

Карсил® Форте – від досліджень до клінічної практики

Розторопша плямиста, флавоноїди, силімарин і силібін – у використанні цих термінів є тенденція до взаємозаміни. За останні 10 років було опубліковано близько 12 тисяч статей про ці субстанції, які використовуються як антиоксиданти або засоби проти раку і особливо – як гепатопротектори. Науковий інтерес до цих речовин залишається високим в усьому світі.

Силімарин – це комплекс як мінімум семи флавонолігнанів, що присутні в екстракті розторопші плямистої, і одного флавоноїду – таксифоліну.

В клітинах печінки, як і в інших клітинах, силімарин діє як:

- 1) антиоксидант;
- 2) прямий і/або непрямий (внаслідок антиоксидантних властивостей) модулятор запалення і фіброгенезу;
- 3) прямий і/або непрямий модулятор внутрішньопечінкових метаболічних процесів.

Антиоксидантні властивості силімарину зумовлені його здатністю вступати в реакції з вільними радикалами і шляхом зв'язування деяких хімічних радикалів переводити їх у менш токсичні сполуки. Силімарин також має здатність переривати процеси перекисного окиснення ліпідів, запобігаючи ліпідній пероксидації мембран (таким чином модулюючи проникність мембран). Крім того, за наявності оксидативного і нітрозативного стресу силібінін пригнічує формування супероксидних радикалів і оксиду азоту (NO), збільшує вміст АТФ шляхом фосфорилування АДФ, пригнічує утворення малонового діальдегіду і повністю гальмує процеси зменшення глутатіону, супероксиддисмутази, каталази, глутатіонпероксидази і глутатіонредуктази.

Антиоксидантна активність силімарину є дозозалежною, його численні ефекти були продемонстровані на культурах клітин печінки.

В цілому протизапальна дія силімарину реалізується шляхом впливу на каскад трансдукції, контрольований фактором транскрипції NF-κB. NF-κB – це ДНК-зв'язуючий білок, який відіграє роль фактора транскрипції генів, що беруть участь у процесах запалення, росту, диференціації та виживання клітин. Було показано, що силімарин пригнічує активацію NF-κB. Також протизапальна дія пов'язана з його взаємодією з багатьма цитокін-індукованими сигнальними шляхами, що спрямовані на зменшення експресії індукованої NO-синтетази (iNOS) та пригнічення експресії ЦОГ-2, активності формування лейкотрієнів у тромбоцитах, лейкоцитах та ендотеліальних клітинах.

Крім антиоксидантних і протизапальних властивостей силімарин також чинить противірусну дію. В концентрації 20 мкмоль/л за силібіном він пригнічує експресію і реплікацію вірусу гепатиту С

в поліморфноядерних клітинах, виділених від пацієнтів з хронічною інфекцією HCV.

На моделях фіброгенезу на культурі клітин печінки людини *in vitro* силімарин продемонстрував як пряму, так і опосередковану антифібротичну дію.

Силібін бере участь у деяких механізмах дії інсуліну. Дійсно, він модулює захоплення глюкози адипоцитами шляхом блокування інсулін-залежного переносника глюкози GLUT-4. Низькі дози силібіну знижують формування активних форм кисню у мітохондріях; це зумовлює зменшення окиснення вуглецю, який виділяється при гліколізі. Більше того, силібін залежно від дози пригнічує глюконеогенез і глікогеноліз шляхом блокування процесів гідролізу глюкозо-6-фосфату. Цей ефект був продемонстрований при використанні різних речовин, наприклад, дигідроксіацетону, лактату, гліцеролу і фруктози. На тваринній моделі цукрового діабету 1-го типу в 6-місячному подвійному сліпому рандомізованому дослідженні на пацієнтах з неконтрольованим інсуліннезалежним цукровим діабетом і алкогольною хворобою печінки та в подвійному сліпому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу показано, що силімарин достовірно впливав на рівні глюкози і тригліцеридів крові з тенденцією до зниження рівня HbA_{1c}.

Використання силімарину в клініці має довгу історію; у середземноморських країнах він використовувався при захворюваннях печінки ще за часів стародавньої Греції та Рима.

Клінічний досвід використання силімарину в основному пов'язаний з його властивостями як детоксиканта і гепатопротектора при різних гострих та хронічних захворюваннях печінки.

Деякі хіміотерапевтичні препарати, метаболізуючись у печінці, можуть викликати її ураження. Рациональність призначення розторопші плямистої полягає у забезпеченні підтримки печінки щодо виконання численних функцій, особливо при посиленні метаболічних процесів, що можуть бути викликані ростом пухлини, її розпадом під впливом лікування (хіміотерапії, опромінення). Позитивний вплив силімарину на функції печінки сприяє підтриманню імунної системи організму, що має пряме відношення до протиракової захисної системи організму.

Силібін також розглядають як потужний інгібітор кишкової β-глюкуронідази, який блокує вивільнення та реабсорбцію вільних ксенобіотиків та їх метаболітів.

Призначення силімарину протягом приблизно 48 годин після отруєння грибом *Amanita phalloides* може бути ефективною мірою профілактики тяжкого ураження печінки. В ретроспективному

КАРСИЛ® – надасть печінці нових сил!



аналізі 205 випадків отруєнь цим грибом серед дорослих та дітей з 1971 до 1980 рр. було задокументовано збільшення рівня виживання при застосуванні препаратів розторопші плямистої.

Різні флавоноїди, що входять у загальне поняття «розторопша плямиста», визнані як безпечні та такі, що добре переносяться, з обмеженою кількістю побічних ефектів. Кокранівською групою була проведена оцінка дослідження, в яких використовувався силімарин/силібін у пацієнтів з різними типами гострих та хронічних захворювань печінки. Було зроблено висновок, що розторопша плямиста не має достовірного впливу на перебіг захворювань у пацієнтів, які одержували лікування. Проте було відмічено зменшення на 50% усіх видів смертності у пацієнтів із алкогольним захворюванням печінки без антитіл до вірусу гепатиту С серед тих пацієнтів, хто приймав екстракт розторопші плямистої порівняно з плацебо ($P < 0,05$).

Seeff і колеги досліджували спонтанне використання фітопрепаратів у США серед пацієнтів з вірусним гепатитом С, у тому числі тих, хто не відповів на лікування інтерфероном і рибавірином. Навіть за відсутності змін показників печінкових тестів за результатами дослідження було виявлено більш низький рівень симптомів та кращу якість життя пацієнтів, які приймали силімарин, порівняно з тими, хто не приймав. При багатоваріантному аналізі, скоригованому за віком, статтю, освітою, вживанням алкоголю, фізичною активністю, індексом маси тіла і наявністю чи відсутністю тютюнопаління, застосування силімарину мало позитивний вплив більше ніж на один аспект якості життя.

На сьогодні увага дослідників спрямована на можливий противірусний ефект силімарину при HCV інфекції.

Polyak і колеги дослідили протизапальну та противірусну дію різних екстрактів розторопші на поліморфноядерні клітини пацієнтів із хронічною HCV-інфекцією та виявили її противірусний та протизапальний ефекти, що полягали у вираженому пригніченні активності NF- κ B і анти-HCV реплікаційній дії. Ferenci та Biermei та їх колеги продемонстрували, що силібін чинить потужну противірусну дію на пацієнтів з хронічним гепатитом С, які не відповіда-

ють на терапію інтерфероном/рибавірином. Також ці дослідження показали, що дуже високі дози силібіну, введені парентеральним шляхом, не мають токсичного впливу.

На сучасному етапі у світі епідеміологія хронічних захворювань печінки зазнає змін: змінюються вірусні інфекції, збільшується вік пацієнтів з хронічними гепатитами HCV/HBV; зростає поширеність неалкогольної жирової дистрофії печінки і алкогольного захворювання печінки, при цьому збільшується частка пацієнтів молодого віку з цією патологією. Часто проблеми, пов'язані з вживанням алкоголю, метаболічні порушення і вірусні інфекції можуть спостерігатися в одного пацієнта. Тому в клінічній практиці необхідні препарати, які можна використовувати тривалий час без серйозних побічних ефектів. Відсутність значних небажаних реакцій силімарину навіть при використанні у високих дозах, а також добрий комплаєнс дозволяють забезпечити високу концентрацію силібіну в тканинах.

В Україні зареєстрований препарат КАРСИЛ® та КАРСИЛ® Форте, виробництва АТ «Софарма» (Болгарія). Вміст силімарину в препараті КАРСИЛ® – 40,9-56,3 мг сухого екстракту плодів розторопші плямистої (*Silybi mariani fructus extractum siccum*) (35-50:1), що еквівалентно 22,5 мг силімарину. Препарат КАРСИЛ® Форте містить діючу речовину у більш високій дозі – 90 мг в 1 капсулі, що еквівалентно 163,6–225,0 мг сухого екстракту плодів розторопши плямистої. Для лікування цирозу або токсичного ураження печінки застосовують перорально від 1–2 до 2–4 таблеток 3 рази на добу КАРСИЛУ та 1–2 капсули КАРСИЛУ ФОРТЕ на добу. Курс лікування визначається індивідуально в залежності від характеру і перебігу захворювання.

1. Loguercio C., Festi D. *Silybin and the liver: From basic research to clinical practice // World J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 17 (18). – P. 2288–2301.

Підготовлено редакцією журналу «Ліки України»
за матеріалами Medscape

КАРСИЛ® – надасть печінці НОВИХ сил!

