

# Фитопрепараты в терапии заболеваний гепатобилиарной системы

А.Н.Казюлин✉

ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

В работе описаны механизмы действия двух фитосредств, наиболее часто используемых в терапии патологии гепатобилиарной системы, стандартизованный экстракт флавоноидов расторопши пятнистой и экстракт травы дымянки лекарственной. Приводятся данные исследований разной степени доказательности, демонстрирующие эффективность и безопасность этих фитосредств, описаны недостаточно изученные аспекты их применения. Представлены возможности использования комбинированного фитопрепарата Гепабене для лечения заболеваний гепатобилиарной системы.

**Ключевые слова:** заболевания гепатобилиарной системы, стандартизованный экстракт флавоноидов расторопши пятнистой, экстракт травы дымянки лекарственной, Гепабене.

✉alexander.kazyulin@yandex.ru

**Для цитирования:** Казюлин А.Н. Фитопрепараты в терапии заболеваний гепатобилиарной системы. Consilium Medicum. 2015; 17 (8): 28–34.

## Herbal preparations in the treatment of diseases of the hepatobiliary system

A.N.Kazyulin✉

A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1

This paper describes the mechanisms of action of the two phyto-medications most commonly used in the treatment of diseases of the hepatobiliary system, standardized extract of flavonoids thistle and herbal extract (Fumitory based) medication. The data of studies of varying degrees of evidence demonstrating the efficacy and safety of these phyto-medications described insufficiently judging by the studied aspects of their application. Presents the possibility of using the combined phyto-preparation Gepabene for the treatment of diseases of the hepatobiliary system.

**Key words:** diseases of the hepatobiliary system, standardized extract of flavonoids thistle extract, medicinal herbs, fumitory extract, Gepabene.

✉alexander.kazyulin@yandex.ru

**For citation:** Kazyulin A.N. Herbal preparations in the treatment of diseases of the hepatobiliary system. Consilium Medicum. 2015; 17 (8): 28–34.

Фитогепапрепараты широко применяются в лечении внутренних болезней в качестве гепатопротекторов. Причем они чаще всего содержат в своем составе стандартизованный экстракт флавоноидов расторопши пятнистой. 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, изосиликрестин, таксифолин, среди которых силибинин обладает наибольшей биологической активностью. Силимарин из необработанных экстрактов, являясь липофильным веществом, плохо растворим в воде, что не позволяет флавоноидам активно транспортироваться и всасываться в кишечнике. Для улучшения всасывания активного вещества фармацевтическая компания «Rottapharm/Madaus» внедрила специальный усложненный процесс совместной преципитации, обеспечивающий высокую очистку силимарина. Это позволило повысить биодоступность основного активного вещества – силибинина – до 85% (биодоступность других силимаринов около 20%). Во всех странах действует международный патент на галеновую форму стандартизованного силимарина, увеличивающую всасывание активного вещества [1–5].

Стандартизованный оригинальный силимарин имеет ряд терапевтических эффектов [2, 6, 7]: мембраностабилизирующий, антиоксидантный, метаболический, противовоспалительный, дезинтоксикационный, регенеративный, антифибротический, цитопротективный, уменьшающий выраженность жировой дистрофии печени, а также содержание нейтрального жира в печени и холестерина в крови.

Мембраностабилизирующий эффект силибинина связан со стабилизацией мембран гепатоцитов с повышением сопротивляемости мембран и потерей внутриклеточных метаболитов. Силибинин блокирует фосфодиэстеразу, способствуя замедлению распада циклического адено-

зинмонофосфата (цАМФ), и, соответственно, стимулирует снижение концентрации внутриклеточного кальция в гепатоцитах, уменьшает кальцийзависимую активацию фосфолипаз, повреждающих мембраны. Кроме того, дополнительный вклад в этот эффект вносят антиоксидантные и метаболические свойства флаволигнана [4].

При лекарственных поражениях печени стандартизованный 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 Р450, повышения запасов глутатиона в гепатоцитах и одновременного увеличения активности ферментов II фазы метаболизации, в частности глюкуронилтрансферазы. Именно глюкуронизация – основной вид конъюгации при метаболизации лекарственных веществ [1, 8, 9].

Участвуя в комплексообразовании белков и ферментов, силибинин действует в важных ферментативных реакциях, в частности, дыхательном и окислительном фосфорилировании [2]. Силимарин тормозит проникновение токсинов в клетки печени. Дезинтоксикационные свойства силибинина объясняются также и тем, что данный флавоноид вступает в конкурентные отношения с гепатопротекторными ядами за связь с рецепторами гепатоцитов [10]. Силимарин ингибирует фосфодиэстеразу, что способствует замедлению распада цАМФ, блокирует локусы связи ряда токсических веществ в их транспортных системах.

Значительное дозозависимое повышение содержания восстановленного глутатиона в печени под действием силибинина повышает защиту органа от оксидативного стресса, поддерживая ее нормальную дезинтоксикационную функцию [1, 9, 11]. Благодаря наличию в молекуле фенольной структуры силимарин обладает способностью *in vivo* вступать в обратимые окислительно-восстановительные реакции «фенол–семихинон–хинон», в которых ко-

роткоживущий семихиноновый радикал выступает в качестве «ловушки» свободных радикалов [10, 12]. Под его действием снижается образование малонового диальдегида, а также предотвращается действие фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) на активацию реактивных форм кислорода, что также приводит к прерыванию процесса перекисного окисления липидов и предотвращает повреждение клеточных мембран и, соответственно, цитолитического синдрома [1, 4, 7, 9, 11, 13–15].

Образование комплексов между силимарином и кислородом обратимо, что позволяет изменять локальную концентрацию кислорода в клетке, защищая ее легкоокисляемые участки и реакционные центры, или поставлять кислород при его дефиците [2, 12]. Антиоксидантная активность силимарина проявляется уже при низких концентрациях, причем химические превращения высокообратимы. Считается, что это становится еще одной из причин низкой токсичности и малой вероятности передозировки силимарина в отличие от других фитопрепаратов с потенциальной гепатотоксичностью [2].

Неантиоксидантный механизм противовоспалительного и цитопротективного действия силибинина – его способность ингибировать липооксигеназный путь метаболизма арахидоновой кислоты с подавлением синтеза активных медиаторов воспаления, особенно лейкотриенов  $B_4$  в купферовских клетках. Показана способность силимарина подавлять ФНО- $\alpha$ -зависимую активацию нуклеарного фактора  $\kappa B$  (NF- $\kappa B$ ) в клеточных культурах. Необходимо помнить, что NF- $\kappa B$  является ключевым регулятором воспалительных и иммунных реакций, который, связываясь с ДНК, вызывает экспрессию генов. При пероральном приеме в моделях на животных силимарин замедляет активацию звездчатых клеток Ито, уменьшает синтез коллагена и тем самым замедляет процессы фиброгенеза в печени [1, 2, 4, 7, 11–14].

Стандартизированный 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 цАМФ и как следствие – понижению содержания кальция внутри клеток, угнетению кальцийзависимого процесса активации фосфолипазы [1]. В гепатоцитах силибинин стимулирует полимеразу А-ядра, что способствует увеличению синтеза белков на рибосомах, повышению образования фосфолипидов. Регенеративный механизм действия силибинина обусловлен частичным структурным сходством молекулы силибинина со стероидными гормонами, которые могут влиять на синтез рибосомных РНК, непосредственно взаимодействуя с РНК-полимеразой А. Силибинин образует комплекс со стероидными цитоплазматическими рецепторами и транспортируется внутрь ядра клетки, где активирует РНК-полимеразу А [1, 3, 4, 15, 16].

По мере увеличения количества РНК, индуцированного силибинином, количество белков в гепатоцитах увеличивается на 10%. Усиление синтеза белка реализуется в ускорении регенерации гепатоцитов. При этом силибинин не оказывает влияния на скорость редупликации и транскрипции в измененных клетках с максимальным уровнем синтеза ДНК, что исключает возможность стимуляции силибинином опухолевого роста [1–4, 10]. Силибинин модулирует состояние внутриклеточной серин/треониновой киназы, что сопровождается угнетением развития клеток гепатомы [17]. У силибинина обнаружена способность угнетать неконтролируемую пролиферацию опухолевых клеток (в частности, при опухолях предстательной и молочной желез). Данное действие может быть обусловлено подавлением активации ядерного фактора NF- $\kappa B$ , рецепторов к трансформирующему фактору роста  $\alpha$ , блокадой

секреции опухолевыми клетками сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) [4].

Под влиянием силибинина меняется качественный 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 серином эндогенными мембранными фосфолипидами в печени и мозге [2, 10].

Считается, что эффект силимарина при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) обусловлен в основном уменьшением продукции агрессивных свободных радикалов, которые приводят к расстройству функций митохондрий, уменьшению продукции аденозинтрифосфата, нарушению конформации белков и ферментов [18]. Данные эффекты также приводят к стабилизации и уменьшению проницаемости клеточных мембран и ингибированию перекисного окисления липидов. Благодаря этим механизмам силимарин предотвращает потери трансаминаз, что также приводит к понижению выраженности синдрома цитолиза [3, 9, 19]. Силибинин как ряд других флавоноидов регулирует функциональное состояние стенок капилляров, уменьшает их ломкость, улучшает микроциркуляцию во внутренних органах [20].

Антифибротический эффект силимарина при хронических заболеваниях печени включает два аспекта: предупреждение формирования и прогрессирования фиброза; воздействие на его обратное развитие [2]. В основе прямого фибролитического действия препарата лежат следующие процессы [5, 9]: индукция апоптоза миофибробластов, что приводит к прекращению избыточного синтеза экстрацеллюлярного матрикса печени, в первую очередь его фибриллярного компонента; подавление активности ингибиторов тканевых металлопротеиназ, вследствие чего повышается его протеолитическая деградация; увеличение клиренса активных форм кислорода. Следует упомянуть исследование на бабуинах, которым в течение 3 лет давали алкоголь. В группе животных, получавших силимарин, по результатам морфологического исследования печени и динамике сывороточных маркеров фиброза отмечены выраженное замедление развития фиброза и снижение частоты формирования цирроза печени [21]. В экспериментальной модели фиброза печени у крыс, индуцированного диметилнитрозамином, показано, что стандартизированный силимарин с высокой степенью доказательности снижал степень фиброза печени, содержание в ней коллагена [22].

Силибинин способен блокировать специфические места связывания двух мощных гепатотоксинов, содержащихся в ядовитых грибах рода *Amanita* (бледная поганка), – аманитин ( $\alpha$ -амантин)-циклический октапептид, ингибитор РНК-полимеразы II и их транспортные системы [4], а также останавливать индуцированную фаллоидином (основное токсическое вещество бледной поганки) потерю калия [2, 10]. Кроме того, при интоксикации ядом бледной поганки силибинин ограничивает нарушение липидного обмена, что характеризуется снижением содержания эфиров холестерина в сыворотке крови и повышением уровня свободных жирных кислот в печени [10]. Описаны терапевтические эффекты силимарина при отравлении лекарствами и органическими соединениями [15, 23].

### Результаты исследований

Исследование HALT-C (The Hepatitis C Antiviral Long-Term Treatment Against Cirrhosis Trial) включало 1145 пациентов с гепатитом С, не ответивших на проведенную ранее противовирусную терапию, но давших согласие на продолжение лечения пегелированными интерферонами. У больных, использовавших одновременно и силимарин, отмечались меньшая выраженность печеночных симптомов

(усталость, тошнота, боли в области печени, анорексия, мышечные и суставные боли) и лучший уровень качества жизни по сравнению с лицами, не получавшими препарат [24]. В целом считается, что пероральное применение препаратов расторопши при вирусном гепатите целесообразно при его сочетании с алкогольным или токсическим [19].

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 [25]. Трехмесячный прием силибинина по 140 мг 3 раза в день лицами с алкогольным стеатозом печени, несмотря на продолжающееся употребление алкоголя, способствовал снижению активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) и щелочной фосфатазы, содержания холестерина и мочевой кислоты в крови, улучшению показателей бромфеноловой пробы. При биопсии печени отмечено значительное снижение выраженности стеатоза [10].

В исследовании, опубликованном в 1998 г., которое проводилось у 200 лиц с той же патологией и вирусной инфекцией, позитивного эффекта назначения 450 мг силимарина в сутки по сравнению с плацебо-группой в отношении уровня биохимических показателей установлено не было, хотя определялась тенденция к увеличению выживаемости в группе силимарина за счет уменьшения частоты кровотечений и поражения центральной нервной системы ( $p \approx 0,059$ ) [26]. Нельзя расценивать результаты работы как отрицательные, поскольку выживаемость – одна из твердых конечных точек, подтверждающая эффективность препарата с высокой доказательностью.

В 2005 г. коллектив авторов из Копенгагенской гепатобилиарной группы (Копенгаген, Дания) провели систематический обзор эффективности экстракта расторопши пятнистой у пациентов с алкогольной болезнью печени, в том числе сопровождающейся вирусными гепатитами В и С. Исследователи пришли к выводу, что экстракт расторопши не изменял частоту осложнений основного заболевания и смертельных случаев во всех группах, при этом только в одном из отобранных исследований, опубликованном в 1989 г., авторы наблюдали уменьшение смертности пациентов с алкогольной болезнью печени [27]. В данном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, включившем 170 лиц с алкогольным циррозом печени и пролеченных стандартизированным силимарином, 4-летняя выживаемость была достоверно выше, чем в группе, получавшей плацебо (58±9% против 39±9%);  $p=0,036$  [28].

При анализе смертельных исходов, обусловленных болезнью печени, также только в одном исследовании эффективность силимарина была подтверждена. Обнаружено, что силимарин статистически значимо нормализовал уровни билирубина и  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы (ГТП). Результаты метаанализа влияния силимарина на уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ) и АСТ авторы сочли неопределенными, так как при использовании модели фиксированных эффектов уровни показателей статистически достоверно снижались, при использовании модели случайных эффектов – нет [27].

Недостатком данного обзора является тот факт, что анализируется только одна работа, посвященная изучению морфологических изменений ткани печени под влиянием экстракта расторопши [29, 30]. В данном исследовании, включившем 116 пациентов с алкогольной болезнью печени, не было обнаружено значимого улучшения гистологической картины при использовании силимарина в суточной дозе 420 мг на протяжении 3 мес в сравнении с плацебо [31], в то же время к моменту написания указанного обзора уже был опубликован ряд других подобных сообщений, которые, возможно, были забракованы по той или иной причине при первичном анализе [29, 30]. Среди них

рандомизированное двойное слепое исследование, в котором у лиц с алкогольной болезнью печени было установлено улучшение морфологической картины (у 14 из 15 больных интервенционной группы) на фоне значительного снижения уровня АСТ и АЛТ по сравнению с участниками контрольной группы (4 из 14 человек) [32].

Следует согласиться с мнением А.В.Матвеева и соавт. [29, 30], что авторами были применены жесткие критерии включения исследований в обзор, непонятна логика комбинирования исследований алкогольной болезни печени и вирусных гепатитов. Соответственно, авторы обзора [27], принимая во внимание низкое методологическое качество работ, затруднились сделать однозначный вывод о влиянии силимарина на смертность пациентов с алкогольной болезнью печени и алкогольной болезнью в сочетании с гепатитами В и/или С.

В то же время анализ 8 исследований эффективности силимарина у лиц с алкогольным поражением печени позволил сделать вывод об уменьшении смертности в группе силимарина, относительный риск составил 0,39 ( $p \approx 0,02$ ). При включении в метаанализ больных с инфекцией (гепатиты В, С, В+С) относительный риск равнялся 0,5 [26]. Необходимо отметить, что ни в одной из работ, включенных в обзор, не было продемонстрировано увеличения смертности при приеме силимарина, что позволило авторам метаанализа сделать вывод о хорошем профиле безопасности препарата.

В 2008 г. коллектив швейцарских исследователей опубликовал обновленную версию [33] своего метаанализа 2001 г., посвященного клиническому опыту использования силимарина. В анализ были включены 19 работ, название, дизайн которых отвечали критериям «двойной» или «слепой». При алкогольной болезни печени уровень АСТ достоверно снижался в группах, принимавших данный препарат. При незначительных различиях между эффектами силимарина и плацебо на общую смертность пациентов с алкогольной болезнью печени (16,1 и 20,5% соответственно) препарат существенно влиял на смертность, обусловленную патологией печени (10,0 и 17,3%);  $p < 0,01$ . Препарат снижал частоту осложнений алкогольного гепатита, в частности энцефалопатии.

В заключение хотелось бы обратиться к обзору, подготовленному А.В.Матвеевым и соавт. [29, 30], в котором подчеркивается, что, несмотря на дискуссионный характер вопроса о влиянии на процессы фиброобразования, стандартизированный силимарин является эффективным препаратом у лиц с алкогольной болезнью печени, позволяющим добиться позитивного лабораторного ответа и уменьшения выраженности субъективных симптомов, не проявляя при этом негативного действия на выживаемость больных. Для окончательного суждения по этому вопросу необходимо проведение рандомизированных клинических исследований с хорошим дизайном, включающим анализ твердых конечных точек.

Обнаружено, что силимарин снижает уровень гликемии натощак, содержание гликозилированного гемоглобина в крови повышает тощачковый уровень инсулина при сахарном диабете типа 1 на фоне цирроза печени [34]. Следует отметить итальянское 12-месячное рандомизированное исследование, включившее 60 пациентов с алкогольным циррозом печени и инсулинозависимым сахарным диабетом. Силимарин в дозе 600 мг/сут статистически достоверно ( $p < 0,01$ ) снижал потребность в инсулине, концентрацию глюкозы и инсулина в крови (натощак и среднесуточный уровень), содержание гликозилированного гемоглобина, глюкагонстимулированного С-пептида и малонового диальдегида по сравнению с исходными показателями и плацебо-группой [35].

В предварительных данных наблюдения за 85 пациентами с НАЖБП в комбинации с вирусным гепатитом С и без

него изучалась эффективность комплекса силимарина, витамина Е и фосфолипидов. Отмечены значительное улучшение самочувствия больных, снижение концентрации инсулина в крови, активности трансаминаз, выраженности гепатоза [36]. Через год были опубликованы данные, свидетельствующие, что у пациентов с НАЖБП, но не в сочетании с вирусным гепатитом, наблюдались значительное уменьшение выраженности фиброза (при ультразвуковом исследовании), стойкое снижение уровня трансаминаз, понижение гиперинсулинемии у всех пролеченных больных [37].

В плацебо-контролируемом исследовании, включившем 50 лиц с НАЖБП, силимарин в суточной дозе 140 мг в течение 8 нед способствовал статистически достоверной активности трансаминаз ( $p < 0,001$ ). В плацебо-группе такого эффекта не наблюдалось [38]. В другом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании пациентам с НАЖБП назначался силимарин в суточной дозе 280 мг в течение 2 мес. Выявлено уменьшение уровня АЛТ (нормализация в 52% случаев против 18% случаев в плацебо-группе) и АСТ (62% больных против 20% больных в плацебо-группе);  $p < 0,0001$ . Отмечен хороший профиль безопасности препарата [39].

Имеется сообщение, что оригинальный силибинин отличается высокой эффективностью при жировой дистрофии печени неалкогольной этиологии, возникающей вследствие лекарственной гепатотоксичности. У лиц с жировой дистрофией печени или лекарственным гепатитом, получавших силибинин, в течение 7 дней нормализовалась активность глутамат-пируват-трансаминазы, в то время как в плацебо-группе данный эффект достигался только на 23-й день. В отношении ГТТП данные показатели составляли 10 и 14 дней соответственно [10]. Эффективность оригинального силимарина показана в отношении лекарственных гепатитов, вызванных приемом психотропных препаратов; показана в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с параллельными группами [40] и открытом контролируемом исследовании [41].

В последние 20 лет публикуются клинические работы, в которых демонстрируются антифибротические свойства силимарина, основным объектом этих исследований являются пациенты с метаболическим синдромом и печеночным стеатозом, алкогольной болезнью печени [29, 30]. Эффект обнаружен с помощью чувствительных биохимических маркеров фиброгенеза, таких как проколлаген-III-пептид.

Антифибротический эффект стандартизированного силимарина обнаружен в клиническом исследовании, включившем 792 пациентов со стеатозом печени, стеатогепатитом и циррозом печени разной этиологии, которые в течение 12 нед получали стандартизированный силимарин в дозе 140 мг 2–3 раза в день. К окончанию курса лечения у 95,7% больных обнаружено существенное улучшение или клинико-биохимическая ремиссия заболевания с нормализацией содержания проколлаген-III-пептида, сывороточного маркера фиброза [12].

Недавно были опубликованы результаты 6-месячного плацебо-контролируемого двойного слепого исследования, включившего 37 пациентов, перенесших радикальную простатэктомию по поводу рака предстательной железы. Больные были рандомизированы для получения 570 мг силимарина и 240 мкг селенометионина ( $n=19$ ) или плацебо ( $n=18$ ) ежедневно в течение 6 мес. Спустя 6 мес у пациентов, получавших силимарин, отмечены снижение уровней липопротеинов низкой плотности и общего холестерина, повышение сывороточного уровня селена, качества жизни; это позволило авторам сделать вывод, что препарат может быть эффективным средством снижения риска прогрессирования рака вследствие тесной взаимо-

связи степени дислипидемии и прогрессирования данного онкологического процесса [43].

Основное действующее вещество дымянки лекарственной – производное фумаровой кислоты – алкалоид протопин. В целом свойства фумарина представляются следующими [6, 13, 19, 44–46]: холеретическое, спазмолитическое, снижение литогенности желчи, нормализация количества секретируемой желчи, снижение метеоризма, нормализация тонуса толстой кишки.

Холекинетическое и спазмолитическое действия фумарина не противостоят друг другу, приближая его влияние к эффектам холецистокинина, разрешая спазм сфинктера Одди, нормализуя моторную функцию желчевыводящих путей при их дискинезии как по гиперкинетическому, так и гипокинетическому типу. Благодаря механизму обратной связи фумарин снижает всасывание холестерина в кишечнике, его секрецию в желчь и синтез холестерина в печени, эффективно восстанавливает дренажную функцию желчевыводящих путей, предупреждая развитие застоя желчи и образование конкрементов в желчном пузыре, облегчает поступление желчи в кишечник.

Соответственно, комбинированный препарат, содержащий оба данных фитосредства, имеет большие перспективы для применения. Таким средством является Гепабене, одна капсула которого содержит сухой экстракт плодов расторопши пятнистой 83,1 мл, в том числе силимарин в количестве 50 мг с содержанием силибинина 22 мг, а также сухой экстракт травы дымянки лекарственной, в том числе протопина 4,13 мг. Соответственно, лечебные свойства препарата определяются оптимальным сочетанием гепатопротекторного действия экстракта расторопши пятнистой и нормализующего секрецию желчи и моторику желчевыводящих путей влияния дымянки аптечной. Именно поэтому данный препарат с учетом результатов большого количества исследований рекомендуется в составе комплексной терапии для профилактики и лечения заболеваний желчевыводящих путей, постхолецистэктомического синдрома, хронических токсических поражений печени, в комплексной терапии лиц со стеатозом печени и сахарным диабетом типа 2 [8, 19, 44, 46–49].

В отечественном описательном клинико-биохимическом исследовании 33 пациентам с жировой болезнью печени назначали Гепабене по 1 капсуле – 3 раза в сутки во время еды в течение 12 нед. У всех больных были купированы боли в правом подреберье, чувство тяжести сохранились у 5 из 30, диспептический синдром – у 7 из 23, причем выраженность симптомов снизилась и у них. У 22 пациентов с нарушениями моторной функции билиарного тракта отмечено ее восстановление. Установлено достоверное снижение уровней АСТ, АЛТ, ГТТП [50].

В отделении хронических заболеваний печени ЦНИИ гастроэнтерологии были отобраны 42 пациента (13 мужчин и 29 женщин) в возрасте от 60 до 74 лет (средний возраст 64,9 года) с хроническими поражениями печени невирусной этиологии (алкогольной, лекарственной, метаболической). Гепабене назначали в дозе 2 капсулы 3 раза в день в течение месяца. У 88% отмечена положительная динамика клинико-биохимических показателей и моторной функции желчного пузыря. На фоне приема Гепабене качество жизни как хорошее оценили 62% пациентов, удовлетворительное – 26%, без изменений – 12%. Среди больных с отсутствием улучшения были лица с желчнокаменной болезнью. В процессе динамического наблюдения были зарегистрированы приступы боли в правом подреберье с иррадиацией в лопатку, отмечено транзиторное увеличение активности в 1,5–2 раза, а также АЛТ, щелочной фосфатазы и ГТТП по сравнению с исходным уровнем, что не исключало наличие дисфункции сфинктера Одди (билиарный вариант). Двое пациентов были подвергнуты плановой лапароскопической холецистэктомии. Отмечены

уменьшение болевого синдрома на 3–4-е сутки от начала приема препарата и его исчезновение к концу 2-й недели у 58% лиц; улучшение аппетита и нормализация стула к концу 1-й недели терапии – у 82%; улучшение настроения и уменьшение слабости через 3 нед – у 64%. Показатели цитолиза нормализовались у 24%, тенденция к нормализации гиперферментемии (до 1,3 нормы) выявлена в 53% случаев; получено снижение ферментов холестаза до 1,5 нормы во всех случаях повышения. Установлено снижение на 28% содержания общего холестерина и триглицеридов у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом. Нормализация сократительной функции желчного пузыря отмечена у 64%, исходно имевших дисфункцию по гипомоторному типу; увеличение холеретической активности обнаружено в 31% случаев; исчезновение сладжа выявлено у 28% больных. Полученные данные позволили авторам сделать вывод, что применение Гепабене приводит к снижению клинико-биохимической активности у пациентов пожилого возраста при хронических поражениях печени алкогольной этиологии и метаболических сдвигах [46].

### Рекомендованные способы применения и дозы

Взрослым препарат обычно назначают по 1 капсуле 3 раза в сутки. При ночном болевом синдроме рекомендуется дополнительно принимать еще 1 капсулу перед сном. При необходимости суточную дозу препарата можно увеличить до 6 капсул (максимальная суточная доза) в 3–4 приема в течение дня. Согласно опыту нашей кафедры [6] лучше начинать с назначения по 1 капсуле 2 раза (утром и в обед), а затем увеличивать дозу на 1 дозу каждые 2–4 дня для исключения излишней стимуляции желчного пузыря, что особенно актуально для лиц с болями спастического характера в правом подреберье. Целесообразен и индивидуальный подбор дозы в зависимости от выраженности моторно-тонических нарушений билиарного тракта и массы тела пациента. В ряде случаев целесообразно назначение препарата за 30 мин до еды, так как дымянка подготавливает желчный пузырь к сокращению, а сам факт приема пищи является дополнительным стимулирующим фактором. В результате желчь взаимодействует с химусом более активно. Если же выделение желчи происходит с запозданием, уже после эвакуации химуса из двенадцатиперстной кишки в межпщеварительный период могут появляться горечь во рту, дискомфорт в эпигастрии за счет патологического дуоденогастроэзофагального рефлюкса и формирования рефлюкс-гастрита [6].

### Заключение

Комбинированный фитопрепарат Гепабене является эффективным и безопасным средством терапии ряда заболеваний гепатобилиарной системы как монотерапия, так и в составе комплексной терапии. Соответственно, его следует рекомендовать практическим врачам для использования на всех этапах помощи больным с данной патологией.

### Литература/References

1. Буторова Л.И., Калинин А.В., Логинов А.Ф. Лекарственные поражения печени. Учебно-методическое пособие. Институт усовершенствования врачей. М.: ФНМХЦ им. Н.И.Пирогова, 2010. / Butorova L.I., Kalinin A.V., Loginov A.F. *Leкарственные поражения печени. Учебно-методическое пособие. Institut usovershenstvovaniia vrachei. M.: FNMKhTs im. N.I.Pirogova, 2010. [in Russian]*
2. Губергриц Н.Б., Фоменко П.Г., Лукашевич Г.М., Голубова О.А. Фармакотерапевтические эффекты и клинические возможности эталонного препарата силимарина. *Фарматека*. 2012; 2: 24–31. / Gubergrits N.B., Fomenko P.G., Lukashovich G.M., Golubova O.A. *Farmakoterapevticheskie efekty i klinicheskie vozmozhnosti etalonnogo preparata silimarina. Farmateka. 2012; 2: 24–31. [in Russian]*
3. Морозов С.В., Кучерявый Ю.А. Гепатопротекторы в клинической практике: рациональные аспекты использования. Пособие для врачей. М.: 4ТЕ Арт, 2011. / Morozov S.V., Kucheryavii Yu.A. *Gepatoprotektory v klinicheskoi praktike: ratsionalnye aspekty ispol'zovaniia. Posobie dlia vrachei. M.: 4TE Art, 2011. [in Russian]*

4. Оковитый С.В., Безбородкина Н.Н., Улейчик С.Г., Шуленин С.Н. Гепатопротекторы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. / Okovityi S.V., Bezborodkina N.N., Uleichik S.G., Shulenin S.N. *Gepatoprotektory. M.: GEOTAR-Media, 2010. [in Russian]*
5. Яковенко Э.П., Яковенко А.В., Иванов А.Н. и др. Фиброз печени: механизмы развития и вопросы терапии. *Фарматека*. 2011; 12: 16–22. / Iakovenko E.P., Iakovenko A.V., Ivanov A.N. i dr. *Fibroz pečeni: mekhanizmy razvitiia i voprosy terapii. Farmateka. 2011; 12: 16–22. [in Russian]*
6. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н., Гуртовенко И.Ю. Применение препарата Гепабене в терапии бескаменного холецистита. *Consilium Medicum*. 2012; 14 (8): 36–40. / Maev I.V., Dicheva D.T., Andreev D.N., Gurtovenko I.Iu. *Primenenie preparata Gepabene v terapii beskamnennogo kholetsistita. Consilium Medicum. 2012; 14 (8): 36–40. [in Russian]*
7. Kren V, Valterova D. Silybin and silymarin – new effects and applications. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2005; 149 (1): 29–41.
8. Успенский Ю.П., Балукова Е.В. Метаболический синдром и неалкогольный стеатогепатит. *Consilium Medicum*. 2009; 11 (1): 41–5. / Uspenskii Iu.P., Balukova E.V. *Metabolicheskii sindrom i nealkogol'nyi steatogepatit. Consilium Medicum. 2009; 11 (1): 41–5. [in Russian]*
9. Хомерики С.Г., Хомерики Н.М. Лекарственные поражения печени: учебное пособие для врачей. М.: Форте Принт, 2012. / Khomeriki S.G., Khomeriki N.M. *Leкарственные поражения печени: учебное пособие dlia vrachei. M.: Forte Print, 2012. [in Russian]*
10. Скакун Н.П., Шманько В.В., Окrimovich Л.М. Клиническая фармакология гепатопротекторов. Тернополь, 1995. / Skakun N.P., Shman'ko V.V., Okrimovich L.M. *Klinicheskaiia farmakologiia hepatoprotektorov. Ternopol', 1995. [in Russian]*
11. Ткач С.М. Эффективность и безопасность гепатопротекторов с точки зрения доказательной медицины. *Здоров'я України*. 2009; 6/1: 7–10. / Tkach S.M. *Effektivnost' i bezopasnost' hepatoprotektorov s tochki zreniia dokazatel'noi meditsiny. Zdorov'ia Ukraini. 2009; 6/1: 7–10. [in Russian]*
12. Гарник Т. Гепатопротекторное действие фитосредств в комплексной терапии и реабилитации больных хроническим гепатитом. *Лілі України*. 2002; 11: 2–5. / Garnik T. *Gepatoprotektornoe deistvie fitosredstv v kompleksnoi terapii i reabilitatsii bol'nykh khronicheskim hepatitom. Lili Ukraini. 2002; 11: 2–5. [in Russian]*
13. Успенский Ю.П., Балукова Е.В. Метаболический синдром и неалкогольный стеатогепатит. *Consilium Medicum*. 2009; 11(1): 41–5. / Uspenskii Iu.P., Balukova E.V. *Metabolicheskii sindrom i nealkogol'nyi steatogepatit. Consilium Medicum. 2009; 11(1): 41–5. [in Russian]*
14. Бакулин И.Г., Сандлер Ю.Г. Возможности применения гепатопротекторов в практике врача-терапевта. *Consilium Medicum*. 2010; 12 (8): 72–6. / Bakulin I.G., Sandler Iu.G. *Vozmozhnosti primeneniia hepatoprotektorov v praktike vracha-terapevta. Consilium Medicum. 2010; 12 (8): 72–6. [in Russian]*
15. Кучерявый Ю.А., Морозов С.В. Гепатопротекторы: Рациональные аспекты применения: учебное руководство для врачей. М.: Форте Принт, 2012. / Kucheryavii Iu.A., Morozov S.V. *Gepatoprotektory: Ratsionalnye aspekty primeneniia: uchebnoe rukovodstvo dlia vrachei. M.: Forte Print, 2012. [in Russian]*
16. Saller R, Brignoli R, Melzer J, Meier R. An updated systematic review with meta-analysis for the clinical evidence of silymarin. *Forsch Komplementmed* 2008; 15 (1): 9–20.
17. Garcia-Macera P, Mateo J. Silybinin inhibits hypoxia-inducible factor-1alpha and mTOR/p70S6K/4E-BP1 signalling pathway in human cervical and hepatoma cancer cells: implications for anticancer therapy. *Oncogene* 2009; 28 (3): 313–24.
18. Abenavoli L, Aviello G, Capasso R et al. Milk thistle for treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepat Mon* 2011; 1 (3): 173–7.
19. Полунина Т.Е., Маев И.В. Место гепатопротекторов в практике интернистов. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология (Прил.)*. 2010; 1. / Polunina T.E., Maev I.V. *Mesto hepatoprotektorov v praktike internistov. Consilium Medicum. Gastroenterology (Suppl.)*. 2010; 1. [in Russian]
20. Маев И.В., Петухов А.Б., Тутельян В.А. и др. Биологически активные добавки к пище в профилактической и клинической медицине. Учебно-методическое пособие. М.: ВУНМЦ, 1999. / Maev I.V., Petukhov A.B., Tutel'ian V.A. i dr. *Biologicheski aktivnye dobavki k pishche v profilakticheskoi i klinicheskoi meditsine. Uchebno-metodicheskoe posobie. M.: VUNMTS, 1999. [in Russian]*
21. Lieber CS, Leo MA, Cao Q et al. Silymarin retards the progression of alcohol-induced hepatitis fibrosis in baboons. *J Clin Gastroenterol* 2003; 37: 336–9.
22. Lin YL, Hsu YT, Huang YT. Antifibrotic effects of a herbal combination regimen on hepatic fibrotic rats. *Phytother Res* 2008; 22 (1): 69–76.
23. Ennecker-Jans SA, van Daele PL, Blonk MI et al. Amanitin poisoning due to soup from personally picked deathcap mushrooms (*Amanita phalloides*). *Ned Tijdschr Geneesk* 2007; 151 (13): 764–8.

24. Seeff LB, Curto TM, Szabo G et al. Herbal product use by persons enrolled in the hepatitis C Antiviral Long-Term Treatment Against Cirrhosis (HALT-C) Trial. *Hepatology* 2008; 47 (2): 605–12.
25. Feher J, Deak G, Muzes G et al. Liver-protective action of silymarin therapy in chronic alcoholic liver diseases. *Orv Hetil* 1989; 130 (51): 2723–7.
26. Parés A, Planas R, Torres M et al. Effects of silymarin in alcoholic patients with cirrhosis of the liver: results of a controlled, double-blind, randomized and multicenter trial. *J Hepatol* 1998; 28 (4): 615–21.
27. Rambaldi A, Bradly PJ, Iaquinto G et al. Milk thistle for alcoholic and/or hepatitis B or C liver diseases – a systematic Cochrane hepato-biliary group review with meta-analyses of randomized clinical trials. *Am J Gastroenterol* 2005; 100 (11): 2583–91.
28. Ferenci P, Dragosics B, Dittrich H et al. Randomized controlled trial of silymarin treatment in patients with cirrhosis of the liver. *J Hepatol* 1989; 9 (1): 105–13.
29. Матвеев А.В., Коняева В.И., Матвеева Н.В. Эффективность силимарина у пациентов с алкогольной болезнью печени и неалкогольным стеатогепатозом. Эффективная фармакотерапия. 2011; 4: 38–41. / Matveev A.V., Koniaeva V.I., Matveeva N.V. Effektivnost' silimarina u patientsov s alkogol'noi bolezn'iu pečeni i nealkogol'nym steatogepatozom. *Effektivnaia farmakoterapiia*. 2011; 4: 38–41. [in Russian]
30. Матвеев А.В., Коняева В.И., Матвеева Н.В. Эффективность силимарина при хронических диффузных заболеваниях печени. РЖГГК. 2011; 5: 64–70. / Matveev A.V., Koniaeva V.I., Matveeva N.V. Effektivnost' silimarina pri khronicheskikh difфузnykh zabolovaniiax pečeni. *RZhGGK*. 2011; 5: 64–70. [in Russian]
31. Trinchet JC, Coste T, Levy VG et al. Treatment of alcoholic hepatitis with silymarin. A double blind comparative study in 116 patients. *Gastroenterol Clin Biol* 1989; 13 (4): 120–4.
32. Salmi HA, Sarna S. Effects of silymarin on chemical, functional and morphological alterations of the liver. A double-blind controlled study. *Scand J Gastroenterol* 1982; 17 (4): 517–21.
33. Saller R, Brignoli R, Melzer J, Meier R. An updated systematic review with meta-analysis for the clinical evidence of silymarin. *Forsch Komplementmed* 2008; 15 (1): 9–20.
34. Мараховский Ю.Х. Легалон. Минск, 2011. / Marakhovskii Yu.Kh. *Legalon*. Minsk, 2011. [in Russian]
35. Velussi M, Cernigoi AM, De Monte A et al. Longterm (12 months) treatment with an anti-oxidant drug (silymarin) is effective on hyperinsulinemia, exogenous insulin needed and malondialdehyde levels in cirrhotic diabetic patients. *J Hepatol* 1997; 26 (4): 871–9.
36. Federico A, Trappolieri M, Tuccillo C et al. A new silybin vitamin E-phospholipid complex improves insulin resistance and liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease: preliminary observations. *Gut* 2006; 55 (6): 901–2.
37. Loguercio C, Federico A, Trappolieri M et al. The effect of a silybin-vitamin e-phospholipid complex on nonalcoholic fatty liver disease: a pilot study. *Dig Dis Sci* 2007; 52 (9): 2387–95.
38. Hajaghamohammadi AA, Ziaee A, Rafiei R. The efficacy of silymarin in decreasing transaminase activities in nonalcoholic fatty liver disease: a randomized controlled clinical trial. *Hepat Mon* 2008; 8 (3): 191–5.
39. Hashemi SJ, Hajiani E, Sardabi EH. A placebocontrolled trial of silymarin in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepat Mon* 2009; 9 (4): 265–70.
40. Palasciano G, Portincasa P, Palmeri V et al. The effect of silymarin on malondialdegid in patients receiving long-term treatment with psychotropic drugs. *Curr Ther Res* 1994; 55 (5): 537–45.
41. Saba P, Galeon F, Salvadorini F et al. Therapeutic action of silymarin on chronic hepatopathies caused by psychopharmaceuticals. *Gazz Med Ital* 1976; 135: 236–51.
42. Schuppan D, Strosser W, Burkard G et al. Verminderung der Fibrosierungsaktivitt durch Legalon bei chronischen Lebererkrankungen. *Z Allg Med* 1998; 74: B. 577–84.
43. Vidlar A, Vostalova J, Ulrichova J. The safety and efficacy of a silymarin and selenium combination in men after radical prostatectomy – a six month placebo-controlled double-blind clinical trial. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2010; 154 (3): 239–44.
44. Новоженев В.Г., Белков С.А., Бакулин И.Г. Применение гепатопротективной терапии при лечении хронических заболеваний и поражений печени. Методические рекомендации. Под ред. А.Л.Ракова. М.: Наброс Фарма Пат. Лтд., 2006. / Novozhenov V.G., Belkov S.A., Bakulin I.G. *Primenenie gepatoprotektivnoi terapii pri lechenii khronicheskikh zabolovani i porazhenii pečeni: Metodicheskie rekomendatsii*. Pod red. A.L.Rakova. M.: Nabros Farma Pat. Ltd., 2006. [in Russian]
45. Губергриц Н.Б. Хроническая абдоминальная боль. Билиарная боль. Боль при заболеваниях печени. М.: Медпрактика-М, 2007. / Gubergrits N.B. *Khronicheskaia abdominal'naia bol'. Biliarnaia bol'. Bol' pri zabolovaniiax pečeni*. M.: Medpraktika-M, 2007. [in Russian]
46. Ильченко Л.Ю. Гепабене в лечении патологии гепатобилиарной системы у пожилых. РМЖ. Болезни органов пищеварения (Прил.). 2003; 1: 24–7. / Il'chenko L.Yu. *Gepabene v lechenii patologii gepatobiliarnoi sistemy u pozhilykh*. *RMZh. Bolezni organov pishchevareniia (Pril.)*. 2003; 1: 24–7. [in Russian]
47. Гаврилина Н.С., Ильченко Л.Ю. Билиарная патология и Гепабене. Справ. поликли. врача. 2012; 7: 16–9. / Gavrilina N.S., Il'chenko L.Yu. *Biliarnaia patologii i Gepabene. Sprav. poliklin. vracha*. 2012; 7: 16–9. [in Russian]
48. Гаврилина Н.С. Место Гепабене в лечении алкогольной болезни печени. Справ. поликли. врача. 2012; 8: 6–12. / Gavrilina N.S. *Mesto Gepabene v lechenii alkogol'noi boleznii pečeni*. *Sprav. poliklin. vracha*. 2012; 8: 6–12. [in Russian]
49. Осадчук М.А., Липатова Т.Е., Конькова А.В. Значение эпителиоцитов желудка, иммуно-позитивных к NO-синтазе, в формировании хронического холецистита. Эксперим. и клин. гастроэнтерология. 2004; 5: 26–30. / Osadchuk M.A., Lipatova T.E., Kon'kova A.V. *Znachenie epiteliotsitov zheludka, immunopozitivnykh k NO-sintaze, v formirovanii khronicheskogo kholetsistita. Ekspirim. i klin. gastroenterologii*. 2004; 5: 26–30. [in Russian]
50. Бурков С.Г., Арутюнов А.Т., Егорова Н.В. Эффективность препарата Гепабене в лечении жировой болезни печени. Фарматека. 2010; 15: 87–92. / Burkov S.G., Arutiunov A.T., Egorova N.V. *Effektivnost' preparata Gepabene v lechenii zhirovoy boleznii pečeni*. *Farmateka*. 2010; 15: 87–92. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Казюлин Александр Нисонович – д-р мед. наук, акад. РАЕН, проф. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: alexander.kazyulin@yandex.ru