

Оценка гепатопротекторов на основе силимарина при проведении фармакотерапии неалкогольной жировой болезни печени с позиций доказательной медицины

М.В. Журавлева¹, С.Ю. Сереброва¹, Т.Р. Каменева²

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение

«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Москва, Россия

²Городская больница № 3, 124489, г. Зеленоград

Резюме: Методология доказательной медицины позволяет ранжировать лекарственные препараты из группы гепатопротекторов в соответствии с их основными фармакодинамическими эффектами, соотношением эффективности и безопасности. В статье представлен системный анализ гепатопротектора растительного происхождения силимарина при лечении неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Неалкогольная болезнь печени, ассоциированная с увеличенным риском возникновения ССЗ, является не только маркером ССЗ, но и может быть вовлечена в его патогенез. Важное значение имеет оценка возможностей гепатопротекции, в том числе с применением лекарственных препаратов на основе растительного гепатопротектора силимарина. Полученные результаты могут применяться при проведении экспертизы новых лекарственных препаратов из группы гепатопротекторов, а также при экспертизе материалов клинических исследований с применением гепатопротекторов при лечении НАЖБП.

Ключевые слова: доказательная медицина; неалкогольная жировая болезнь печени; метаболический синдром; гепатопротекторы; силимарин; экспертиза лекарственных средств.

THE EVALUATION OF HEPATOPROTECTOR SILYMARIN IN PHARMACOTHERAPY OF NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE FROM THE EVIDENCE-BASED MEDICINE PERSPECTIVE

M.V. Zhuravleva, S.Yu. Serebrova, T.R. Kameneva

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 127051, Moscow, Russia

Резюме: Evidence-based medicine methodology allows us to range hepatoprotectors in accordance with their basic pharmacodynamic effects and with efficacy/safety ratio. The article presents a systematic analysis of herbal hepatoprotector silymarin in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). Non-alcoholic liver disease, associated with an increased risk of cardiovascular diseases (CVD), is not only a marker of CVD, but also may be involved in its pathogenesis. It is important to evaluate hepatoprotective capability, including the administration of a herbal based hepatoprotector silymarin. The obtained results can be used in expert evaluation of new hepatoprotectors as well as in expert evaluation of the materials of clinical trials in which hepatoprotectors were used for NAFLD therapy.

Ключевые слова: evidence-based medicine; non-alcoholic fatty liver disease; metabolic syndrome; hepatoprotectors; silymarin; drug expert evaluation.

Рациональная фармакотерапия хронических диффузных заболеваний печени остается одной из ведущих и сложных в практике гастроэнтерологов и терапевтов. В мире отмечается повсеместный рост вирусных, токсических, лекарственных, алкогольных, аутоиммунных поражений печени [1, 2].

Современное понятие НАЖБП охватывает спектр поражений печени, включающий в себя три ее основные формы: жировой гепатоз (ЖГ), неалкогольный (метаболический) стеатогепатит (НАСГ) и цирроз (как исход прогрессирующего НАСГ). Редко исходом НАСГ может являться гепатоцеллюлярная карцинома [2, 3].

Неалкогольная болезнь печени, ассоциированная с увеличенным риском возникновения ССЗ, является не только маркером ССЗ, но и может быть вовлечена в его патогенез. В связи с тем, что смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) занимает 1-е место в мире, НАЖБП приобретает еще большее значение, т.к. проведенные исследования дают убе-

дительные доказательства повышенного риска у таких пациентов [3].

Согласно современным представлениям выделяют первичную и вторичную НАЖБП. Первичная НАЖБП наиболее часто развивается при наличии сахарного диабета 2-го типа, ожирения и гиперлипидемии, может являться проявлением метаболического синдрома [5].

Наиболее часто НАЖБП ассоциируется с нарушениями липидного и углеводного обменов. Пациенты с метаболическим синдромом имеют максимальный риск развития ЖД печени. Существенную роль в повышении восприимчивости к НАЖБП, вероятно, играют генетические факторы, о чем свидетельствуют семейные случаи, межэтнические вариации. Вторичный стеатоз печени, НАСГ [14], НАЖБП могут развиваться в результате приема некоторых лекарственных препаратов (глюкокортикоиды, синтетические эстрогены, противоопухолевые, антибактериальные,

нестероидные противовоспалительные препараты и др.), при воздействии гепатоксических веществ (фосфор, яды грибов, органические растворители) [1], развитии синдрома мальабсорбции вследствие хирургического вмешательства, при хронических заболеваниях желудочно-кишечного тракта, сопровождающихся синдромом мальабсорбции (хронический панкреатит, неспецифический язвенный колит); при длительном (более 2 недель) парентеральном питании; быстром снижении массы тела; абеталипопротеинемии, липодистрофии конечностей, болезни Вебера–Крисчена, болезни Вильсона–Коновалова [4, 5].

Патогенез НАЖБП представляет собой сложный многофакторный процесс. В основе патогенеза НАСГ лежит периферическая инсулинорезистентность [4, 6]. Точный механизм нарушения данного пути обмена веществ до конца не ясен. Решающим, по-видимому, становится выделение жировой тканью, особенно жировой тканью брыжейки, ФНО- α , а также лептина и ряда других белковых медиаторов. Периферическая инсулинорезистентность ведет к гиперинсулинизму, что обуславливает блокирование митохондриального β -окисления. Также при НАЖБП снижается уровень гормона жировой ткани адипонектина, в связи с чем, нарушаются внутриклеточные сигналы, такие как активация МАР-киназы и пероксисомального пролиферативного ядерного рецептора, что усиливает накопление липидов в печени [6].

Так же, как и при алкогольном поражении печени, происходит выделение цитокинов звездчатыми клетками Купфера. Цитокины, в первую очередь ФНО- α , вносят вклад, с одной стороны, в патогенез гепатита, с другой стороны, в развитие периферической инсулинорезистентности [6, 7].

Для НАЖБП не характерна яркая симптоматика. Клиническая картина при жировой дистрофии печени и НАСГ практически не различима. При непосредственном исследовании у 75% больных определяется увеличение печени, обычно без пальпаторной болезненности. При НАСГ активность сывороточных трансаминаз стабильно повышена, но составляет не более 4 норм. Современные визуализирующие методики, включающие УЗИ, КТ и МРТ, дают возможность выявить стеатоз, но не позволяют надежно диагностировать НАСГ или фиброз. Большинство исследователей отмечают, что для установления диагноза в типичных случаях проведения биопсии не требуется [1].

Медикаментозная терапия НАЖБП должна быть направлена на повышение чувствительности тканей к инсулину, уменьшение степени окислительного стресса и повреждения печени. Применяются следующие лекарственные средства: метформин, тиазолидиндионы, статины, фибраты, пентоксифиллин, эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ), УДХК, витамин E, адеметионин, силимарин, бетаин, N-ацетилцистеин, глицирризиновая кислота, препараты альфа-липовой кислоты, пре и пробиотики.

Обоснованием для назначения того или иного препарата (либо комбинации) является его способность воздействовать на один или несколько патогенетических механизмов НАЖБП [6,7].

Традиционно для этой цели используются препараты, относящиеся к группе гепатопротекторов. [1, 6]. Учитывая отсутствие прямого воздействия на этиологию заболевания, принципиальным направлением действия препаратов гепатопротекторной группы является влияние на патогенетические механизмы. Эти механизмы сложны и разнообразны и во многом зависят от этиологии заболевания (вирусная, аутоиммунная, токсическая и т.д.). Единой классификации препаратов группы гепатопротекторов не существует [1, 7].

Гепатопротекторы принято подразделять по происхождению на несколько групп: фосфолипидные и липосомальные препараты; производные деокси-холевой кислоты; синтетические препараты; растительные полифенолы, а также комбинированные лекарственные средства [1, 8].

Наиболее часто среди гепатопротекторов растительного происхождения применяется силимарин. Силимарин – это комплексный препарат, который содержит смесь биофлавоноидов семян пятнистой расторопши (*Silybum marianum*), известной также как чертополох молочный, марьин татарник, колючник, татарник серебристый [24]. Основным фармакологически активным веществом считается силибинин (60%), также в состав входят: изосилибинин (5%), силикристин (20%), силидианин (15%), по молекулярной структуре близкие к стероидам, изосиликристин и таксифолин [1, 6].

Силимарин обладает антифибротическим, выраженным антиоксидантным, гепатопротективным, и антитоксическим свойствами. Механизм его действия до конца не ясен, считается, что он связан с подавлением перекисного окисления липидов, вследствие чего предотвращается повреждение клеточных мембран. В гепатоцитах препарат стимулирует полимеразу A ядра, что способствует увеличению синтеза белков на рибосомах, а также повышению образования фосфолипидов. Кроме того, силимарин препятствует проникновению в клетку некоторых гепатотоксических веществ, в частности ядов бледной поганки: фаллоидина и аманитина, т.е. является специфическим антидотом [7, 8].

Отмечено действие силимарина на липидный обмен и первые эксперименты на животных продемонстрировали снижение синтеза холестерина в печени под действием силибинина [9, 10]. Кроме того, силибинин способен нейтрализовать два эффекта этанола у крыс: ингибирование синтеза фосфолипидов и снижение включения глицерина в липиды изолированных гепатоцитов [3, 7, 9].

На модели экспериментального неалкогольного стеатогепатита было показано, что силибинин проявляет антиоксидантное, гипоинсулинемическое и

гепатопротективное действие при индуцированным стеатогепатитом поражении печени. Отмечено снижение уровня инсулина плазмы и фактора некроза опухоли (*TNF-α*) [9, 10].

Индикатором значимости силимарина и его компонентов для медицины является экспоненциальное увеличение количества научных публикаций — более 800 за период с 2002 по 2007 г. [11, 12].

Всего в базе публикаций *PubMed (PubMed.gov)* имеет место 2114 публикаций (на апрель 2014 года включительно), в которых упоминается *Silymarin*. Из них 12 публикаций посвящено исследованиям по применению силимарина при хронических диффузных заболеваниях печени (ХДЗП), без циррозов: из них 3 мета-анализа и 8 рандомизированных клинических исследований. В 5-ти клинических исследованиях, общей численностью 447 пациентов, отмечен положительный эффект применения силимарина при ХДЗП, причем в 3-х исследованиях (202 пациента) эффективность подтверждена данными гистологических исследований. В мета-аналитических исследованиях, описывающих применение силимарина более чем у 1000 пациентов, отмечается, что смертность, ассоциированная с ХДЗП, уменьшается, если используется силимарин. При оценке безопасности указывается, что силимарин не увеличивает риск развития неблагоприятных реакций. В обзоре авторов из Израиля [12, 13] указывается, что силимарин является одним из часто используемых препаратов при заболеваниях печени в восточно-средиземноморском регионе [12].

Рациональность назначения силимарина у больных неалкогольным стеатогепатозом и НАЖБП так-

же продолжает оставаться актуальным вопросом, поэтому изучение влияния силимарина на показатели углеводного и жирового обмена приобретает особое значение, как в терапии НАЖБП, так и в отношении позитивного влияния этого препарата на течение сахарного диабета, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца (таблица 1).

В данном обзоре использован метод ретроспективного анализа, систематического обзора литературы и синтеза первичных данных в целях получения суммарных объективных показателей по эффективности и безопасности применения препаратов силимарина у пациентов НАЖБП [1, 12]. Число пациентов, получавших лечение изучаемым препаратом, является дискретной случайной величиной. Частота (или статистическая вероятность) данного события при небольшом количестве пациентов в одном исследовании носит в значительной мере случайный характер и может заметно изменяться от одного исследования к другому. Однако, при увеличении числа участников частота такого события всё более теряет свой случайный характер, приближаясь с незначительными колебаниями к некоторой средней постоянной величине [14].

В данном анализе были оценены результаты 10 исследований применения препарата силибинина при НАЖБП с суммарным количеством пациентов, принимавших препараты силибинина, 408 человек.

С целью уменьшения возможной систематической ошибки, для анализа были отобраны только те исследования, которые содержали данные с оценкой эффективности препаратов силимарина. Первона-

Таблица 1

ВЛИЯНИЕ СИЛИМАРИНА НА ПОКАЗАТЕЛИ УГЛЕВОДНОГО И ЖИРОВОГО ОБМЕНОВ, КОНЦЕНТРАЦИЮ ИНСУЛИНА, АЛТ, АСТ [8]

Исследование	Патология	Инсулин	Глюкоза	Тошачковая глюкоза	АЛТ	АСТ	Гликозилированный гемоглобин	Холестерол	ЛПВП	ЛПНП	Триглицериды
ПКИ Velussi M. и др. 1997 (140)	Алк. Цирроз и СД II	+	+	+			+				
РПКИ Huseini H.F. et al. 2006 (149)	СД II			+	+	+	+	+	+	+	+
РПКИ группы Loguercio C. с соавт., 2006, 2007, 2012 (141–143)	НАСГ, HCV	+			+	+					
РПКИ Hashemi S. и др. 2009 (45)	НАСГ			-	+	+		-	-	-	-
РПКИ Hajagha-mohammaddi A.A., 2009, 2012 (144, 145)	НАСГ	+		+	+	+		+			+
РПКИ Lirussi F.C. соавт., 2002 (150)	СД II, хр. гепатиты		+		-	-		-	-		+
РПКИ Hussain S.A. 2007 (151)	СД II, терапия глибенкламидом		+	+			+				

Примечание: «+» — положительное воздействие, «-» — отрицательное воздействие [24].

Таблица 2

АНАЛИЗ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ СИЛИМАРИНА ПРИ НАЖБП НА ОСНОВАНИИ РЕТРОСПЕКТИВНОГО ОБЗОРА КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Первый автор/Год публикации/ссылка	Выборка исследования	N (сylimарин)	Доза и длительность приёма	Результаты
1. Federico A., 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. — Vol. 55, N 6. — P. 901–902.	85 пациентов: 59 НАЖБП (группа А) and 26 ХВГС в комбинации с НАЖБП, (группа В).	53 (39 НАЖБП и 14 НCV+ НАЖБП)	4 дозы в день комплекса силибинин-витамин Е-фосфолипиды (сilibинин 94мг, фосфатидилхолин 194 мг, витамин Е 90 мг); 12 месяцев.	Индекс массы тела (ИМТ) увеличился примерно у 70% пациентов. Ультразвуковые признаки стеатоза ранжировались от 0 до 3,90 (p<0.01). Отмечено снижение уровня трансаминаз в группе А. Отмечено снижение уровня гиперинсулинемии в обеих группах, а также уменьшение всех показателей фиброза печени, хотя стойкий эффект получен только для пациентов группы В. Была выявлена корреляция между улучшением основных показателей: фиброза, ИМТ, ультразвуковых признаков стеатоза, ГГТ, инсулинемией, уровнями металлопротеиназы 2 (ММР-2); трансформирующего фактором роста (TGF-β) (p<0.01). Группа А АЛТс 79 до 59 p<0.01. ГГТп 75 до 60 p<0.01 Инсулинемия (μU/ml) от 41,5 до 30,6 p<0.05 НОМА от 12.3 до 6.4 p<0.01 Группа В АЛТ с 69 до 62 p<0.01. ГГТ с 118 до 83 p<0.01. Инсулинемия (μU/ml) от 36 до 28 p<0.05. индекс инсулинорезистентности(НОМА) от 8,4 до 6.2 p<0.01
2. Loguercio C., Federico The effect of a silybin-vitamin e-phospholipid complex on nonalcoholic fatty liver disease: a pilot study // Dig. Dis. Sci. — 2007. — Vol. 52, N 9. — P. 2387–2395.	85 пациентов: 59 НАЖБП (группа А) and 26 ХВГС в комбинации с НАЖБП, (группа В).	53 (39 НАЖБП и 14 НCV+ НАЖБП)	4 дозы в день комплекса силибинин-витамин Е-фосфолипиды (сilibинин 94 мг, фосфатидилхолин 194 мг, витамин Е 90 мг); 6 месяцев.	Группа А показала значительное снижение выраженности стеатоза при УЗИ. Уровень печеночных трансаминаз и гиперинсулинемии имел тенденцию к нормализации у всех пациентов получавших сylimарин. Была выявлена корреляция между показателями фиброза, ИМТ, инсулинемией, фактором некроза опухоли альфа, ГГТ, показателями стеатоза.
3. Hajaghamohammadi AA, Efficacy of Silymarin in Decreasing Transaminase Activities in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Controlled Clinical Trial. Hepat. Mon. 2008;8(3):191–195.	50 пациентов (32 мужчины и 18 женщин)	25 пациентов	По одной таблетке (140 мг сylimарина) в день в течении 8 недель	Значимое снижение уровня АЛТ и АСТ с 103.1 до 41.4 и с 53.7 до 29.1 Ед/литр соответственно в группе лечения (p<0,001), при этом в группе плацебо такого эффекта не наблюдалось.
4. Hashemi S.J., A placebocontrolled trial of silymarin in patients with nonalcoholic fatty liver disease // Hepat. Mon. — 2009. — Vol. 9, N 4. — P. 265–270.	100 неалкогольный стеатогепатит	50 пациентов, 28 мужчин и 22 женщины	сylimарин в дозе 280 мг на протяжении 24 недель	Положительное влияние на АЛТ (нормализация в 52% случаев против 18% в группе плацебо, 113.03 и 73.14 Ед/литр до и после лечения соответственно, (P=0.001)). АсАТ оказался маркером, еще более чувствительным к терапии: статистически значимое снижение концентрации этого фермента до нормального уровня (АсАТ< 40) отмечено у 62% больных (против 20% в группе плацебо, p<0,0001). Снижение уровня АсАТ составило 71.42и 49.66 Ед/литр до и после лечения соответственно. Каких-либо значимых побочных эффектов отмечено не было.
5. Hajaghamohammadi AA. Effects of metformin, pioglitazone, and silymarin treatment on non-alcoholic Fatty liver disease: a randomized controlled pilot study. Hepat. Mon. 2012 Aug;12(8):e6099.	66 пациентов с НАЖБП, 24 женщины, 42 мужчины	22 пациента	Сylimарин по 140 мг/день, 2 месяца	2-х месячная терапия сylimарином повлияла на активность трансаминаз, и уменьшила уровень тощаковой глюкозы и инсулина в сыворотке, холестерина и триглицеридов, что приводило к уменьшению показателя инсулинорезистентности (индекс НОМА-IR). В этом исследовании сylimарин превосходил эффективность пиоглитазона и метформина по влиянию на показатели трансаминаз и уступал им во влиянии на показатели жирового и углеводного обмена. Уровень сахара в крови натощак (FBS) ммоль/л с 95.95 до 93.95 . Триглицерид (TG) мг/дл с 254.18 до 239. CHOL ^a , мг/дл с 191.68 до 181.32 Уровень инсулина, ммоль/л с 14.20 до 13.50 индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR) с 2.9±0.93 до 2.7±0.85. АСТ, Ед/литр с 56 до 37.77 ААЛТ, Ед/литр с 78.73 до 53.05
6. Буторова Л.И., Возможности использования Сylimарина при неалкогольной жировой болезни печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 03, 2010, стр.86-91	70 больных (37 мужчин, 33 женщины) в возрасте от 23 до 65 лет с НАЖБП.	35 пациентов	Сylimарин по 140 мг 3 раза в день, в течение 2 месяцев	У 92 % пациентов I группы отмечалось субъективное улучшение самочувствия. Выявлено достоверное снижение активности сывороточных трансаминаз: в подгруппе IA у 100% больных и в подгруппе IB у 80% больных, зафиксирована нормализация активности трансаминаз, у 20% больных – снижение трансаминаз с 3 до 1,5 нормы, у всех пациентов выявлена нормализация ГГТП. Динамики ЩФ, билирубина – не выявлено. У 4 пациентов с СД уменьшилась потребность в приеме сахароснижающих препаратов. Дополнительное применение Сylimарина в отличие от контрольной группы привело к достоверному снижению уровня общего холестерина и триглицеридов. У 4 (40%) пациентов с ЖД печени и у 5 (20%)

				виде уменьшения размеров печени. По данным УЗ-холестеографии (после пробного завтрака), сократительная функция желчного пузыря нормализовалась у 5 (11%) пациентов при его исходной гипотонии.
7. Loguercio C, Silybin combined with phosphatidylcholine and vitamin E in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. <i>FreeRadic. Biol.Med.</i> 2012 May 1;52(9):1658–65.	179 пациентов с НАЖБП; из которых 36 HCV-позитивны. 41 пациент выбыл, проанализированы по протоколу 138 пациентов.	69 пациентов	Силимарин 2 раза в день, 12 месяцев.	Значительное улучшение самочувствия больных, снижение концентрации инсулина в крови, НОМА и гистологических показателей. Отмечено некоторое улучшение индекса массы тела (15% против 2,1%). У HCV-позитивных пациентов в группе терапии комплексом силимарин-токоферол-ЭФЛ отмечали улучшение показателей фиброгенеза.
8. Бабаян М.Л., Хавкин А.И. Гепатопротекторная терапия при заболеваниях печени у детей, <i>Лечащий врач</i> , 01/13	9 детей (6 мальчиков и 3 девочки) в возрасте от 11 до 15 лет	9 пациентов	Силимарин в возрастной дозировке от 5 до 10 мг/кг/сут (1–3 капсулы в сут, 1 капсула 140 мг), 1,5 месяца.	При обследовании пациентов через 1,5 месяца масса тела несколько снизилась у 4 детей (57%) с ожирением. При этом средний ИМТ в данной группе детей составил $9,6 \pm 1,0$ перцентилей. При исследовании биохимических показателей выявлялось достоверное снижение активности сывороточных трансаминаз (АЛТ – $51,1 \pm 18,2$ Ед/л, АСТ – $43,5 \pm 6,6$ Ед/л). У 56% детей уровень АЛТ нормализовался, у 22% – снизился. Уровень АСТ нормализовался у 33% и 22% – снизился. Уровень ГГТП после лечения нормализовался у всех детей. ЩФ снизилась до нормы у 2 детей, билирубин – у 1-го ребенка. У остальных детей ЩФ и билирубин существенно не менялись. У 1-го ребенка с гиперлипидемией, после лечения нормализовался уровень холестерина, у 2-го – уровень триглицеридов. На фоне лечения Силимарином по УЗИ- положительная динамика в виде уменьшения размеров печени у 3 детей из 5 (60%), а у 5 детей из 9 (56%) – выявлялось улучшение ее эхогенности.
9. Tarang Taghvaei, . Efficacy of Silymarin on Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis. <i>J Mazandaran Univ Med Sci</i> 2013, 23(98): 164–171	41 пациентов с НАЖБП	20 пациентов	Силимарин 140 мг 2 раза в день, 6 месяцев.	Значительное улучшение ультразвуковой картины стеатоза ($P=0.03$). Значительное снижение уровня печеночных трансаминаз (АЛТ $P=0.002$ и АСТ $P=0.01$).
10. Fulvio Sacciaruoli, Silymarin in non alcoholic fatty liver disease. <i>World J Hepatol.</i> Mar 27, 2013; 5(3): 109–113	72 пациента (40 мужчины и 32 женщины)	72 пациента	Силимарин в составе комплексного препарата витамина Е, витамин В12, глутатион (3,5 г) 2 раза в день, 3 месяца.	ИМТ значительно отличался до и после лечения у всех пациентов. Уровень глюкозы натощак снизился с $105 \pm 0,7$ мг/мл до $101 \pm 0,5$ мг/мл после курса диеты и лечения силимарином. Индекс инсулинрезистентности (НОМА-IR) изменился от $6,42 \pm 0,4$ до $5,27 \pm 1,2$, разница была незначительной. Отмечено снижение уровня общего холестерина от $205,7 \pm 9,3$ мг/дл до $200,6 \pm 8,1$ мг/дл после лечения. Уровни липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) имели тенденцию к снижению ($157,4 \pm 4,3$ и $43,6 \pm 2,1$ мг/мл до лечения и $136 \pm 1,8$ и $45,8 \pm 1,1$ мг/мл, соответственно). Уровень триглицеридов имел недостоверное снижение от $178,4 \pm 4,1$ до $155,7 \pm 3,4$ мг/мл. Тогда как, индекс атерогенности показал статистически значимые отличия ($P<0,001$) со снижением показателей от $0,71 \pm 0,07$ в начале лечения до $0,40 \pm 0,05$ после . Уровень сывороточного АЛТ статистически значимо снизился ($P<0,01$) с $109,48 \pm 4,4$ до $75,12 \pm 3,3$ Ед/л. АСТ также значительно ($P<0,05$) уменьшился от $72,39 \pm 8,4$ Ед/л до $48,65 \pm 3,2$ Ед/л). Уровень ГГТ снизился от $45,51 \pm 1,2$ до $29,33 \pm 1,1$, разница достоверна ($P<0,001$). Уровень фактора некроза опухоли (TNF- α) также статистически значимо изменился ($P<0,001$). Гепаторенальный индекс снизился от $2,5 \pm 0,3$ до $1,8 \pm 0,6$. Снижение было признано значительным ($P<0,05$)

чально вся информация тщательно просматривалась. Полученные в результате систематизации данные были сведены в единую таблицу, содержащую библиографические сведения, тип выборки и число пациентов, используемые дозировки, длительность приёма препарата и описание эффективности и нежелательных явлений [4, 9].

Только исследования, в которых содержались точные количественные данные, были сохранены для дальнейшего анализа (таблица 2).

В итоге получилась выборка из 10 открытых проспективных опубликованных исследований [1, 5, 15].

При анализе представленных данных 10 открытых проспективных исследований применения силимарина у пациентов с НАЖБП в возрасте от 11 до 65 лет в дозе от 140 до 420 мг в день, курсами от 1,5 до 12 месяцев, выявлена достоверная положительная динамика клинических проявлений и лабораторных

показателей основного патологического процесса. Нежелательные явления (НЯ), как правило, носили временный характер, отмечена диарея, извращение вкуса, зуд, серьезных НЯ отмечено не было [14].

Таким образом, по результатам проведенного аналитического обзора с применением метода доказательной медицины, силимарин является достоверно эффективным и безопасным лекарственным средством у пациентов с НАЖБП.

ОБСУЖДЕНИЕ

Актуальная проблема использования лекарственных средств, обладающих гепатопротекторной активностью, у пациентов с заболеваниями печени требует осторожного и тщательно взвешенного подхода. Это связано и с увеличением количества больных, страдающих заболеваниями гепатобилиарной системы различной этиологии, и с требованиями, предъ-

являемыми современной концепцией доказательной медицины.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рекомендации по назначению растительных средств (силимирина) больным неалкогольным стеатогепатозом уже имеются в ряде руководств 2010 г. по диагностике и лечению этой нозологии. В том числе, в руководстве Китайской ассоциации по изучению болезней печени [15], в рекомендациях по лечению НАЖБ для семейных врачей Канады и т.д. Анализ проведенных клинических исследований убедительно показал эффективность и безопасность приме-

нения силибинина у пациентов НАЖБП, что позволит проводить рациональную фармакотерапию этой сложной междисциплинарной проблемы.

Полученные результаты могут применяться при проведении экспертизы лекарственных средств с заявленной гепатопротекторной активностью, ранжировать препараты из группы гепатопротекторов с применением изученных критериев эффективности – безопасности, а также могут использоваться при проведении экспертизы материалов клинических исследований для оценки достоверности полученных результатов с позиций методологии доказательной медицины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Буторова ЛИ, Цибилова ТА, Калинин АВ. Возможности использования Легалона при неалкогольной жировой болезни печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2010; 3: 86–91.
2. Юдашева ТВ, Демичева ОЮ. Метаболический синдром – основы патогенетической терапии. Лечащий врач 2003; 10: 11–17.
3. Nahum Méndez-Sánchez, Marco Arrese, Daniel Zamora-Valdés, Misael Uribe. Current Concepts in the Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Liver Int. 2007; 27(4): 423–433.
4. Драпкина ОМ, Гацולהва ДС, Ивашкин ВТ. Неалкогольная жировая болезнь печени как компонент метаболического синдрома. Российские медицинские вести 2010; 2: 72–78.
5. Бабаян МЛ, Хавкин АИ. Гепатопротекторная терапия при заболеваниях печени у детей. Лечащий врач 2013; 1: 80–84.
6. Минушкин ОН, Масловский ЛВ. Лечение жировой болезни печени различной этиологии: современные рекомендации. Available from: <http://www.gepatit.ru/biblioteka>.
7. Кучерявый ЮА, Морозов СВ. Гепатопротекторы: рациональные аспекты применения. М.: Форте Принт; 2012.
8. Матвеев АВ. Гепатопротекторы. Анализ международных исследований по препаратам группы лекарств для печени. Симферополь: ВД «АРИАЛ»; 2013.
9. Буторова ЛИ. Жирная печень: кто виноват и что делать? М.; 2012.
10. Nassuato G, Iemmolo RM et al. Effect of silibinin on biliary lipid composition. Experimental and clinical study. J Hepatol. 1991; 12: 290–295.
11. Gazák R, Walterová D, Kren V. Silybin and Silymarin – new and emerging applications in medicine. Curr Med Chem. 2007; 14(3): 315–338.
12. Юрьев КЛ. Силимарин: эффекты и механизмы действия, клиническая эффективность и безопасность. Часть III. Новые эффекты и области применения. Текущие клинические испытания. Украинский медицинский журнал 2011; 2(82): 3–4.
13. Loguercio C. Silybin combined with phosphatidylcholine and vitamin E in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. Free Radic Biol Med 2012; 52(9): 1658–65.
14. Hajiaghahmohammadi AA. Effects of metformin, pioglitazone and silymarin treatment on non-alcoholic Fatty liver disease: a randomized controlled pilot study. Hepat Mon. 2012; 12(8): e6099.
15. A Fan JG, Jia JD, Li YM et al. Guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: update 2010. J Dig Dis. 2011; 12(1): 38–44.

ОБ АВТОРАХ:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8.

Журавлева Марина Владимировна. Заместитель директора Центра клинической фармакологии, д-р мед. наук.

Сереброва Светлана Юрьевна. Начальник отдела профилактики и фармакоэкономики нежелательных лекарственных реакций, д-р мед. наук.

Горбольница № 3, Российская Федерация, 124489, Зеленоград, Каштановая аллея, 2, стр.

Каменева Татьяна Рудольфовна. Врач – клинический фармаколог, канд. мед. наук.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Журавлева Марина Владимировна; mvzhuravleva@mail.ru

Статья поступила 29.05.2014 г.

REFERENCES

1. Butorova LI, Tsibizova TA, Kalinin AV. The possibilities of using legalon for nonalcoholic fatty liver disease. Eksperimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya 2010; 3: 86–91 (in Russian).
2. Yudasheva TV, Demicheva OYu. Metabolic syndrome – the basis of pathogenetic therapy. Lechaschiy vrach 2003; 10: 11–17 (in Russian).
3. Nahum Méndez-Sánchez, Marco Arrese, Daniel Zamora-Valdés, Misael Uribe. Current Concepts in the Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Liver Int. 2007; 27(4): 423–433.
4. Drapkina OM, Gatsolaeva DS, Ivashkin VT. Nonalcoholic fatty liver disease as a component of the metabolic syndrome. Rossiyskie meditsinskie vesti 2010; 2: 72–78 (in Russian).
5. Babayan ML, Havkin AI. Hepatoprotective therapy for liver diseases in children. Lechaschiy vrach 2013; 1: 80–84 (in Russian).
6. Minushkin ON, Maslovskiy LV. Treatment of fatty liver disease of various etiologies: current recommendations. Available from: <http://www.gepatit.ru/biblioteka> (in Russian).
7. Kucheryavy YuA, Morozov SV. Hepatoprotectors: rational aspects of using. Moscow: Forte Print; 2012 (in Russian).
8. Matveev AV. Hepatoprotectors. Analysis of international research on drug groups of drugs for the liver. Simferopol: VD «ARIAL»; 2013 (in Russian).
9. Butorova LI. Буторова ЛИ. Fatty liver: who is blame and what should we do? Moscow; 2012 (in Russian).
10. Nassuato G, Iemmolo RM et al. Effect of silibinin on biliary lipid composition. Experimental and clinical study. J Hepatol. 1991; 12: 290–295.
11. Gazák R, Walterová D, Kren V. Silybin and Silymarin – new and emerging applications in medicine. Curr Med Chem. 2007; 14(3): 315–338.
12. Yuriev KL. Silymarin: Effects and mechanisms of action, clinical effectiveness and safety. Part III. New effects and applications. Current clinical trials. Ukrainskiy meditsinskiy zhurnal 2011; 2(82): 3–4 (in Russian).
13. Loguercio C. Silybin combined with phosphatidylcholine and vitamin E in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. Free Radic Biol Med 2012; 52(9): 1658–65.
14. Hajiaghahmohammadi AA. Effects of metformin, pioglitazone and silymarin treatment on non-alcoholic Fatty liver disease: a randomized controlled pilot study. Hepat Mon. 2012; 12(8): e6099.
15. A Fan JG, Jia JD, Li YM et al. Guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: update 2010. J Dig Dis. 2011; 12(1): 38–44.

AUTHORS:

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 8 Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russian Federation.

Zhuravleva MV. Deputy director of Clinical Pharmacology Center. Doctor of Medical Sciences.

Serebrova SYu. Head of Division of prophylaxis and pharmacoconomics of adverse drug reactions. Doctor of Medical Sciences.

City Hospital № 3, 2/1 Kashtanovaya Alley, Zelenograd, 124489, Russian Federation.

Kameneva TR. Physician-clinical pharmacologist. Candidate of Medical Sciences.

Принята к печати 02.06.2014 г.