

Комплексное лечение больных псориазом с применением препарата Карсил® Форте

Дюдюн А.Д., Федотов В.П., Полион Н.Н., Захаров В.К., Башмаков Д.Г.

Днепропетровская государственная медицинская академия

КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ПСОРИАЗ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ПРЕПАРАТУ КАРСИЛ® ФОРТЕ

Дюдюн А.Д., Федотов В.П., Поліон Н.Н., Захаров В.К., Башмаков Д.Г.

Отримано позитивний клінічний ефект від використання препарату Карсил® Форте у комплексному лікуванні псориазу. Розроблено метод комплексної патогенетичної терапії псориазу, який сприяє нормалізації функції гепатобіліарної системи, а також підвищенню ефективності лікування.

COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH PSORIASIS WITH THE USE OF THE MEDICATION KARSIL® FORTE

Dyudyun A.D.Fedotov V.P., Polyon N.N., Sakharov V.K., Bashmakov D.G.

The positive effect of using Karsil® Forte in the complex pathogenetic therapy of psoriasis has been received. The method of complex pathogenetic therapy of psoriasis aimed at the normalization of function of the hepatobiliary system and enhancement of treatment efficiency has been developed.

Современное представление о псориазе позволяет рассматривать его как хронический тяжелый мультифакторный дерматоз, характеризующийся [1, 2]:

- гиперпролиферацией эпидермиса;
- эритематозно-сквамозными высыпаниями;
- стадийным течением;
- нередко – патологическими изменениями в различных органах и системах.

Заболеваемость псориазом в различных странах мира составляет 1-4 % населения с постоянной тенденцией к увеличению числа больных и более тяжелому течению заболевания. Являясь одной из самых распространенных хронических мультифакторных болезней с доминированием генетического компонента предрасположенности к возникновению заболевания, псориаз протекает с различными нарушениями метаболических и регуляторно-трофических процессов. Компенсаторно-адаптационные механизмы при псориазе нарушаются с различной степенью выраженности и могут быть оценены у каждого больного индивидуально; выраженность изменений компенсаторно-адаптационных механизмов зависит от [2, 3]:

- возраста больного;
- отрицательного влияния факторов внешней среды;

- сопутствующей патологии;
- стадий патологического процесса и др. причин

У больных псориазом отмечается нарушение липидного и, в меньшей мере, углеводного обмена. Gisondi *et al.* (2007) показали, что у больных псориазом значительно чаще, чем у здоровых людей, выявляется гиперлипидемия с повышенной концентрацией триглицеридов, холестерина и липопротеинов низкой плотности, а также другие метаболические нарушения, участвующие в процессах кератинизации. Обнаруженные изменения функционального состояния желчного пузыря и желчных протоков имеют у больных псориазом характер функциональных спазмов.

Нарушения функционального состояния гепатобилиарной системы у больных псориазом объясняются рядом факторов:

- снижением активности ферментов печени;
- микроциркуляторными расстройствами;
- развитием склеротического процесса в паренхиме на фоне гипоксии органа.

Застойные и гипоксичные явления в печени способствуют снижению функциональной активности гепатоцитов и нарушению дезинтоксикационно-метаболических процессов. Снижение образования желчных кислот приводит

к нарушению эмульсации, расщеплению и всасыванию жиров и жирорастворимых веществ, а также активации липаз, что существенно влияет на пищеварительную функцию. В печени происходит связывание токсичных веществ с глюкуроновой кислотой и сульфатами, инактивация аммиака, индола, скатолов, фенолов и других соединений, поступающих из ЖКТ и в организм извне [4, 5].

Одной из составляющих патогенетическую терапию больных псориазом являются применение препаратов, оказывающих защитное (гепатопротекторное) действие; к этой группе относят лекарственные средства:

- повышающие функциональную способность клеток печени;
- увеличивающие дезинтоксикационные возможности и выведение биологически активных продуктов метаболизма;
- поддерживающие устойчивость гепатоцитов к патогенным воздействиям, – что способствует сохранению и восстановлению структуры и функции гепатобилиарной системы.

Гепатопротекторы:

- стабилизируют гомеостаз печеночной паренхимы;
- активизируют внутриклеточный обмен веществ и работу ферментных систем печени;
- связывают свободные радикалы;
- подавляют перекисное окисление липидов и предупреждают разрушение клеточных мембран;
- стимулируют синтез белка и регенеративно-репаративные процессы.

В Украине зарегистрировано более 80 различных препаратов, которые относятся к группе гепатопротекторов. К числу таких препаратов относится Карсил® Форте, который производится болгарской фармацевтической компанией «Софарма».

Карсил® Форте содержит 163,6–225,0 мг сухого экстракта плодов Расторопши пятнистой, что эквивалентно 90 мг силимарина, определенного по силибинину методом высокоэффективной жидкостной хроматографии; утвержден Европейской фармакопеей. Целебные качества Расторопши пятнистой были известны людям издавна, но только в XX веке ученые исследовали ее биохимический состав. Сегодня Расторопша пятнистая – одно из самых изученных растений. Гепатопротекторные свойства активных компонентов расторопши пятнистой науч-

но подтверждены. В 60-х годах прошлого столетия было показано, что силимарин представляет собой комплекс флавоноидов силибинина, силикристина и силидианина. Считают, что среди них основным активным ингредиентом является силибинин, на долю которого приходится 80-90 % экстракта.

Согласно фармакокинетическим исследованиям, после однократного приема внутрь силимарин быстро всасывается в пищевом канале, достигая максимальной концентрации в крови через 30-60 мин. При постоянном, регулярном приеме стабильный уровень в крови устанавливается на вторые сутки проводимой терапии. Силимарин накапливается преимущественно в печени и почках, не связывается с белками. Большая часть силимарина обнаруживается в цитоплазме гепатоцитов, в то время как в ядрах его концентрация в 100–200 раз меньше. После приема силимарина внутрь в дозе 500 мг период полувыведения из крови не превышает 6,3 ч, C_{max} – 340 нг/мл [4-6].

Комплекс флавоноидов метаболизируется в печени путем конъюгации с глюкуроновой и серной кислотами, не влияя на микросомальную систему окисления; поэтому совместное применение с другими препаратами не отражается на фармакокинетике и фармакодинамике препаратов. В то же время при флавоноидной недостаточности метаболизм применяемых препаратов в печени снижается. Выделение силимарина из организма происходит в основном с желчью, и лишь незначительное количество выделяется с мочой. Глюкурониды и сульфаты силимарина депонируются в желчи, а попадая в кишечник, расщепляются ферментами, вырабатываемыми представителями микробиоты кишечника. Образующиеся при этом силимарин вновь реабсорбируется, создавая энтерогепатическую циркуляцию препарата, которая сохраняется еще некоторое время после завершения курса лечения.

Силимарин является малотоксичным веществом и в терапевтических дозах не оказывает негативного действия на организм человека.

Механизм гепатопротекторного действия силимарина обусловлен мембраностабилизирующим, антиоксидантным и метаболическим эффектами. Во время повреждения печени при воздействии различных негативных факторов происходит повышенная выработка свободных радикалов, сопровождающаяся повреждением митохондрий гепатоцитов. Нарушение процес-

сов окислительного фосфорилирования в митохондриях сопровождается развитием энергетического дефицита и гибелью клеток. Избыток соединений перекисного окисления играет важную роль в фиброгенезе, активируя звездчатые клетки печени и усиливая продукцию внеклеточного матрикса.

Достижение антиоксидантного эффекта обусловлено наличием фенольной структуры в молекуле силибинина, благодаря чему он взаимодействует с активными формами кислорода и свободными радикалами в печени, превращая их в менее агрессивные соединения. Кроме того, препарат стимулирует выработку глутатионредуктазы и супероксиддисмутазы, которые активирует собственные системы защиты тканей от продуктов перекисного окисления, предотвращая разрушение клеточных структур. Антиоксидантная активность силимарина в 10 раз выше, чем токоферола.

Силимарин защищает от действия подобных агентов не только клетки печени, но и клетки крови, повышая их осморезистентность. Противовоспалительные свойства силимарина реализуются за счет подавления в купферовских клетках синтеза провоспалительного лейкотриена В₄. Силимарин препятствует тканевому воспалению также путем ингибирования миграции нейтрофилов, купферовских клеток, синтеза лейкотриенов и образования простагландинов. Применение силимарина способствует уменьшению проницаемости мембран, что проявляется снижением уровня печеночных трансфераз, γ -лутаминтрансферазы. Кроме того, силимарин снижает содержание холестерина и липопротеидов низкой плотности в крови при дислипидемии [4].

Важной направленностью метаболического действия силимарина является способность стимулировать синтез белков и поддерживать процесс регенерации гепатоцитов. Силимарин индуцирует синтез РНК; при этом скорость транскрипции ДНК в малигнизированных клетках, а также скорость их деления не повышаются, что исключает возможность стимуляции опухолевого роста.

Прием силимарина способствует снижению плазменных уровней:

- аланинаминотрансферазы (АЛТ);
- аспартатаминотрансферазы (АСТ);
- γ -глутамилтрансферазы;
- общего билирубина;
- проколлагена III-пептида (уменьшение со-

держания этого показателя свидетельствует о затормаживании развития фиброза).

Силимарин стимулирует активность фермента коллагеназы, расщепляющей компоненты соединительной ткани, снижая накопление коллагена. Связывая продукты перекисного окисления, силимарин купирует очаги некроза гепатоцитов и снижает активность звездчатых клеток, продуцирующих компоненты соединительной ткани. *In vitro* силимарин блокирует пролиферацию купферовских клеток и снижает выделение трансформирующего фактора роста β . Длительное назначение препарата (около 6 мес.) способствует снижению активности цитотоксического звена (содержания цитотоксических лимфоцитов CD8⁺) и продукции γ -глобулинов [4, 5].

Механизм защитного действия силимарина при алкогольных поражениях печени объясняется его способностью блокировать выработку ацетальдегида (токсичного промежуточного продукта, образующегося в процессе метаболизма этилового спирта), а также его антиоксидантной активностью. При действии этанола силимарин нейтрализует его негативное влияние на печень, стимулируя синтез фосфатидилхолина. При алкогольной болезни печени назначение силимарина в дозе 420 мг/сут в течение 6 мес. способствовало значительному увеличению активности супероксидазы и содержания веществ с сульфгидрильными группами в сыворотке. Одновременно имело место существенное снижение концентрации веществ, проявляющих свойства окислителей (малонового диальдегида и др.) в сыворотке крови. Это свидетельствует об увеличении антиоксидантного потенциала тканей [6].

Силибинин препятствует проникновению в клетку некоторых гепатотропных ядов. Это свойство лежит в основе его лечебного действия при отравлении разнообразными ядовитыми веществами, в частности α -аманитином (ядом бледной поганки). Применение силимарина в дозе 20–48 мг/кг массы тела в сутки показано в качестве антидотной терапии при отравлении бледной поганкой. С этой же целью силимарин назначают при поражениях печени, вызванных ишемией, радиацией, перегрузкой железом, четыреххлористым углеродом и парацетамолом [5, 6]. При внутripеченочном холестазае у беременных применение силимарина позволяет достичь уменьшения выраженности кожного зуда и улучшения показателей печеночного комплек-

са [1, 5-7].

Физиологическое естественное воздействие силимарина на организм человека и его высокая эффективность благодаря сочетанию выраженного гепатопротекторного действия и хорошего профиля безопасности послужило основанием проведению нашего клинического наблюдения.

Цель работы – оценка эффективности комплексного лечения больных псориазом с применением инновационного препарата Карсил® Форте производства компании АО «Софарма».

Материалы и методы. Под нашим клиническим наблюдением находилось 58 больных псориазом, из них 38 мужчин и 20 женщин возрастом от 18 до 60 лет. Длительность заболевания составляла от одного года до 25 лет. Псориазическое поражение кожи имело:

- очаговый характер – у 48 больных;
- распространенный характер – у 10 больных.

Прогрессирующая стадия диагностирована у 42, стационарная – у 16 больных.

Детально собранный анамнез болезни позволил констатировать:

- осенне-зимний тип псориаза – у 48 наблюдаемых больных;
- весенне-летний – у семи;
- недифференцированный – у трёх наблюдаемых больных.

Наблюдаемые больные были распределены в две адекватные по основным параметрам показатели клинические группы: основную и контрольную, – каждая из которых включала по 29 больных, аналогичных по возрасту, полу и клиническим параметрам заболевания.

Больные основной и контрольной групп получали базовую общепринятую терапию, которая включала:

- энтеросорбенты;
- седативные препараты;
- адаптогены;
- ангиотропные препараты;
- витамины;
- физиотерапию;
- местное лечение.

Всем наблюдаемым больным до и после проводимого лечения, помимо общеклинических анализов, проводили исследование:

- общего белка и его фракций;

- лАТ;
- АсАТ;
- гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП);
- щелочной фосфатазы (ЩФ);
- уровня общего и прямого билирубина;
- холестерина.

Больным основной группы, дополнительно к общепринятому лечению, назначали препарат Карсил® Форте производства компании АО «Софарма» по 1 капсуле 2 раза в сутки на протяжении всего лечения с последующим переходом на однократный прием в течение месяца.

Для оценки эффективности проводимого комплексного лечения больных псориазом использовали индекс распространенности и тяжести патологического процесса – индекс *PASI* (Psoriatic Area and Severity Index). Индекс *PASI* рассчитывали по общепринятой формуле, где учитывали:

а) интенсивность основных клинических проявлений:

- эритема;
- инфильтрация;
- шелушение;

б) площадь поражения кожного покрова.

Также учитывали:

- сроки начала ремиссии;
- частоту рецидивов;
- нормализацию функциональных нарушений в гепатобилиарной системе и их стабильность;

- уменьшение риска развития побочных эффектов при проведении комплексного лечения.

Снижение индекса *PASI*:

- на 75 % и более рассматривалось как значительное клиническое улучшение;
- на 50 % и более – как улучшение;
- до 25 % и ниже – как незначительное улучшение.

Результаты и их обсуждение. Проводимое комплексное лечение больных основной группы с применением препарат Карсил® Форте способствовало более быстрой стабилизации и разрешению клинических проявлений заболевания.

Биохимическое исследование крови на содержание общего белка свидетельствовало о тенденции к снижению количества альбуминов и повышению γ -глобулинов. Констатирована умеренная билирубинемия за счет прямой

фракции. Отмечено повышение, более чем в 2 раза, активности АЛАТ и АсАТ, ГГТП, ЩФ и холестерина в сыворотке крови.

При изучении морфологии крови у большинства больных содержание эритроцитов, гемоглобина и лейкоцитов было в пределах нормы.

При исследовании мочи патологических отклонений не выявлено.

Расчет индекса распространенности и тяжести патологического процесса *PASI* к концу проводимого комплексного лечения больных псориазом показал снижение его на:

- 75 % и более – у 34 (58,6 %) больных;
- 50 % – у 17 (29,3 %);
- 25-20 % – у 7 (12,1 %) больных.

У больных псориазом основной группы от-

мечено снижение *PASI*:

- более чем на 75 % – у 20 больных;
- на 50 % – у девяти;
- на 25-20 % – у трех больных;

у больных контрольной группы, соответственно, – у 14, восьми и четырех больных.

Показатели *PASI* подтверждают более высокую эффективность комплексного лечения больных псориазом с применением препарата Карсил® Форте.

Как видно из результатов анализа динамики биохимических показателей (Табл. 1), у пациентов основной группы более значительно снизились показатели активности трансаминаз (АЛАТ и АсАТ), ГГТП, ЩФ, уровень билирубина и холестерина.

Таблица 1 - Биохимические показатели у больных псориазом до и после лечения ($M \pm m$)

Показатели	Норма	До лечения	После лечения	
			Основная группа	Контрольная группа
АЛАТ	≤ 48	$111,21 \pm 11,5$	$45,6 \pm 3,6^*$	$87,4 \pm 4,8^*$
АсАТ	≤ 49	$109,1 \pm 9,7$	$51,6 \pm 5,2^*$	$91,2 \pm 5,1^*$
ЩФ	50-250	$275,7 \pm 11,3$	$193,7 \pm 4,5^*$	$244 \pm 4,8^*$
ГГТП	10-50 (муж.) 8-35 (жен.)	$91,5 \pm 8,7$	$61,5 \pm 3,7^*$	$73 \pm 3,9^*$
Холестерин (м/моль/л)	$< 5,3$	$6,9 \pm 0,15$	$5,4 \pm 0,06^*$	$5,7 \pm 0,09^*$

ПРИМЕЧАНИЕ: * – разница между показателями до и после лечения – значимая ($p < 0,05$).

Диспансерное наблюдение за больными после проведенного лечения позволило отметить рецидив заболевания у четырех пациентов основной группы и восьми – контрольной.

Основываясь на вышеизложенном, можно сделать заключение – предложенный метод комплексного лечения больных псориазом, который включает применение препарата Карсил® Форте производства компании АО «Софарма», обеспечивает:

- значительное повышение эффективности лечения;
- нормализацию и профилактику функциональных нарушений в гепатобилиарной системе;
- уменьшение числа рецидивов.

Данный метод лечения может быть использован как в стационарах, так и в амбулаторных условиях. Кроме высокой эффективности и хорошей переносимости, дополнительными преимуществами предложенного метода является

отсутствие осложнений.

Проведенное нами наблюдение по изучению эффективности и переносимости препарата Карсил® Форте производства компании АО «Софарма» в комплексном лечении больных псориазом, показало хорошие терапевтические результаты. Препарат Карсил® Форте производства компании АО «Софарма» повышает функциональную способность клеток печени, дезинтоксикационные возможности их и выведение биологически активных продуктов метаболизма, значительно усиливает устойчивость гепатоцитов к патогенным воздействиям. Препарат Карсил® Форте способствует сохранению и восстановлению структуры и функции гепатобилиарной системы, участвует в углеводном, белковом и липидном обменах, приводит к нормализации активности трансаминаз (АЛАТ и АсАТ), ГГТП, ЩФ, уровня билирубина и холестерина.

Выводы

1. Препарат Карсил® Форте производства компании АО «Софарма» является высокоэффективным препаратом в патогенетической терапии больных псориазической болезнью.

2. Применение данного препарата способствовало сокращению сроков лечения больных в

сравнении с пациентами, получавшими традиционную терапию.

3. Назначение препарат Карсил® Форте способствовало нормализации функции гепатобилиарной системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Силина Л.В.* Диагностика состояния и патогенетическая терапия больных псориазом с позиций системного подхода: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Курск, 2002. - 16 с.
2. *Бутов Ю.С. и др.* Уровень липидов и показатели клеточного иммунитета у больных псориазом (сообщение 1) // Российский журнал кожных и венерических болезней. - 1999. - № 2. - С. 11-14.
3. *Бутов Ю.С. и др.* Влияние липидстабилизирующей терапии на показатели иммунной реактивности и липидного обмена у больных псориазом (сообщение 2) // Российский журнал кожных и венерических болезней. - 1999. - № 6. - С. 24-26.
4. *Бутов Ю.С., Архипенко А.А., Суколина О.Г. и др.* Роль оксида азота в нормальной физиологии организма при псориазе // Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2005. - № 3. - С. 24-28.
5. *Загртдинова Р. М., Филимонов М. А., Трусов В. В. и др.* Функциональные нарушения гепатобилиарной системы у больных псориазом и возможности их коррекции // Вестн. дерматол. венерол. - 2006. - № 3. - С.14-16.
4. *Ивашкина В.Т.* Болезни печени и желчевыводящих путей: Руковод. для врачей. - М.: Изд. дом «М-Вести», 2002. - 111 с.
5. *Mayer K.E., Meyers R.P., Lee S.S.* Silymarin treatment of viral hepatitis: a systematic review // J. Viral Hepatitis. - 2005. - Vol. 12. - P. 559-567.
6. *Pradhan S.C., Girish C.* Hepatoprotective herbal drug, silymarin from experimental pharmacology to clinical medicine // Indian J. Med. Res. - 2006. - Vol. 124. - P. 491-504.
7. *Radko L., Cybulski W.* Application of silymarin in human and animal medicine // Journal of Pre-Clinical and Clinical Research. - 2007. - Vol. 1, No 1. - P. 22-26.