

ГЕПАТОПРОТЕКТОРЫ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

В ТЕРАПИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ГЕПАТИТА

Целью работы является оценка эффективности препарата Силимар в лечении больных с лекарственным гепатитом (ЛГ) с синдромом холестаза, получавших химиотерапию по поводу онкологической патологии. Дизайн: сравнительное нерандомизированное исследование. Материалы и методы: проанализированы результаты месячного лечения 30 больных с ЛГ с синдромом холестаза, получавших химиотерапию по поводу онкологической патологии, с оценкой данных УЗИ органов брюшной полости, показателей биохимии крови и клинических проявлений. Критерием эффективности действия силимара явилась динамика вышеуказанных показателей (исходно и через 1 мес. после терапии).

Ключевые слова: силимар, показатели синдромов цитолиза и холестаза, клинические проявления, лекарственный гепатит, химиотерапия.

O.N. MINUSHKIN, MD, Prof., I.V. ZVERKOV, MD, Prof., A.I. OSTROVSKAYA
 Central State Medical Academy of RF President Affairs Management, Moscow
 HEPATOPROTECTORS OF VEGETABLE ORIGIN IN THERAPY OF DRUG-INDUCED HEPATITIS

The objective of the work is evaluation of effectiveness of Silimar drug in therapy of patients with drug-induced hepatitis (DIH) with cholestasis syndrome who received chemical therapy for oncologic pathology. Design: comparative non-randomized study. Materials and methods: results of a month-long therapy of 30 DIH patients with cholestasis syndrome who received chemical therapy for oncologic pathology were analyzed with evaluation of US study of the abdominal cavity organs US study, values of blood biochemistry and clinical manifestations. The criteria of effectiveness of Silimar action was the dynamics of the above-stated indicators (at the initial time point and in a month after the therapy).

Keywords: Silimar, values of cytotoxicity and cholestasis syndromes, clinical manifestations, drug-induced hepatitis, chemical therapy.

Известно, что лекарственный гепатит (ЛГ) может иметь различной интенсивности синдром холестаза, который встречается в 11–55% случаев (1). Клиническим проявлением этого синдрома служит кожный зуд, однако он бывает только у 10–40% больных [1, 2]. Появление желтухи при синдроме холестаза утяжеляет общее состояние больного.

Показано, что наиболее часто причиной ЛГ является длительный прием противотуберкулезных средств и химиопрепаратов [5]. Химиотерапевтическое лечение онкологической патологии делится на профилактическое и лечебное. Профилактическая химиотерапия предназначена больным, перенесшим радикальную резекцию по поводу рака стадии 3Б–4А, проводится, как правило, 6 курсов 1-й линии «золотым стандартом» (в течение 5–7 дней с перерывом в 1 мес.). Лечебная химиотерапия назначается больным, перенесшим нерадикальную или паллиативную операцию на желудке по поводу рака стадии 4Б, проводится курсовое лечение 1-й линии («золотым стандартом»). При неэффективности курсового лечения 1-й линии предлагаются 6 курсов 2-й линии (комбинации: FAM, FP, FAP, FAMtx, ELF), а при неэффективности курсовой терапии 2-й линии – 6 курсов 3-й линии (комбинации: EAP, MER). При проведении химиотерапии 1–3-х линий в 100% случаев возникает ЛГ [5, 6].

Из препаратов, воздействующих на определенные звенья патогенеза ЛГ, например, на синдром холестаза, в

настоящее время широко используются производные S-аденозилметионина и урсодезоксихолевой кислоты [4]. Однако эти препараты с экономической точки зрения доступны далеко не всем больным. Наличие у препарата Силимар (РФ) антиоксидантного действия позволяет использовать его в лечении ЛГ.

Силимар (силибинин) – препарат ЗАО «Фармцентр Вилар» (Россия). Растительный гепатопротектор, содержащий очищенный сухой экстракт из плодов расторопши пятнистой с флаволигнанами и флавоноидами, обладает гепатопротективным (тормозит развитие холестаза и процессы цитолиза), антиоксидантным и детоксикационным действием.

В этой связи целью работы явилось оценить эффективность препарата Силимар в лечении больных ЛГ с синдромом холестаза, получавших химиотерапию по поводу онкологической патологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На кафедре гастроэнтерологии «ЦГМА» УД Президента РФ было обследовано 30 больных ЛГ различной этиологии с синдромом холестаза. Отбор больных проводился с учетом критериев включения в протокол клинического исследования: 14 мужчин и 16 женщин в возрасте от 23 до 75 лет, с развившимся ЛГ после химиотерапии по поводу онкологической патологии; уровень АЛТ должен превы-

Таблица 1. Результаты клинического обследования и лечения больных

Активность и варианты химиотерапии ЛГ	Результаты исследования
Степени активности ЛГ: <ul style="list-style-type: none"> • минимальная • слабая • умеренная 	18 чел. ($60 \pm 9\%$) 8 чел. ($27 \pm 9\%$) 4 чел. ($13 \pm 6\%$)
Варианты химиотерапии ЛГ: <ul style="list-style-type: none"> • препараты 1-й линии (лейковорин, 5-ФУ) • препараты 2-й линии (оксалиплатин, лейковорин, 5-ФУ) • добавление или монотерапия новыми препаратами: гемзар, таксол, оксатера, резорба, зофран, кселоид, авастин, фармарубицин и т. д. 	чаще после 3–6 курсов, реже после 1 курса 1-й и 2-й линий после 1–2 курса

шать верхний лимит нормы как минимум в 1,5–3,0 раза. Критерии исключения: больные с метастазами в печень или в стадии цирроза печени; больные с тяжелыми сопутствующими заболеваниями: застойной сердечной недостаточностью, эндокринными расстройствами (ДТЗ с тиреотоксикозом, микседемой, синдромом Кушинга, ожирением, акромегалией); легочные обструктивные заболевания, тяжелые гнойные процессы; беременные женщины; наркоманы и лица с любой лекарственной зависимостью или с индивидуальной непереносимостью лекарственных препаратов.

Больные получали перорально Силимар в дозе 2 таблетки 3 р/сут после еды в течение 1 мес.

В работе использовались методы оценки: УЗИ с оценкой размеров печени и селезенки; биохимические показатели (оценка показателей цитолиза – АЛТ и АСТ, холестаза – общего билирубина, холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гаммаглутаматтранспептидазы (ГГТ); общего белка и его фракций – альбуминов и глобулинов) и клинические показатели (оценка боли и/или тяжести в правом подреберье, тошноты, кожного зуда, слабости и утомляемости). Критерий эффективности действия Силимара – динамика вышеуказанных показателей (исходно и через 1 мес. после терапии).

Статистическую обработку полученных показателей проводили с помощью пакета программ статистического анализа Statistica 7.0 for Windows Office 2007. Для определения значимости средних показателей был рассчитан Т-критерий Стьюдента. Для оценки достоверности различий использован альтернативный двухсторонний анализ Фишера и χ^2 с поправкой Йетса для малых чисел. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ

Пациенты получали: лечебную химиотерапию (26 человек) и редко – профилактическую химиотерапию (4 человека). Онкологическая патология была следующей: рак толстой кишки (14 человек; далее в скобках – коли-

чество пациентов), рак молочных желез (7), рак желудка (1), рак поджелудочной железы (2), рак яичников (2), рак легких (1), рак почек (1), рак мочевого пузыря (1), рак эндометрия (1). Развитие ЛГ в зависимости от срока и варианта профилактической или лечебной химиотерапии представлено в *таблице 1*.

Согласно *таблице 1*, ЛГ фиксировался в 100% случаев в разные периоды химиотерапии: преобладал ЛГ минимальной активности, реже – слабой и умеренной активности.

Одним из критериев эффективности терапии Силимаром служили данные УЗИ печени и селезенки:

■ у 25 из 30 больных (83%), закончивших месячный курс терапии силимаром, по данным УЗИ размеры печени в среднем исходно составляли: правая доля – 12,6 x 12,2 см, левая – 7,6 x 7,2 см; после проведенного лечения толщина правой доли стала 12,2 x 12,2 см, левой – 7,2 x 7,2 см. При этом у 18 из 25 больных (72%) размеры печени не изменились, у 5 больных (20%) отмечена тенденция к уменьшению в среднем на 1–2 см (толщина как правой, так и левой доли), у 2-х больных (8%) размеры печени увеличились в среднем на 1,0 см;

■ у 5 из 30 пациентов (17%), исходно имевших нормальные параметры печени, в динамике наблюдения размеры не изменились.

Из препаратов, воздействующих на определенные звенья патогенеза ЛГ, например, на синдром холестаза, в настоящее время широко используются производные S-аденозилметионина и урсодезоксихолевой кислоты

Динамика показателей биохимического анализа крови представлена в *таблице 2*.

Как видно из *таблицы 2*, исходно у больных отмечалось повышение уровня АЛТ, АСТ, ГГТ и ЩФ. В ходе лечения эти показатели были динамичны (*табл. 2*). При этом отмечены следующие изменения: АЛТ – у 19 больных (63%) показатель АЛТ снизился, у 15 из 19 больных (79%) наблюдалась полная нормализация показателя. У 1 пациента (3%) зафиксировано повышение уровня АЛТ с 2,6 до 3,1 норм (статистический разброс), у 10 пациентов (34%) показатель не изменился; АСТ: у 17 больных (56%) показатель снизился, при этом у 15 из 17 больных (88%) наблюдалась нормализация показателя. У 1 пациента (3%) зафиксировано повышение уровня АЛТ АСТ с 2,6 до 3,3 норм (статистический разброс), у 12 пациентов (23%) показатель не изменился;

ГГТ: у 12 больных (40%) отмечалось снижение показателя, у 6 из 12 больных (50%) – его нормализация, у 18 пациентов (60%) он не изменился.

Уровень ЩФ: у 9 больных (30%) отмечалось снижение показателя в среднем с 236,6 до 175 ед., он не изменился у 21 пациента (70%), исходно был повышен у 13 больных (43%).

Показатели общего билирубина, холестерина, триглицеридов, общего белка, креатинина и глюкозы на фоне

Таблица 2. Результаты изучения биохимических показателей при лечении больных препаратом Силимар

Показатель	Исходно, ед.	После лечения, ед.	Через 1 мес. лечения		
			не изменились, % больных	снижение, % больных	повышение, % больных
АЛТ	82,4 ± 11,6	34,2 ± 6,5*	34,0 (10)	63,0 (19)	3,0 (1)
АСТ	58,4 ± 7,6	35,5 ± 6,9*	23,0 (12)	56,0 (17)	3,0 (1)
ГГТ	149,6 ± 23,	92,1 ± 21,0	60,0 (18)	40,0 (12)	0,0 (0)
ЩФ	209,8 ± 26,	164,0 ± 31,	70,0 (21)	30,0 (9)	0,0 (0)
Общий билирубин	12,8 ± 4,2	14,8 ± 4,9	80,0 (24)	13,0 (4)	7,0 (2)
ХС	6,3 ± 0,6	5,9 ± 0,7	96,0 (23 из 24)	4,0 (1 из 24)	0,0 (0)
ТГ	1,6 ± 0,20	1,2 ± 0,18	100,0 (24 из 24)	0,0 (0 из 24)	0,0 (0 из 24)
Общий белок	73,1 ± 6,4	74,6 ± 6,1	86,0 (26)	7,0 (2)	7,0 (2)
Креатинин	80,4 ± 7,1	77,8 ± 7,9	86,0 (26)	7,0 (2)	7,0 (2)
Глюкоза	5,4 ± 4,8	5,3 ± 4,5	77,0 (23)	13,0 (4)	10,0 (3)

Примечание: * по сравнению с исходным при лечении достоверны различия $p < 0,05$.

проводимой терапии колебались в пределах нормальных значений.

Таким образом, у больных за 1 мес. терапии Силимаром наблюдали:

- достоверное снижение уровней АЛТ у 63% больных с их нормализацией в 79% случаев и АСТ у 56% пациентов с их нормализацией в 88% случаев;
- фиксировалась тенденция к уменьшению уровней ГГТ у 40% больных с нормализацией в 50% случаев и ЩФ у 30% пациентов с их нормализацией в 55% случаев.

Показатели общего билирубина, холестерина, триглицеридов, общего белка, креатинина и глюкозы при терапии Силимаром колебались в пределах нормальных значений.

Динамика клинических проявлений у больных ЛГ представлена в таблице 3.

Как следует из таблицы 3, исходно фиксировали боли и тяжесть в правом подреберье у 6 человек, тошноту – у 9, слабость и утомляемость – у 22, горечь во рту – у 9. После лечения боли и тяжесть в правом подреберье

купировались у 4 человек в срок от 7 до 20 дней, тошнота и горечь во рту – в срок от 8 до 20 дней, слабость и утомляемость у 5 человек – в срок на 18-й и 30-й дни и уменьшились по интенсивности у остальных 21 (2 чел. – боли в животе, 2 чел. – тошнота и 17 чел. – слабость и утомляемость) в срок на 14-й и 20-й дни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные данные свидетельствуют о том, что у гической патологии, развивался в 100% случаев ЛГ с синдромом холестаза. Больные имели следующие степени активности: 60% больных – минимальную, 40% – слабую и умеренную. Это послужило основанием для проведения этим больным лечения препаратом Силимар с протективным эффектом действия.

Полученные данные позволяют сделать следующие выводы:

1. У больных, оперировавшихся по поводу рака и получавших курсы химиотерапии, в 100% случаев развива-

Таблица 3. Результаты изучения клинических симптомов при лечении Силимаром

Жалобы Показатели	Исходно (n = 30), %	Через 1 мес. терапии, кол-во больных, %		
		не изменились	уменьшились	купированы
Боль и/или тяжесть в правом подреберье	6 чел. (20%)	-	2 чел. (7%)	4 чел. (13%), на 7–20 сут
Тошнота	9 чел. (30%)	-	2 чел. (7%)	7 больных (23%), на 8–12-е сут
Рвота	-	-	-	-
Слабость, утомляемость	22 чел. (73%)	-	17 чел. (56%)	5 чел. (17%), на 18–30 сут
Кожный зуд	-	-	-	-
Горечь во рту	9 чел. (30%)	-	-	9 чел. (30%), на 8–20 сут

ется ЛГ (чаще – минимальной, реже – слабой и умеренной активности).

- Больные, получающие курсы химиотерапии, подлежат тщательному биохимическому и клиническому контролю.

Силимар (силибинин) – растительный гепатопротектор, содержащий очищенный сухой экстракт из плодов расторопши пятнистой с флаволигнанами и флавоноидами, обладает гепатопротективным (тормозит развитие холестаза и процессы цитолиза), анти-оксидантным и детоксикационным действием

- При развитии ЛГ на фоне химиотерапии у пациентов может быть использован отечественный печеночный протектор Силимар, эффективность которого достаточно высока (63%).
- С учетом 100% развития ЛГ у больных, получающих химиотерапию, может быть поставлен вопрос о профилактическом использовании печеночных протекторов в период химиотерапии.



ЛИТЕРАТУРА

- Лечение основных проявлений болезней печени. *Клиническая фармакология и терапия*, 1996, 1: 4-8. / Therapy of major hepatic disease manifestations. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya*, 1996, 1: 4-8.
- Минушкин О.Н. Некоторые гепатопротекторы в лечении заболеваний печени. *Лечащий врач*, 2002, 6: 55-58. / Minushkin O.N. Some hepatoprotectors in therapy of hepatic diseases. *Lechaschiy Vrach*, 2002, 6: 55-58.
- Минушкин О.Н., Логинов С.И., Масловский Л.В., Зверков И.В. Возможность клинко-лабораторной оценки фиброза печени в условиях поликлиники. *Терапевтический архив*, 2007, 1: 19-23. / Minushkin O.N., Loginov S.I., Maslovsky L.V., Zverkov I.V. Possibility of clinical and laboratory evaluation of liver fibrosis in polyclinical conditions. *Terapevtichesky Arkhiv*, 2007, 1: 19-23.
- Минушкин О.Н., Масловский Л.В. Лечение жировой болезни печени различной этиологии. Рассмотрение современных рекомендаций. *Эффективная фармакотерапия (гастроэнтерология)*, 2012, 3: 14-20. / Minushkin O.N., Maslovsky L.V. Therapy of the liver fatty diseases of various etiology. Consideration of modern recommendations. *Effektivnaya Farmakoterapiya (Gastroenterologiya)*, 2012, 3: 14-20.
- Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Болезни желудка. Москва, 2015: 15-24. / Maev I.V., Samsonov A.A., Andreev D.N. Diseases of stomach. Moscow, 2015: 15-24.
- Пасечников В.Д., Чуков С.З., Котелевцев С.М. Профилактика рака желудка на основе эрадикационной терапии предопухолевых заболеваний. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2003, 4: 11-19. / Pasechnikov V.D., Chukov S.Z., Kotelevtsev S.M. Prevention of gastric cancer on the basis of eradication therapy of pre-cancer diseases. *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii*, 2003, 4: 11-19.

ЧТО НУЖНО ЗНАТЬ, ВЫБИРАЯ ГЕПАТОПРОТЕКТОР

При заболеваниях печени (инфекционных, аутоиммунных, токсических отравлениях), которые характеризуются повреждением гепатоцитов, воспалением, цитолизом, а при прогрессировании болезни некрозом и фиброзом, назначают гепатопротекторы. Препараты-гепатопротекторы повышают устойчивость к патологическим воздействиям, активируют различные ферментные системы, усиливая обезвреживающую функцию печени и замедляя прогрессирование болезни, увеличивают скорость восстановления клеток при повреждениях.

Выделяют несколько групп гепатопротекторов: синтетического происхождения (эссенциальные фосфолипиды, адеметионин, урсодезоксихолевая кислота) и растительного (препараты на основе масел разных семян, листов артишока, экстрактов корня солодки, сенны, цикория, зверобоя, паслена и др.). Часто используемым компонентом гепатопротекторов является силимарин, добываемый из расторопши пятнистой. На российском рынке достойный представитель гепатопротектора растительного происхождения на основе силимарина – препарат Силимар (очищенный сухой экстракт, получаемый из плодов расторопши пятнистой (*Silibum marianum* L.), содержащий флаволигнаны (силибин, силиди-

нин, силикристин и др.), а также другие флавоноиды – 100 мг в одной таблетке). Препарат разработан Всероссийским институтом лекарственных и ароматических растений (производство ЗАО «Фармцентр ВИЛАР», Россия); содержит оптимальную терапевтическую дозу и обладает мембраностабилизирующим, спазмолитическим, антиоксидантным свойствами, что дает возможность его применения как универсального гепатопротектора при различных заболеваниях печени. Стоит обратить внимание на экономически выгодную стоимость курса лечения данным препаратом в сравнении с другими гепатозащитными препаратами.

В ряде клинических исследований препарат Силимар доказал эффективность и безопасность при лечении хронического персистирующего гепатита, жировой дистрофии печени (алкогольного генеза и медикаментозной этиологии), хронического холецистита, хронического гепатита с синдромом холестаза (вирусный, алкогольный, смешанный, криптогенный, холестатический, холангиогенный), дискинезии желчевыводящих путей [1–3].

По сравнению с синтетическими лекарствами препараты на растительной основе обладают рядом преимуществ: не вызывают

серьезных побочных эффектов, оказывают на организм более мягкое действие, исключая возможность интоксикации, не вызывают привыкания при длительном употреблении. Содержание оптимальной терапевтической дозы (1 таблетка 100 мг активного вещества обеспечивает терапевтический эффект) позволяет назначать препарат по 1–2 таблетки 3 раза в день за 30 мин до еды. Курс лечения составляет от 25 дней до 1,5 мес. При хронических заболеваниях печени рекомендовано проводить повторные курсы лечения через 1–3 мес.

- Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Зверков И.В. Лечение хронического гепатита с синдромом холестаза. Прил. РМЖ «Болезни органов пищеварения». 2002, 2: 70.
- Лечение основных проявлений болезней печени. *Клиническая фармакология и терапия*. 1996, 1: 4–8.
- Минушкин О.Н. Некоторые гепатопротекторы в лечении заболеваний печени. *Лечащий врач*. 2002, 6: 55–58.

