

И.Н. Скрыпник, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней и медицины неотложных состояний, Украинская медицинская стоматологическая академия, г. Полтава

Силимаринсодержащие препараты в лечении хронических диффузных заболеваний печени: механизмы гепатопротекторного эффекта

В Украине с 1997 по 2005 год отмечался неуклонный рост заболеваемости хроническими диффузными заболеваниями печени (ХДЗП) – на 93,3% – и распространенности цирроза печени – на 35,3%; аналогичной была динамика изменений упомянутых показателей по хроническому гепатиту – увеличение на 10,3 и 15,2% соответственно (Ю.О. Філіппов, І.Ю. Скирда, Л.М. Петречук, 2007).

Сложившаяся ситуация обуславливает актуальность оптимизации стратегии лечения больных ХДЗП и необходимость разработки новых подходов к назначению гепатопротекторной терапии.

В мировой гепатологической практике основным принципом терапии ХДЗП является максимально щадящее влияние на орган, что достигается путем минимизации экзотоксического воздействия, а также благодаря применению препаратов с гепатопротекторными свойствами.

В ряде исследований изучалось значение повреждающего действия свободных радикалов, продуктов перекисного окисления липидов в патогенезе ХДЗП, а также возможность использования в лечении последних препаратов антиоксидантного действия. Среди прямых классических антиоксидантов выделяют ферментные и неферментные защитные системы: супероксиддисмутазу, каталазу, глутатионпероксидазу, витамины Е, С. К непрямым антиоксидантам относятся витамины группы В, ионы железа, меди, каротины, каротиноиды, которые стимулируют обменные процессы, окислительное фосфорилирование в митохондриях гепатоцитов, устраняют гипоксию, оказывают иммуномодулирующее действие (И.И. Дегтярева и соавт., 2000; И.Н. Скрыпник, 2005; Н.В. Харченко и соавт., 2007; С.Д. Подымова, 2009; R.S. Britton, B.R. Vason, 1994).

Препаратами-лидерами в лечении ХДЗП являются биофлавоноиды. Антиоксидантная активность свойственна флавоноидам, имеющим две гидроксильные группы в орто- и параположениях (Н.В. Гуляева, 1985; Н.Д. Бунатян и соавт., 1999). Имеются данные об антиоксидантной активности препаратов на основе травы гороха посевного (О.Я. Бабак і співавт., 1999), соплодий ольхи клейкой, дымянки аптечной, экстракта листьев артишока (И.И. Дегтярева, И.Н. Скрыпник, 2003). Наиболее изученными и широко представленными на фармацевтическом рынке являются препараты на основе расторопши пятнистой.

Активное вещество, выделенное из расторопши пятнистой, – силимарин, представляющий собой смесь 4 флавонолигнанов (наиболее активный – силибинин). Механизм действия силимарина основывается на трех основных биологических эффектах: мембраностабилизирующем, антиоксидантном и метаболическом. Благодаря фенольной структуре силибинин обладает способностью связывать свободные радикалы и эффективно ингибировать перекисное окисление

липидов. При этом он тормозит как образование малонового диальдегида, так и повышенное поглощение кислорода. Силибинин также способствует значительному увеличению содержания восстановленного глутатиона в печени, тем самым обеспечивая защиту этого органа от окислительных стрессов и поддерживая его нормальную детоксикационную функцию (И.И. Дегтярева и соавт., 1998, 2001, 2002).

Ведущим в фармакодинамике силибинина является его мембраностабилизирующее действие, которое реализуется несколькими путями:

- биохимическим взаимодействием силибинина с мембранами гепатоцитов;
- способностью силибинина ингибировать активность циклического аденозинмонофосфата;
- опосредованно благодаря наличию противокислительных и метаболических свойств.

Метаболическое действие силибинина связано со стимуляцией синтеза белка и ускорением регенерации поврежденных гепатоцитов. Силибинин специфически стимулирует РНК-полимеразу I в клеточном ядре, что активирует транскрипцию и повышает скорость синтеза рРНК в клетках печени, приводя к увеличению количества рибосом и активации биосинтеза структурных и функциональных белков.

Стимуляция белково-синтетической функции гепатоцитов имеет большое значение для процессов регенерации в печени. При этом силибинин не оказывает влияния на скорость репликации и транскрипции в измененных клетках с максимальным уровнем синтеза ДНК, что исключает возможность пролиферативного действия (Н.П. Скакун и соавт., 1995; А.С. Логинов и соавт., 1997). Указанные эффекты силибинина в отношении гепатоцита (мембраностабилизирующий, антиоксидантный и метаболический) определяют терапевтическое значение препаратов, содержащих силимарин, при ХДЗП. В многочисленных исследованиях (Н.П. Скакун и соавт., 1995; К. Grungreiff, M. Albrecht, A. Streng-Hesse, 1995; И.И. Дегтярева и соавт., 2000-2001, 2005; Н.Д. Бунатян и соавт., 1999), посвященных изучению действия силимарина, показана его эффективность при лечении пациентов с хроническими гепатитами и циррозами, токсическими поражениями печени, в том числе вызванными алкоголем, лекарственными препаратами, ядохимикатами, солями тяжелых металлов.

Одним из эффективных препаратов, содержащих силимарин, является Карсил® производства компании «Софарма» (Болгария), состоящий из смеси флавоноидов (силибинина, изосилибинина, силидианина и силикрестина), которые получают из плодов расторопши пятнистой (*Silybum marianum* L). Механизм действия препарата обусловлен гепатопротекторными, мембраностабилизирующими и антиоксидантными свойствами силимарина. В настоящее время представлена новая форма препарата с увеличенной дозировкой действующего вещества – Карсил® Форте, в состав одного драже которого входит 164-225 мг сухого экстракта плодов расторопши пятнистой, что эквивалентно 90 мг силибинина. Использование препарата Карсил® Форте позволяет повысить комплаенс пациентов.

Суточная доза препарата Карсил® Форте составляет 90-270 мг (1-3 драже в сут). Использование препарата Карсил® Форте вместо препарата Карсил® выгодно с экономической точки зрения, что особенно актуально для пациентов с хроническим гепатитом С, стеатогепатозом, алкогольной жировой болезнью печени и другими ХДЗП, которые для достижения гепатопротекторного эффекта должны принимать препарат не менее 3 мес.

Неалкогольный и алкогольный стеатогепатит

В целом применение силимарина в терапии ХДЗП научно обосновано и клинически подтверждено, однако эффективность препарата максимально выражена в случае алкогольного и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ). Важным недавно открытым свойством препарата является его способность уменьшать инсулинорезистентность.

Показана эффективность силимаринсодержащих средств в лечении НАСГ (И.И. Дегтярева и соавт., 2001) за счет устранения клинических и биохимических синдромов, практически полной нормализации детоксикационной функции печени, восстановления активности антиоксидантной системы на фоне снижения активности перекисного окисления липидов.

Способность силимарина предотвращать развитие возрастных и вызванных различными патологическими процессами дегенеративных изменений в головном мозге позволяет рекомендовать его для лечения НАСГ у лиц пожилого и старческого возраста, учитывая широкую распространенность полиморбидных состояний у пациентов указанной категории. Так, в эксперименте на крысах введение высоких доз силимарина (400 мг) уменьшало содержание гидропероксидов липидов в коре головного мозга как у пожилых животных, так и у молодых особей. Обе дозы препарата были эффективны в снижении окислительной нагрузки в головном мозге пожилых животных (F. Galhardi, 2009).



И.Н. Скрыпник

Есть данные, свидетельствующие о способности силимарина подавлять синтез холестерина в печени (G. Nassuato et al., 1991).

Активное начало Карсила оказывает кардиопротекторный эффект (N. Stilianovic, A. Raskovic, 2008), обладает антиостеопоротической активностью (N.A. El-Shitany et al., 2009), способствует снижению повышенного уровня интерлейкинов и белков системы комплемента при остеоартрозе (S.A. Hussain, N.A. Jassim et al., 2009).

Острые гепатиты

В рандомизированном плацебо контролируемом исследовании с участием пациентов с клинически и лабораторно подтвержденным острым гепатитом различной этиологии оценена эффективность и безопасность препаратов силимарина (S.S. El-Kamary et al., 2009). У всех исследуемых активность сывороточной аланинаминотрансферазы превышала нормальные показатели в $\geq 2,5$ раза. Участники исследования (n=105) разделили на 2 группы: пациентам одной группы назначили силимарин в дозе 140 мг 3 р/сут на протяжении 4 нед, пациенты другой группы принимали плацебо.

Результаты исследования указывали на хорошую переносимость терапии у пациентов обеих групп. У больных, рандомизированных в группу лечения силимарином, быстрее разрешались симптомы билиарной дисфункции: потемнение мочи (p=0,013), желтуха (p=0,02) и иктеричность склер (p=0,043); достоверно снижались уровень непрямого билирубина (p=0,012). Таким образом, применение силимарина в стандартных дозах является безопасным и эффективным подходом в улучшении симптомов острого гепатита.

Вирусные поражения печени

Стабилизация клеточных мембран и выраженное антиоксидантное свойство силимарина приводят к регенерации клеток печени, уменьшению воспалительной реакции и блокаде процесса фиброобразования в данном органе.

При инфицировании вирусом гепатита С силимарин блокирует пролиферацию Т-клеток и уменьшает продукцию цитокинов (С. Morishima, M.C. Shuhart et al., 2009).

Препарат можно применять в комбинации со стандартной противовирусной терапией. Высокие дозы силимарина значительно снижают вирусную нагрузку у больных вирусным гепатитом С после 4 нед терапии (J. Feher, G. Lengyel, 2008). Результаты двойного слепого исследования доказали эффективность и безопасность длительной (12-месячной) терапии силимарином у пациентов, инфицированных вирусом гепатита С, которые получали пегилированный интерферон и рибавирин (A. Pag et al., 2009).

Более того, силимарин оказывает положительный эффект даже у больных гепатитом С, которым в силу ряда причин противопоказана стандартная противовирусная терапия (K. Falasca et al., 2008).

Токсические поражения печени

Наличие у силимарина гепатопротекторного эффекта и предупреждение истощения запасов глутатиона подтверждено в экспериментах на животных, а также при отравлениях гепатотоксическими веществами (четырёххлористым углеродом, парацетамолом) и фаллоидином, содержащимся в бледной поганке (*Amanita phalloides*).

Силимарин в дозе 20-48 мг/кг/сут показан в качестве антидотной терапии при отравлении бледной поганкой за счет его способности препятствовать проникновению в клетку некоторых гепатотропных ядов (K. Wellington, B. Jarvis, 2001).

В контролируемых исследованиях, проведенных у больных с токсическими (преимущественно алкогольными) поражениями печени, показано, что активность трансаминаз и гамма-глутамилтранспептидазы в сыворотке крови возвращались к норме в более ранние сроки (через 13 дней лечения) в группе пациентов, получавших силимарин, по сравнению с перечисленными показателями в группе контроля (V. Fintelmann, A. Albert, 1980).

В ходе анализа данных 18 детей в возрасте 5-16 лет, которые поступили в Saidu Hospital Swat (Пакистан) за период с января по декабрь 2006 г. с диагнозом отравления грибами, установлено, что тяжесть интоксикации коррелировала с уровнями повышения печеночных трансаминаз и увеличения протромбинового времени. Кроме детоксикационной терапии, а также внутривенного назначения пенициллина, положительный эффект в лечении таких пациентов оказывает назначение перорального силимарина. При отравлении грибами важно своевременно начать терапию внутривенным пенициллином и таблетированным силимарином (M.A. Jan et al., 2008).

Силимарин оказывает гепатопротекторное действие при приеме противотуберкулезных препаратов, что очень важно в связи с повышением риска гепатотоксического влияния указанных средств у пациентов с сахарным диабетом (СД). В эксперименте на крысах, получавших инсулин, этот эффект был наиболее выраженным, что подтверждалось практически полной нормализацией уровней сывороточных ферментов печени и содержания общего белка, а также положительным влиянием на структуру печени. Установлено, что при наличии СД риск гепатотоксического воздействия противотуберкулезных препаратов резко возрастает. Максимальному проявлению гепатопротекторного действия силимарина способствует применение инсулина в качестве терапии СД (R.K. Srivastava, 2008).

Лечение циклофосфаном оказывает крайне негативное влияние на функцию печени, значительно ухудшая детоксикационную активность органа (И.Е. Ковалев, Н.В. Шипулина, 1983), особенно при комбинированной цитостатической терапии. Следует учитывать, что токсические метаболиты циклофосфана образуются при участии изоформы CYP3A, а силибинин снижает его токсичность, ингибируя изоферменты CYP3A и CYP2C9 (S.K. Beckmann, 2000).

Установлена целесообразность использования силимарина в качестве профилактического средства для защиты печени от различных токсических повреждающих факторов (алкоголя, токсинов, наркотических средств, алергенов, вирусов, радиационного излучения) (S.M. Shaarawy et al., 2009).

Цирроз печени

В эксперименте на изолированной культуре звездчатых клеток печени (ЗКП), выделенных из печени человека, показано, что силимарин обладает способностью дозозависимо уменьшать

фибротическое действие фактора роста на активированные ЗКП, в том числе в отношении пролиферации клеток ($p < 0,001$), их подвижности ($p < 0,001$) и синтеза компонентов экстрацеллюлярного матрикса ($p < 0,05$). Силимарин блокирует вызванный интерлейкином-1 синтез хемотаксического для макрофагов белка-1 (MCP-1) ($p < 0,01$) и интерлейкина-8 ($p < 0,01$), что подтверждает его противовоспалительное действие. Кроме того, доказан антиоксидантный эффект силимарина.

In vitro силимарин блокирует пролиферацию купферовских клеток и снижает выделение трансформирующего фактора роста β . Подтверждено антифибротическое действие силимарина (M. Trapoliere et al., 2009). Поэтому целесообразно включать препарат Карсил® Форте в схему комплексной терапии пациентов с циррозом печени и хроническими заболеваниями печени.

Имеются также сообщения о влиянии силимарина на выживаемость больных циррозом печени. Так, при средней продолжительности лечения 41 мес средняя выживаемость больных, получавших силимарин, через 4 года составила 58%, тогда как в группе контроля – 39%. Эти результаты можно объяснить гепатопротекторным эффектом силимарина при токсическом воздействии алкоголя на печень (P. Ferenci et al., 1989; M. Albrecht et al., 1992).


Неопластические процессы

Экспериментально показана способность силимарина дозозависимо блокировать рост клеток гепатоцеллюлярной карциномы в эксперименте. При воздействии силимарина в дозе 50 или 75 мкг/мл происходит пропорциональное увеличение количества злокачественных клеток в состоянии апоптоза. Кроме того, лечение силимарином увеличивает количество клеток со сниженным содержанием ДНК, что свидетельствует об апоптозе в фазе G1. Силимарин также снижает митохондриальный трансмембранный потенциал клетки, повышая уровень цитозольного цитохрома С одновременно с увеличением содержания проапоптотических протеинов (p53, Вах, АРАФ-1 и каспазы-3), снижением антиапоптотических протеинов (Bcl-2 и сурвивина) и протеинов, связанных с пролиферацией белков (β -катенина, циклина D1, c-Мус и PCNA). Лечение силимарином приводит к снижению пролиферации и индуцирует апоптоз клеток гепатоцеллюлярной карциномы человека линии HepG2 (G. Ramakrishnan et al., 2009).

Силимарин способен блокировать ангиогенез и снижать пролиферацию опухолевых клеток не только в печени, но и в молочной железе (C.J. Lin, R. Sukarieh, J. Pelletier, 2009). Кроме того, силимарин, обладая антиоксидантными, противовоспалительными и антипролиферативными эффектами, предотвращает развитие химически индуцированного рака почек (G. Kaur, M. Athar, M.S. Alam, 2009). Определенные надежды возлагаются на использование препаратов силимарина в качестве адъювантной терапии при неопластических процессах различной локализации (J. Feher, G. Lengyel, 2008).

Таким образом, наличие у силимаринсодержащих препаратов плейотропных эффектов – выраженного гепатопротекторного действия наряду с антипролиферативными, иммуномодулирующими, метаболитическими свойствами – позволяет рекомендовать назначение Карсила и Карсила Форте для лечения пациентов с ХДЗП. Следует отметить высокую эффективность и хороший профиль безопасности препаратов, содержащих силимарин.

КАРСИЛ®**надасть печінці
нових сил!**

Показання до застосування*:
 **Токсичні ураження печінки:**
 для підтримуючого лікування
 у пацієнтів із хронічними
 запальними захворюваннями
 печінки або циррозом печінки

**Дія – гепатопротекторна
та антитоксична**

**Карсил® Форте –
гепатопротектор із зручною
кратністю прийому!**



**ПАНАЦЕЯ
ПРЕПАРАТ
РОКУ 2010**



Представництво АД «Софарма» в Україні
 пр. Московський, д. 9, 4 корпус,
 2 этаж, офіс 4-203
 Київ, 04073,
 тел./факс: +38 (044) 351-1369/70/71