

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"

И.С. РАМН, профессор

Ю.К. Скрипкин

2002 г.



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. Шебапова,
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 фурукумаринов, 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 (дезинтоксикационной) 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 сохраненных 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 сохраненными 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 трансаминазную активность, содержание билирубина в сыворотке крови, участвует в липопротейдном обмене.
2. **Силимар (Silimarum, ГУП «Производственно-экспериментальный завод ВИТАР, 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 Илья.

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