

А.Н. КАЗЮЛИН, академик РАЕН, д.м.н., профессор, В.А. ШЕСТАКОВ, д.м.н., профессор
Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ФИТОПРЕПАРАТОВ

ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ

В настоящее время ведущее место среди болезней органов пищеварения занимает патология печени. Согласно данным ВОЗ, в мире более 2 млрд человек с патологией печени, в странах СНГ ежегодно регистрируется от 500 тыс. до 1 млн человек, страдающих заболеваниями печени. В структуре заболеваемости наряду с гепатитами вирусной этиологии все более прочные позиции занимают заболевания печени у лиц с сопутствующей соматической, токсикологической и хирургической патологиями.

Ключевые слова: препараты, содержащие флавоноиды расторопши, заболевания гепатобилиарной системы

Основу патогенетической терапии патологии печени составляют препараты, влияющие на структуру и функцию гепатоцитов. Именно средства патогенетической терапии принято обозначать термином «гепатопротекторы». Общепринятой классификации гепатопротекторов не существует. В зависимости от химической структуры и происхождения выделяют несколько групп гепатопротекторов:

- препараты растительного происхождения;
- препараты животного происхождения;
- препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды;
- аминокислоты или их производные;
- витамины-антиоксиданты и витаминоподобные соединения;
- препараты разных групп.

Ряд исследователей считают, что фитогепатопрепараты имеют ряд преимуществ перед синтетическими препаратами. Это мнение основывается на ряде положений.

1. Метаболизм синтетических препаратов происходит в печени, причем в подавляющем большинстве случаев с участием системы цитохрома P450. Это затрудняет метаболизм как синтетического гепатопротектора, так и одновременно назначаемых других лекарственных средств в условиях нарушения функционального состояния печени, что может усугубить поражение печени. В то же время фитопрепараты эволюционно более близки человеческому организму, обеспечивая максимальное щажение печени [2–4]. Однако многие из них, пожалуй, кроме расторопши и дымянки продырявленной, могут вызывать разнообразные типы гепатотоксичности [5–9]. Растения, эффективные в азиатской популяции, могут оказывать иное, часто негативное действие у европейцев [6, 8–11].

2. Фитопрепараты обладают не одним, узконаправленным, а рядом фармакологических свойств (кроме гепатопротекторного эффекта – еще и антимикробным, противовоспалительным, спазмолитическим, желчегонным, антиоксидантным, иммуномодулирующим и другими действиями [1].

3. Фитогепатопротекторы обладают большей биодоступностью, в связи с чем случаи передозировки, непереносимости, побочных эффектов относительно редки. Максимальное накопление действующих веществ именно в гепатоцитах позволяет максимально реализовывать терапевтические эффекты этих препаратов [1, 2].

4. «Мягкость» действия, безопасность, хорошая переносимость позволяют назначать фитогепатопротекторы в амбулаторных условиях, детям, пожилым пациентам. Данное утверждение можно отнести к тем фитопрепаратам, эффект и безопасность которых изучены в многочисленных рандомизированных контролируемых исследованиях [5–12].

5. Биологически активные вещества в фитопрепаратах содержатся в оптимальных количествах и соотношениях, потенцируя друг друга, легко усваиваются организмом [13], однако необходимо помнить о потенциальной гепатотоксичности и слабой доказательной базе в отношении ряда из них.

6. Лечебный эффект при назначении фитогепатопротекторов отличается устойчивостью, хотя и достигается в течение более длительного времени, чем при терапии синтетическими средствами [4, 13].

7. Фитогепатопротекторы характеризуются выгодными фармакоэкономическими характеристиками [1] при условии эффективности фитосредства в отношении определенных заболеваний печени.

Немецкими учеными в 1968 г. из плодов расторопши был выделен силимарин. Силимарин – общее название химически связанных изомеров флавонолигнана из плодов расторопши. Основными биофлавоноидами в силимарине являются: силибинин, силидианин, силикристин, изосилибинины А и В, изосиликристин, таксифолин, среди которых силибинин обладает наибольшей биологической активностью.

Силимарин имеет ряд основных эффектов [1, 14–16 и др.]: мембраностабилизирующий, антиоксидантный, метаболический, противовоспалительный, дезинтоксикационный, регенеративный, антифибротический, цитопротективный; уменьшение выраженности жировой дистрофии печени, уменьшение содержания нейтрального жира в печени, снижение содержания холестерина в сыворотке крови.

Мембраностабилизирующий эффект силибинина связан со стабилизацией мембран гепатоцитов, с повышением сопротивляемости мембран и потерей внутриклеточных метаболитов. Силибинин блокирует фосфодиэстеразу, способствуя замедлению распада цАМФ и, соответственно, стимулирует снижение концентрации внутриклеточного кальция в гепатоцитах и снижает кальций-зависимую активацию фосфолипаз, повреждающих мембраны. Кроме того, дополнительный вклад в этот эффект вносят антиоксидантные и метаболические свойства флаволигнана [17].

При лекарственных поражениях печени силимарин восстанавливает процессы нормальной биотрансформации и уменьшает концентрацию электрофильных метаболитов физиологическим путем. Силибинин снижает уровень токсичных метаболитов, образующихся при биотрансформации ацетаминофена за счет торможения цитохрома P450, повышения запасов глутатиона в гепатоцитах и одновременного увеличения активности ферментов II фазы метаболизации, в частности глюкуронилтрансферазы. Глюкуронизация является основным видом конъюгации при метаболизации лекарственных веществ. Процесс конъюгации приводит к образованию эфиров глюкуроновой кислоты – глюкуронидов. Глутатион-S-трансфераза важна для защиты гепатоцитов от нестабильных электрофильных соединений. Глутатионтрансферазы тесно связаны с цитохром P450 системой и быстро инактивируют активные метаболиты [5, 18, 19]. Силибинин способен снижать синтез ацетальдегида – промежуточного токсического продукта, который образуется при метаболизме этанола. Соответственно, гепатотоксическое действие алкоголя существенно снижается [20].

■ Силимарин – общее название химически связанных изомеров флавонолигнана из плодов расторопши. Основными биофлавоноидами в силимарине являются: силибинин, силидианин, силикрестин, изосилибинины А и В, изосиликрестин, таксифолин, среди которых силибинин обладает наибольшей биологической активностью

Участвуя в комплексообразовании белков и ферментов, силибинин участвует в важных ферментативных реакциях, в частности, в дыхательном и окислительном фосфорилировании [1, 2]. Данный флавоноид вступает в конкурентные отношения с гепатотропными ядами за связь с рецепторами гепатоцитов [21]. Силимарин ингибирует фосфодиэстеразу, что способствует замедлению распада цАМФ, блокирует локусы связи ряда токсических веществ в их транспортных системах [22].

Значительное дозозависимое повышение содержания восстановленного глутатиона в печени под действием силибинина повышает защиту органа от оксидативного стресса, поддерживая ее нормальную дезинтоксикационную функцию [3, 5, 11, 19]. Силимарин обладает способностью *in vivo* вступать в обратимые окислительно-восстановительные

реакции фенол – семихинон – хинон, в которых короткоживущий семихиноновый радикал выступает в качестве «ловушки» свободных радикалов [2, 21, 23]. Под его действием снижается образование малонового диальдегида – маркера оксидативного стресса, а также предотвращается действие ФНО-а на активацию реактивных форм кислорода, что также приводит к прерыванию процесса ПОЛ и предотвращает повреждение клеточных мембран и, соответственно, цитолитического синдрома [5, 10, 11, 15–17, 18–20, 23, 24].

Неантиоксидантным механизмом противовоспалительного и цитопротективного действия силибинина является его способность ингибировать липооксигеназный путь метаболизма арахидоновой кислоты с подавлением синтеза активных медиаторов воспаления, особенно лейкотриенов В-4 в купферовских клетках [1–3, 5, 11, 15–18, 20, 22, 26].

Силимарин повышает резистентность гепатоцитов, стабилизирует митохондриальные мембраны, снижая восприимчивость клеток к некоторым патогенным воздействиям, оказывая цитопротективное действие. Блокада фосфодиэстеразы под действием флавоноидов расторопши способствует замедлению распада циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и, как следствие, понижению содержания кальция внутри клеток, угнетению кальций-зависимого процесса активации фосфолипаз [5].

Недавно у силибинина была выявлена способность угнетать неконтролируемую пролиферацию опухолевых клеток (в частности, предстательной и молочной желез). Данное действие может быть обусловлено подавлением активации ядерного фактора NFκB, рецепторов к TGF- β , блокадой секреции опухолевыми клетками сосудистого эндотелиального фактора роста [17]. Показано, что силибинин модулирует состояние внутриклеточной серин/треониновой киназы, что сопровождается угнетением развития клеток гепатомы [28].

Под влиянием силибинина меняется состав клеточных мембран с увеличением содержания жирных кислот и фосфолипидов, падением уровня триглицеридов и эфиров холестерина. Силимарин тормозит расщепление лецитина и фосфатидилэтаноламина, основную обменную реакцию между эндогенными мембранными фосфолипидами в печени и мозге [1, 21].

Антифибротический эффект силимарина при хронических заболеваниях печени включает два аспекта: предупреждение формирования и прогрессирования фиброза; воздействие на его обратное развитие [1]. Есть мнение, что в основе прямого фибролитического действия препарата лежат два процесса [33]: 1) индукция апоптоза миофибробластов, что приводит к прекращению избыточного синтеза экстрацеллюлярного матрикса печени, в первую очередь его фибриллярного компонента; 2) подавление активности ингибиторов тканевых металлопротеиназ, вследствие чего повышается его протеолитическая деградация.

Замедление под влиянием силимарина скорости формирования фиброза печени также объясняют повышением клиренса активных форм кислорода и непосредственным подавлением синтеза коллагена миофибробластами печени [19].

В последнее время продемонстрировано ингибирование силибинином репликации вирусов гепатита С в культуре

клеток [37], кроме того, при гепатите С выявлено подавление силимарином пролиферации Т-лимфоцитов и экспрессии цитокинов, активация NF-κB в гепатоцитах, репликация вирусов *in vitro* [38–40]. По данным клинических исследований, силибинин, не оказывая влияния на уровень вирусемии, при хроническом гепатите С способствует существенному снижению уровня малонового диальдегида и увеличению содержания редуцированного глутатиона [23].

Необходимо отметить положительные биохимические и морфологические результаты применения силимарина у пациентов с алкогольной болезнью печени. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, включившем 170 больных циррозом печени различной этиологии, подтвержденном гистологическим исследованием биоптатов в группе силимарина, биохимические маркеры не претерпели изменений, однако повысилась выживаемость (77 против 67% через 2 года; 58 против 39% через 4 года) с наибольшим эффектом у больных с классом А по Чайлд-Пью [42]. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании при назначении силибинина при алкогольном циррозе печени выявлено достоверное снижение уровня трансаминаз крови и содержания проколлагена-III-пептида в печени по сравнению с плацебо-группой [43].

Имеются данные, что силибинин при хроническом гепатите и циррозе печени способствует уменьшению клинических симптомов (выраженности болей и тяжести в правом подреберье); диспепсического синдрома; синдрома цитолиза; улучшению белково-синтетической и дезинтоксикационной функций печени. Длительный прием силимарина (в течение 41 мес.) по 140 мг 3 раза в день увеличивает выживаемость больных циррозом печени до $58,0 \pm 9,0\%$ против $39,0 \pm 9,0\%$, наилучший эффект достигнут у больных алкогольным циррозом печени [21].

В 2008 г. коллектив швейцарских исследователей опубликовал обновленную версию [27] своего метаанализа 2001 г., посвященного клиническому использованию силимарина, включившую 19 работ, дизайн которых отвечал критериям «двойной» или «слепой». Не было выявлено доказательств благоприятного влияния силимарина на течение вирусного гепатита, особенно гепатита С. При алкогольной болезни печени уровень АСТ достоверно снижался в группах, получавших данный препарат. Выявлено, что препарат существенно влияет на смертность, обусловленную патологией печени ($10,0$ и $17,3\%$, $p < 0,01$). Препарат снижает частоту осложнений алкогольного гепатита, в частности энцефалопатии.

Продолжает дискутироваться вопрос целесообразности назначения силимарина больным неалкогольной жировой болезнью печени. Это обусловлено недостаточным количеством качественных исследований с позиций доказательной медицины [45]. Кроме того, методическая сторона ряда работ недостаточна. Так, в известном обзоре [46] анализируется ситуация, когда при изучении эффекта силимарина на уровни АСТ и АЛТ при использовании модели фиксированных эффектов под воздействием препарата они статистически достоверно снижались, при использовании модели случайных эффектов – нет.

В данных наблюдения за 85 пациентами с неалкогольной жировой болезнью печени в комбинации с вирусным гепатитом С и без него изучалась эффективность комплекса силимарина, витамина Е и фосфолипидов. Отмечено значительное улучшение самочувствия больных, снижение концентрации инсулина в крови, активности трансаминаз, выраженности гепатоза [47]. Через год были опубликованы данные, свидетельствующие, что у данных больных с неалкогольной жировой болезнью печени, но не у больных с сочетанием с вирусным гепатитом, наблюдалось значительное уменьшение выраженности фиброза, стойкое снижение уровня трансаминаз, гиперинсулинемии [48].

■ Силибинин при хроническом гепатите и циррозе печени способствует уменьшению клинических симптомов (выраженности болей и тяжести в правом подреберье); диспепсического синдрома; синдрома цитолиза; улучшению белково-синтетической и дезинтоксикационной функций печени

Есть данные, что у больных с жировой дистрофией печени или лекарственным гепатитом, получавших силибинин, в течение 7 дней нормализовалась активность глутаматпируваттрансаминазы, в то время как в плацебо-группе данный эффект достигался только на 23-й день. В отношении гамма-глутаминтранспептидазы данные показатели составляли 10 и 14 дней соответственно [21].

Однако в ретроспективном мультицентровом случай-контроль исследовании на модели неoadьювантной и адьювантной полихимиотерапии рака молочной железы у 1 643 женщин пероральные гепатопротекторы растительного происхождения оказались неэффективны в коррекции проявлений гепатотоксичности [52], что, вероятно, объясняется тем, что у данной категории больных использование этой группы препаратов неэффективно.

Накоплено достаточное число данных, чтобы уверенно рекомендовать его использование при ряде заболеваний печени, и клиническая значимость расторопши пятнистой и силимарина послужили причиной включения ВОЗ их описания в монографию по избранным медицинским растениям (WHO Monographs on Selected Medicinal Plants) [56]. Результаты клинических исследований, в т. ч. и описанных выше, легли в основу предложенных в последние годы клинических рекомендаций по лечению фиброза печени APASL Asian Pacific Association for the Study of the Liver) [53], алкогольной болезни печени [54]. В руководстве Китайской ассоциации по изучению болезней печени в числе препаратов, рекомендованных пациентам с НАЖБП, упомянут и силимарин [55]. Следовательно, данные препараты широко применяются в развитых странах.



Полный список литературы вы можете запросить в редакции.