

Комбинированное применение гепатопротекторов

С. В. Оковитый

Резюме. При всей полиэтиологичности повреждений печени сходство основных звеньев патогенеза позволяет использовать достаточно близкую патогенетическую терапию, одним из компонентов которой могут быть гепатопротекторные препараты. Несмотря на большое число научных исследований и многолетний клинический опыт использования гепатопротекторов, границы применения этой группы препаратов до сих пор четко не очерчены в силу того, что многие из проводившихся клинических исследований не отвечали современным принципам доказательной медицины.

Результаты изучения химической структуры, фармакодинамики и фармакокинетики, практического применения гепатопротекторных средств не дают однозначных ответов на многие вопросы, касающиеся показаний к их применению, выбора конкретного препарата, схем и продолжительности лечения.

В значительной мере это касается и комбинированного использования гепатопротекторов, обоснованность и целесообразность которого не является всегда очевидной. Вопросы о том, насколько рационально может быть комбинирование гепатопротекторов, дает ли это какую-либо клиническую выгоду и не является ли такая тактика шагом к необоснованной полипрагмазии, остаются без четкого ответа.

Приведенный в статье обзор проведенных за последние десятилетия клинических и экспериментальных исследований позволил выделить несколько комбинаций, оказывающих наиболее выраженное влияние на морфологические изменения в печени при ее поражении или взаимно потенцирующих один из фармакологических эффектов.

До настоящего времени не сформировано окончательное суждение о границах применения, эффективности и безопасности гепатопротекторов, что обусловлено недостаточным числом клинических исследований этой группы препаратов, отвечающих современным принципам доказательной медицины. Результаты изучения химической структуры, фармакодинамики и фармакокинетики, практического применения гепатопротекторных средств не дают однозначных ответов на многие вопросы, касающиеся показаний к их применению, выбора конкретного препарата, схем и продолжительности лечения. Особенно малочисленны экспериментальные и клинические данные о целесообразности и возможности комбинированного применения гепатопротекторов, хотя предпринимались как попытки теоретического обоснования таких комбинаций [1, 2], так и обобщения практического опыта их использования [3]. Тем не менее вопросы о том, насколько рационально может быть комбинирование гепатопротекторов, дает ли это какую-либо клиническую выгоду и не является ли такая тактика шагом к необоснованной полипрагмазии, остаются без четкого ответа. Поэтому в данном обзоре были проанализированы и систематизированы накопившиеся сведения по комбинированному экспериментальному и клиническому применению лекарственных средств, для которых гепатопротекторное действие является основным, преобладающим или имеющим самостоятельное клиническое значение.

Среди гепатопротекторных препаратов можно выделить: 1) препараты растительного происхождения; 2) препараты животного происхождения; 3) препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды; 4) препараты с преимущественным детоксицирующим действием; 5) препараты желчных кислот; 6) препараты разных групп [4].

Эссенциальные фосфолипиды

Эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ) нередко рассматриваются как препараты, которые благодаря широкому спектру фармакологических эффектов могут быть использованы в фармакотерапии неалкогольной (НЖБП) и алкогольной (АЖБП) жировой болезни печени, лекарственных поражений органа [5–9]. И хотя наиболее крупные исследования по их эффективности, проводимые в последние годы, в основном являются наблюдательными или несравнительными [10, 11] и некоторые спорные вопросы клинической эффективности ЭФЛ в монотерапии окончательно не разрешены, они представляют большой интерес не только как лекарственные средства с собственной фармакологической активностью, но и как биоэнкапсулы или биопотенциаторы, которые при использовании в виде комплекса или совместном введении с другим лекарственным веществом могут изменять его фармакологические или фармацевтические показатели [12–14]. В частности, часть перорально введенных фосфолипидов в кишечнике под влиянием фосфолипаз (например, фосфолипазы A2, лизофосфолипазы) гидролизуются с высвобождением жирных кислот и образованием моноацилглицерина. Последний вместе с солями желчных кислот способен формировать надмолекулярные образования или ассоциаты — мицеллы. Для образования этих мицелл решающее значение имеет выделение желчи в двенадцатиперстную кишку, которое регулируется холецистокинином, высвобождающимся при повышении концентрации жирных кислот в кишечнике. В состав таких мицелл могут включаться лекарственные вещества, в первую очередь липофильные, введенные

вместе с фосфолипидами. Это потенциально обеспечивает их более высокую биодоступность (фармакокинетический энхансинг), а следовательно, увеличение биологического эффекта (фармакодинамический энхансинг) [15]. Этот компонент действия ЭФЛ позволяет увеличивать абсорбцию лекарственных веществ, которые либо плохо растворимы, либо имеют высокий эффект первого прохождения. Возможные комбинации с ЭФЛ как биоэнхансерами будут рассмотрены ниже.

ЭФЛ + метионин

Фиксированная комбинация ЭФЛ (300 мг) и метионина (100 мг) была изучена в ряде исследований. Однако только небольшая часть из них являются сравнительными, позволяющими оценить взаимопотенцирующее действие компонентов. Так, прием больными с неалкогольным стеатогепатитом 600 мг ЭФЛ и 200 мг метионина 3 раза/сут в течение 12 недель приводил к более быстрому купированию по сравнению с монотерапией ЭФЛ цитолитического синдрома (к 4-й неделе против 12-й). Влияние препаратов на показатели липидного и углеводного обмена, а также выраженность стеатоза печени не отличались в обеих группах [16]. В другом исследовании у больных с НЖБП применение аналогичной схемы комбинированной терапии в сравнении со средством расторопши (БАД) — по 2 табл. 3 раза/сут в течение 2 мес также позволило достичь более быстрого снижения трансаминаз, уменьшения выраженности стеатоза печени (по данным УЗИ-исследования) по сравнению с контролем. В отличие от предыдущего исследования происходило снижение общего холестерина и триглицеридов [17]. Очевидно, наибольшее влияние такая комбинация оказывает на показатели цитолиза гепатоцитов.

Глицирризиновая кислота

Глицирризиновая кислота (ГК) привлекает устойчивое внимание благодаря уникальному спектру биологической активности [18] и свойствам биоэнхансера, обнаруженным в последние годы [19].

Глицирризиновая кислота + ЭФЛ

ГК + ЭФЛ является единственным доступным для применения препаратом ГК в нашей стране. Доказано, что в такой комбинации, благодаря формированию смешанных мицелл, почти в два раза увеличивается биодоступность ГК, исходно достаточно низкая [13]. В доклинических исследованиях комбинация ГК + ЭФЛ оказалась более эффективной, чем использование только ЭФЛ [20].

Клиническая эффективность комбинации была изучена в многочисленных исследованиях. Так, у больных с НЖБП, получавших комбинацию ГК + ЭФЛ (внутривенно 5 мг/сут 3 раза/нед в течение 2 недель, затем перорально по 70 мг 3 раза/сут в течение 10 нед), после лечения частота положительной динамики уровня адипонектина составила 57,9%, в то время как на фоне терапии плацебо — 10%, достоверно снизился индекс фиброза печени — NAFLD liver fibrosis score (соответственно у 43% против 26%) и повысилось качество жизни [21]. Эффективность препарата констатирована в национальных рекомендациях по лечению НЖБП [5, 6].

В исследовании с оценкой эффективности комбинированной терапии при АЖБП больные получали 2 курса терапии, аналогичной описанной выше. В результате на фоне лечения произошло достоверно более выраженное по сравнению с плацебо снижение трансаминаз и гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП), уменьшение числа пациентов со значениями шкалы АктиТест в диапазоне А2–А3 (8,5% против 21,4%) и значениями шкалы ФиброТест в диапазоне F3–F4 (0% против 4,8%), улучшение динамики по шкалам, характеризующим жизненную активность и социальное функционирование [22].

Анализ биологической активности глицирризиновой кислоты, силимарина и урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) выявил влияние этих соединений на экспрессию различных генов, участвующих в регуляции метаболизма глюкозы и липидов, апоптоза и антиокислительных путей. Кроме того, эти гепатопротекторы ингибируют активность NF-κB, активно участвующего как в воспалении и фиброгенезе, так и в инициации и развитии рака печени [23]. Поэтому комбинации этих соединений могут обладать большим фармакологическим эффектом, нежели отдельные вещества. Более того, для создания таких комбинаций, а также комплексов с другими лекарственными соединениями в качестве основы может использоваться фосфолипидная наносистема с глицирризиновой кислотой [24].

Глицирризиновая кислота + УДХК

Эта комбинация оценивалась в одном исследовании у больных с хроническим вирусным гепатитом С. Использование ГК (внутривенно 200 мг 3 раза/нед) и УДХК

(600 мг/сут) в течение 24 недель привело к более выраженному, по сравнению с монотерапией УДХК, снижению трансаминаз, а гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП) уменьшилась только на фоне комбинированной терапии [25].

Глицирризиновая кислота + силимарин

Экспериментальные данные свидетельствуют, что совместное применение этих соединений способно

потенцировать их антиоксидантный потенциал за счет повышения уровней восстановленного глутатиона в печени, супероксиддисмутазы и каталазы, что позволяет увеличить антицитолизический эффект комбинации [26].

Урсодезоксихолевая кислота

УДХК является одним из наиболее часто используемых препаратов при заболеваниях печени. Ее эффективность при холестатических поражениях печени не вызывает сомнений [27], в то время как применение при нехолестатических заболеваниях органа нуждается в дополнительном изучении [28]. Одним из факторов, ограничивающих использование УДХК при нехолестатических заболеваниях печени, является ее недостаточное влияние на гистологические изменения в печени [29–31], что вынуждает использовать повышенные дозы препарата [32]. Тем не менее, благодаря наличию многочисленных плейотропных эффектов, УДХК традиционно рекомендуется отечественными специалистами к применению при нехолестатических заболеваниях печени, например при жировой болезни печени [5, 6, 8], в то время как зарубежные руководства воздерживаются от такой рекомендации [30, 31]. Возможным направлением повышения эффективности УДХК может быть ее комбинирование с другими гепатопротекторными средствами.

УДХК + альфа-токоферол (витамин Е)

В сравнительном исследовании у больных с неалкогольным стеатогепатитом добавление к лечению УДХК (12–15 мг/кг/сут) витамина Е (800 МЕ/сут) в течение 2 лет позволило статистически значимо увеличить уровень адипонектина в крови, что коррелировало с уменьшением выраженности стеатоза печени [33]. В идентичном по дизайну исследовании анализ повторных биопсий органа показал, что только на фоне комбинированной терапии произошло уменьшение индекса гистологической активности с регрессией стеатоза. Кроме того, уменьшились трансаминазы, в то время как на монотерапии УДХК снизилась только аланинаминотрансфераза [34].

Длительное (4 года, диапазон — 1–12 лет) использование комбинации УДХК (в среднем 16,6 мг/кг/сут) и витамина Е (в среднем 555 МЕ/сут) у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом позволило достигнуть нормализации аспартатаминотрансферазы (АсАТ), аланинаминотрансферазы (АлАТ) и ГГТП соответственно у 80%, 70% и 65% больных. Из 10 пациентов, которым была проведена парная биопсия печени, гистологическая картина улучшилась у семи и ухудшилась у одного. Число побочных эффектов, потребовавших отмены препаратов, составило 5% [35].

В то же время комбинация УДХК и витамина Е оказалась малоэффективной в профилактике лекарственной гепатотоксичности у детей с лимфобластным лейкозом, получавших низкие дозы метотрексата [36].

УДХК + силибинин

Исследования на животных с экспериментальным холестазом продемонстрировали примерно одинаковый противовоспалительный и антипролиферативный эффекты УДХК, силибинина и их комбинации, однако влияние на цитолиз было наиболее выражено при комбинированной фармакотерапии [37]. При хроническом алкогольном поражении печени добавление к УДХК (450 мг/сут) силибинина (400 мг/сут) увеличивало степень снижения гепатоспецифичных ферментов [38].

УДХК + эссенциальные фосфолипиды

УДХК + эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ) теоретически представляется интересной комбинацией, позволяющей потенцировать в первую очередь антихолестатический эффект обоих препаратов. Однако клинически такое лечение оценивалось только при холестазе беременных, когда применяемая комбинация оказалась более эффективна, чем монотерапия каждым из средств, что позволило авторам сделать вывод о возможности такой терапии, особенно в случае раннего начала и/или тяжелого течения патологии [39].

Экспериментально изучалось конъюгированное соединение, представляющее собой урсодезоксихолил лизофосфатидилэтаноламид (УДХК-ЛФЭ)¹. В доклинических исследованиях оно продемонстрировало способность увеличивать синтез фосфатидилхолина в гепатоцитах, стимулировать их рост, ингибировать ФНО-индуцированный апоптоз, ограничивать повреждающее действие свободных жирных кислот на паренхиматозные клетки печени, подавлять фиброгенез [40–42]. Это позволяет рассматривать комбинацию УДХК + ЭФЛ как потенциально интересную для дальнейшего изучения.

УДХК + адеметионин

УДХК + адеметионин (S-AM) также, как и ранее рассмотренная комбинация, обладает несомненным антихолестатическим потенциалом. У пациентов с первичным билиарным холангитом на доцирротической стадии добавление S-AM (1200 мг/сут) к стандартному лечению УДХК (13–15 мг/кг/сут) в течение 6 месяцев позволило достичь значительного снижения уровня АлАТ, ГГТП и общего холестерина. Кроме того, произошло уменьшение утомляемости и зуда (по опроснику PBC-40), а также тревожности (по опроснику STAI 2) [43]. Важное значение имеет длительность проводимой фармакотерапии, так как краткосрочные курсы применения S-AM в дополнение к УДХК дают биохимическое улучшение, не превосходящее монотерапию (за исключением более выражено

снижающихся ГГТП и общего билирубина) [44].

Подавляющее число исследований этой комбинации посвящено оценке ее эффективности при холестазе беременных. Так, совместное применение УДХК (600 мг/сут) и адеметионина (500 мг/сут в/в) в течение 20 дней более эффективно по сравнению с монотерапией УДХК снижало зуд и уровень общего билирубина и по сравнению с применением одного S-AM уменьшало концентрацию желчных кислот и щелочной фосфатазы [45]. Еще в одном исследовании был получен небольшой синергичный эффект в виде более быстрого снижения желчных кислот и трансаминаз по сравнению с монотерапией УДХК [46]. Однако в исследовании L. Zhang комбинированная терапия практически не превзошла эффекта монотерапии УДХК [47].

Тем не менее два метаанализа проведенных исследований позволили установить, что комбинированная терапия при холестазе беременных достоверно снижает общий билирубин и АсАТ, частоту преждевременных родов и кесаревых сечений в сравнении с применяемыми отдельно УДХК или S-AM [48, 49]. Это позволило рекомендовать комбинированное использование этих препаратов при внутрипеченочном холестазе беременных при неэффективности УДХК в стандартных дозах [50]. Эта же комбинация используется при токсических поражениях печени противоопухолевыми препаратами [51].

УДХК + тиоктовая кислота

В контролируемом клиническом исследовании у больных с НЖБП применение в течение 12 месяцев фиксированной комбинации УДХК (300 мг/сут) и тиоктовой кислоты (ТК) (400 мг/сут) продемонстрировало ее превосходство над монотерапией УДХК или ТК по влиянию на АлАТ, АсАТ, ГГТП и выраженность фиброза (по NAFLD fibrosis score) [52].

Силибинин

Силибинин является одним из флаволигнанов силимарина. Несмотря на широчайший спектр биологической активности и высокую активность в доклинических исследованиях [53, 54] и ряде клинических исследований [55], силибинин в монотерапии не смог закрепиться в лечении ни одного заболевания печени за исключением упоминания о возможности применения его дигидросукцината при отравлении альфа-амантином. Однако, благодаря действию на самые различные звенья патогенеза поражений печени, он рассматривается как перспективный кандидат для комбинированной гепатотропной терапии.

Силибинин + альфа-токоферол (витамин Е)

Комбинированное применение силимарина при неалкогольном стеатогепатите (1080 мг/сут) и витамина Е (72 мг/сут) в течение 3 месяцев приводило к более заметному снижению трансаминаз, чем в контроле. Даже у тех пациентов, которые не похудели минимум на 5% от исходной массы, наблюдалось снижение уровня ГГТП, индекса FLI (Fatty liver index — индекс жировой инфильтрации печени включает уровень триглицеридов, окружность талии и индекс массы тела — ИМТ) и выраженности фиброза (по индексу NAFLD fibrosis score), в то время как в контрольной группе этого не произошло [56]. В другом исследовании у пациентов с метаболическим синдромом и стеатозом печени использование такой комбинации позволило достичь в опытной группе снижения уровня триглицеридов, уменьшения размеров печени и улучшения показателей шкалы печеночного стеатоза — Hepatic Steatosis Index (учитывает уровень трансаминаз и ИМТ) и Lipid Accumulation Product index (индекс аккумуляции жира рассчитывается с учетом окружности талии и уровня триглицеридов) [57].

Силибинин + ЭФЛ

Доклинические исследования позволили установить, что в такой комбинации не только значительно увеличивается биодоступность силибинина, но и обеспечивается взаимопотенцирование антиоксидантного эффекта, достигается коррекция митохондриальной дисфункции при неалкогольном стеатогепатите, уменьшается выраженность поражения печени при амиодарон-индуцированном стеатозе [58–60]. У больных с АЖБП сравнение эффективности комбинации флаволигнанов расторопши (420 мг/сут) и ЭФЛ (1200 мг/сут) с монотерапией ЭФЛ (1800 мг/сут) в течение 3 недель не продемонстрировало больших различий в их эффективности, хотя скорость уменьшения клинических проявлений заболевания и купирования цитолитического синдрома была несколько выше при применении комбинации [61].

Силибинин + ЭФЛ + альфа-токоферол (витамин Е)

Силибинин + ЭФЛ + альфа-токоферол (витамин Е) является одной из наиболее хорошо изученных комбинаций. Экспериментальные исследования продемонстрировали влияние комплекса на явления митохондриальной дисфункции гепатоцитов, уменьшение цитолиза, подавление некровоспалительных и фибротических изменений в печени [62, 63]. Клиническое исследование у пациентов с НЖБП эффективности комбинации силибинина (94 мг), фосфатидилхолина (194 мг) и токоферола ацетата (30 мг), используемой 1 раз/сут в течение 6 месяцев в дополнение к средиземноморской диете и физическим нагрузкам, показало, что добавление фармакотерапии сильнее снижает уровень инсулина и индекс НОМА в дополнение к влиянию модификации образа жизни на массу

тела, окружность талии, индекс FLI, индекс НОМА, уровень общего холестерина и триглицеридов [64]. Применение комбинации у больных с НЖБП дважды в день на протяжении 12 месяцев позволило достичь нормализации массы тела (15% больных на фоне лечения против 2,1% в контроле), снижения уровня АлАТ и ГГТП в плазме крови, уменьшения уровня инсулина и индекса НОМА, улучшения гистологии печени по выраженности стеатоза, воспаления и баллонной дистрофии гепатоцитов по сравнению с контрольной группой [65]. Схожие данные были получены и при применении комбинации 4 раза/сут в течение 12 месяцев [66]. У HCV-позитивных пациентов добавление такой фармакотерапии приводило к улучшению по маркерам фиброгенеза [65, 67].

Влияние на показатели инсулинорезистентности, по-видимому, является характерной особенностью этой комбинации, так как даже в исследовании у больных с HCV-инфекцией (гепатитом С), как и в других исследованиях, наряду с уменьшением трансаминаз, ГГТП и общего холестерина, было продемонстрировано достоверное положительное влияние на уровень глюкозы, инсулина и индекса НОМА [68].

Силибинин + ЭФЛ + холекальциферол (витамин D) + альфа-токоферол (витамин E)

В исследовании у больных с НЖБП прием фиксированной комбинации, включающей 303 мг силибинин-фосфолипидного комплекса с содержанием силибинина не менее 100 мг, 10 мг витамина D и 15 мг витамина E 2 раза/сут на протяжении 6 месяцев, привел к достоверному уменьшению АлАТ, ГГТП, инсулина и индекса НОМА, а также снижению выраженности стеатоза печени и эндотелиальной дисфункции, более быстрому падению маркеров воспаления (С-реактивного белка и TNF-α) [69].

Сложно сказать, насколько значимую роль в фармакологическом эффекте такой комбинации играют добавленные витамины. Так, использованная дозировка витамина D достаточно низкая, а его эффективность при НЖБП пока окончательно не установлена [70]. Витамин E также не мог оказать значимого фармакологического эффекта, поскольку его количество в препарате очень мало и обеспечивает лишь стабильность компонентов при хранении [69].

Силибинин + адеметионин

В исследовании *in vitro* было показано, что такая фиксированная комбинация может приводить к эффективному снижению окислительного стресса в гепатоцитах и подавлению воспалительных реакций через воздействие на разные сигнальные пути, опосредуемые ядерным фактором NF-κB и транскрипционным фактором Nrf2 [71]. В маленьком пилотном клиническом исследовании у пациентов с НЖБП прием в течение 12 месяцев комбинации силимарина

(140 мг/сут) и адеметионина (200 мг/сут) без модификации диеты и физической активности привел к минимальному, но значимому снижению уровня общего холестерина, АлАТ, щелочной фосфатазы (ЩФ), инсулина и индекса НОМА на фоне регрессии стеатоза печени [72].

Силимарин + тиоктовая кислота + аскорбиновая кислота

В доклиническом исследовании на модели парацетамоловой гепатопатии была оценена эффективность такой тройной комбинации против контроля и применения ее отдельных компонентов. В результате было установлено, что по влиянию на АлАТ, АсАТ, активность супероксиддисмутазы и малонового диальдегида (МДА) как в виде монопрепаратов, так и в их комбинации превосходит контроль, но они не различаются между собой. При этом комбинация равно эффективно с силимарином увеличивала выживаемость гепатоцитов в тестах *in vitro*, что говорит об определяющем влиянии именно этого компонента в использованной схеме [73].

Силимарин + лактулоза

Экспериментальное исследование эффективности применения комбинации и ее компонентов по отдельности показало, что обе схемы лечения примерно равно эффективно уменьшали выраженность некровоспалительных изменений в печени, снижая в крови уровень МДА, АлАТ, АсАТ и ЩФ [74].

Силимарин + полиненасыщенные жирные кислоты

Силимарин + полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) были изучены в доклиническом исследовании на животных с метаболическим синдромом в сравнении с контролем и монотерапией ПНЖК. Комбинация значимо более эффективно по сравнению с монотерапией снижала содержание холестерина в печени и триглицеридов в периферических мышцах, увеличивала уровень восстановленного глутатиона в печени [75].

Комбинация силибинин + УДХК была рассмотрена выше.

Другие комбинированные гепатопротекторы

Янтарная кислота + инозин + меглюмин + метионин + никотинамид

Янтарная кислота + инозин + меглюмин + метионин + никотинамид в виде фиксированной комбинации используется в основном при острых поражениях печени (лекарственных, алкогольных) или как средство инициальной терапии [8, 9, 76, 77]. Основной точкой приложения препарата является митохондриальная дисфункция, развивающаяся в гепатоцитах как универсальный патогенетический механизм поражения паренхиматозных клеток печени [78]. При острых алкогольных поражениях органа эта комбинация (400 мл в/в капельно 2 раза/сут) в сравнении с адеметионином (400 мг в/в капельно 2 раза/сут) в течение 7 дней позволила достичь достоверно более выраженного снижения частоты развития алкогольного делирия (15,4% против 33,9%), длительности пребывания в ОРИТ (5,6% против 7,3%) и стационаре (9% против 11,8%) [79, 80]. Кроме того, такая комбинированная фармакотерапия обеспечила снижение величины затрат в среднем на 21,7% от общей величины затрат и уменьшение коэффициента «затраты/эффективность» в расчете на 1 пациента без развития алкогольного делирия [81].

Таким образом, комбинированное применение гепатопротекторов может преследовать цель либо расширения спектра гепатотропного действия, либо одностороннего увеличения (аддитивность, суммация, потенцирование) того или иного фармакологического эффекта. В обобщенном виде результаты анализа такого комбинирования представлены в таблице.

Наиболее эффективными, с точки зрения влияния на гистологическую картину печени или потенцирования основного фармакологического эффекта, представляются комбинации: глицирризиновая кислота + ЭФЛ, силибинин + ЭФЛ + альфа-токоферол, УДХК + альфа-токоферол, а также совместное применение УДХК и адеметионина как антихолестатического средства, а так же использование янтарной кислоты + инозина + меглюмина + метионина + никотинамида в виде фиксированной комбинации для инициальной терапии.

Рациональное комбинирование гепатопротекторов								
Компонент	СИЛ	ЭФЛ	α-ТФ	S-AM	ГК	ТК	ЛК	МЕТ
α-ТФ		++						
СИЛ		+	+	+	+	±	±	
ЭФЛ	+				++			+
УДХК	+	+	++	+	+	+		
ПНЖК	+							

*Примечание. * Доклинические исследования. ЭФЛ — эссенциальные фосфолипиды; УДХК — урсодезоксихолевая кислота; S-AM — адеметионин; СИЛ — силибинин; α-ТФ — альфа-токоферол; ГК — глицирризиновая кислота; ТК — тиоктовая кислота; ЛК — лактулоза; МЕТ — метионин; ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты. + — комбинация влияет на биохимические маркеры заболевания; ++ — комбинация влияет на биохимические и морфологические маркеры заболевания; ± — комбинация не превосходит эффект монопрепаратов.*

Литература/References

- Оковитый С. В., Безбородкина Н. Н., Улейчик С. Г., Шуленин С. Н. Гепатопротекторы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 112 с. [Okovityy S. V., Bezborodkina N. N., Uleychik S. G., Shulenin S. N. Hepatoprotectors [Gepatoprotektory]. M.: GEOTAR-Media, 2010. 112 s.]
- Белоусов Ю. Б. Клиническая фармакология и фармакотерапия. 3-е изд., испр. и доп. М.: МИА, 2010. 872 с. [Belousov Yu. B. Klinicheskaya farmakologiya i farmakoterapiya [Clinical pharmacology and pharmacotherapy]. 3rd ed., Rev. and add. M.: MIA, 2010. 872 s.]
- Suarez M., Boque N., Del Bas J. M., Mayneris-Perxachs J., Arola L., Caimari A. Mediterranean diet and multi-ingredient-based interventions for the management of non-alcoholic fatty liver disease // *Nutrients*. 2017; 9 (10), pii: E1052. DOI: 10.3390/nu9101052.
- Оковитый С. В., Суханов Д. С., Петров А. Ю., Романцов М. Г. Гепатотропные средства: современное состояние проблемы // *Терапевтический архив*. 2012; 84 (2): 62–68. [Okovityy S. V., Sukhanov D. S., Petrov A. Yu., Romantsov M. G. Hepatotropnye sredstva: sovremennoe sostoyanie problemy [Hepatotropic drugs: the current state of the problem] // *Terapevticheskii arkhiv*. 2012; 84 (2): 62–68.]
- Ивашкин В. Т., Маевская М. В., Павлов Ч. С., Тихонов И. Н., Широкова Е. Н., Буеверов А. О., Драпкина О. М., Шульпекова Ю. О., Цуканов В. В., Маммаев С. Н., Маев И. В., Пальгова Л. К. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации // *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* 2016; 26 (2): 24–42. [Ivashkin V. T., Mayevskaya M. V., Pavlov Ch. S., Tikhonov I. N., Shirokova Ye. N., Buyeverov A. O., Drapkina O. M., Shul'pekova Yu. O., Tsukanov V. V., Mammayev S. N., Mayev I. V., Pal'gova L. K. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniju nealkogolnoi zhirovoy bolezni pecheni Rossiiskogo obshchestva po izucheniju pecheni i Rossiiskoi gastroenterologicheskoi assostiatsii [Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of

- non-alcoholic fatty liver disease of the Russian Society for the Study of the Liver and the Russian Gastroenterological Association] // Rossiiski zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2016; 26 (2): 24–42.]
6. Лазебник Л. Б., Радченко В. Г., Голованова Е. В., Звенигородская Л. А., Конев Ю. В., Селиверстов П. В., Ситкин С. И., Ткаченко Е. И., Авалуева Е. Б., Айламазян Э. К., Власов Н. Н., Гриневиц В. Б., Корниенко Е. А., Новикова В. П., Хорошнина Л. П., Жесткова Н. В., Орешко Л. С., Дуданова О. П., Добрица В. П., Турьева Л. В., Тирикова О. В., Козлова Н. М., Елисеев С. М., Гумеров Р. Р., Венцак Е. В., Алешина Е. И., Гурова М. М., Горячева Л. Г. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение (рекомендации для терапевтов, 2-я версия) // Терапия. 2017; 3 (13): 6–23. [Lazebnik L. B., Radchenko V. G., Golovanova Ye. V., Zvenigorodskaya L. A., Konev Yu. V., Seliverstov P. V., Sitkin S. I., Tkachenko Ye. I., Avaluyeva Ye. B., Aylamazyan E. K., Vlasov N. N., Grinevich V. B., Korniyenko Ye. A., Novikova V. P., Khoroshnina L. P., Zhestkova N. V., Oreshko L. S., Dudanova O. P., Dobritsa V. P., Tur'yeva L. V., Tirikova O. V., Kozlova N. M., Yelisseyev S. M., Gumerov R. R., Ventsak Ye. V., Aleshina Ye. I., Gurova M. M., Goryacheva L. G. Nealkogolnaya zhirovaya bolezni pecheni: klinika, diagnostika, lechenie [Non-alcoholic fatty liver disease: clinical, diagnosis, treatment (recommendations for therapists, version 2)] // Terapiya. 2017; 3 (13): 6–23.]
 7. Ивашкин В. Т., Маевская М. В., Павлов Ч. С., Сиволап Ю. П., Луньков В. Д., Жаркова М. С., Масленников Р. В. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени // Рос журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. 2017; 27 (6): 20–40. [Ivashkin V. T., Mayevskaya M. V., Pavlov Ch. S., Sivolap Yu. P., Lun'kov V. D., Zharkova M. S., Maslennikov R. V. Klinicheskie rekomendatsii Rossiiskogo obschestva po izucheniju pecheni po vedeniju vzroslykh patsientov s alkogolnoi boleznju pecheni [Clinical recommendations of the Russian Society for the Study of the Liver for the management of adult patients with alcoholic liver disease] // Rossiiski zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2017; 27 (6): 20–40.]
 8. Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Еремина Е. Ю., Кривошеев А. Б., Сас Е. И., Тарасова Л. В., Трухан Д. И., Хлынова О. В., Цыганова Ю. В. Алкогольная болезнь печени (АБП) у взрослых // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020; 174 (2): 4–28. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-174-2-4-28. [Lazebnik L. B., Golovanova Ye. V., Yeremina Ye. Yu., Krivosheyev A. B., Sas Ye. I., Tarasova L. V., Trukhan D. I., Khlynova O. V., Tsyganova Yu. V. Alkogolnaya bolezni pecheni (ABP) u vzroslykh [Alcoholic liver disease (ALD) in adults] // Eksperimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2020; 174 (2): 4–28. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-174-2-4-28.]
 9. Ивашкин В. Т., Барановский А. Ю., Райхельсон К. Л., Пальгова Л. К., Маевская М. В., Кондрашина Э. А., Марченко Н. В., Некрасова Т. П., Никитин И. Г. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей) // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. 2019; 29 (1): 101–131. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131. [Ivashkin V. T., Baranovskiy A. Yu., Raykhel'son K. L., Pal'gova L. K., Mayevskaya M. V., Kondrashina E. A., Marchenko N. V., Nekrasova T. P., Nikitin I. G. Lekarstvennye porazheniya pecheni (klinicheskie rekomendatsii dlya vrachei) [Medicinal damage to the liver (clinical recommendations for doctors)] // Rossiiski zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2019 29 (1): 101–131. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131.]
 10. Dajani A. I., Abu Hammour A. M., Zakaria M. A., Al Jaber M. R., Nounou M. A., Semrin A. I. Essential phospholipids as a supportive adjunct in the management of patients with NAFLD // Arab J Gastroenterol. 2015; 16 (3-4): 99-104. DOI: 10.1016/j.ajg.2015.09.001.
 11. Maev I. V., Samsonov A. A., Palgova L. K., Pavlov C. S., Shirokova E., Starostin KM. Real-world comorbidities and treatment patterns among patients with non-alcoholic fatty liver disease receiving phosphatidylcholine as adjunctive therapy in Russia // BMJ Open Gastroenterol. 2019; 6 (1): e000307. DOI: 10.1136/bmjgast-2019-000307.
 12. Fong S. Y., Brandl M., Bauer-Brandl A. Phospholipid-based solid drug formulations for oral bioavailability enhancement: a meta-analysis // Eur J Pharm Sci. 2015; 80: 89-110. DOI: 10.1016/j.ejps.2015.08.005.
 13. Медведева Н. В., Прозоровский В. Н., Игнатов Д. В., Дружиловская О. С., Кудинов В. А., Касаткина Е. О., Тихонова Е. Г., Ипатова О. М. Лекарственные препараты и транспортные наносистемы на основе растительных фосфолипидов // Биомедицинская химия. 2015; 61 (2): 219-230. [Medvedeva N. V., Prozorovskiy V. N., Ignatov D. V., Druzhilovskaya O. S., Kudinov V. A., Kasatkina Ye. O., Tikhonova Ye. G., Ipatova O. M. Lekarstvennye preparaty i transportnye nanosistemy na osnove rastitelnykh fosfolipidov [Medicinal preparations and transport nanosystems based on plant phospholipids] // Biomedical chemistry. 2015; 61 (2): 219-230.]
 14. Оковитый С. В., Болотова В. Ц., Анисимова Н. А., Ивкин Д. Ю., Титович И. А., Сысоев Ю. И., Напалкова С. М. Перспективы применения растительных извлечений для коррекции нарушений жирового и углеводного обмена // Фармация. 2020; 69 (2): 17-22. DOI: 10/29296/25419218-2020-02-03. [Okovityy S. V., Bolotova V. Ts., Anisimova N. A., Ivkin D. Yu., Titovich I. A., Sysoyev Yu. I., Napalkova S. M. Perspektivy primeneniya rastitelnykh izvlechenii dlya korrektsii narushenii zhirovogo i uglevodnogo obmena [Prospects for the use of plant extracts for correction of disorders fat and carbohydrate metabolism] // Pharmacy. 2020; 69 (2): 17-22. DOI: 10/29296/25419218-2020-02-03.]
 15. Kuche K., Bhargavi N., Dora C. P., Jain S. Drug-phospholipid complex-a go through strategy for enhanced oral bioavailability // AAPS PharmSciTech. 2019; 20 (2): 43. DOI: 10.1208/s12249-018-1252-4.
 16. Фадеенко Г. Д., Кушнир И. Е. Эффективность препарата «Эслидин» у больных с неалкогольным стеатогепатитом // Сучасна гастроентерология. 2015; (4): 32-40. [Fadeyenko G. D., Kushnir I. Ye. Effektivnost preparata «Eslidin» u bolnykh s nealkogolnym steatogepatitom [The effectiveness of the drug «Eslidin» in patients with non-alcoholic steatohepatitis] // Suchasna gastroenterology. 2015; (4): 32-40.]
 17. Ткач С. М., Дорофеев А. Э. Фадеенко Г. Д., Кушнир И. Е. Эффективность и безопасность препарата

- «Эслидин» при неалкогольной жировой болезни печени // Сучасна гастроентерологія. 2016; (3): 91-95. [Tkach S. M., Dorofeyev A. E. Fadeyenko G. D., Kushnir I. Ye. Effektivnost i bezopasnost preparata «Eslidin» pri nealkogolnoi bolezni pecheni [Efficiency and safety of the drug «Eslidin» in non-alcoholic fatty liver disease] // Suchasna gastroenterology. 2016; (3): 91-95.]
18. Li X., Sun R., Liu R. Natural products in licorice for the therapy of liver diseases: progress and future opportunities // Pharmacol Res. 2019; 144: 210-226. DOI: 10.1016/j.phrs.2019.04.025.
19. Selyutina O. Y., Polyakov N. E. Glycyrrhizic acid as a multifunctional drug carrier – from physicochemical properties to biomedical applications: a modern insight on the ancient drug // Int J Pharm. 2019; 559: 271-279. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2019.01.047.
20. Ипатова О. М., Торховская Т. И., Княжев В. А., Карузина И. И., Бачманова Г. И., Гусева М. К., Арчаков А. И. Торможение с помощью нового гепатопротекторного препарата «Фосфоглив» развития хронического гепатита у крыс // Вопросы медицинской химии. 1998; 44 (6): 537-542. [Ipatova O. M., Torkhovskaya T. I., Knyazhev V. A., Karuzina I. I., Bachmanova G. I., Guseva M. K., Archakov A. I. Tormozhenie s pomoschju novogo hepatoprotektornogo preparata «Fosfogliv» razvitiya khronicheskogo gepatita u krys [Inhibition with the new hepatoprotective drug «Phosphogliv» development of chronic hepatitis in rats] // Questions of medical chemistry. 1998; 44 (6): 537-542.]
21. Ивашкин В. Т., Бакулин И. Г., Богомолов П. О., Мациевич М. В., Гейвандова Н. И., Корой П. В., Недогода С. В., Саблин О. А., Ленская Л. Г., Белобородова Е. В., Багрецова А. А., Абдулхаков Р. А., Осипенко М. Ф., Осипова И. В. Результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого пострегистрационного (IV фаза) клинического исследования «Гепард» (PHG-M2/P02-12), проведенного с целью оценки эффективности и безопасности комбинированного препарата глицирризиновой кислоты и эссенциальных фосфолипидов (Фосфоглив) при неалкогольной жировой болезни печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. 2017; 27 (2): 35-43. [Ivashkin V. T., Bakulin I. G., Bogomolov P. O., Matsiyevich M. V., Geyvandova N. I., Koroy P. V., Nedogoda S. V., Sablin O. A., Lenskaya L. G., Beloborodova Ye. V., Bagretsova A. A., Abdulkhakov R. A., Osipenko M. F., Osipova I. V. Rezultaty mnogotsentrovogo dvoynogo slepogo randomizirovannogo platsebo-kontroliruемого postregistratsionnogo (IV faza) klinicheskogo issledovaniya «Gepard» (PHG-M2/P02-12), provedennogo s tselju otsenki effektivnosti i bezopasnosti kombinirovannogo preparata glitsirrizinoy kisloty i essentsialnykh fosfolipidov (Fosfogliv) pri nealkogolnoi zhirovoi bolezni pecheni [Results of a multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled post-registration (IV phase) clinical trial «Gepard» (PHG-M2 / P02-12), conducted to assess the effectiveness and safety of the combined preparation of glycyrrhizic acid and essential phospholipids (Phosphogliv) in non-alcoholic fatty liver disease] // Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2017; 27 (2): 35-43.]
22. Бакулин И. Г., Бохан Н. А., Богомолов П. О., Гейвандова Н. И., Мациевич М. В., Винникова М. А., Морозов В. Г., Хромцова О. М., Солдатова Г. С., Ширяев О. Ю., Илюк Р. Д., Рыбакова К. В., Катковская А. Г., Теплых С. В., Багрецова А. А., Краснова М. В., Алексеева Е. В., Анипченко А. В., Баскаков Е. В. Результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого многоцентрового пострегистрационного (IV фаза) клинического исследования «Ягуар» (PHG-M2/P03-12) для оценки эффективности и безопасности комбинированного препарата глицирризиновой кислоты и эссенциальных фосфолипидов (Фосфоглив) при лечении больных алкогольной болезнью печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. 2017; 27 (3): 57-68. [Bakulin I. G., Bokhan N. A., Bogomolov P. O., Geyvandova N. I., Matsiyevich M. V., Vinnikova M. A., Morozov V. G., Khromtsova O. M., Soldatova G. S., Shirayev O. Yu., Ilyuk R. D., Rybakova K. V., Katkovskaya A. G., Teplykh S. V., Bagretsova A. A., Krasnova M. V., Alekseyeva Ye. V., Anipchenko A. V., Baskakov Ye. V. Rezultaty dvoynogo slepogo randomizirovannogo platsebo-kontroliruемого postregistratsionnogo (IV faza) klinicheskogo issledovaniya «Yaguar» (PHG-M2/P03-12) dlya otsenki effektivnosti i bezopasnosti kombinirovannogo preparata glitsirrizinoy kisloty i essentsialnykh fosfolipidov (Fosfogliv) pri bolnykh alkogolnoi zhirovoi bolezniyu pecheni [Results of a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter post-registration (phase IV) clinical trial «Jaguar» (PHG-M2 / P03-12) to evaluate the efficacy and safety of the combined preparation of glycyrrhizic acid and essential phospholipids (Phosphogliv) in the treatment of patients with alcoholic liver disease] // Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2017; 27 (3): 57-68.]
23. Hsiang C. Y., Lin L. J., Kao S. T., Lo H. Y., Chou S. T., Ho T. Y. Glycyrrhizin, silymarin, and ursodeoxycholic acid regulate a common hepatoprotective pathway in HepG2 cells // Phytomedicine. 2015; 22 (7-8): 768-777. DOI: 10.1016/j.phymed.2015.05.053.
24. Ипатова О. М., Зыкова М. Г., Прозоровский В. Н., Торховская Т. И., Захарова Т. С. Возможности использования фосфолипидной наносистемы с глицирризиновой кислотой («Фосфоглив») для оптимизации лекарственных препаратов — на примере доксорубина и будесонида // Биомедицинская химия. 2009; 55 (2): 185-194. [Ipatova O. M., Zyкова M. G., Prozorovskiy V. N., Torkhovskaya T. I., Zakharova T. S. Vozmozhnosti ispolzovaniya fosfolipidnoi nanosistemy s glitsirrizinoy kislotoi («Fosfogliv») dlya optimizatsii lekarstvennykh preparatov — na primere doksorubitsina i budesonida [Possibilities of using a phospholipid nanosystem with glycyrrhizic acid («Phosphogliv») for drug optimization — by the example doxorubicin and budesonide] // Biomedical chemistry. 2009; 55 (2): 185-194.]
25. Tsubota A., Kumada H., Arase Y., Chayama K., Saitoh S., Ikeda K., Kobayashi M., Suzuki Y., Murashima N. Combined ursodeoxycholic acid and glycyrrhizin therapy for chronic hepatitis C virus infection: a randomized controlled trial in 170 patients // Eur J Gastroenterol Hepatol. 1999; 11 (10): 1077-1083.
26. Rasool M., Iqbal J., Malik A., Ramzan H. S., Qureshi M. S., Asif M., Qazi M. H., Kamal M. A., Chaudhary A. G., Al-

- Qahtani M. H., Gan S. H., Karim S. Hepatoprotective effects of Silybum marianum (Silymarin) and Glycyrrhiza glabra (Glycyrrhizin) in combination: a possible synergy // *Evid Based Complement Alternat Med.* 2014; 2014: 641597. DOI: 10.1155/2014/641597.
27. Beuers U., Trauner M., Jansen P., Poupon R. New paradigms in the treatment of hepatic cholestasis: from UDCA to FXR, PXR and beyond // *J Hepatol.* 2015; 62 (1 Suppl): S25-37. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.02.023.
 28. Reardon J., Hussaini T., Alsahafi M., Azalgarra V. M., Erb S. R., Partovi N., Yoshida E. M. Ursodeoxycholic Acid in treatment of non-cholestatic liver diseases: a systematic review // *J Clin Transl Hepatol.* 2016; 4 (3): 192-205. DOI: 10.14218/JCTH.2016.00023.
 29. Lindor K. D., Kowdley K. V., Heathcote E. J., Harrison M. E., Jorgensen R., Angulo P., Lymp J. F., Burgart L., Colin P. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial // *Hepatology.* 2004; 39 (3): 770–778. DOI: 10.1002/hep.20092.
 30. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease // *J Hepatol.* 2016; 64 (6): 1388-1402. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.004.
 31. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J. E., Charlton M., Cusi K., Rinella M., Harrison S. A., Brunt E. M., Sanyal A. J. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases // *Hepatology.* 2018; 67 (1): 328-357. DOI: 10.1002/hep.29367.
 32. Ratzl V., de Ledinghen V., Oberti F., Mathurin P., Wartelle-Bladou C., Renou C., Sogni P., Maynard M., Larrey D., Serfaty L., Bonnefont-Rousselot D., Bastard J. P., Riviere M., Spenard J.; FRESGUN. A randomized controlled trial of high-dose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis // *J Hepatol.* 2011; 54 (5): 1011-1019. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.08.030.
 33. Balmer M. L., Siegrist K., Zimmermann A., Dufour J. F. Effects of ursodeoxycholic acid in combination with vitamin E on adipokines and apoptosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis // *Liver Int.* 2009; 29 (8): 1184-1188. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2009.02037.x.
 34. Dufour J. F., Oneta C. M., Gonvers J. J., Bihl F., Cerny A., Cereda J. M., Zala J. F., Helbling B., Steuerwald M., Zimmermann A.; Swiss Association for the Study of the Liver. Randomized, placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin E in nonalcoholic steatohepatitis // *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006; 4 (12): 1537-43. DOI: 10.1016/j.cgh.2006.09.025.
 35. Pietu F., Guillaud O., Walter T., Vallin M., Hervieu V., Scoazec J. Y., Dumortier J. Ursodeoxycholic acid with vitamin E in patients with nonalcoholic steatohepatitis: long-term results // *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2012; 36 (2): 146-155. DOI: 10.1016/j.clinre.2011.10.011.
 36. Bordbar M., Shakibzad N., Fattahi M., Haghpanah S., Honar N. Effect of ursodeoxycholic acid and vitamin E in the prevention of liver injury from methotrexate in pediatric leukemia // *Turk J Gastroenterol.* 2018; 29 (2): 203-209. DOI: 10.5152/tjg.2018.17521.
 37. Alaca N., Ozbeyli D., Uslu S.,? ahin H. H., Yigitturk G., Kurtel H., Oktem G., Çaglayan Yegen B. Treatment with milk thistle extract (Silybum marianum), ursodeoxycholic acid, or their combination attenuates cholestatic liver injury in rats: role of the hepatic stem cells // *Turk J Gastroenterol.* 2017; 28 (6): 476-484. DOI: 10.5152/tjg.2017.16742.
 38. Bettini R., Gorini M. Use of ursodeoxycholic acid combined with silymarin in the treatment of chronic ethyl-toxic hepatopathy // *Clin Ter.* 2002; 153 (5): 305-307.
 39. Marciniak B., Kimber-Trojnar Z., Leszczynska-Gorzela B., Patro-Malysza J., Trojnar M., Oleszczuk J. Treatment of obstetric cholestasis with polyunsaturated phosphatidylcholine and ursodeoxycholic acid // *Ginekol Pol.* 2011; 82 (1): 26-31.
 40. Chamulitrat W., Zhang W., Xu W., Pathil A., Setchell K., Stremmel W. Hepatoprotectant ursodeoxycholy lysophosphatidylethanolamide increasing phosphatidylcholine levels as a potential therapy of acute liver injury // *Front Physiol.* 2012; 3: 24. DOI: 10.3389/fphys.2012.00024.
 41. Pathil A., Liebisch G., Okun J. G., Chamulitrat W., Schmitz G., Stremmel W. Ursodeoxycholy lysophosphatidylethanolamide modifies aberrant lipid profiles in NAFLD // *Eur J Clin Invest.* 2015; 45 (9): 925-931. DOI: 10.1111/eci.12486.
 42. Su J., Gan-Schreier H., Goeppert B., Chamulitrat W., Stremmel W., Pathil A. Bivalent ligand UDCA-LPE inhibits pro-fibrogenic integrin signalling by inducing lipid raft-mediated internalization // *Int J Mol Sci.* 2018; 19 (10): E3254. DOI: 10.3390/ijms19103254.
 43. Wunsch E., Raszeja-Wyszomirska J., Barbier O., Milkiewicz M., Krawczyk M., Milkiewicz P. Effect of S-adenosyl-L-methionine on liver biochemistry and quality of life in patients with primary biliary cholangitis treated with ursodeoxycholic acid. A prospective, open label pilot study // *J Gastrointest Liver Dis.* 2018; 27 (3): 273-279. DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.273.icz.
 44. Авезов С. А., Мансурова Ф. Х. Эффективность комбинированного применения урсodeоксихолевой кислоты и гептрала в лечении первичного билиарного цирроза // *Клиническая медицина.* 2004; 82 (2): 46-50. [Avezov S. A., Mansurova F. Kh. Effektivnost kombinirovannogo primeneniya ursodeoksikholevoi kisloty i geptrala v lechenii pervichnogo biliarnogo tsirroza [The effectiveness of the combined use of ursodeoxycholic acid and heptral in the treatment of primary biliary cirrhosis] // *Clinical Medicine.* 2004; 82 (2): 46-50.]
 45. Nicastri P. L., Diaferia A., Tartagni M., Loizzi P., Fanelli M. A randomised placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy // *Br J Obstet Gynaecol.* 1998; 105 (11): 1205-1207.

46. Binder T., Salaj P., Zima T., Vitek L. Ursodeoxycholic acid, S-adenosyl-L-methionine and their combinations in the treatment of gestational intrahepatic cholestasis (ICP) // *Ceska Gynekol.* 2006; 71 (2): 92-98.
47. Zhang L., Liu X. H., Qi H. B., Li Z., Fu X. D., Chen L., Shao Y. Ursodeoxycholic acid and S-adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: a multi-centered randomized controlled trial // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015; 19 (19): 3770-3776.
48. Zhou F., Gao B., Wang X., Li J. Meta-analysis of ursodeoxycholic acid and S-adenosylmethionine for improving the outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy // *Chinese Journal of Hepatology.* 2014; 22 (4): 299-304. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2014.04.013.
49. Zhang Y., Lu L., Victor D. W., Xin Y., Xuan S. Ursodeoxycholic acid and S-adenosylmethionine for the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: a meta-analysis // *Hepat Mon.* 2016; 16 (8): e38558. DOI: 10.5812/hepatmon.38558.
50. Внутривенный холестаз при беременности: клинические рекомендации. Российское общество акушеров-гинекологов (РОАГ). М., 2019. 38 с. [Intrahepatic cholestasis during pregnancy: clinical recommendations. Russian Society of Obstetricians and Gynecologists (ROAG). М., 2019. 38 p.]
51. Ларионова В. Б., Громова Е. Г., Снеговой А. В. Клинические рекомендации по коррекции гепатотоксичности, индуцированной противоопухолевой химиотерапией. Ассоциация онкологов России. М., 2014. 17 с. [Larionova V. B., Gromova Ye. G., Snegovoy A. V. Klinicheskie rekomendatsii po korrektsii gepatotoksichnosti, indutsirovannoi protivopukholevoi khimioterapii. Assotsiatsiya onkologov Rossii [Clinical recommendations for the correction of hepatotoxicity induced by antitumor chemotherapy. Association of Oncologists of Russia]. М., 2014. 17 p.]
52. Gianturco V., Troisi G., Bellomo A., Bernardini S., D'Ottavio E., Formosa V., Iacono C. L., Verrusio W., Marigliano B., Marigliano V. Impact of combined therapy with alpha-lipoic and ursodeoxycholic acid on nonalcoholic fatty liver disease: double-blind, randomized clinical trial of efficacy and safety // *Hepatol Int.* 2013; 7 (2): 570-576. DOI: 10.1007/s12072-012-9387-y.
53. Казюлин А. Н., Шестаков В. А., Гончаренко А. Ю., Павлеева Е. Е., Любезнова И. Ю. Препараты стандартизированного силимарина. Механизмы действия и перспективы клинического применения // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2018; 155 (7): 73-85. [Kazyulin A. N., Shestakov V. A., Goncharenko A. Yu., Pavleyeva Ye. Ye., Lyubeznova I. Yu. Preparaty standartizirovannogo silimarina/ Mekhanizmy deistviya i perspektivy klinicheskogo primeneniya [Preparations of standardized silymarin. Mechanisms of action and prospects for clinical use] // *Experimental and clinical gastroenterology.* 2018; 155 (7): 73-85.]
54. Soleimani V., Delghandi P. S., Moallem S. A., Karimi G. Safety and toxicity of silymarin, the major constituent of milk thistle extract: an updated review // *Phytother Res.* 2019; 33 (6): 1627-1638. DOI: 10.1002/ptr.6361.
55. Gillessen A., Schmidt H. H. Silymarin as supportive treatment in liver diseases: a narrative review // *Adv Ther.* 2020; 37 (4): 1279-1301. DOI: 10.1007/s12325-020-01251-y.
56. Aller R., Izaola O., Gomez S., Tafur C., Gonzalez G., Berroa E., Mora N., Gonzalez J. M., de Luis D. A.. Effect of silymarin plus vitamin E in patients with non-alcoholic fatty liver disease. A randomized clinical pilot study // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015; 19 (16): 3118-3124.
57. Sorrentino G., Crispino P., Coppola D., De Stefano G. Efficacy of lifestyle changes in subjects with non-alcoholic liver steatosis and metabolic syndrome may be improved with an antioxidant nutraceutical: a controlled clinical study // *Drugs R D.* 2015; 15 (1): 21-25. DOI: 10.1007/s40268-015-0084-x.
58. Serviddio G., Bellanti F., Giudetti A. M., Gnoni G. V., Petrella A., Tamborra R., Romano A. D., Rollo T., Vendemiale G., Altomare E. A silybin-phospholipid complex prevents mitochondrial dysfunction in a rodent model of nonalcoholic steatohepatitis // *J Pharmacol Exp Ther.* 2010; 332 (3): 922-32. DOI: 10.1124/jpet.109.161612.
59. Federico A., Dallio M., Di Fabio G., Zarrelli A., Zappavigna S., Stiuso P., Tuccillo C., Caraglia M., Loguercio C. Silybin-Phosphatidylcholine complex protects human gastric and liver cells from oxidative stress // *In Vivo.* 2015; 29 (5): 569-575.
60. Sun S. S., Wu Y. X., Cheng M. L., Chen C. W., Peng Y. S., Miao Q., Bian Z. L., Wang X. J., Fu Q. C. Experimental study of silybin-phospholipid complex intervention on amiodarone-induced fatty liver in mice // *Chinese journal of hepatology.* 2019; 27 (1): 45-50. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.01.010.
61. Хаджиева Б. Р. Сравнительная эффективность различных лекарственных препаратов силимарина в курсовой терапии алкогольной болезни печени. Автореф. канд. дисс. ... мед. наук. М., 2009. 23 с. [Khadzhiyeva B. R. Sravnitel'naya effektivnost razlicnykh lekarstvennykh preparatov silimarina v kursovoi terapii alkogoinoi bolezni pecheni [Comparative effectiveness of various silymarin drugs in the course of treatment of alcoholic liver disease]. Abstract of the dissertation of the candidate of medical sciences. М., 2009. 23 s.]
62. Di Sario A., Bendia E., Taffetani S., Omenetti A., Candelaresi C., Marzoni M., De Minicis S., Benedetti A. Hepatoprotective and antifibrotic effect of a new silybin- phosphatidylcholine- Vitamin E complex in rats // *Dig Liver Dis.* 2005; 37 (11): 869-876. DOI: 10.1016/j.dld.2005.05.011.
63. Grattagliano I., Diogo C. V., Mastrodonato M., de Bari O., Persichella M., Wang D. Q., Liquori A., Ferri D., Carratu M. R., Oliveira P. J., Portincasa P. A silybin-phospholipids complex counteracts rat fatty liver degeneration and mitochondrial oxidative changes // *World J Gastroenterol.* 2013; 19 (20): 3007-3017. DOI: 10.3748/wjg.v19.i20.3007.
64. Abenavoli L., Greco M., Nazionale I., Peta V., Milic N., Accattato F., Foti D., Gulletta E., Luzzo F. Effects of Mediterranean diet supplemented with silybin-vitamin E-phospholipid complex in overweight patients with non-alcoholic fatty liver disease // *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015; 9 (4): 519-527. DOI: 10.1586/17474124.2015.1004312.
65. Loguercio C., Andreone P., Brisc C., Brisc M. C., Bugianesi E., Chiaramonte M., Cursaro C., Danila M., de Sio I., Floreani A., Freni M. A., Grieco A., Groppo M., Lazzari R., Lobello S., Loreface E., Margotti M., Miele L., Milani S.,

- Okolicsanyi L., Palasciano G., Portincasa P., Saltarelli P., Smedile A., Somalvico F., Spadaro A., Sporea I., Sorrentino P., Vecchione R., Tuccillo C., Del Vecchio Blanco C., Federico A. Silybin combined with phosphatidylcholine and vitamin E in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial // *Free Radic Biol Med*. 2012; 52 (9): 1658-1665. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.02.008.
66. Federico A., Trappoliere M., Tuccillo C., de Sio I., Di Leva A., Del Vecchio Blanco C., Loguercio C. A new silybin-vitamin E-phospholipid complex improves insulin resistance and liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease: preliminary observations // *Gut*. 2006; 55 (6): 901-902. DOI: 10.1136/gut.2006.091967.
 67. Malaguarnera M., Motta M., Vacante M., Malaguarnera G., Caraci F., Nunnari G., Gagliano C., Greco C., Chisari G., Drago F., Bertino G. Silybin-vitamin E-phospholipids complex reduces liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C treated with pegylated interferon α and ribavirin // *Am J Transl Res*. 2015; 7 (11): 2510-2518.
 68. Falasca K., Ucciferri C., Mancino P., Vitacolonna E., De Tullio D., Pizzigallo E., Conti P., Vecchiet J. Treatment with silybin-vitamin E-phospholipid complex in patients with hepatitis C infection // *J Med Virol*. 2008; 80 (11): 1900-1906. DOI: 10.1002/jmv.21292.
 69. Federico A., Dallio M., Masarone M., Gravina A. G., Di Sarno R., Tuccillo C., Cossiga V., Lama S., Stiuso P., Morisco F., Persico M., Loguercio C. Evaluation of the effect derived from silybin with vitamin D and vitamin E administration on clinical, metabolic, endothelial dysfunction, oxidative stress parameters, and serological worsening markers in nonalcoholic fatty liver disease patients // *Oxid Med Cell Longev*. 2019; 2019: 8742075. DOI: 10.1155/2019/8742075.
 70. Zhang Z., Thorne J. L., Moore J. B. Vitamin D and nonalcoholic fatty liver disease // *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2019; 22 (6): 449-458. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000605.
 71. Au A. Y., Hasenwinkel J. M., Frondoza C. G. Hepatoprotective effects of S-adenosylmethionine and silybin on canine hepatocytes in vitro // *J Anim Physiol Anim Nutr*. 2013; 97 (2): 331-341. DOI: 10.1111/j.1439-0396.2012.01275.x.
 72. Giangrandi I., Dinu M., Pagliai G., Sofi F., Casini A. Efficacy of oral supplementation with silymarin and s-adenosyl-l-methionine in patients with non-alcoholic fatty liver disease – a pilot study // *Altern Integr Med*. 2016; 5 (4): 224. DOI: 10.4172/2327-5162.1000224.
 73. Abdulrazzaq A. M., Badr M., Gammoh O., Abu Khalil A. A., Ghanim B. Y., Alhussainy T. M., Qinna N. A. Hepatoprotective actions of ascorbic acid, alpha lipoic acid and silymarin or their combination against acetaminophen-induced hepatotoxicity in rats // *Medicina (Kaunas)*. 2019; 55 (5): E181. DOI: 10.3390/medicina55050181.
 74. Ghobadi Pour M., Mirazi N., Alaei H., Moradkhani S., Rajaei Z., Monsef Esfahani A. Effects of lactulose and silymarin on liver enzymes in cirrhotic rats // *Can J Physiol Pharmacol*. 2017; 95 (5): 522-529. DOI: 10.1139/cjpp-2016-0454.
 75. Poruba M., Anzenbacher P., Racova Z., Oliarnyk O., Huttli M., Malinska H., Markova I., Gurska S., Kazdova L., Vecera R. The effect of combined diet containing n-3 polyunsaturated fatty acids and silymarin on metabolic syndrome in rats // *Physiol Res*. 2019; 68 (Suppl 1): S39-S50.
 76. Ильченко Л. Ю., Оковитый С. В. Ремаксол: механизмы действия и применение в клинической практике. Часть 1 // *Архивъ внутренней медицины*. 2016; 6 (2): 16-21. [Il'chenko L. Yu., Okovityy S. V. Remaksol: mekhanizmy deistviya i primeneniye v klinicheskoi praktike. Chast 1 [Remaxol: mechanisms of action and application in clinical practice. Part 1] // *Archive of Internal Medicine*. 2016; 6 (2): 16-21.]
 77. Ильченко Л. Ю., Оковитый С. В. Ремаксол: механизмы действия и применение в клинической практике. Часть 2 // *Архивъ внутренней медицины*. 2016; 6 (3): 8-18. [Il'chenko L. Yu., Okovityy S. V. Remaksol: mekhanizmy deistviya i primeneniye v klinicheskoi praktike. Chast 2 [Remaxol: mechanisms of action and application in clinical practice. Part 2] // *Archive of Internal Medicine*. 2016; 6 (3): 8-18.]
 78. Оковитый С. В., Радько С. В. Митохондриальная дисфункция в патогенезе различных поражений печени. Доктор. Ру // *Гастроэнтерология*. 2015; 12: 30-33. [Okovityy S. V., Rad'ko S. V. Mitikhondrialnaya disfunktsiya v patogeneze razlichnykh porazhenii pecheni. Doktor. Ru [Mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of various liver lesions. Doctor. Ru] // *Gastroenterology*. 2015; 12: 30-33.]
 79. Шилов В. В., Васильев С. А., Шикалова И. А., Батоцыренов Б. В. Особенности фармакологической коррекции токсической гепатопатии при тяжелых формах острых отравлений алкоголем на фоне длительного злоупотребления (запоев) // *ПМЖ*. 2010; 18 (18): 1141-1144. [Shilov V. V., Vasil'yev S. A., Shikalova I. A., Batotsyrenov B. V. Osobennosti farmakologicheskoi korrektsii toksicheskoi gepatopatii pri tyazhelykh formakh ostrykh otravlenii alkogolem na fone dlitel'nogo zloupotrebleniya (zapoev) [Pharmacological correction of toxic hepatopathy in severe forms of acute alcohol poisoning against the background of prolonged abuse (binge)] // *RMJ*. 2010; 18 (18): 1141-1144.]
 80. Шилов В. В., Шикалова И. А., Васильев С. А., Батоцыренов Б. В., Андрианов А. Ю. Коррекция метаболических расстройств в лечении алкогольных поражений печени у больных с острыми отравлениями алкоголем // *Клиническая медицина*. 2013; 2: 45-48. [Shilov V. V., Shikalova I. A., Vasil'yev S. A., Batotsyrenov B. V., Andrianov A. Yu. Korrektsiya metabolicheskikh rasstroystv v lechenii alkogolnykh porazhenii pecheni u bolnykh s ostrymi otravleniyami alkogolem [Correction of metabolic disorders in the treatment of alcoholic liver lesions in patients with acute alcohol poisoning] // *Clinical Medicine*. 2013; 2: 45-48.]
 81. Рудакова А. В. Фармакоэкономические аспекты коррекции токсических поражений печени у больных с синдромом зависимости от алкоголя и тяжелыми формами острых отравлений этанолом // *Клиническая фармакология и терапия*, 2013; 22 (1): 82-84. [Rudakova A. V. Farmakoeconomicheskie aspekty korrektsii toksicheskikh porazhenii pecheni u bolnykh s sindromom zavisimosti ot alkogolya i tyazhelymi formami ostrykh otravlenii etanolom [Pharmacoeconomic aspects of the correction of toxic liver lesions in patients with alcohol dependence syndrome and severe forms of acute ethanol poisoning] // *Clinical Pharmacology and Therapy*, 2013; 22 (1): 82-84.]

¹ Препарат в РФ не зарегистрирован.

С. В. Оковитый, доктор медицинских наук, профессор

ФГБОУ ВО СПбГХФУ Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация: sergey.okovity@pharminnotech.com

DOI: 10.26295/OS.2020.65.19.005

Комбинированное применение гепатопротекторов/ С. В. Оковитый

Для цитирования: Лечащий врач № 8/2020; Номера страниц в выпуске: 38-43

Теги: печень, морфологические изменения, невоспалительные изменения

© «Открытые системы», 1992-2020. Все права
защищены.