

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
НИЖЕГОРОДСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
КОЖНО-ВЕНЕРОЛОГИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ**

**ГЕПАТОТРОПНЫЕ ПРЕПАРАТЫ  
В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ  
ПСОРИАЗОМ**

Пособие для врачей

**Нижегород, 2002**



**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
НИЖЕГОРОДСКИЙ НАУЧНО–ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
КОЖНО–ВЕНЕРОЛОГИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ**

**УТВЕРЖДАЮ**

Председатель секции №14 Ученого  
совета МЗ РФ по проблеме «Кожные  
болезни и заболевания, передаваемые  
половым путем»  
Академик РАМН, профессор  
Ю.К. Скрипкин

**ГЕПАТОТРОПНЫЕ ПРЕПАРАТЫ  
В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ**

**Пособие для врачей**

**Нижний Новгород, 2002**

## АННОТАЦИЯ

В пособии изложены схемы применения новых отечественных гепатотропных препаратов (гепатосан и силимар) различного механизма действия в терапии больных псориазом.

Пособие предназначено для дерматологов, врачей общей практики, осуществляющих лечебную помощь больным псориазом.

**Организация–разработчик:** ГУ «Нижегородский научно–исследовательский кожно–венерологический институт Минздрава РФ».

**Авторы:** д.м.н. Г.Ю.Курников, к.м.н. Н.В.Шебашова, к.б.н. Т.В.Копытова, Е.П.Абалихина.

## ВВЕДЕНИЕ

Псориаз является одним из наиболее распространенных заболеваний кожи, которым страдает около 2% населения. Сложность этиологии и патогенеза псориаза, а также увеличение в последние годы наиболее тяжело протекающих форм заболевания, резистентных к обычно применяемым методам лечения определили необходимость проведения системной терапии во многих случаях.

Методы современной системной терапии псориаза (цитостатики, ПУВА–терапия, ретиноиды) хотя и являются эффективными, но имеют большое число побочных действий, в том числе неблагоприятное влияние на функцию и клетки печени. Описаны различные нарушения состояния печени и развитие острого токсического гепатита. Побочные реакции метотрексата, тигазона, препаратов фурокумаринов, а также непосредственно ПУВА–терапии обусловлены механизмом их действия, направленным на торможение клеточной пролиферации. Применение препаратов системной терапии псориаза может приводить не только к клинически выраженным и лабораторно определяемым медикаментозным гепатитам, но и хроническим субъективно–бессимптомным поражениям печени типа стеатоза, частично жирового перерождения, начальным этапам цирроза, которые не контролируются у большинства больных, особенно в поликлинических условиях.

Методом сцинтиграфии у больных псориазом показано нарушение поглотительно–выделительной (детоксикационной) функции печени. Выявлены гипоальбуминемия в 65,6%, гипергаммаглобулинемия в 63,9%, изменения уровня холестерина в 25–35% и соотношения отдельных фракций липопротеидов в 70–75%, свидетельствующие о нарушении синтетической функции печени.

Вместе с тем, у больных псориазом часто отсутствуют изменения биохимических печеночных проб (АсАТ, АлАТ, билирубин), что затрудняет оценку функционального состояния печени.

Для уменьшения риска развития побочных явлений системную терапию рекомендуется проводить в комбинации с различными препаратами, обладающими гепатопротекторным действием: эссенциале, карсил, сирепар, ЛИВ–52 и др. Снижение гепатотоксического действия является необходимым условием при проведении системной терапии псориаза. Вместе с тем, совершенствование существующих методов лечения псориаза по–прежнему остается актуальной задачей. В настоящем пособии предлагается использование новых отечественных гепатотропных препаратов, способных

восстанавливать нарушенные функции печени и нивелировать гепатотоксическое воздействие современной системной терапии псориаза.

## ОПИСАНИЕ МЕТОДА

Новизна метода заключается в применении новых гепатотропных препаратов (гепатосана и силимара) животного и растительного происхождения с комплексным механизмом действия в терапии больных псориазом.

### **Материально–техническое обеспечение метода.**

Предлагаются к использованию:

**1. Гепатосан (Gepatosan, ЗАО «Медминипром», Москва, № 98/305/9)** – представляет собой изолированные гепатоциты, полученные на основе сублимационной сушки клеток печени донорских животных (препарат содержит в капсуле до 80% морфологически сохранных гепатоцитов свиньи и около 20% фракций данных клеток, идентичных гепатоцитам человека). Препарат обладает выраженным гепатотропным эффектом, усиливает детоксикационную и белоксинтезирующую функцию печени, улучшает метаболическую способность печеночных клеток, способствует сорбции и выведению токсинов. В отличие от механизма действия других гепатопротекторных препаратов механизм действия гепатосана имеет две фазы: кишечную, в которой препарат оказывает детоксикационное действие за счет сорбции токсических продуктов в кишечнике морфологически сохранными гепатоцитами и метаболическую (гепатопротективную), в которой биологические компоненты препарата восстанавливают функциональную активность клеток печени. Препарат имеет мягкий желчегонный эффект, улучшает функцию желчного пузыря и уменьшает дискинезию желчевыводящих путей, может снижать повышенную трапсминазную активность, содержание билирубина в сыворотке крови, участвует в липопротеидном обмене.

**2. Силимар (Silimarum, ГУП «Производственно–экспериментальный завод ВИЛАР, Москва, № 94/301/2)** – препарат растительного происхождения (получают из плодов расторопши пятнистой *Silybum marianum*). Силимар оказывает положительное влияние на функционально–биохимическое состояние печени, тормозит процессы цитолиза, препятствует развитию холестаза, нормализует активность ферментов – аминотрансфераз. Препарат положительно влияет на желчевыделительную и детоксикационную функцию печени и обладает антиоксидантной, противовоспалительной и спазмолитической активностью.

### **Показания и противопоказания к использованию метода.**

1. Применение гепатосана и силимара показано больным псориазом длительно болеющим, многократно получавшим различные курсы терапии и при выявлении нарушений функционального состояния печени (повышенные показатели в крови средне-молекулярных пептидов, билирубина, липидов, АЛАТ, АсАТ и др.).

2. Применение гепатосана и силимара показано при назначении больным псориазом системной терапии (метотрексата, ретиноидов, Пува-терапии) с целью нивелирования гепатотоксического воздействия.

3. Для дифференцированного назначения гепатотропных препаратов можно использовать стандартные показатели липидного обмена (общие липиды, триглицериды, холестерин). Гепатосан целесообразнее применять у больных псориазом с более высоким содержанием общих липидов и триглицеридов в сыворотке крови, силимар – с гиперхолестеринемией.

Единственным противопоказанием к назначению используемых препаратов является их индивидуальная непереносимость.

### **Технология использования метода**

Гепатосан назначают внутрь по 1 капсуле (0,2 г) дважды в день за 15 минут до еды ежедневно на протяжении 10 – 20 дней.

Методика назначения силимара заключается в приеме препарата по 2 таблетки (0,2 г) 3 раза в день за 30 минут до еды также в течение 10 дней.

При проведении больным системной терапии (метотрексата, ретиноидов, Пува-терапии) гепатопротекторы назначаются до 30 дней.

### **Эффективность использования метода.**

В отделении хронических дерматозов Нижегородского НИКВИ было проведено лечение 60 больных псориазом, из них 21 больной получили комплексную терапию, включавшую гепатосан, 20 больных – силимар, 19 – аналогичное лечение без гепатопротекторов. В комплексную терапию входили тиосульфат натрия, В6, В12, аевит, ОУФО, 5% серно-салициловая мазь.

В группе пациентов, получавших гепатосан было 14 больных обыкновенным псориазом и 7 – экссудативным, прогрессирующая стадия

у 18, стационарная стадия у 3, средняя давность заболевания – 13,4 года. Среди больных, получавших силимар – 16 с обыкновенным псориазом и 4 с экссудативным,

прогрессирующая стадия у 19, стационарная стадия у 1, средняя давность болезни 11,6 года.

В группе сравнения – 15 больных обыкновенным псориазом и 4 экссудативным, прогрессирующая стадия у 17, стационарная стадия у 2, средняя давность заболевания 12,7 года.

В результате применения гепатосана в комплексной терапии исчезновение проявлений было отмечено у 7 больных, значительное улучшение – у 10, улучшение у 4 пациентов. Таким образом, выраженный клинический эффект (исчезновение проявлений и значительное улучшение) был получен у 81% больных. Средний койко–день составил  $27,4 \pm 1,9$ . Индекс PASI уменьшился с  $15,7 \pm 1,6$  до  $5,3 \pm 1,2$  (в 3 раза).

После комплексной терапии, включавшей силимар, исчезновение проявлений было отмечено у 6 больных, значительное улучшение – у 9, улучшение – у 5 пациентов. Таким образом, выраженный клинический эффект (исчезновение проявлений и значительное улучшение) был получен у 75% больных. Индекс PASI уменьшился с  $12,4 \pm 1,2$  до  $4,2 \pm 0,7$  (в 3 раза). Средний койко–день составил  $28,9 \pm 0,9$ .

В группу сравнения вошли 19 больных псориазом, получавших аналогичное лечение без гепатотропных препаратов. Выраженный клинический эффект был получен у 47% (исчезновение проявлений у 1, значительное улучшение у 8). Улучшение наблюдалось у 10 больных. Средний койко–день составил  $32,8 \pm 1,6$ . Индекс PASI уменьшился с  $13,9 \pm 2,5$  до  $7,4 \pm 1,6$  (в 1,9 раза).

В качестве лабораторных критериев эффективности предлагаемого способа лечения нами были использованы показатели липидного обмена. Определялось содержание в сыворотке крови общих липидов (ОЛ), холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ) и соотношение липидов в липопротеидах высокой плотности (ЛПВП), где выделялись следующие фракции липидов: лизофосфатидилхолин (ЛФХ), сфингомиелин (СФМ), фосфатидилхолин (ФХ), фосфотидилэтаноламин (ФЭА), моно-, ди-, триглицериды (МГ–ДГ–ТГ), свободные жирные кислоты (СЖК), холестерин и его эфиры (ХС и ЭХС).

Определение в сыворотке крови общих липидов и триглицеридов проводилось с помощью наборов VITAL DIAGNOSTIC (г.Санкт–Петербург), холестерина – по методу Ильяка.

Разделение липидов ЛПВП выполняли методом одномерной хроматографии на пластинках Sorbfil (Россия). Результаты ( $M \pm m$ ) представлены в процентах площади каждой фракции липидов от суммы площадей всех пиков на хроматограмме, рассчитанных автоматически при сканировании на денситометре.



У больных, получавших гепатосан, общие показатели липидного обмена (ОЛ, ХС, ТГ) в сыворотке крови статистически достоверно не изменились, вместе с тем при индивидуальном анализе снижение содержания ОЛ и ТГ наблюдалось у 59% и 51% больных. По фракционному составу ЛПВП была отмечена достоверная положительная динамика ( $P < 0,05$ ) по следующим показателям: ЛФХ (с  $3,5 \pm 0,16$  до  $2,3 \pm 0,06$  при контроле  $1,2 \pm 0,1$ ), СФМ (с  $5,2 \pm 0,17$  до  $3,6 \pm 0,18$  при контроле  $2,5 \pm 0,2$ ), ФХ (с  $17,6 \pm 0,32$  до  $27,6 \pm 1,00$  при контроле  $31,2 \pm 1,5$ ), ФЭА (с  $5,1 \pm 0,45$  до  $3,7 \pm 0,35$  при контроле  $0,9 \pm 0,1$ ), МГ (с  $7,0 \pm 0,46$  до  $5,0 \pm 0,19$  при контроле  $4,0 \pm 0,4$ ), СЖК (с  $10,2 \pm 0,23$  до  $8,3 \pm 0,13$  при контроле  $6,2 \pm 0,6$ ), ДГ (с  $14,2 \pm 0,68$  до  $15,6 \pm 0,98$  при контроле  $18,5 \pm 1,2$ ), ХС (с  $10,6 \pm 0,48$  до  $7,8 \pm 0,56$  при контроле  $6,3 \pm 0,5$ ), ЭХС (с  $11,3 \pm 0,92$  до  $23,5 \pm 1,02$  при контроле  $26,5 \pm 1,8$ ).

При применении силимара у 63% больных наблюдалось снижение содержания общего холестерина в сыворотке крови. По липидному составу ЛПВП достоверная положительная динамика ( $P < 0,05$ ) была отмечена по следующим показателям: ЛФХ (с  $3,5 \pm 0,20$  до  $2,7 \pm 0,18$  при контроле  $1,2 \pm 0,1$ ), ФХ (с  $16,8 \pm 0,92$  до  $20,5 \pm 1,19$  при контроле  $31,2 \pm 1,5$ ), ФЭА (с  $4,0 \pm 0,49$  до  $2,3 \pm 0,28$  при контроле  $0,9 \pm 0,1$ ), ТГ (с  $4,9 \pm 0,51$  до  $3,03 \pm 0,29$  при контроле  $3,5 \pm 0,3$ ), ХС (с  $14,4 \pm 0,80$  до  $11,7 \pm 1,01$  при контроле  $6,3 \pm 0,5$ ).

При использовании традиционной терапии снижение содержания общих липидов и триглицеридов в сыворотке крови наблюдалось у 41% и 38% больных, холестерина – у 46% пациентов. По фракционному составу ЛПВП была отмечена достоверная положительная динамика ( $P < 0,05$ ) по показателям: ЛФХ (с  $3,5 \pm 0,29$  до  $2,6 \pm 0,41$  при контроле  $1,2 \pm 0,1$ ), ФХ (с  $15,8 \pm 0,75$  до  $17,1 \pm 0,97$  при контроле  $31,2 \pm 1,5$ ), ТГ (с  $3,9 \pm 0,40$  до  $2,8 \pm 0,36$  при контроле  $3,5 \pm 0,30$ ), ХС (с  $11,6 \pm 1,04$  до  $8,2 \pm 0,47$  при контроле  $6,3 \pm 0,5$ ).

При терапии метотрексатом на фоне выраженного клинического эффекта выявлена неблагоприятная динамика различных показателей липидного обмена у 25–60% больных. При проведении системной терапии в комбинации с гепатопротекторами не наблюдалось ни одного случая развития побочных реакций. В данной группе больных отмечена положительная динамика содержания общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов высокой плотности у 55% больных, свидетельствующие об улучшении синтетической функции печени.

### **Ожидаемый эффект от внедрения**

Предлагаемые способы комплексной терапии больных псориазом с применением гепатотропных препаратов – гепатосана, силимара позволяют повысить эффектив-

ность и сократить сроки лечения по сравнению с базисной терапией и корректировать нарушения липидного обмена. Разработанные методы доступны для широкого внедрения в практическое здравоохранение как в стационарных, так и в амбулаторно–поликлинических условиях.



