

## Гепатотропная терапия в лечении поражений печени

Д. С. СУХАНОВ<sup>1</sup>, С. В. ОКОВИТЫЙ<sup>2</sup>, П. К. ЯБЛОНСКИЙ<sup>3</sup>, Т. И. ВИНОГРАДОВА<sup>3</sup>, М. В. ПАВЛОВА<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, кафедра фтизиопульмонологии и торакальной хирургии, Санкт-Петербург

<sup>2</sup> Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, кафедра фармакологии, Санкт-Петербург

<sup>3</sup> Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург

## Hepatotropic Therapy in Treatment of Liver Injury

D. S. SUKHANOV, S. V. OKOVITYI, P. K. YABLONSKYI, T. I. VINOGRADOVA, M. V. PAVLOVA

I.I.Mechnikov North-Western State Medical University, St.Petersburg

Department of Pharmacology, St.Petersburg State Chemicopharmaceutical Academy, St.Petersburg

St.Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, St.Petersburg

До настоящего времени не сформировано окончательное суждение о границах применения, эффективности и безопасности гепатотропных средств при лекарственных поражениях печени, в частности противотуберкулёзными препаратами (ПТП), что обусловлено крайне малым числом клинических исследований в этой области, отвечающих современным принципам доказательной медицины. В обзоре представлены сведения по гепатотоксическому действию ПТП, проанализированы и систематизированы данные по применению гепатотропных лекарственных средств при повреждениях печени ПТП, принципам и особенностям их клинического использования. Рассмотрен механизм действия и области применения нового оригинального гепатотропного препарата ремаксол. Представлены экспериментальные данные, демонстрирующие его способность уменьшать повреждение печени ПТП, путём снижения выраженности углеводной, белковой и жировой дистрофии, активирования процессов восстановления органа. Клиническими исследованиями продемонстрировано наиболее заметное действие ремаксола на проявления токсемии, а также цитолиза и холестаза, что, наряду с его антиастеническим и антидепрессивным действием, позволяет использовать препарат в качестве универсального гепатотропного средства при различных лекарственных поражениях печени как в лечебных, так и в лечебно-профилактических схемах.

*Ключевые слова:* туберкулёз, противотуберкулёзные препараты, лекарственные поражения печени, гепатотропные средства, ремаксол.

At present, the conception of the use, efficacy and safety of hepatotropic agents in treatment of drug-induced liver injury, in particular due to antituberculosis drugs is not yet final, which is conditioned by extremely rare clinical trials on the subject adequate to the up-to-date principles of the conclusive medicine. The review presents data on the hepatotoxic effect of antituberculosis drugs, analysis and systematization of the data on the use of hepatotropic agents in liver injury induced by antituberculosis drugs, the principles and characteristics of their clinical use. The mechanism of action of remaxol, a new original hepatotropic agent and the indications of its use are discussed. The experimental findings on the remaxol ability to decrease the antituberculosis drug-induced liver injury through lowering the carbohydrate, albuminous and fatty degeneration and activating the organ reduction are presented. The clinical trials are evident of the most efficient action of remaxol on the signs of toxemia, as well as cytolysis and cholestasis, which along with its antiasthenic and antidepressant action allows to use remaxol as an universal hepatotropic agent in the treatment of diverse drug-induced liver injuries in both the therapeutic and prophylactic schemes.

*Key words:* tuberculosis, antituberculosis drugs, drug-induced liver injury, hepatotropic agents, remaxol.

Печень, являющаяся самой крупной железой организма человека, обладает колоссальной биологической активностью, играя ведущую роль, как минимум, в 11 важнейших биохимических процес-

сах и принимая значимое участие еще в 60—70. Учитывая это, становится очевидным, что лекарственные повреждения органа, который вовлекается во многие патологические процессы, вызывают серьёзные нарушения метаболизма, иммунного ответа, детоксикации и антимикробной защиты [1].

В формировании лекарственных поражений печени (ЛПП) ведущими являются прямое не-

© Коллектив авторов, 2012

Адрес для корреспонденции: 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47. СЗГМУ им. И. И. Мечникова

благоприятное действие препарата на клетки печени, токсическое действие метаболитов лекарственных средств (ЛС) и иммуноаллергические поражения органа (табл. 1) [2].

Точкой приложения ЛС на молекулярном уровне служат гепатоциты, холангиоциты, звездчатые клетки и синусоидальные клетки эндотелия. Митохондриальный аппарат гепатоцита — главная мишень гепатотоксичности, а митохондриальная дисфункция признана определяющей в реализации гепатотоксичности [3].

Существенное значение в развитии лекарственной гепатотоксичности играют белки печени, транспортирующие лекарственные препараты: полипептиды, транспортирующие органические анионы; белки, ассоциированные с поливалентной лекарственной устойчивостью; также помпа, обеспечивающая транспорт жёлчных солей. Существенную роль в сложных метаболических взаимодействиях играет ядерная рецептор-опосредованная регуляция метаболизма и транспорта лекарственных препаратов [4, 5].

ЛС и их токсические метаболиты вызывают гибель гепатоцитов посредством формирования как некроза, так и апоптоза, что показано на примере парацетамола, тетрахлорметана и др., а соотношение между этими процессами определяется дозой и содержанием цитопротективных веществ. Непосредственной причиной некроза является окислительный стресс, пероксидация липидов, образование аддуктов ЛС с биологически важными макромолекулами. Это приводит к повреждению митохондрий и нарушению энергообразования, разрушению цитоскелета, не-

контролируемому внутриклеточному повышению концентрации ионов  $Ca^{2+}$  [4].

В инициации апоптоза, вероятно, решающее значение принадлежит рецепторнезависимому механизму, который запускается неспецифическими факторами — оксидом азота, активными формами и соединениями кислорода, то есть молекулами, способными повреждать клеточные структуры и без апоптоза [3]. Исчерпывающая информация о механизмах формирования лекарственных поражений печени содержится в обзорах Э. П. Яковенко [2], J. S Au [6], G. Tarantino [7].

Одной из частых причин развития лекарственных поражений печени является использование противотуберкулёзных препаратов (ПТП). Этому способствует проведение многокомпонентной и длительной противотуберкулёзной терапии, регламентированной Приказом МЗ РФ №109 от 21. 03. 2001 г., назначение в ряде случаев относительно больших доз препаратов, состояние организма пациента. Гепатотоксическое действие, в той или иной мере, присуще многим ПТП, а его проявления варьируют от незначительного цитолиза до тяжёлой печеночной недостаточности и цирроза печени (табл. 2).

Гепатотоксичность препарата зависит от имеющихся нарушений функции печени в результате её повреждения гепатотропными вирусами, ксенобиотиками (алкоголь, лекарственные препараты и рекреационные средства, промышленные и сельскохозяйственные яды), наличия соматической патологии (сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек), а также оперативных вмешательств.

**Таблица 1. Основные патогенетические механизмы развития лекарственных поражений печени [2, с изм.]**

Механизм повреждения	Результат повреждения
Избыточное образование высокоактивных форм и соединений кислорода, усиление ПОЛ, истощение эндогенных антиоксидантных систем	Некрозы гепатоцитов
Связывание метаболитов с белками гепатоцитов, образование фиксированных иммунных комплексов аутоантиген-аутоантитело	Иммунный цитолиз гепатоцитов
Индукция внутриклеточных ферментов: образование избыточного количества токсических метаболитов увеличение содержания канцерогенов	Некрозы гепатоцитов, стеатоз печени Некрозы гепатоцитов, опухоли печени (доброкачественные)
Конкуренция с билирубином за связь с глюкуроновой кислотой, альбумином	Желтухи с конъюгированным билирубином
Конкуренция с билирубином за место на внутриклеточном транспортном белке	Желтухи с конъюгированным билирубином при отсутствии других признаков холестаза
Нарушение продукции транспортных белков, обеспечивающих выведение липидов из гепатоцита	Жировой гепатоз, стеатогепатоз
Блокада ферментов, участвующих в синтезе липопротеинов	—//—
Индукция функции звездчатых клеток: прямое воздействие опосредованное воздействие через некрозы гепатоцитов	Фиброз Цирроз печени
Конкуренция с субстратом за ферменты или блокада ферментов, участвующих в захвате, внутриклеточном транспорте и экскреции компонентов жёлчи	Паренхиматозно-канальцевый холестаз
Повреждение эпителия жёлчных протоков	Дуктулярный холестаз
Расширение синусоидов, образование крупных полостей, субэндотелиальный отёк, окклюзия печеночных вен	Пелиоз, веноокклюзионная болезнь

Таблица 2. Особенности гепатотоксического действия некоторых ПТП

Препарат	Особенности поражения печени	Ссылки
Рифампицин	<p>Гепатотоксическое действие рифампицина связано с индукцией изоферментов цитохрома P-450 (CYP3A4, CYP3A5, CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C19). При этом образуется большое количество соединений с прооксидантной активностью, что приводит как к истощению пула естественных антиоксидантов (восстановленный глутатион и др.), так и повреждению клеточных мембран и ферментов, нарушению работы ионных помп. Эти процессы сопровождаются нарушением секреции жёлчи, ингибированием работы АТФ-зависимых транспортных механизмов, снижением функции белков-транспортёров органических анионов и жёлчных кислот, Р-гликопротеина, нарушением гомеостаза Ca<sup>2+</sup>. Морфологически обнаруживаются некрозы гепатоцитов, паренхиматозно-канальцевый холестаза, выраженное портальное воспаление. Возможно развитие склерозирующего холангита с быстрым формированием фиброза внутри- или внепечёночных жёлчных протоков вследствие токсического повреждения ветвей печёночной артерии, кровоснабжающей эти протоки.</p> <p>В первый месяц лечения наблюдается повышение концентрации трансаминаз (обычно нормализуются в течение 2-3 недель), ЩФ, билирубина (примерно у 3% пациентов, как вследствие повреждающего действия прооксидантных метаболитов, так и из-за конкуренции рифампицина и билирубина за пути экскреции). Факторы риска: 1) алкоголизм. 2) заболевания печени. 3) сочетание с другими гепатотоксичными препаратами, индукторами микросомальных ферментов, в том числе изониазидом/пиразинамидом. Именно в этом случае может наблюдаться фатальное развитие поражения печени (описано, например, через 2 месяца одновременного приёма рифампицина и пиразинамида). Частота развития гепатитов при монотерапии рифампицином примерно 0,3% (считается, что он более безопасен, чем изониазидами и пиразинамид), при комбинации с другими гепатотоксичными препаратами (например, изониазидом, и особенно пиразинамидом) — 5—8%.</p>	[4, 62—68]
Рифабутин	<p>Является индуктором CYP3A4. Побочные явления со стороны печени включают повышение АлАТ (9%), АсАТ (7%), ЩФ (&lt;1%) и гепатиты (&lt;1% больных). Препарат считается менее гепатотоксичным по сравнению с рифампицином.</p>	[69]
Изониазид	<p>Гепатотоксическое действие изониазида обусловлено образованием в процессе метаболизма препарата под влиянием N-ацетилтрансферазы 2 (NAT2) N-ацетилизониазида, оказывающего повреждающее действие. Индивидуальная вариабельность метаболизма изониазида обусловлена принадлежностью пациента к группе медленных или быстрых ацетиляторов (в зависимости от активности NAT2 в печени). Морфологически обнаруживаются балонная дистрофия гепатоцитов, диффузный некроз с моноцитарными и эозинофильными инфильтратами внутри портальных трактов, реже — признаки холестаза. Повышение концентрации трансаминаз в крови происходит у 10—20% пациентов. Эти изменения обратимы и обычно происходят в течение первых нескольких месяцев терапии, несмотря на продолжающееся лечение (его следует прекратить, если уровень трансаминаз более чем в 3—5 раз превысит верхнюю границу нормы). У некоторых пациентов повреждение печени может прогрессировать. Тяжёлые, в том числе фатальные, гепатиты развиваются обычно в первые 3 месяца лечения, но могут возникать и гораздо позже. Факторы риска: 1) Возраст. Частота развития поражения печени составляет среди получающих лечение: в возрасте &lt;20 лет — &lt;1%, в возрасте 20—34 года — 3%, в возрасте 35—49 лет — 12%, в возрасте 50—64 года — 23% и в возрасте &gt;65 лет — 8%. 2) Ежедневное употребление алкоголя или применение внутривенных наркотиков. 3) Наличие заболевания печени. 4) Женский пол. 5) Комбинация нескольких гепатотоксичных препаратов, индукторов микросомальных ферментов. Так, риск развития гепатита повышается у больных, одновременно с изониазидом принимающих рифампицин (до 2,7% вследствие индукции рифампицином цитохромов P-450), при комбинации изониазида с рифампицином и пиразинамидом — до 5—8%. Точных данных по развитию фатальных поражений печени нет, однако американские специалисты приводят данные о 8 погибших среди 174 случаев лекарственного гепатита в US Public Health Service Surveillance Study, которое включало 13 838 человек. Средняя цифра, по-видимому, не превышает 0,023%.</p>	[4, 63, 65, 70—73]
Фтивазид	<p>Побочные эффекты сходны с таковыми у изониазида, однако препарат лучше переносится.</p>	
Пиразинамид	<p>Гепатотоксичность может проявляться в любое время и является дозозависимой. Чаще отмечается у пациентов пожилого возраста и лиц с предшествующей печеночной патологией. Возможно повышение активности трансаминаз (10—20%) и развитие гепатита; тяжёлые реакции (в том числе фатальные) описаны при применении пиразинамида в сочетании с изониазидом и рифампицином. Морфологически описывают центролобулярные некрозы, в случае фатального исхода — мостовидные некрозы, лимфоцитарную инфильтрацию, фокальный холестаза, фиброз и признаки микронодулярного цирроза.</p>	[66, 67, 74, 75]
Этамбутол	<p>Примерно у 10% пациентов наблюдается транзитное асимптоматическое повышение трансаминаз без сопутствующего увеличения уровня билирубина. Желтуха развивается редко. Чаще всего эти явления разрешаются самостоятельно без прекращения терапии.</p>	[76, 77]

продолжение табл. 2.

Препарат	Особенности поражения печени	Ссылки
	Возможно развитие и других проявлений гепатотоксичности, в том числе фатальных. Клиническими исследованиями установлено, что при использовании комбинированной терапии с этамбутолом наименее гепатотоксична его комбинация со стрептомицином и изониазидом, в то время как комбинация с пиразинамидом оказалась гепатотоксична примерно у 50% пациентов.	
Этионамид	Возможны поражения печени от транзиторного повышения трансаминаз и билирубина до развития гепатита (с/без желтухи).	[78]
Протионамид	Во время лечения нередко отмечается подъём уровня трансаминаз, однако выраженные повреждения печени с признаками гепатита и желтухи развиваются редко. Чаще всего повреждение возникает при комбинированной терапии с изониазидом, рифампицином и пиразинамидом.	[66, 67, 79]
ПАСК	Поражения печени включают желтуху и гепатиты. Установлено, что у пациентов с ПАСК-индуцированным гепатитом наблюдается лимфоаденопатия (45%), лейкоцитоз (79%) и эозинофилия (55%). Раннее распознавание симптомов (особенно в первые 3 мес терапии) и быстрое прекращение приёма ПАСК приводит к восстановлению функции печени. Как правило, появление лихорадки, анорексии, тошноты и диареи предшествует развитию поражения печени (за 7—90 дней, в среднем за 33 дня). Несвоевременное распознавание повреждения печени может привести к фатальному исходу в 21% случаев.	[80]
Ципрофлоксацин	Наиболее часто выявляются отклонения в печеночных тестах: повышение АлАТ (1,9%), АсАТ (1,7%), ЩФ (0,8%), ЛДГ (0,4%), общего билирубина (0,3%). Более тяжёлые поражения печени включают желтуху (холестатическую), гепатиты, острую печеночную недостаточность.	[81]
Офлоксацин	Разнообразные нарушения от изолированного повышения трансаминаз и ЩФ ( $\geq 1,0\%$ пациентов, получавших многократные дозы) до развития гепатитов, желтухи (холестатической или печеночно-клеточной) и острой печеночной недостаточности (описаны фатальные исходы).	[79]
Левовлоксацин	Изменение печеночных проб встречается менее чем в 1% случаев. Тем не менее описаны редкие тяжёлые случаи гепатотоксичности, включая острые гепатиты с летальным исходом (в основном среди пациентов $\geq 65$ лет). Поражения печени, как правило, возникают в первые 6—14 дней после начала применения препарата и не связаны с реакциями гиперчувствительности.	[82, 83]
Моксифлоксацин	Редко (<2% пациентов) возможно изменение функциональных печеночных проб. Описаны единичные случаи развития гепатита и печеночной недостаточности. Считается, что моксифлоксацин и левовлоксацин не увеличивают гепатотоксичность других ПТП.	[82, 84]
Гатифлоксацин	Гепатотоксическое действие препарата (<1% пациентов) характеризуется повышением трансаминаз, ЩФ и билирубина. Сообщалось о развитии печеночно-клеточного некроза, желтухи и холестаза с повышением МНО и АЧТВ у пациентов после 5—10 дней приёма препарата.	[85]
Ломефлоксацин	Печеночные побочные эффекты (<1%) включают повышение АлАТ (0,4%), АсАТ (0,3%), билирубина (0,1%), ЩФ (0,1%) и ГГТП (<0,1%). Одновременно отмечается снижение общего белка или альбумина, увеличение протромбинового времени	[86]
Спарфлоксацин	Побочные эффекты со стороны печени включают повышение АлАТ (2%), АсАТ (2,3%), ЩФ и общего билирубина (<1%), ЛДГ и ГГТП. Редко возможно развитие некрозов в печени, гепатита и желтухи.	[87]
Клоfazимин	На аутопсии обнаружено массивное отложение кристаллов препарата во многих тканях, в том числе в печени. Точная причина этого явления неизвестна.	[88, 89]
Циклосерин	Повышение уровня трансаминаз, особенно у пациентов, перенёсших или имеющих заболевание печени. Повышение гепатотоксичности при применении с этионамидом.	[78]
Теризидон	Препарат представляет собой комбинацию двух молекул циклосерина. Гепатотоксичность сопоставима.	[90, 65]
Тиоацетазон	Наиболее частое проявление гепатотоксичности — развитие желтухи. Частота развития гепатита у молодых, крепких пациентов — 0,3%, однако она увеличивается до 2,6% у больных, ежедневно потребляющих алкоголь, имеющих хроническое заболевание печени, пожилых или принимающих изониазид.	[91, 92]
Амикацин, канамицин, стрептомицин, Капреомицин	Специфические поражения печени не описаны. Развитие тошноты и рвоты связывают с вестибулярной ототоксичностью. Однако частота развития стрептомицин-индуцированной нефротоксичности увеличивается при поражении печени другими ПТП. Специфические поражения печени не описаны.	[93]

Специфического лечения поражений печени ПТП, основанного на принципах доказательной медицины, к сожалению, не существует. Но тем не менее при первых клинических симптомах ЛПП пер-

востепенным является прекращение приёма всех препаратов, что во многом осложняет лекарственную терапию туберкулёзного процесса и способствует выработке резистентности у микобактерий. Одна-

**Таблица 3.** Влияние некоторых гепатотропных перпаратов на отдельные патологические синдромы при поражении печени

Препарат*	Синдром					
	цитолитический	мезенхимально-воспалительный	синтетическая недостаточность	холеста-тический	иммунопатологический	печеночно-клеточная недостаточность
Легалон, Силимар, Карсил, Силибор, Силимарин Седико	+ / ++	+	+	?	+	?
Гепабене	+	+	+	++	?	0
Биеносилим	+	+	+	?	?	?
Лив.52	+	+	++	0	?	0
Дипана	+	?	?	+	?	?
Масло семян тыквы	+	+	?	?	0	?
Ропрен	+	?	?	+	?	?
Гепатосан, Прогепар	+	0	+	0	?	?
Эссенциале Н, Резалют Про, Эссливер, Эслидин, Ливолин	++	+	+	0	0	+
Фосфоглив	++	++	+	0	++	+
Адеметионин	+	0	++	++	0	++
Ремаксол	+	+	++	++	+	++
УДХК	+	++	?	+++	++	+
Тиотриазолин	+	+	+	+	+	+

**Примечание.** \* — приведены только препараты, имеющие показания к применению при поражении печени лекарственными препаратами/ксенобиотиками.

ко, если у пациента нет клинических симптомов болезни печени на фоне минимального, умеренного или преходящего лекарственно-индуцированного повышения маркёров печеночного повреждения и нет другой альтернативной схемы лечения, терапия может быть продолжена с тщательным контролем ферментов печени и клинических симптомов [4].

Возможным подходом к профилактике и лечению гепатотоксических реакций при применении ПТП является использование гепатотропных препаратов.

#### Классификация гепатотропных средств [8]

1. Препараты растительного происхождения.
  - 1.1. Препараты расторопши.
  - 1.2. Препараты других растений.
2. Препараты животного происхождения.
3. Препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды.
4. Препараты с преимущественным детоксицирующим действием.
  - 4.1. Препараты с преимущественным прямым детоксицирующим действием.
  - 4.2. Препараты с преимущественным непрямым детоксицирующим действием.
    - 4.2.1. Препараты, уменьшающие образование эндогенных токсикантов.
    - 4.2.2. Препараты, активирующие образование эндогенных детоксикантов.
    - 4.2.3. Препараты, ускоряющие метаболизм токсикантов.
5. Препараты разных групп.

Предполагается, что действие этих препаратов направлено на повышение устойчивости печени к воздействию патогенных факторов, предотвращение её поражения и фиброзированию, восстановление гомеостаза в органе, нормализа-

цию функциональной активности и стимуляцию репаративно-регенеративных процессов (табл. 3).

Программа комплексной терапии с использованием этих препаратов включает три основных направления [1]:

1. профилактическая терапия, призванная обеспечить первичную защиту печени от повреждения;
2. патогенетическая терапия, имеющая целью адекватную фармакологическую коррекцию универсальных мультифакторных и разновременных звеньев патогенеза заболевания. Она может быть условно разделена на первичную и вторичную в зависимости от того, идет ли речь о самых начальных звеньях развития заболевания, или о его дальнейшем прогрессировании. Нужно отметить, что при всём разнообразии лекарственных повреждений печени сходство основных звеньев патогенеза позволяет использовать достаточно близкую патогенетическую терапию;
3. симптоматическая терапия.

Основной целью при лечении лекарственных поражений печени или их осложнений является устранение, по возможности, этиологических факторов и основных патогенетических механизмов заболевания. Конечной целью является восстановление морфологической и функциональной полноценности печени [9].

К сожалению, только небольшая часть гепатотропных средств действительно была изучена в клинических исследованиях при поражении печени именно ПТП. Однако многие гепатотропные препараты в качестве одного из показаний к применению предусматривают использование их при поражении печени ксенобиотиками, с учётом общности молекулярных механизмов патогене-

неза патологического процесса в органе. Это дает врачу формальное право использовать их, в том числе и при повреждении печени в ходе проведения противотуберкулезной терапии, хотя, безусловно, окончательное суждение об их эффективности и безопасности можно составить только при условии проведения полноценных клинических исследований.

## 1. Препараты растительного происхождения

### 1.1. Препараты расторопши

**Монопрепараты:** *Легалон, Карсил, Силимар, Силегон.*

**Комбинированные препараты:** *Гепабене, Сибектан, Биеносилим, Фосфонциале.*

Все препараты расторопши содержат в своём составе флавоноид силимарин, представляющий собой смесь 3 основных изомеров: силибинина, силикристина и силидианина. Силибинин является основным компонентом не только по содержанию, но и по клиническому действию.

Противовоспалительное действие силибинина обусловлено блокадой TNF- $\alpha$ -зависимой активации ядерного фактора NF $\kappa$ B, модулирующего синтез многих провоспалительных медиаторов и каспаз. Кроме того, силибинин блокирует фосфодиэстеразу, что способствует замедлению распада цАМФ и, следовательно, стимулирует снижение концентрации внутриклеточного кальция в гепатоцитах и уменьшает Ca<sup>2+</sup>-зависимую активацию фосфолипаз, повреждающих мембраны [10, 11].

Антиоксидантный эффект силибинина обусловлен его фенольной структурой, что позволяет связывать высокоактивные формы и соединения кислорода и прерывать процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), тем самым усиливая защиту печени при окислительном стрессе [9]. В эксперименте показана способность силимарина предупреждать токсическое повреждение печени комбинацией изониазида, рифампицина и пиразинамида за счёт сохранения пула восстановленного глутатиона и поддержания работы глутатионзависимых ферментов [12, 13].

Метаболическое действие силибинина состоит в стимуляции РНК-полимеразы I в клеточном ядре и активации транскрипции, повышении скорости синтеза РНК, а следовательно, и белка в клетках печени без влияния на изменённые клетки, что исключает возможность неконтролируемой пролиферации и возникновения опухоли [14].

Показаниями к применению силимарина являются заболевания печени с клиническими и биохимическими признаками активности. В нескольких небольших рандомизированных контролируемых клинических исследованиях (РКИ) при острых вирусных гепатитах А или В показана

способность силимарина быстрее купировать явления цитолиза (по уровню АлАТ и АсАТ), снижать уровень билирубина и сокращать длительность госпитализации по сравнению с использованием плацебо [15]. Особую осторожность следует соблюдать у больных с выраженным холестазом, поскольку есть сведения, что под воздействием препаратов расторопши холестаза может несколько усиливаться [8].

Извлечения из расторопши входят в состав ряда комбинированных препаратов. Так, сибектан, в составе которого имеются экстракты из расторопши, пижмы, березы и зверобоя, оказывает гепатотропное, желчегонное, спазмолитическое и противовоспалительное действие. Близкими свойствами обладает гепабене, который состоит из экстрактов расторопши и дымянки аптечной (оказывающей спазмолитическое действие). Биеносилим, помимо силимарина, содержит биен — комплекс этиловых эфиров полиненасыщенных жирных кислот, получаемых из липидов мицелия гриба *Entomophthora virulenta*.

За рубежом создан силибинин-фосфолипидный комплекс с витамином Е (комплекс SPV). В небольшом исследовании было показано, что у больных с хроническим гепатитом С (ХГС) или стеатозом печени применение препарата редуцирует уровень трансаминаз,  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы (ГГТП) и щелочной фосфатазы (ЩФ). Кроме того, снижаются уровни IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , и IL-6 в сыворотке крови [16]. В РФ зарегистрирован препарат сходного состава — фосфонциале (силибинин+эссенциальные фосфолипиды).

### 1.2. Препараты других растений

**Лив. 52, Экстракт листьев артишока (хофитол), Дипана, Масло семян тыквы (тыквеол), Ропрен.**

Экстракт листьев артишока (хофитол) основное гепатопротекторное действие оказывает за счёт наличия в препарате фенолокислот (кофейной, хлорогеновой и др.), флавоноидов и сесквитерперлактона, обладающих заметной антиоксидантной активностью. Восстановление активности оксидоредуктаз также способствует поддержанию клеточного дыхания и снижению выраженности процессов ПОЛ. По гепатопротекторному эффекту он сопоставим с силибинином [10]. Описано желчегонное, гиполипидемическое, гипоазотемическое и диуретическое действие экстракта листьев артишока [17].

Лив. 52 содержит ряд лекарственных растений, используемых в народной медицине. Имеются данные о том, что он защищает паренхиму печени от токсических агентов (за счёт индукции цитохрома P-450 и ацетальдегиддегидрогеназы), оказывает некоторое антиоксидантное действие (вследствие увеличения уровня клеточных токоферолов), нормализует активность

Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФазы и уменьшает количество гепатотоксичного лизолейцина. Способность препарата увеличивать активность ферментов цитохрома Р-450 подтверждена у больных, получающих противотуберкулёзную терапию [18]. Анализ применения Лив. 52 у пациентов с различной патологией печени и желчевыводящих путей свидетельствует об эффективности препарата (по влиянию на суррогатные точки терапии) при моторной дискинезии желчевыводящих путей, острых и хронических гепатитах, включая циррозы печени (в этом случае длительность курса не менее 6 мес). Данных по влиянию препарата на выживаемость пациентов с различными поражениями органа пока не получено [19, 20]. Однако в одном из РКИ по применению Лив. 52 (в высоких дозах) у больных с алкогольным гепатитом была обнаружена тенденция к повышению кумулятивной выживаемости в группе больных, получавших препарат, по сравнению с группой, получавшей плацебо [19].

В качестве средства профилактики нетяжёлых гепатотоксических реакций при применении ПТП Лив. 52 был изучен у детей и подростков в двух небольших исследованиях. Использование препарата (5—20 капель 3 раза в сутки в течение 3 мес) позволило снизить продолжительность периода холестаза и цитолиза (на 2—4 недели), уменьшить выраженность диспепсических явлений [21].

Другим препаратом, содержащим ряд растительных компонентов, является дипана. Входящий в его состав комплекс биологически активных веществ оказывает гепатотропное, желчегонное, спазмолитическое действие. Предполагается, что препарат может использоваться при самой различной патологии печени, однако пока нет достаточных клинических данных, позволяющих судить об его эффективности и безопасности.

Гепатозащитное действие масла семян тыквы (тыквеол) определяется входящими в его состав полиненасыщенными и ненасыщенными жирными кислотами, эссенциальными фосфолипидами, токоферолами, каротиноидами, стеролами, фитостеринами, эфирными маслами, витаминами. Полноценных клинических исследований по этому препарату не проводилось.

Недавно на рынок выведен препарат ропрен, получаемый из хвои сосны и содержащий концентрат полипренолов. Предполагается, что в организме экзогенные полипренолы участвуют в синтезе долихолов (принимающих участие в образовании гликопротеинов), холестерина и коэнзима Q. Место препарата в клинической практике уточняется.

Гепатотропное действие препаратов этой группы при поражениях печени ПТП пока изучено недостаточно.

## 2. Препараты животного происхождения

### *Лаеннек, Гепатосан, Прогепар.*

Препараты животного происхождения в настоящее время не находят широкого применения, что отражает общую тенденцию к сокращению использования подобных средств в медицине.

Лаеннек представляет собой гидролизат плаценты человека, репаративное действие которого, очевидно, связано с наличием в его составе аминокислот, низкомолекулярных метаболитов и, возможно, фрагментов ростовых факторов. Гепатосан — препарат, содержащий изолированные гепатоциты, полученные с помощью сублимационной сушки клеток печени животных, а в состав прогепара входит гидролизат говяжьей печени. Реальное значение в механизме действия этих препаратов, по-видимому, имеет использование клетками печени продуктов деградации экзогенно вводимых гепатоцитов для восстановления своей структурной целостности. При поражении печени ПТП препараты этой группы не изучались.

## 3. Препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды

### *Монопрепараты: Эссенциале Н, Резалют Про.*

### *Комбинированные препараты: Ливолин, Эсливер, Фосфонциале, Эслидин, Фосфоглив.*

Субстанция эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ) представляет собой высокоочищенный экстракт из бобов сои и содержит преимущественно 1,2-дифосфатидилхолин (ФХ) с высокой концентрацией полиненасыщенных жирных кислот.

Гепатотропное действие эссенциальных фосфолипидов достигается путём непосредственного встраивания их молекул в поврежденные фосфолипидные мембранные структуры печёночных клеток. Ненасыщенные жирные кислоты способствуют повышению активности и текучести мембран, уменьшают плотность фосфолипидных структур, нормализуют проницаемость. Экзогенные ЭФЛ способствуют активации расположенных в мембране фосфолипидзависимых ферментов и транспортных белков, что, в свою очередь, поддерживает обменные процессы в клетках печени, способствует повышению её детоксикационного и экскреторного потенциала [22]. Кроме того, эффект ЭФЛ может основываться на ингибировании процессов ПОЛ. Однако, очевидно, что не стоит переоценивать антиоксидантный потенциал ЭФЛ, так как они сами могут вовлекаться в процессы липопероксидации.

В клинической практике препараты ЭФЛ используется по трём основным направлениям: при заболеваниях печени и её токсических поражениях

ях; при патологии внутренних органов, осложнённой повреждением печени; как метод «медикаментозного прикрытия» при применении лекарственных препаратов, вызывающих поражения печени [23]. В то же время агрессивное парентеральное применение препаратов ЭФЛ при активных гепатитах требует некоторой осторожности, особенно у пациентов с резко выраженными явлениями холестаза.

В настоящее время на фармацевтическом рынке фосфолипидные монопрепараты представлены эссенциале Н и резалютом ПРО. Близкими к ним по составу являются комбинированные препараты эссливер и ливолин, содержащие, кроме субстанции ЭФЛ, лечебные дозы витаминов (В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, Е и РР), а также фосфонциале (ЭФЛ+флавоноиды расторопши) и эслидин (ЭФЛ+метионин+масло соевое).

Эссенциале Н способен ограничивать поражение печени, вызываемое изониазидом и другими токсикантами. При этом первоначально происходит снижение трансаминаз, позже — прямого билирубина [24, 2].

Эссливер изучался в нескольких небольших исследованиях у больных с различными формами туберкулёза органов дыхания. Лечебно-профилактическая схема применения препарата (3—6 капсул/сут в течение 2—6 мес) позволила провести весь курс лечения ПТП без перерывов из-за гепатотоксического действия препаратов [25, 26].

Обычно эффективность препаратов ЭФЛ оценивается как достаточно высокая, однако есть ряд сообщений об отсутствии убедительных данных в пользу их выраженной клинической активности при острых и хронических поражениях печени.

В качестве комбинированных фосфолипидных средств можно рассматривать препараты фосфоглив и фосфонциале. Фосфоглив сходен по составу с японским препаратом нео-минофаген С (SNMC) и состоит из ЭФЛ и глицирризиновой кислоты. Пероральная форма такой комбинации рассматривается, в первую очередь, как ЭФЛ-препарат (содержание глицирризината небольшое и он имеет низкую биодоступность), а парентеральная форма действует преимущественно за счёт глицирризината [27].

Глицирризиновая кислота обладает иммуностимулирующим действием, обуславливая стимуляцию фагоцитоза, повышение активности НК-клеток и индукцию IFN- $\gamma$ , что может быть интересным в плане изучения препарата при туберкулёзном процессе. Кроме того, она обладает противовирусным действием, проявляет антиоксидантные свойства, влияет на ядерный фактор  $\kappa$ B (NF $\kappa$ B) и фактор некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ) [28].

Наиболее обосновано использование парентеральных форм ЭФЛ/глицирризиновых препаратов при вирусных гепатитах с парентеральным

механизмом заражения в качестве дополнительного средства к стандартному противовирусному лечению либо в качестве основного препарата для пациентов, которым противовирусное лечение IFN- $\gamma$  не показано [29]. Попытка применения нео-минофагена С при поражении печени ПТП (40 мл в/в ежедневно) успехом не увенчалась: скорость восстановления функции печени препарат не увеличивал [30].

#### **4. Препараты с преимущественным детоксицирующим действием**

##### **4.1. Препараты с преимущественным прямым детоксицирующим действием**

*Орнитин-аспартат ( гепа-мерц), Глутамат-аргинин (глутаргин).*

Препараты с преимущественным детоксицирующим действием обладают способностью уменьшать явления токсемии, развивающейся при печёночно-клеточной недостаточности различного генеза за счёт непосредственного взаимодействия с эндогенными токсикантами (в первую очередь, с аммиаком). Применяются эти препараты для коррекции повреждений со стороны головного мозга, возникающих в результате нарушения деятельности печени, сопровождающегося гипераммониемией. Их гепатотропное действие значительно уступает гипоаммониемическому эффекту, а целесообразность применения при поражении печени ПТП не известна.

##### **4.2. Препараты с преимущественным непрямым детоксицирующим действием**

###### **4.2.1. Препараты, уменьшающие образование эндогенных токсикантов**

*Лактулоза (Дюфалак), Лактитол (Экспортал).*

При печёночной энцефалопатии лечебное действие препаратов реализуется за счёт подавления образования аммиака бактериями, угнетения разложения аминокислот и мочевины до NH<sub>3</sub>, снижения уровня аммиака в подвздошной кишке. Пока не получено убедительных данных, свидетельствующих о способности лактулозы и лактитола снижать летальность при печёночной энцефалопатии, а при поражении печени ПТП они не изучались.

###### **4.2.2. Препараты, активирующие образование эндогенных детоксикантов**

*Бетаина цитрат (гастрофлект), Адеметионин (гептрал), Ремаксол.*

Препараты данной группы способны уменьшать явления токсемии при печёночно-клеточной недостаточности, образуя метаболиты, оказывающие детоксицирующее действие.

Адеметионин (S-аденозил-L-метионин, SAM) имеет центральное значение в биохимических реакциях трансметилирования (биосинтез фосфолипидов), транссульфатирования (синтез и оборот



глутатиона и таурина, конъюгация и детоксикация жёлчных кислот и многих ксенобиотиков) и аминопропилирования (синтез таких полиаминов, как путресцин, спермидин и спермин, играющих важную роль в формировании структуры рибосом и процессах регенерации), где служит либо донором групп, либо модулятором активности ряда ферментов. Препарат оказывает также антинейротоксическое и антидепрессивное действие, которое появляется к концу первой недели лечения и стабилизируется в течение 2 недель [31, 32].

SAM наиболее эффективен при патологии печени, сопровождающейся печёночной энцефалопатией. Максимальный гепатотропный эффект достигается в том случае, если препарат вводится парентерально. Преимущественное влияние SAM оказывает на проявления токсемии, в меньшей степени действуя на показатели цитолиза и холестаза. По антихолестатическому и антицитолитическому эффекту препарат уступает урсодезоксихоловой кислоте (УДХК), хотя может уменьшать зуд с такой же эффективностью, как и УДХК [33].

Сходный с адеметионином механизм действия имеет бетаин цитрат (гастрофект), представляющий собой аналог естественного для организма метаболита, образующегося при окислении холина. Бетаин, вступая в реакцию трансметилирования с гомоцистеином, образует метионин, включающийся в синтез SAM. Кроме того, в альтернативном пути образования фосфатидилхолина бетаин может замещать SAM как донор метильных групп для прямого метилирования фосфатидилэтаноламина [34]. При поражениях печени ПТП препарат не изучался.

Ремаксол — оригинальный препарат, сочетающий свойства сбалансированного полиионного раствора (в состав которого дополнительно введены метионин, рибоксин, никотинамид и янтарная кислота) и гепатотропного средства.

Метионин, превращаясь в SAM под влиянием метионин аденозилтрансферазы, активно включается в синтез холина, лецитина и других фосфолипидов [31]. Экспериментальные данные показали, что под влиянием ремаксала происходит увеличение эндогенного SAM в гепатоцитах [35].

За счёт инозина достигается увеличение содержания общего пула пуриновых нуклеотидов, необходимых не только для ресинтеза макроэргов (АТФ и ГТФ), но и вторичных мессенджеров (цАМФ и цГМФ), а также нуклеиновых кислот. Определенную роль может играть способность инозина несколько подавлять активность ксантиноксидазы, уменьшая тем самым продукцию высокоактивных форм и соединений кислорода [36].

Янтарная кислота в данной рецептуре оказывает прямое антигипоксическое действие (поддержание активности сукцинатоксидазного звена) и не прямое антиоксидантное (сохранение

пула восстановленного глутатиона), а никотинамид активирует НАД-зависимые ферментные системы. Благодаря этому происходит как активация синтетических процессов в гепатоцитах, так и поддержание их энергетического обеспечения [36]. Кроме того, предполагается, что янтарная кислота может выступать как паракринный агент, выделяемый повреждёнными гепатоцитами (например, при ишемии), оказывающий воздействие на перициты (клетки Ито) в печени через специфические G-сопряженные рецепторы (GPR91 или SUCNR1). Это обуславливает активацию перицитов, обеспечивающих синтез компонентов внеклеточного матрикса, участвующих в метаболизме и регенерации клеток печёночной паренхимы [37].

В эксперименте установлено, что ремаксол способен уменьшать повреждение печени гепатотоксичными агентами (в том числе ПТП), снижая выраженность углеводной, белковой и жировой дистрофии, снижая повреждение и активируя процессы регенерации органа [38, 39]. Клиническое изучение препарата у больных туберкулёзом органов дыхания с явлениями поражения печени ПТП показало, что наиболее заметное действие он оказывает на проявления токсемии, а также цитолиза и холестаза. Одновременно происходит ослабление клинических синдромов поражения печени (диспепсического и астеновегетативного). Подобно экзогенно вводимому SAM, ремаксол обладает мягким антидепрессивным и антиастеническим эффектом [40]. У больных с изолированным лекарственным поражением печени эти эффекты более выражены по сравнению с больными, у которых имеется сопутствующее заболевание печени (например, хронический вирусный гепатит С) [39, 40].

Сходный эффект, с дополнительным иммуномодулирующим действием, оказывает цитофлавин (комбинированный препарат, включающий янтарную кислоту, инозин, никотинамид и рибофлавина нуклеотид) [41]. Гепатозащитное (преимущественно антитоксическое) действие перорально принимаемого сукцината у больных с лёгким лекарственным поражением печени ПТП было продемонстрировано в работе Е. М. Жуковой [42].

#### 4.2.3. Препараты, ускоряющие метаболизм токсикантов

*Бензобарбитал (бензонал), Фенобарбитал (люминал), Метадоксин (метадоксил).*

Препараты данной группы не обладают способностью непосредственно взаимодействовать с токсинами, образующимися при печёночно-клеточной недостаточности различного генеза, но способны стимулировать работу эндогенных систем метаболизма эндо- и экзогенных токсикантов в печени. Они эффективны при хроническом внутриспечёночном холестазе, функциональных

гипербилирубинемиях у больных хроническими диффузными заболеваниями печени (в том числе при болезни Жильбера), при лечении желтухи новорождённых. Несмотря на то что в 80-х годах прошлого века была показана определённая эффективность флумецинола при поражении печени ПТП, в настоящее время по этому показанию препараты, ускоряющие метаболизм токсикантов, не используются.

#### 5. Препараты разных групп

*Урсодезоксихолевая кислота (урсосан), Тиотриазолин, Кислота липоевая (тиоктацид).*

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) — гидрофильная, нетоксичная, третичная жёлчная кислота —  $7\beta$ -эпимер хенодезоксихолевой кислоты. Приём УДХК приводит к уменьшению энтерогепатической циркуляции гидрофобных жёлчных кислот, предупреждая их токсическое влияние на мембраны гепатоцитов и на эпителий жёлчных протоков, подавляет выработку иммуноглобулинов, оказывают действие на экспрессию антигенов HLA-DR на поверхности клеточных мембран, уменьшает холестазаопосредованную иммуносупрессию. Определённое значение придается антиоксидантному и холеретическому действию УДХК [43].

Назначение УДХК считается оправданным при заболеваниях печени, сопровождающихся или вызванных холестазом. Препарат применяют при остром гепатите В и хронических гепатитах (В, С, аутоиммунных), токсических (в том числе алкогольных) поражениях печени. Пока не получено убедительных данных о высокой эффективности УДХК при стеатозе печени [43]. При первичном билиарном циррозе (до формирования выраженной циррозной трансформации органа) эффективность УДХК оказалась недостаточной, но при первичном склерозирующем холангите препарат не только снижает уровни ЩФ и ГГТП, но и приостанавливает гистологическое прогрессирование заболевания [44–46].

Показана эффективность УДХК при поражениях печени ПТП у детей. Назначение препарата (10–15 мг/кг/сут) в течение 1–6 мес позволяло быстрее купировать явления цитолиза (в среднем  $29,6 \pm 4,8$  сут), уменьшить частоту прогрессирования холестаза (14,7 vs 50,0% в группе контроля) [47]. Однако следует учесть предположение о возможной роли УДХК в индукции СYP3A4 [48], что может ограничивать применение препарата при использовании некоторых ПТП.

Кислота  $\alpha$ -липоевая (липамид, тиоктацид) является коферментом, участвующим в окислительном декарбоксилировании пировиноградной кислоты и  $\alpha$ -кетокислот, играет важную роль в биоэнергетике клеток печени, участвует в регулировании углеводного, белкового и липидного обменов, оказывает липотропное действие. У пре-

парата выявлена заметная антиоксидантная активность. Эффективность при поражении печени ПТП не установлена.

Недавно зарегистрированный в России препарат тиотриазолин обладает широким спектром фармакологической активности, в том числе антиоксидантными и иммуностимулирующими свойствами. Он рекомендован к использованию при различной патологии печени, однако работ, подтверждающих возможность его применения при поражениях органа ПТП, найти не удалось.

#### 5.1. Антиоксиданты

Продолжается изыскание новых лекарственных препаратов, способных предупреждать поражение печени ПТП. Учитывая важность активации процессов перекисного окисления липидов и белков в процессе формирования токсических поражений печени, делаются попытки использовать в лечебных и профилактических целях препараты с антиоксидантной активностью. В эксперименте показана эффективность при ПТП токоферола [49], каротиноидов [50], тиопрониона [51], аскорбиновой кислоты [52].

N-ацетилцистеин оказался эффективен как при экспериментальном изучении профилактики поражений печени ПТП [53, 54], так и в пилотном клиническом исследовании. Лечебно-профилактическое использование препарата у пациентов, получающих комбинацию изониазида, рифампицина, пиразинамида и этамбутола, при 2-недельном применении позволяет предотвратить развитие у них явлений цитолиза и холестаза [55].

Показана возможность использования блокаторов микросомального окисления (на примере циметидина) для предупреждения изониазид-рифампициновой гепатотоксичности [56], многочисленных растительных экстрактов [57–61].

К сожалению, пока антиоксиданты имеют скорее экспериментально-теоретическое обоснование к применению при поражении печени ПТП, нежели клинические доказательства их эффективности.

Таким образом, применение гепатотропных средств при поражениях печени ПТП является обоснованным с точки зрения патогенеза данной патологии, однако требует дополнительных доказательств их клинической эффективности. Преимущественное использование должны иметь препараты, для которых гепатотропное действие определено в качественно проведённых клинических исследованиях именно у больных с повреждением печени ПТП. Примером такого препарата является ремаксол — комбинированный сукцинат- и метионинсодержащий препарат. Важным фактором является отсутствие значимой собственной токсичности у препаратов этой группы и небольшое число побочных эффектов, даже при значительном поражении паренхимы печени.

## ЛИТЕРАТУРА

- Hepatology — A Clinical Textbook. Second edition / S. Mauss et al, eds. Düsseldorf: Flying Publisher, 2010; 487.
- Яковенко Э. П., Яковенко А. В., Иванов А. Н., Агафонова Н. А. Патогенетические подходы к терапии лекарственных поражений печени. *Consilium medicum* (Гастроэнтерология). 2009; 1: 27—31.
- Vidali M., Hidestrang M., Eliasson E. et al. Use of molecular simulation for mapping conformational CYP2E1 epitopes. *J Biol Chem* 2004; 279: 50949—50955.
- Бабак О. Я. Лекарственные поражения печени: вопросы теории и практики. Травень. 2008; 4: 83—88.
- Navarro V. J., Senior J. R. Drug-related hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2006; 354: 7: 731—739.
- Au J. S., Navarro V. J., Rossi S. Drug-induced liver injury — its pathophysiology and evolving diagnostic tools. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 1: 11—20.
- Tarantino G., Minno M. N. D., Capone D. Drug-induced liver injury: is it somehow foreseeable? *World J Gastroenterol* 2009; 15: 23: 2817—2833.
- Оковитый С. В., Безбородкина Н. Н., Улейчик С. Г., Шуленин С. Н. Гепатопротекторы. М.: Гэотар-МЕДИА. 2010; 122.
- Kuntz E., Kuntz H.-D. Hepatology. Principles and Practice. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2006; 906.
- Chien C. F., Wu Y. T., Tsai T. H. Biological analysis of herbal medicines used for the treatment of liver diseases. *Biomed Chromatogr*. 2011; 25: 1—2: 21—38.
- Sun B., Karin M. NF-кappa B signaling, liver disease and hepatoprotective agents. *Oncogene*. 2008; 27: 48: 6228—6244.
- Eminzade S., Uras F., Izzettin F. V. Silymarin protects liver against toxic effects of antituberculosis drugs in experimental animals. *Nutr Metab (Lond)* 2008; 5: 18: 1—8.
- Victorrajmohan C., Pradeep K., Karthikeyan S. Influence of silymarin administration on hepatic glutathione-conjugating enzyme system in rats treated with antitubercular drugs. *Drugs R D*. 2005; 6: 6: 395—400.
- Post-White J., Ladas E. J., Kelly K. M. Advances in the use of milk thistle (*Silybum marianum*). *Integr Cancer Ther* 2007; 6: 2: 104—109.
- Negi A. S., Kumar J. K., Luqman S. et al. Recent advances in plant hepatoprotectives: a chemical and biological profile of some important leads. *Med Res Rev*. 2008; 28: 5: 746—772.
- Falaska K., Ucciferri C., Mancino P. et al. Treatment with silybin-vitamin E-phospholipid complex in patients with hepatitis C infection. *J Med Virol* 2008; 80: 11: 1900—1906.
- Pittler M. H., Thompson C. J., Ernst E. Artichoke leaf extract for treating hypercholesterolaemia. *Cochrane Dat. Sys. Rev.* 2002, Issue 3. Art. № CD003335. DOI: 10.1002/14651858.CD003335.
- Петренко Т. И., Харламова Ю. М., Кизилова Н. С., Жукова Е. М. Влияние Лив-52 на активность монооксигеназной системы печени у больных туберкулезом лёгких. Выездной пленум НОГР «Новые горизонты гастроэнтерологии. М.: Анархис. 2004; 193—194.
- Huseini H. F., Alavian S. M., Heshmat R. et al. The efficacy of Liv-52 on liver cirrhotic patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled first approach. *Phytomedicine*. 2005; 12: 11: 619—624.
- Kolhapure S. A., Mitra S. K. Meta-analysis of phase III clinical trials in evaluation of efficacy and safety of Liv. 52 in infective hepatitis. *Med Update* 2004; 12: 2: 51—61.
- Мадасова В. Г., Аксенова В. А. Опыт применения гепатопротекторов при лечении детей и подростков, больных туберкулезом. *Лечащий врач*. 2008; 2: 86—88.
- Ушкалова Е. А. Место эссенциальных фосфолипидов в современной медицине. *Фарматека* 2003; 10: 40—46.
- Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения: Руководство для практикующих врачей / Под ред. В. Т. Ивашкина. М.: Литтера. 2003; 1046.
- Скакун Н. П. Клиническая фармакология и эффективность эссенциале при заболеваниях печени. *Эксперим и клин фармакол*. 1993; 56: 1: 69—72.
- Емельянюк О. Г. Диагностика и лечение поражений печени у больных туберкулезом лёгких в следственном изоляторе. Автореф. дис... канд. мед. наук. М.: 2010; 24.
- Чернов А. О. Опыт применения гепатопротектора «Эссливер форте» для коррекции побочных эффектов противотуберкулезной терапии. *РМЖ* 2003; 11: 22. Интернет: [http://www.rmj.ru/articles\\_795.htm](http://www.rmj.ru/articles_795.htm).
- Никитин И. Г. Гепатопротекторы: мифы и реальные возможности. *Фарматека*. 2007; 13: 14—18.
- Asl M. N., Hosseinzadeh H. Review of pharmacological effects of *Glycyrrhiza* sp. and its bioactive compounds. *Phytother Res* 2008; 22: 6: 709—724.
- Shiraki K., Takei Y. General therapy of type C chronic hepatitis: efficacy and limitation of hepatoprotective agents. *Nippon Naika Gakkai Zasshi* 2008; 97: 1: 28—35.
- Miyazawa N., Takahashi H., Yoshiike Y. et al. Effect of glycyrrhizin on anti-tuberculosis drug-induced hepatitis. *Kekkaku*. 2003; 78: 1: 15—19.
- Mato J. M., Martínez-Chantar M. L., Lu S. C. Methionine metabolism and liver disease. *Ann Rev Nutr* 2008; 28: 273—293.
- Schmidt R. Hepatic organ protection: from basic science to clinical practice. *World J Gastroenterol*. 2010; 16: 48: 6044—6045.
- Roncaglia N., Locatelli A., Arreghini A. et al. A randomized controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of gestation cholestasis. *BJOG* 2004; 111: 1: 17—21.
- Samara K., Liu C., Soldevila-Pico C. et al. Betaine resolves severe alcohol-induced hepatitis and steatosis following liver transplantation. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 1226—1229.
- Суханов Д. С., Петров А. Ю., Коваленко А. Л., Романцов М. Г. Индукция эндогенного S-аденозил-L-метионина в гепатоцитах при фармакотерапии токсических и лекарственных поражений печени в эксперименте. *ЭИКФ* 2011; 74: 10: 34—38.
- Оковитый С. В., Гайворонская В. В., Куликов А. Н., Шуленин С. Н. Клиническая фармакология антигипоксантов. В кн.: Избранные лекции по клинической фармакологии. М: Гэотар-МЕДИА. 2009; 484—539.
- Correa P. R., Kruglov E. A., Thompson M. et al. Succinate is a paracrine signal for liver damage. *J Hepatol* 2007; 47: 2: 262—269.
- Суханов Д. С., Виноградова Т. И., Заболотных Н. В. и др. Влияние сукцинатсодержащих препаратов на процессы репаративной регенерации в эксперименте. *Хирургия* 2011; 1: 56—60.
- Суханов Д. С., Виноградова Т. И., Заболотных Н. В. и др. Сравнительное изучение гепатопротективного действия ремаксола, ремамберина и адеметионина при повреждении печени противотуберкулезными препаратами (экспериментальное исследование). *Антибиотики и химиотерапия* 2011; 56: 1—2: 12—16.
- Суханов Д. С., Романцов М. Г. Эффекты гепатопротектора при поражении печени у больных туберкулезом органов дыхания. *Успех современ естествознан* 2008; 10: 40—50.
- Туберкулез. Особенности течения, возможности фармакотерапии. Учебное пособие для врачей / Под ред. А. К. Иванова. СПб.: 2009; 108.
- Жукова Е. М., Краснов В. А., Хазанов В. А. Эффективность включения регулятора энергетического обмена в комплексную терапию больных туберкулезом лёгких. *Бюллетень СО РАМН* 2009; 5: 46—52.
- Orlando R., Azzalini L., Orando S., Lirussi F. Bile acids for non-alcoholic fatty liver disease and/or steatohepatitis. *Cochrane Dat. Sys. Rev.* 2007; Art. №CD005160. DOI:10.1002/14651858.CD005160.pub2.
- Chen W., Liu J., Gluud C. Bile acids for viral hepatitis. *Cochrane Dat. Sys. Rev.* 2007; Art. №CD003181. DOI:10.1002/14651858.CD003181.pub2.
- Gong Y., Huang Z. B., Christensen E., Gluud C. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. *Cochrane Dat. Sys. Rev.* 2008; Art. №CD000551. DOI:10.1002/14651858.CD000551.pub2.
- Poropat G., Giljaca V., Stimac D., Gluud C. Bile acids for primary sclerosing cholangitis. *Cochrane Dat. Sys. Rev.* 2011; Art. №CD003626. DOI:10.1002/14651858.CD003626.pub2.
- Борзакова С. Н., Аксенова В. А., Рейзис А. П. Лекарственные поражения печени у детей, больных туберкулезом. *Туберкулез и бол орган дыхан* 2010; 8: 3—12.
- Raumgartner G., Beuers U. Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease: mechanisms of action and therapeutic use revisited. *Hepatology* 2002; 36: 3: 525—531.
- Tayal V., Kalra B. S., Agarwal S. et al. Hepatoprotective effect of tocopherol against isoniazid and rifampicin induced hepatotoxicity in albino rabbits. *Indian J Exp Biol* 2007; 45: 12: 1031—1036.

50. Pal R., Rana S., Vaiphei K., Singh K. Effect of different doses of carotenoids in isoniazid-rifampicin induced hepatotoxicity in rats. *Trop Gastroenterol* 2008; 29: 3: 153—159.
51. Yue J., Dong G., He C. et al. Protective effects of thiopronin against isoniazid-induced hepatotoxicity in rats. *Toxicology* 2009; 264: 3: 185—191.
52. Matsuki Y., Akazawa M., Tsuchiya K. et al. Effects of ascorbic acid on the free radical formations of isoniazid and its metabolites. *Yakugaku Zasshi* 1991; 111: 10: 600—605.
53. Attri S., Rana S. V., Vaiphei K. et al. Isoniazid- and rifampicin-induced oxidative hepatic injury protection by N-acetylcysteine. *Hum Exp Toxicol* 2000; 19: 9: 517—522.
54. Rana S. V., Attri S., Vaiphei K. et al. Role of N-acetylcysteine in rifampicin-induced hepatic injury of young rats. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2: 287—291.
55. Baniyadi S., Eftekhari P., Tabarsi P. et al. Protective effect of N-acetylcysteine on antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22: 10: 1235—1238.
56. Kalra B. S., Aggarwal S., Khurana N., Gupta U. Effect of cimetidine on hepatotoxicity induced by isoniazid-rifampicin combination in rabbits. *Indian J Gastroenterol* 2007; 26: 1: 18—21.
57. Мархаев А. Г., Убеева И. П., Бадлеева М. В. Возможности фитотерапии в коррекции гепатотоксических эффектов при химиотерапии туберкулёза. *Бюллетень ВСНЦ ВСО РАМН*. 2010; 2: 67—70.
58. Мурзахметова М. К., Турмухамбетова В. К., Утегалиева Р. С., Маматаева А. Т. Роль растительных препаратов в предотвращении гепатотоксичности изониазида. *Здоровье. Медицинская экология. Наука* 2009; 4—5: 39—40.
59. Adhvaryu M. R., Reddy N., Parabia M. H. Effects of four Indian medicinal herbs on isoniazid-, rifampicin- and pyrazinamide-induced hepatic injury and immunosuppression in guinea pigs. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 23: 3199—3205.
60. Adhvaryu M. R., Reddy N. M., Vakharia B. C. Prevention of hepatotoxicity due to antituberculosis treatment: A novel integrative approach. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 30: 4753—4762.
61. Liu Q., Garner P., Wang Y. et al. Drugs and herbs given to prevent hepatotoxicity of tuberculosis therapy: systematic review of ingredients and evaluation studies. *BMC Public Health* 2008; 8: 365: 1—8.
62. Таишуплатова Ф. К. Профилактика побочных реакций противотуберкулёзных препаратов при туберкулёзе лёгких у больных с различным генетическим фоном. *Проблем туберкул* 2003; 6: 17—20.
63. Фещенко Ю. И., Черенько С. А., Мальцев В. И. и др. Оценка значимости побочных реакций противотуберкулёзных препаратов при лечении туберкулёза. *Укр. Мед. Часопис* 2008; 3. Интернет: www.umj.com.ua.
64. Чуканов В. И., Каминская Г. О., Ливчане Э. Частота и характер побочных реакций при лечении больных туберкулёзом лёгких противотуберкулёзными препаратами резервного ряда. *Проблем туберкулёз бол лёгких* 2004; 10: 6—10.
65. Arbex M. A., Varella M. C. L., Siqueira H. R., Mello F. A. F. Antituberculosis drugs: Drug interactions, adverse effects, and use in special situations. Part 2: Second-line drugs. *J Bras Pneumol* 2010; 36: 5: 641—656.
66. Centers for Disease Control and Prevention. Fatal and severe hepatitis associated with rifampin and pyrazinamide for the treatment of latent tuberculosis infection — New York and Georgia, 2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001; 50: 15: 289—291.
67. Centers for Disease Control and Prevention. Update: fatal and severe liver injuries associated with rifampin and pyrazinamide for latent tuberculosis infection, and revisions in American Thoracic Society / CDC recommendations — United States, 2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001; 50: 34: 733—735.
68. Sanofi-Aventis. Rifadin (rifampin capsules) and Rifadin I (rifampin for injection) prescribing information. — Bridgewater, NJ. 2007, Mar.
69. Pfizer. Mycobutin (rifabutin) capsules USP prescribing information. New York, NY. 2006, Feb.
70. Лукьянчук В. Д., Внукова М. А. Противотуберкулёзные средства: Побочные реакции и осложнения фармакотерапии. *Україн мед альманах* 2008; 11: 3: 205—207.
71. Мухин Н. А., Мусеев С. В. Лекарственная гепатотоксичность. *Клин гепатол* 2010; 2: 3—7.
72. Полунина Т. Е. Лекарственные поражения печени. *Леч врач* 2005; 3: 69—72.
73. Nolan C., Goldberg S., Buskin S. Hepatotoxicity associated with isoniazid preventive therapy: a 7-year survey from a public health tuberculosis clinic. *JAMA* 1999; 281: 11: 1014—1018.
74. Tostmann A., Boeree M. J., Aarnoutse R. E. et al. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: concise up-to-date review. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 2: 192—202.
75. VersaPharm Incorporated. Pyrazinamide tablets USP 500 mg prescribing information. — Marietta, GA. 2001, Apr.
76. X-Gen. Myambutol (ethambutol hydrochloride) tablets USP prescribing information. Northport, NY. 2004, Jun.
77. Younossian A. B., Rochat T., Ketterer J. P. et al. High hepatotoxicity of pyrazinamide and ethambutol for treatment of latent tuberculosis. *Eur Respir J* 2005; 26: 3: 462—464.
78. Wyeth. Trecator (ethionamide) tablets prescribing information. — Philadelphia, PA. 2006; Sept.
79. Ranbaxy Pharmaceuticals Inc. Ofloxacin tablets prescribing information. Jacksonville, FL. 2007, Nov.
80. Jacobus Pharmaceutical Co. Paser granules (aminosalicylic acid granules) prescribing information. Princeton, NJ. 1996, Jul.
81. Bayer. Cipro I. V. (ciprofloxacin) for intravenous infusion prescribing information. West Haven, CT. — 2008, Oct.
82. Andrade R. J., Tulkens P. M. Hepatic safety of antibiotics used in primary care. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 7: 1431—1446.
83. Ortho-McNeil Pharmaceutical. Levaquin (levofloxacin) tablets, oral solution, injection, and 5% dextrose injection prescribing information. Raritan, NJ. 2008, Sept.
84. Schering-Plough. Avelox (moxifloxacin hydrochloride) tablets and Avelox I. V. (moxifloxacin hydrochloride in sodium chloride injection) prescribing information. — Kenilworth, NJ. 2008, Oct.
85. Bristol-Myers Squibb Company. Tequin (gatifloxacin) tablets and injection prescribing information. Princeton, NJ. 2002, Dec.
86. Unimed Pharmaceuticals. Maxaquin (lomefloxacin hydrochloride) Film-coated tablets prescribing information. Buffalo Grove, IL. 2001, Oct.
87. Rhone Poulenc Rorer. Zagam (sparfloxacin) tablets prescribing information. 2001, Oct.
88. Jadhav M. V., Sathe A. G., Deore S. S. et al. Tissue concentration, systemic distribution and toxicity of clofazimine — an autopsy study. *Indian J Pathol Microbiol* 2004; 47: 2: 281—283.
89. Novartis. Lamprene (clofazimine) prescribing information. East Hanover, NJ. 2002, Jul.
90. Arbex M. A., Varella M. C. L., Siqueira H. R., Mello F. A. F. Antituberculosis drugs: drug interactions, adverse effects, and use in special situations. Part 1: first-line drugs. *J Bras Pneumol* 2010; 36: 5: 626—640.
91. Salpeter S. Tuberculosis chemoprophylaxis. *West J Med* 1992; 157: 4: 421—424.
92. Webb A. H. A thiacetazone toxicity trial in Sarawak. *N Z Med J* 1973; 78: 502: 409—412.
93. Moore R. D., Smith C. R., Lipsky J. J. et al. Risk factors for nephrotoxicity in patients treated with aminoglycosides. *Ann Intern Med* 1984; 100: 3: 352—357.