

## ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ПРЕПАРАТУ «СИМЕПАР» У ХВОРИХ З ПАТОЛОГІЄЮ ПЕЧІНКИ

*Ю.М. Степанов, С.В. Косинська*

Дніпропетровська державна медична академія

**Ключові слова:** захворювання печінки, функціональні розлади, перекисне окиснення ліпідів, силімарин.

Силімарин та його похідні використовують як гепатопротектори ще здавна. І нині гастроентерологи та терапевти широко використовують їх у повсякденній практиці. Адже патологія печінки у всьому світі набирає обертів. Значно зросло поширення основних нозологічних форм — гепатиту, гепатозу та цирозу. Цироз поряд із хворобами серцево-судинної системи виходить на одне з перших місць серед причин смертності [3, 5]. Тому ефективне лікування їх та продовження життя є надзвичайно актуальними.

До проблем лікування патології печінки належить значне обмеження арсеналу ефективних гепатотропних засобів. Серед засобів, визнаних доказовою медициною з високим рівнем достовірності, при патології печінки є протівірусна терапія, урсодезоксихолева кислота, адеметіонін, аргінін, бетаїн та інші амінокислоти, а також сечогінні, антигіпертензивні, антихолестатичні, цитостатичні та ін. [3].

Отже, поширення, наукове обґрунтування застосування та об'єктивна оцінка ефективності гепатотропних засобів є вкрай важливими.

Силімарин — один із найбільш вивчених серед 4000 відомих біофлавоноїдів, який має насамперед гепатопротективний ефект. Він екстрагований з насіння та плодів розторопші плямистої (*Silybum marianum*) і містить 3 структурних компоненти: силібінін, силідіанін та силікрістин. Їхню хімічну формулу визначено в 60-ті роки ХХ сторіччя. З трьох ізомерів силібінін є найактивнішою субстанцією, яка справляє цитопротективний та гепатопротективний впливи [1, 2, 4, 6, 7, 10].

Силімарин рекомендують при дегенеративному некрозі печінки та її функціональних розладах.

### **Фармакодинамічні ефекти силімарину**

Доведено антагоністичну та захисну дію силімарину проти отруєння фалоїдином, галактозаміном, тіоацетамідом, галотаном, тетрахлоридкарбоном, а також при ураженні печінки, спричиненому ішемією, радіацією, перевантаженням залізом та вірусним ураженням [1, 2, 4, 6, 7, 10].

Антиоксидантна дія полягає в підвищенні кисневого вживання, зниженні утворення ліпідних пероксидів, підвищенні синтезу сечовини. Оксидативний стрес — структурне та /або функціональне ураження через неконтрольоване утворення прооксидантних вільних радикалів. Може утворюватися внаслідок дії хімічних речовин, зокрема карбон тетрахлориду, етанолу, парацетамолу, фенілгідрозину, еритроміцину, амітриптиліну, тетрабутил гідропероксида. Одним з важливих

компонентів протизахисту є система глутатіону. У низці досліджень доведено, що після внутрішньовенного введення силімарину чи силібініном підвищувався вміст глутатіону в печінці, а також кишечнику, шлунку без підвищення в легенях та нирках. В інших дослідженнях доведено, що під дією хімічних оксидантів зменшувалося оксигенове вживання без змін рівня глутатіону. Силімарин та силібінін послаблює підвищення АлТ, АсТ, ГГТП після інтоксикації етанолом чи парацетамолом. Силімарин захищає клітини не тільки печінки, а й крові від дії подібних агентів, підвищує їхню осморезистентність [9, 10].

Перекисне окиснення ліпідів — наслідок взаємодії між вільними радикалами та ненасиченими жирними кислотами жирів. ПОЛ спричинює широкий спектр уражень, призводить до дегенеративних ушкоджень клітинних мембран та подальших розладів ліпопротеїнового метаболізму як у печінці, так і в периферичних тканинах. Силімарин діє не тільки за рахунок зниження вільних радикалів, а й через активізацію системи глутатіону та супероксиддисмутази [1, 7, 9, 10].

Під дією етанолу чи галактозаміну силімарин нейтралізує негативний вплив на інгібування синтезу фосfolіпідів, стимулює синтез фосфатидилхоліну. Може також знижувати синтез тригліцеридів як у нормі, так і при дії токсичних агентів. Крім того, є дані, що силімарин знижує рівні холестерину та ліпопротеїдів низької щільності при дисліпідемії, але не в нормі [9, 10].

Крім власне захисних ефектів, силімарин виявляє й інші важливі впливи. Одним із механізмів дії силімарину є стимуляція регенераторних процесів у печінці. Силімарин посилює формування рибосом та синтез ДНК, що зумовлює підвищення синтезу білка. Цей ефект помічено лише в умовах ураження печінки [9, 10].

Протизапальний ефект силімарину опосередковується інгібуванням міграції нейтрофілів, купферовських клітин, синтезом лейкотрієнів та утворенням простагландинів. Антиканцерогенний ефект вивчали на багатьох експериментальних моделях [9, 10].

Й насамкінець, силімарин чинить антифібротичну дію за рахунок пригнічення проліферації зірчастих клітин та їхньої наступної трансформації у міофібробласти [9, 10].

Силімарин може пригнічувати систему цитохрому Р450, хоча не всі дослідники виявили такі ефекти. Цей ефект може мати позитивну роль при інтоксикації, яка опосередкована цією системою, що обмежить токсичність агента. Силімарин разом із іншими антиоксидантами захистить у цих умовах від вільних радикалів, що продукуються ферментами цитохрому Р450 [9, 10].

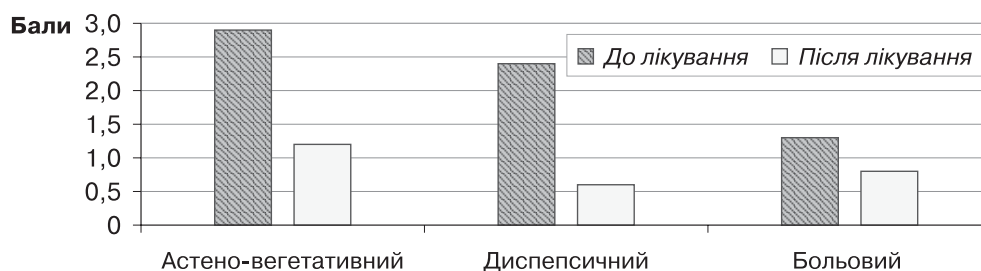


Рисунок. Динаміка клінічних симптомів під дією «Симепару»

Всі описані ефекти мають складні, до кінця не вивчені клітинні молекулярні механізми, які нині активно досліджують. Вони є дозозалежними, отже, для досягнення ефекту рекомендують тривалі курси з адекватними дозами силімарину [1, 2, 4, 6, 7, 10].

#### Матеріали та методи дослідження

До наших завдань як клініцистів належало оцінювання ефективності силімарину при різній патології печінки. Використали препарат «Симепар» фірми «Merph», що містить силімарин 70 мг, а також вітаміни переважно групи В: тіамін (В<sub>1</sub>) — 4 мг, рибофлавін (В<sub>2</sub>) — 4 мг, нікотинамід — 12 мг, піридоксин (В<sub>6</sub>) — 4 мг, кальцію пантотенат — 8 мг, цианкобаламін (В<sub>12</sub>) — 1,2 мкг. Додавання вітамінів групи В дає змогу поліпшити функціонування нервової системи (група В), процеси декарбоксілювання та переамінування амінокислот (В<sub>6</sub>), транспорт водню та утворення АТФ у мітохондріях (В<sub>2</sub>), нормалізувати окисно-відновні процеси (нікотинамід), синтез ацетилхоліну, кортикостероїдів, процес регенерації (кальцію пантотенат — В<sub>5</sub>) та ін. [2, 8].

Під нашим наглядом перебували 26 хворих з патологією печінки: з них у 5 був неалкогольний стеатогепатит, у 13 — хронічний вірусний гепатит, у 4 — алкогільна хвороба печінки, хронічний гепатит, у 4 — цироз печінки. Критеріями введення хворих до дослідження були такі:

- вік від 18 до 65 років;
- наявність підтвердженої хронічної патології печінки;
- печінково-клітинна недостатність 0—І—ІІ ступеня;
- синдром цитолізу;
- не приймали препарати силімарину чи есенціальні фосфоліпіди протягом попередніх 6 міс;
- відсутність протівірусної терапії;
- відсутність жовчнокам'яної хвороби;
- відсутність клінічно значущої супутньої патології інших органів і систем.

Проводили також базисну терапію: урсодезоксихолева кислота у дозі 500 мг/добу ввечері; лактулоза по 10 мл/добу ввечері; сорбент атоксил та парентеральна дезінтоксикаційна терапія.

Препарат «Симепар» призначали в дозі по 1 капсулі 3 рази на добу з контролем показників через 2 тиж. Узагалі препарат рекомендований для прийому протягом 6 міс.

#### Результати та їхнє обговорення

Ефективність оцінювали за основними клініко-лабораторними показниками: астено-вегетативний, больо-

вий, диспепсичний синдроми (3 бали — виражений, 2 — помірний, 1 — незначний, 0 — не виявлено), симптоми цитолізу та печінковоклітинної недостатності.

До лікування в усіх хворих виявлено астено-вегетативний синдром різної виразності. Основні скарги хворих — на втомлюваність, слабкість, головний біль, зниження працездатності. Диспепсичний синдром представлений нудотою натще та після їди, рідко — блюванням, проносом, відрижкою, здуттям, метеоризмом. Біль був частіше в правому підребер'ї, пов'язувався з супутньою біліарною дисфункцією. У всіх хворих помічено на тлі лікування позитивну динаміку (рисунок).

Найважливішою була динаміка синдрому цитолізу, який слугував критерієм включення хворого.

До лікування середній рівень АлТ становив  $(2,27 \pm 0,2)$  ммоль/л, АсТ —  $(0,91 \pm 0,3)$  моль/л. Після лікування — відповідно  $(1,82 \pm 0,12)$  ммоль/л ( $P < 0,05$ ) і  $(0,78 \pm 0,14)$  моль/л ( $P > 0,05$ ). Отже, на тлі терапії у хворих в середньому виявляли тенденцію до зниження рівнів АлТ та АсТ без їхньої нормалізації. Достовірне зниження вмісту АлТ свідчить про зменшення саме запального цитолізу. Нормальні показники АлТ були після лікування у 12 хворих (38,5%), з них у 4 — на неалкогольний стеатогепатит, у 4 — на хронічний вірусний гепатит, у 3 — на алкогільну хворобу печінки, хронічний гепатит, у 1 — з цирозом печінки. У 11 (42,3%) цитоліз зменшився, але не нормалізувався, у 2 (19,2%) залишився без змін. Відповідно можна зробити висновок про гепатопротективний ефект «Симепару». Отримані дані узгоджуються з даними інших дослідників [1, 4, 6, 7, 10].

Синдром печінково-клітинної недостатності також зменшувався, достовірно знизився рівень білірубіну — з  $(29,8 \pm 3,8)$  до  $(19,4 \pm 2,4)$  мкмоль/л. Проте, враховуючи те, що хворим проводили інтенсивну дезінтоксикаційну терапію, не проводити яку неетично, складно віддиференціювати вплив досліджуваного засобу на зміну показників білірубину в такій ситуації.

Побічних ефектів не було, переносність була доброю, що також підтверджує дані літератури.

#### Висновки

Таким чином, «Симепар» є ефективним у лікуванні хронічної патології печінки. У складі комбінованої терапії він до 3 тиж зумовив клінічно значуще зниження вмісту АлТ та полегшив перебіг хвороби. Ефективність і, головне, безпечність такої терапії підтверджується не тільки результатами багатьох досліджень, а й часом.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Застосування силімариновмісних препаратів для лікування токсичних гепатитів і жирової дистрофії печінки / Дегтярьова І.І., Осьодло Г.В., Скрипник І.М. та ін. // Сучасна гастроентерологія.— 2001.— № 4 (6).— С. 65—70.
2. Компендиум-2005.— Лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова.— К.: Морион, 2004.— 1460 с.
3. Рациональная диагностика и фармакотерапия заболеваний органов пищеварения / Под ред. О.Я. Бабака, Н.В. Харченко // Справочник «VADEMECUM Доктор Гастроэнтеролог.— К.: Здоров'я України, 2005.— 320 с.
4. Свинцицкий А.С. Растительные гепатопротекторы в комплексном лечении больных хроническими гепатитами // Новости медицины и фармации.— 2006.— № 11—12 (193—194).— С. 13—14.
5. Філіппов Ю.О., Скирда І.Ю., Петречук Л.М. Основні показники гастроентерологічної захворюваності в Україні // Гастроентерологія.— 2006.— Вип. 37.— С. 3—9.
6. Харченко Н.В. Сучасні гепатопротектори в лікуванні хворих з хронічними ураженнями печінки // Ліки України.— 2004.— № 3 (80).— С. 14—18.
7. Чекман І.С. Клінічна фармакологія гепатопротекторів // Лікувальна справа.— 2001.— № 1.— С. 15—19.
8. Bonjour J.P. Vitamins and Alcoholism // Inter. J. Vi. Nutr.— 1980.— Res. 50.— P. 214—230.
9. Effects of silymarin in alcoholic patients with cirrhosis of the liver: results of a controlled, double-blind, randomized and multicenter trial / Pares A., Planas R., Torre M. et al. // J. Hepatology.— 1998.— Vol. 28.— P. 615—621.
10. Fraschini F., Demartini G., Esposti D. Pharmacology of Silymarin // Clin. Drug Invest. 2002.— Vol. 22 (1).— P. 51—65.

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА «СИМЕПАР» У БОЛЬНЫХ С ПАТОЛОГИЕЙ ПЕЧЕНИ

**Ю.М. Степанов, С.В. Косинская**

Оценивали эффективность препарата «Симепар» (силімарин) у больных с разной патологией печени — неалкогольный стеатогепатит (5 человек), хронический вирусный гепатит (13), алкогольная болезнь печени (4), цирроз печени (4 человек). Препарат назначали по 1 капсуле 3 раза в сутки с контролем показателей через 3 нед. У всех больных наблюдалось уменьшение проявлений астено-вегетативного, болевого и диспептического синдромов. Достоверно уменьшился синдром печеночно-клеточной недостаточности, снизился уровень билирубина — с  $(29,8 \pm 3,8)$  до  $(19,4 \pm 2,4)$  мкмоль/л. До лечения средний уровень АлТ был  $(2,27 \pm 0,2)$  ммоль/л, АсТ —  $(0,91 \pm 0,3)$  моль/л. После лечения средний уровень АлТ составил  $(1,82 \pm 0,12)$  ммоль/л ( $P < 0,05$ ), АсТ —  $(0,78 \pm 0,14)$  моль/л ( $P > 0,05$ ). Таким образом, «Симепар» является эффективным в лечении хронической патологии печени в составе комбинированной терапии.

## ASSESSMENT OF SIMEPAR PREPARATION EFFICACY IN THE THERAPY OF PATIENTS WITH HEPATIC PATHOLOGY

**Yu.M. Stepanov, S.V. Kosinskaya**

The Simepar preparation (silymarin) efficacy was assessed in patients with various hepatic pathology — non-alcoholic steatohepatitis (5 subjects), chronic viral hepatitis (13), alcoholic liver disease (4), liver cirrhosis (4 subjects). The drug was administered in a dose of 1 capsule 3 times a day with the control of indices after 3 weeks.

The decrease of signs of asthenic-vegetative, pain and dyspeptic syndrome was observed in all patients. The syndrome of hepatocellular insufficiency was significantly attenuated, bilirubin level decreased from  $(29.8 \pm 3.8)$  up to  $(19.4 \pm 2.4)$  mkMol/l. The mean level of S-ALT before treatment was  $(2.27 \pm 0.2)$  mMol/l, S-ALP —  $(0.91 \pm 0.3)$  Mol/l. The mean level of S-ALT before treatment was  $(1.82 \pm 0.12)$  mMol/l ( $P < 0.05$ ), S-ALP —  $(0.78 \pm 0.14)$  Mol/l ( $P > 0.05$ ). Thus, Simepar appeared to be effective in the treatment of chronic liver pathology in composition of combined therapy.