

## КАРСИЛ: МЕСТО В РЯДУ СОВРЕМЕННЫХ ГЕПАТОПРОТЕКТИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Несмотря на колоссальный прогресс фармакологии и медицины, проблема лечения хронических гепатитов и циррозов остается актуальной до настоящего времени. Внедрение в практику терапии современными препаратами интерферонового ряда, аналогами нуклеозидов позволяет вплотную подойти к лечению гепатитов и циррозов вирусной этиологии, однако определенная часть пациентов не может получать этиотропное лечение в связи с наличием противопоказаний, достаточно высокой стоимостью препаратов. В этих случаях, а также при многих других заболеваниях печени невирусной этиологии (токсические гепатиты, неалкогольный, алкогольный стеатогепатиты, гепатиты и циррозы неуточненной этиологии) больные нуждаются в адекватной гепатопротективной терапии.

Одним из наиболее широко применяемых гепатопротекторов является Карсил — флавоноидная смесь, выделенная из растения *Silybum marianum* (расторопша пятнистая). Лекарственным сырьем для него являются плоды расторопши пятнистой (*Semen Silibi*).

Расторопша пятнистая (молочный чертополох) известна человечеству с незапамятных времен. Это травянистое однолетнее растение высотой до двух метров, с блестящими зелеными листьями с белыми пятнами. На конце и по краям листовой пластинки имеются очень острые колючки. Соцветия — корзинки, заключающие в себе многочисленные трубчатые цветки розового или фиолетового цвета. Плоды расторопши — семянки, которые и служат лекарственным сырьем для Карсила.

Латинское родовое название расторопши — *Silybum* — происходит от греческого слова, которое переводится как “кисточка”. Видовое же название дано в честь Девы Марии. Имя Богородицы упоминается в названии этого растения на многих европейских языках. Это связано с легендой о том, что белые пятна на листьях расторопши — молоко Божьей матери. Болгары, например, называют расторопшу “подарок Девы Марии”. В разных местностях России расторопшу называют Марьины колючки, Марьино пестро-остро, остропестер, колючник, татарник серебристый, осот белый. Есть у этого растения еще одно очень выразительное русское название — лягушечник, т.к. в самом начале вегетации первые настоящие листья напоминают ярко-зеленую с белыми пятнами лягушку.

Родина расторопши — Западная и Центральная Европа, она также украшает поля Америки и Азии. Это дикорастущее растение в течение тысячелетий использовалось как лекарственное средство.

Исторические документы свидетельствуют, что древние греки использовали отвар плодов молочного чертополоха 2 тыс. лет назад. Древнему римскому ученому Плинию-старшему (23—79 гг. нашей эры), известному своей образованностью, приписывают слова о том, что семена расторопши являются “благодетельными для выделения желчи”. Как лекарственное растение расторопша упоминается в числе лечебных средств в работах классика античной медицины Галена. Давно известно это растение и в русской народной медицине. Во всех русских справочниках о целебных растениях есть упоминание о чертополохе, рекомендуемом при многих заболеваниях.

Гепатопротективное действие экстрактов из *Silybum marianum* установлено еще в 1949 г. Айглером и Гааном. В 1968 г. в Мюнхенском институте фармацевтики впервые был расшифрован биохимический состав расторопши пятнистой, выделена активная составная часть растительного сырья — силимарин, что обусловило начало распространения этого лекарства в качестве гепатопротектора в Европе и во всем мире в 1969 г.

Применение силимарина в виде лекарственного средства в клинической практике описано Fintelman V. (1970 г.), Benda L. (1974 г.) и др.

Силимарин представляет собой смесь флавоноидных соединений: силибин, силидианин, силихристин. Одно драже Карсила содержит 35 мг силимарина. Преобладающим в составе силимарина является соединение силибин.

Фармакокинетика силибина в настоящее время хорошо изучена. Всасывание препарата осуществляется в желудочно-кишечном тракте, достигая пиковой плазменной концентрации через 0,5—1,0 ч. Препарат подвергается интенсивной энтерогепатической циркуляции, период его полувыведения из плазмы составляет 6 ч.

Метаболизируется силибин в печени путем глюкуронирования и сульфатирования, выделяется преимущественно с желчью в виде глюкуронидов и сульфатов (около 5% выделяется с мочой). При исследованиях с <sup>14</sup>C меченым силибином (основная составная часть силимарина) наиболее высокие концентрации вещества обнаруживаются в печени. Это благоприятствует терапевтической активности Карсила при лечении заболеваний печени.

Силимарин обладает гепатопротективными свойствами, которые складываются из его антиоксидантного, мембраностабилизирующего, противовоспалительного и антифибротического эффекта.

По данным Vogel G. (1975 г.), предполагается, что антигепатотоксическое действие силимарина обуславливается конкурентным взаимодействием с рецепторами в мембране гепатоцита за соответствующие токсины и общим мембранотропным действием с протективным характером.

### **Антиоксидантный эффект**

Подтверждается исследованиями Mira L. (1994 г.), которыми показано, что силибин действует в качестве антиоксиданта, быстро реагирующего со свободными радикалами, и прерывает цикл перекисного окисления липидов, что ведет к предотвращению дальнейшего разрушения клеточных структур.

Важным эффектом Карсила является подавление липидной перекисидации мембран гепатоцитов, эритроцитов и микросом (Carini R., 1992 г.). Посредством подавления пероксида водорода, супероксидных анионов и липоксигеназы достигается геномная протекция (Takahara E., 1986 г.). Кроме того, Карсил оказывает метаболическое действие, которое заключается в стимуляции биосинтеза структурных и функциональных белков и фосфолипидов, стабилизации мембран и функций клеточных органелл, ускорении регенерации поврежденных гепатоцитов. Силимарин стимулирует РНК-полимеразу и активирует транскрипцию и скорость синтеза РНК в клетке печени, что приводит к увеличению количества рибосом и повышенному синтезу структурных функциональных белков (Hirobe M., 1987 г.).

Вторичным эффектом усиленного синтеза рибосомальной РНК и белка является повышение синтеза ДНК и скорости регенерации. При этом не происходит воздействия на перерожденные клетки, в которых синтез ДНК достиг максимума, что исключает пролиферирующее опухоль действие. Agrawala R. (1994 г.) показал снижение активности промоторов опухолевого процесса под действием силимарина.

Гепатопротективный эффект силимарина доказан на экспериментальных моделях печеночной интоксикации тетрахлорметаном у подопытных животных польскими учеными — профессором Георгиевым и коллегами, которые с помощью гистологических исследований показали снижение жировой инфильтрации, стабилизацию клеточных мембран, а также нормализацию показателей аминотрансфераз у животных, применявших Карсил.

Продемонстрирована иммуномодулирующая активность силимарина. Рандомизированное шестимесячное плацебо-контролируемое исследование показало снижение исходно повышенного числа СД8 и повышение бластной трансформации лимфоцитов у больных с алкогольным циррозом печени. В другом плацебо-контролируемом двойном слепом рандомизированном исследовании была показана возможность замедления прогрессирования цирроза печени под влиянием терапии силимарином, что указывает на его антифибротический эффект. Обладая противовоспалительным действием, посредством подавления продукции цитокинов из клеток Купфера, Карсил оказывает антифибротический эффект, что является особенно важным при лечении хронических гепатитов.

Клинические исследования силимарина у людей с поражениями печени, особенно интенсивно проводившиеся в 70-х и 90-х гг., включали острые и хронические поражения печени. Двойные слепые исследования эффекта силимарина в дозах 210—420 мг/сут у пациентов с острыми гепатитами А и В показали значимое понижение аминотрансфераз у группы, которую лечили силимарином, относительно группы с применением плацебо после трехнедельного лечения, а также возвращение к норме билирубина в той же группе (Magliulo E., 1978 г.).

Интерес представляют данные исследования Playtex, показавшие более быстрое образование антител в ходе рековалесценции у пациентов с острым гепатитом В, леченных силимарином.

По данным Vogel G. (1984 г.), силимарин применялся как стандартная терапия при острых отравлениях грибами *Amanita haloids* в дозе 20 мг/кг в день. Установлено уменьшение степени лабораторных и гистологических изменений печени, улучшение выживаемости и более легкое клиническое течение. Предполагается, что существует корреляция между началом лечения силимарином и благоприятным исходом.

При исследованиях пациентов с лекарственными гепатитами, вызванных фенотиазинами, бутерофенонами и противотуберкулезными средствами, отмечался хороший эффект силимарина в дозе 800 мг/сут в течение 90 дней. Аналогичными были результаты применения препарата при лекарственных гепатитах, вызванных психотропными лекарственными средствами и галотаном.

Проведенная серия клинических исследований по эффективности силимарина при хронических алкогольных поражениях печени, при дозировках препарата 280—560 мг/сут показала хорошее воздействие на клиническую симптоматику, АСАТ, АЛАТ и ГГТП, отчасти и на гистологические изменения печени. Не установлена значимая разница в уровне билирубина у групп с лечением силимарином и плацебо. Обычно лечение проводилось на фоне отказа или резкого уменьшения употребления алкоголя.

Болгарские ученые Кръстев В. и соавторы, применяя силимарин в дозе 210 мг/сут в течение 90 дней у больных с хроническими диффузными болезнями печени, отмечали положительную динамику в клиническом течении заболевания.

У групп пациентов с хроническим гепатитом, которых лечили высокими дозами силимарина (560—800 мг/сут) в течение восьми недель, установлено положительное воздействие на клинические проявления, без существенного различия в динамике биохимических тестов, отмечена тенденция к гистологическому улучшению — уменьшение портального воспалительного инфильтрата и некроза в перипортальном пространстве.

Таким образом, силимарин является эффективным средством для улучшения клинического течения острых или хронических вирусных, токсических и лекарственных заболеваний печени.

В последние годы отмечена тенденция к увеличению суточных профилактических и лечебных доз препарата с рекомендуемой дозировкой от 200 до 800 мг/сут, в зависимости от состояния пациента. Средние применяемые дозы — 210 мг/сут.

Препарат Карсил хорошо переносится, практически не оказывает побочных действий.

Препарат Карсил (производства АО “Софарма”) — таблетки, покрытые оболочкой, с содержанием силимарина в одной таблетке — 35 или 100 мг.

Е.В. Винницкая, старший научный сотрудник отделения хронических заболеваний печени ЦНИИ гастроэнтерологии, кандидат медицинских наук.