лейкоцитоз со сдвигом формулы влево, НВ 112 г/л, макроцитоз, ЦП 1,2; тромбоциты 178 тыс.
- **Биохимия крови** – гипербилирубинемия за счет обеих фракций (117 общий, 50 прямой мкмоль/л), ГГТ – 9Н, ЩФ – 2Н, АСТ – 5Н, АЛТ – 4Н, альбумин 27 г/л, глюкоза 8,7 ммоль/л (Индекс Мэддерей 28).
- **Коагулограмма:** МНО 1,97

Лечение 1 (1-10 сутки)

- *Нутритивная поддержка (смеси для энтерального питания в качестве добавки к пище с общим калоражем более 2000 ккал)*
- *Панкреатин 300 мг x 4 раза в день*
- *Цианокобаламин 1000 мкг/сут*
- *Спиронолактон 150 мг/сут*
- *Метапролол 12,5 мг/сут*
- *Лактулоза 5 мл x 3 раза*
- *Альбумин 20% 100 мл в/в кап. + фурасемид 40 мг в/в через день*
- *Урсофальк 250 мг x 3 раза*

Динамика, лечение 2

- *На фоне проведенной терапии (за 20 дней в стационаре) состояние пациента с выраженной положительной динамикой*
 - *разрешились желтуха, асцит;*
 - *Снижение КВР до 16,8 см;*
 - *снижение ГГТ в 4 раза, АСТ и АЛТ в 3 раза, снижение МНО до 1,72;*
 - *нормальные показатели гликемического профиля и HbA1c;*
 - *уменьшение времени теста Рейтана до 40 сек;*
 - *нормализация уровня Hb и содержания Hb в эритроците;*
 - *нормализовался стул.*
- *ИМТ снизился с 23,6 до 21,2; альбумин увеличился с 27,0 до 29,8 г/л*
- *Дополнительное обследование:*
 - *Эластография печени – 37 кПа*
 - *Эластаза кала 196 мкг/г*

Почему у больного снизился ИМТ?

Неадекватна
я
нутрицивная
поддержка

Редукция
асцита

Все верно

Динамика, лечение 3

- *После выписки рекомендовано:*
 - *Отказ от приема алкоголя и табакокурения*
 - *Соблюдение режима питания в рамках ст.№5 + нутритивная поддержка смесями для энтерального питания с повышенным содержанием белка*
 - *Урсофальк 250 мг x 3 раза в течение 1 года*
 - *Спиронолактон 100 мг/сут, метапролол 12,5 мг/сут – постоянный прием*
 - *Панкреатин 300 мг x 5 раз в день – постоянный прием*

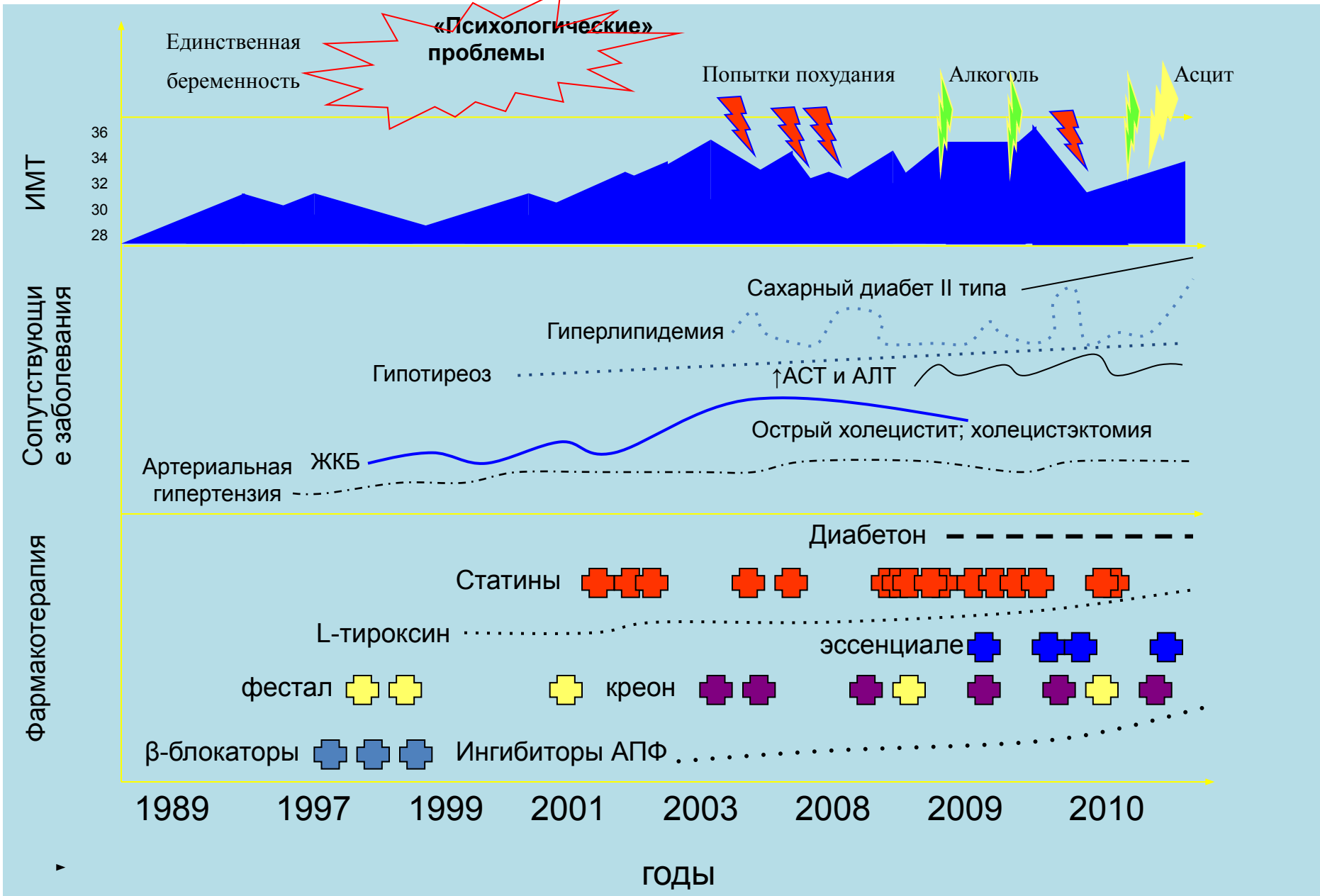
Клиническое наблюдение

2

- *Больная Т., 56 лет.*
- *Обратилась 07.04.2010 в клинику с жалобами на:*

общую слабость, снижение работоспособности, увеличение живота в размерах, метеоризм, редкие распирающие и/или схваткообразные нелокализованные боли в животе.

Анамнез заболевания (клинический случай 2)



Допущены ли ошибки в ведении больной?

Нет

**Вы
откровенно
утомили**

Да

Ответы I

- Упущено общее клиническое представление о метаболическом синдроме
- Не контролировались:
 - Масса тела
 - Трансаминазы крови
 - Липиды крови
 - Течение ЖКБ
- Неадекватное лечение ЭФЛ

Возможная причина декомпенсации, появления асцита?

**Цирроз
печени**

**Тромбоз
воротной
вены**

**Острый
алкогольный
гепатит у
больной с
неконтроли-
рованным
течением
НАСГ**

Причина болей в животе и метеоризма?

Дисбактериоз

ПХЭС

СИБР

Физикальное обследование

- *Общее состояние средней тяжести. Конституция гиперстеническая, ИМТ = 33,5. Склеры субиктеричны. «Печеночные ладони». Пастозность нижних конечностей. АД 150/105 мм рт.ст. (на фоне постоянного приема эналаприла 20 мг/сутки). Живот увеличен в размерах за счет асцита, умеренно вздут. Перистальтика выслушивается, несколько усилена. Убедительно размеры печени и селезенки определить не удалось из-за асцита. Перкуторно определяется свободная жидкость, участки «яркого» тимпанита над всей поверхностью, больше в верхних отделах. При поверхностной ориентировочной пальпации живот безболезненный, для глубокой ориентировочной пальпации недоступен.*
- *Предварительный диагноз: криптогенный цирроз печени, синдром портальной гипертензии, асцит. Susp. НАСГ с трансформацией в цирроз печени в рамках метаболического синдрома. Ожирение II степени по абдоминальному типу. Сахарный диабет II типа, субкомпенсация (?). Артериальная гипертензия*

Скрининговое обследование I

- **ЭГДС:** ВРВП 3 степени, рефлюкс-гастрит, острые эрозии желудка.
- **УЗИ брюшной полости и почек:** гепатоспленомегалия, асцит, воротная вена 14,5 мм (при УЗД-сканировании признаков тромбоза нет), признаки хронического панкреатита, выраженный метеоризм.
- **Ректосигмоскопия (без подготовки):** аппарат введен на 9 см, далее – сформированный кал. Слизистая обычного цвета, сосудистый рисунок сохранен. Язв, полипов, эрозий не обнаружено. На 12, 6 и 9 часах увеличенные внутренние геморроидальные узлы, болезненные при инструментальной пальпации.

Скрининговое обследование II

- *HbsAg, antiHCV, RW, ВИЧ - отрицательные.*
- *В общем анализе крови картина макроцитарной анемии легкой ст., тромбоцитопении средней ст., нейтропении легкой ст.*
- **Биохимический анализ крови:**
 - *общий белок 62 г/л (↓), альбумин 30 г/л (↓)*
 - *АСТ - 7N, АЛТ - 5N, ГГТ 2N,*
 - *общий билирубин 77 мкмоль/л (↑), прямой 20 мкмоль/л (↑)*
 - *щелочная фосфатаза +30%,*
 - *общий холестерин 10,2 ммоль/л (↑), триглицериды 2,3 ммоль/л (↑)*
 - *глюкоза 11,2 ммоль/л*
 - *сывороточное железо, ферритин и церулоплазмин в пределах вариаций нормы.*
- **МНО 1,78; ПТИ 58%**
- **Копрология:** *реакция на кровь слабоположительная, переваривающая способность снижена. Нейтральный жир ++. Яйца глист и простейшие не обнаружены.*
- **Эластография печени 14,7 кПа (F4 по Metavir)**

**Правомочен ли диагноз «цирроз
печени» на этапе клинического
скрининга?**

Нет

Да

**Хочу
домой**

Лечение 1

- *стол №5/9,*
- *верошпирон 200 мг/сут*
- *фурасемид 20 мг/сут*
- *урсофальк 1500 мг/сут*
- *эналаприл 10 мг/сут*
- *метформин 1700 мг/сут*
- *аторвастатин 20 мг/сут*
- *актрапид п/к*
- *L-тироксин 100 мкг/сут*
- *витамин B₁₂ в/м, фолиевая кислота per os*
- *альбумин 20% 200 мл в/в кап N6*
- *эзомепразол 20 мг/сут*

Динамика, 14 дней

- консервативная редукция асцита,
- нормализация общего билирубина, снижение прямого до 9 мкмоль/л;
- снижение АСТ до 2N, АЛТ до 2N,
- нормализация ГГТ и щелочной фосфатазы,
- нормализация альбумина и общего белка крови,
- снижение МНО до 1,58 и увеличение ПТИ до 66%
- восстановление НВ,
- эпителизация эрозий в желудке

Дополнительное обследование

- ***Пункционная биопсия печени под УЗ-контролем***
- ***Заключение:***
 - Выраженный фиброз печени, преимущественно перивенулярный
 - Жировая дистрофия гепатоцитов (крупно- и мелкокапельная)
 - Выраженная воспалительная инфильтрация (преимущественно нейтрофилы, лимфоциты, макрофаги)
 - Также определяются тельца Маллори, фокальные центролобулярные некрозы, участки отложения железа.

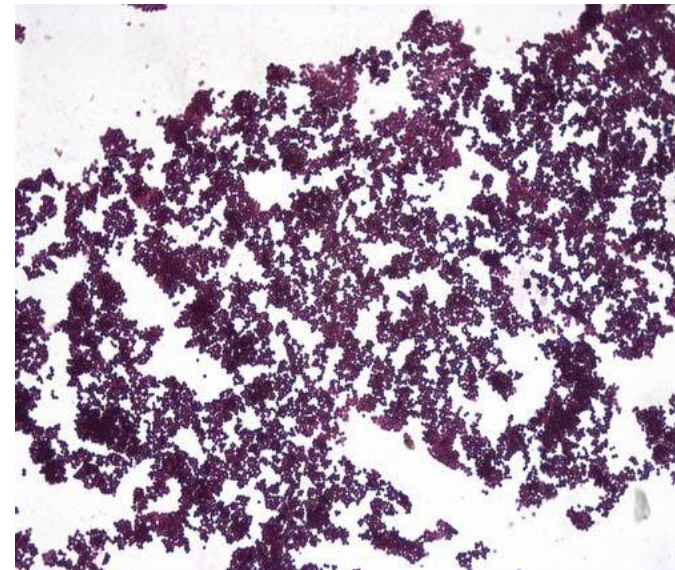
Лечение 2 (рекомендации к выписке)

- *стол №5/9, плавное снижение веса*
- *верошпирон 100 мг/сут → 50 мг/сут → отмена*
- *фуросемид 20 мг х 2 раза в неделю → отмена*
- *урсофальк 1500 мг/сут - пожизненно*
- *эналаприл 10 мг/сут - длительно*
- *метформин 1700 мг/сут – длительно*
- *L-тироксин 100 мкг/сут - длительно*
- *аторвастатин 20 мг/сут - длительно*
- *актрапид п/к → диабетон*
- *витамин В₁₂ в/м 1 раз в 3 месяца*

- *рифаксимин 800 мг – 5 дней*
- *мукофальк 3 пакетика в сутки – 3 месяца, возможен постоянный прием*

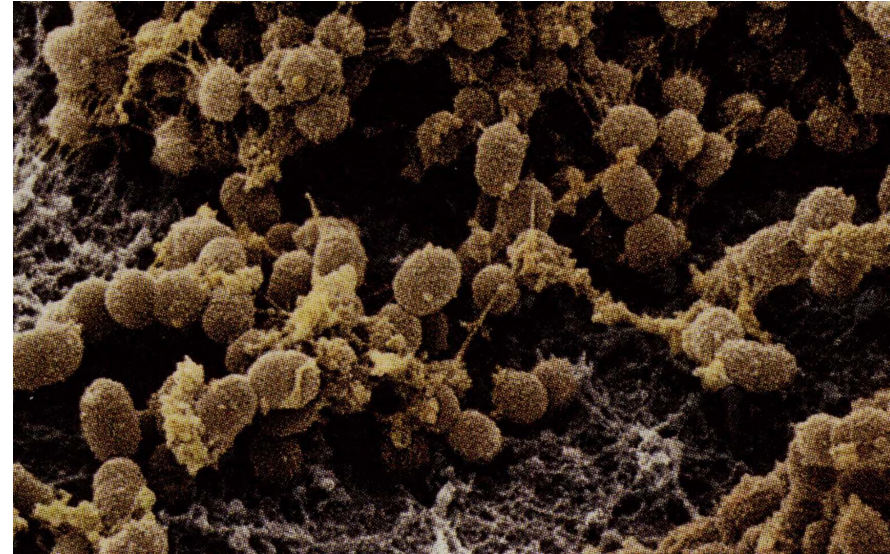
Этиология Вторичный НАСГ

- **Лекарственные препараты** (ГКС, эстрогены, тамоксифен, тетрациклин, НПВП, амодарон, нифедипин, дилтиазем и др.)
- **Синдром мальабсорбции** (илеоеюнальный шунт, резекция тонкой кишки и т.д.)
- **Быстрое похудание**
- **Длительное парентеральное питание** (особенно несбалансированное по жирам и углеводам)
- **Синдром избыточного бактериального роста**



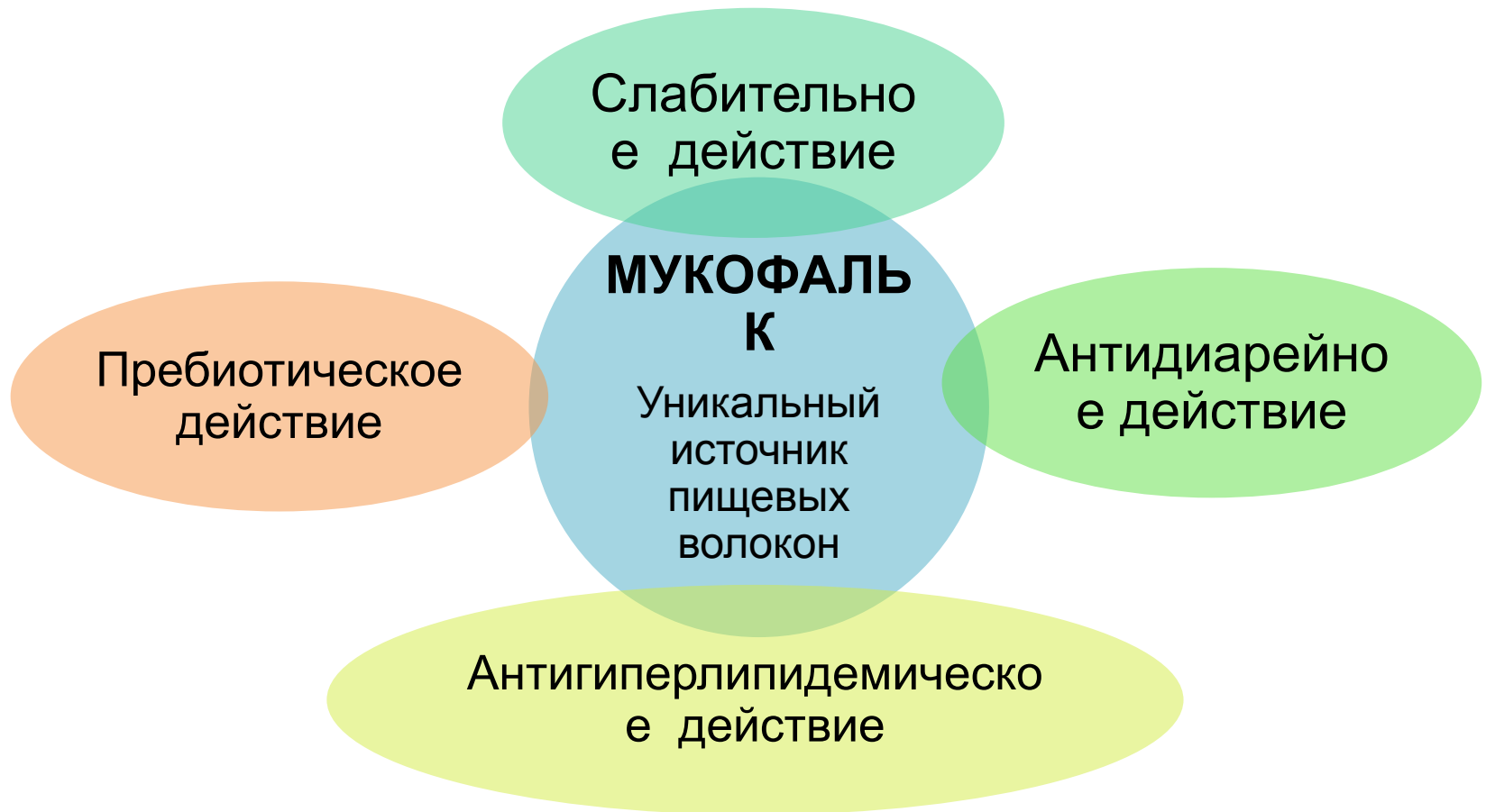
Роль микрофлоры кишечника при НАСГ

- Бактериальные токсины патогенной и условно-патогенной микрофлоры кишечника вызывают сенситизацию измененных гепатоцитов при стеатозе к воздействию фактора некроза опухоли альфа ($\text{TNF-}\alpha$), который является провоспалительным цитокином (стимулирует образование других цитокинов и провоспалительных клеток, что приводит к некрозу гепатоцитов и фиброзу)



NB! Пре- и пробиотики включаются в комплексную терапию пациентов с НАСГ

Терапевтические эффекты Мукофалька – следствие уникального сочетания различных фракций пищевых волокон



Влияние Мукофалька на патогенез НАСГ

Пребиотическое действие

Снижение нагрузки на печень эндотоксинами

Уменьшение оксидативного стресса в печени

Гиполипидемическое действие

Снижение уровня ЛПНП и триглицеридов

Уменьшение накопления жиров в печени

Антидиабетическое действие

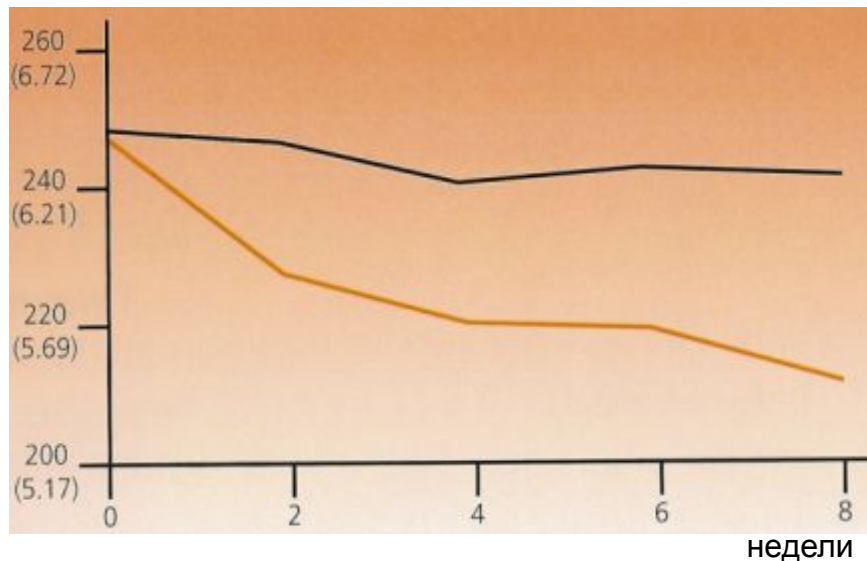
Снижение уровня глюкозы при СД

Увеличение чувствительности к инсулину

Клиническая эффективность Мукофалька (Plantago ovata) при гиперхолестеринемии*

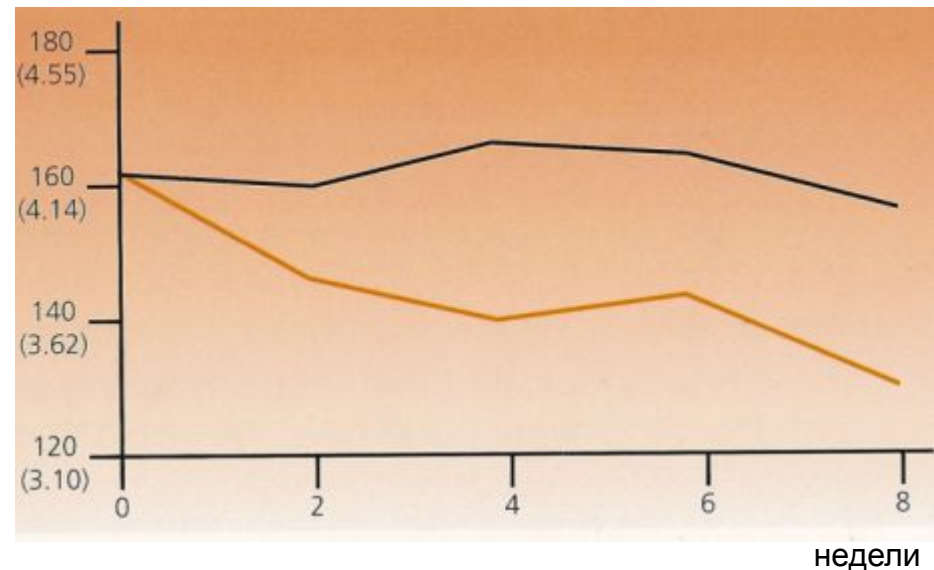
Общий холестерин

ммоль/л



ЛНП

ммоль/л



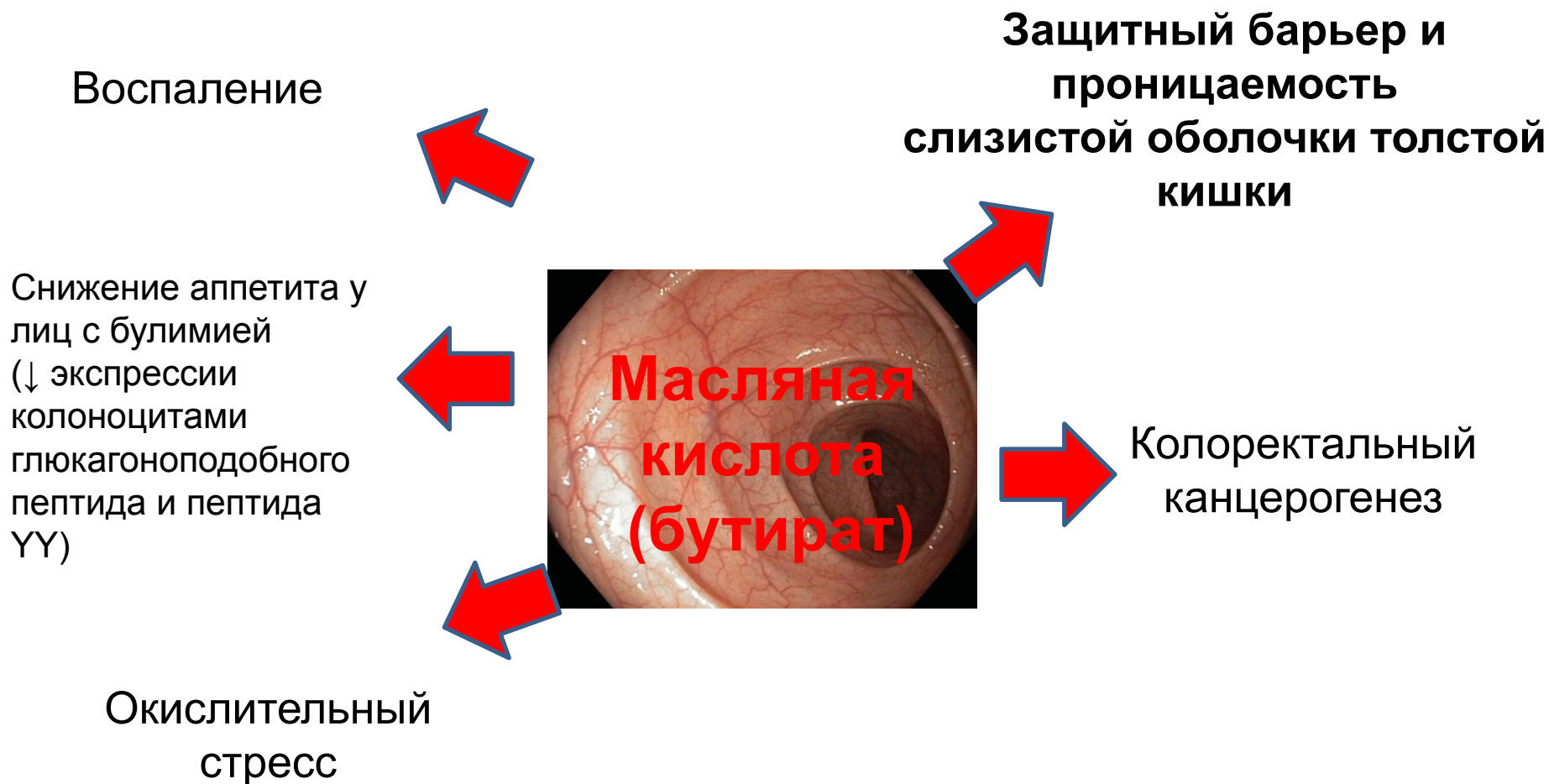
- Мукофальк – 10 г в день, 8 недель
- Снижение уровня общего холестерина на 14,8%
- Снижение уровня ЛНП на 20,2%

*Anderson JW et al. Cholesterol-lowering effects of psyllium hydrophilic mucilloid for hypercholesterolemic men. Arch Intern Med. 1988 Feb;148(2):292-6

Динамика, 14 месяцев

- *отсутствие рецидивов асцита (без постоянной мочегонной терапии),*
- *снижение веса на 9 кг за 12 мес,*
- *АСТ и АЛТ не более 2N,*
- *нормальные цифры альбумина, общего белка крови, МНО и ПТИ*
- *нормализация холестерина, снижение триглицеридов на 30%*
- *восстановление картины периферической крови (редукция цитопении)*
- *отсутствие болей в животе, метеоризма*
- *Эластография печени 6,2 кПа (F1 по Metavir)*

Основные физиологические эффекты масляной кислоты и инулина (Закофальк)



Выводы

- Этиотропная терапия в гепатологии возможна только при АБП и ХВГ
- Важность гепатопротекторов как класса лекарственных несомненна, однако доказательная база слишком слаба для широкого использования в общей практике
- Ряду лекарственных средств приписываются мифические гепатопротективные свойства
- Препараты УДХК (Урсофальк) воздействуют на максимально возможное число патогенетических механизмов при заболеваниях печени и не имеет аналогов по механизму действия.
- Урсофальк улучшает прогноз цирроза печени за счет уменьшения / стабилизации фиброгенеза в печени
- Мукофальк и Закофальк – препараты для комплексного

Все в наших руках



Благодарю за внимание