

Гепатопротекторы. Современное представление

Фомин Ю.А.

Гепатопротекторы (ГП) – группа лекарственных средств с различным механизмом действия

- **улучшают функциональное состояние печени, ее детоксикационную функцию, способствуют сохранению и восстановлению структуры гепатоцитов**
- **Нормализуют показатели крови**
- **Повышают устойчивость клеток печени к действию агрессивных факторов (Лекарств: НПВП, гормоны, антибиотики, психотропные препараты, транквилизаторы, снотворные, антидепрессанты; Токсинов: фтор, хлор, тяжелые металлы)**

Классификация

- Единой классификации Гепатопротекторов не существует
- Представления о том, какие средства следует относить к гепатопротекторам, переменны
- ГП классифицируют в зависимости от происхождения и химического состава
- Гепатопротекторы представлены 7 группами по анатомо-терапевтическо - химической классификации.

1. Препараты для лечения заболеваний желчного пузыря

-Препараты желчных кислот:

- **Хенодеоксихолевая кислота** (Хенофальк)
- **Урсодеоксихолевая кислота** (Урсофальк, Урсосан)

2. Препараты для лечения заболеваний желчевыводящих путей

-Гидроксиметилникотинамид (Никодин)

3. Прочие препараты для лечения заболеваний желчевыводящих путей

- **Пипрозолин**
- **Гимекромон**
- **Циклобутирол**

4. Препараты для лечения заболеваний печени

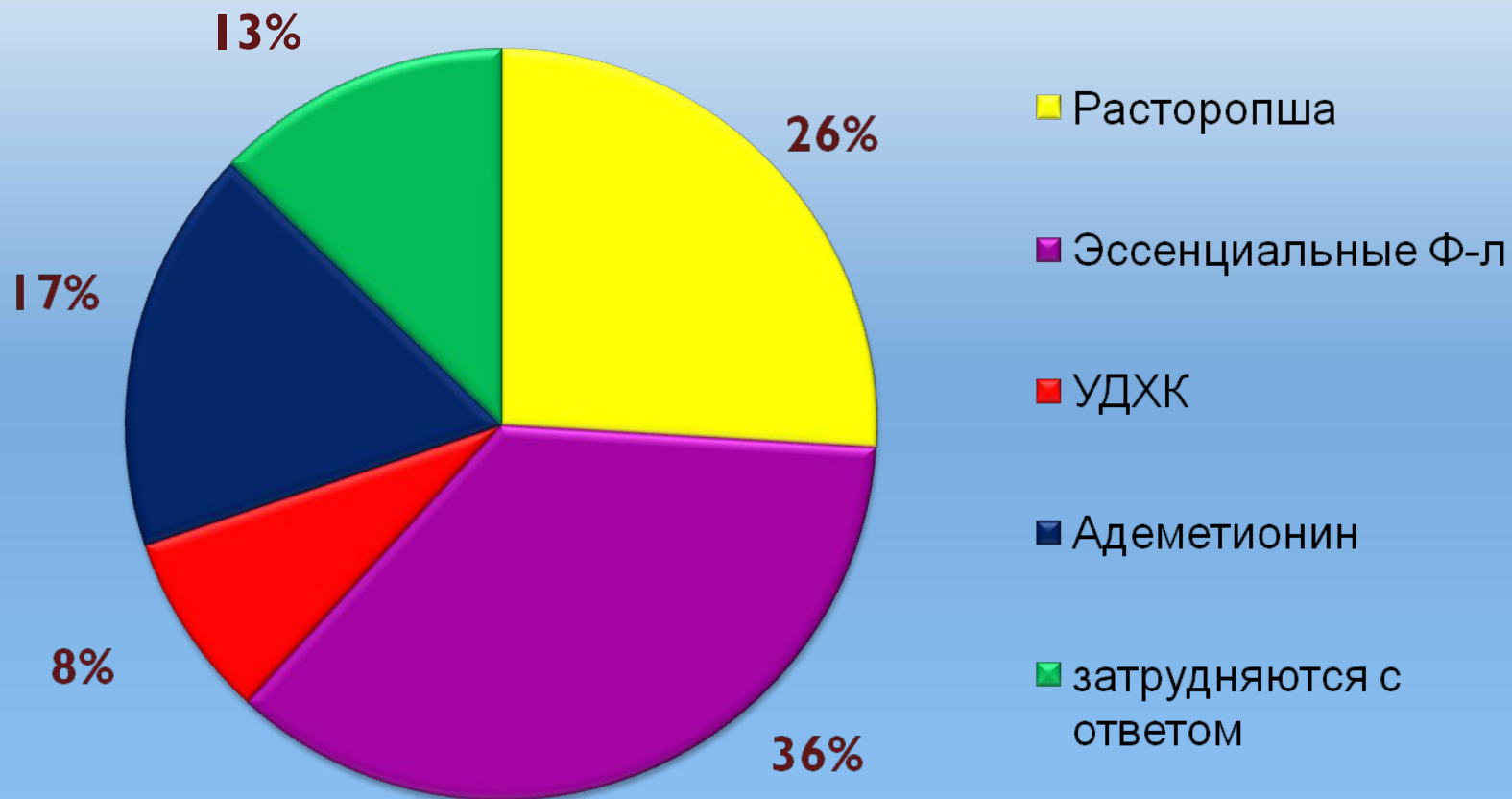
- **Аргинин** (L-аргинин)
- **Силибинин**
- **Цитиолон**
- **Эпомедиол**
- **Орнитина оксоглурат** (Орнопростил)
- **Аргинина тидиацик**

5. Комбинация препаратов для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей

- **Адеметионин** (Гептрал)

6. Гомеопатические лекарственные препараты

Частота назначения гепатопротекторов в РФ



Данные опроса: НОГР , 2-5 марта; Гастронеделя -12-14 марта; Гепатошкола 15-17 марта Москва

Частота назначения силимаринсодержащих препаратов



Данные опроса: НОГР , 2-5 марта; Гастронеделя -12-14 марта;
Гепатошкола 15-17 марта Москва

Наиболее часто используемые ГП

- Силимара
- Карсил
- Гепабене
- Эссенциале
- Эсливер Форте
- Урсофальк
- Гептрал, ГептраЛайт
- Хофитол
- Гепабене

Силимара



МНН - силимарин

таблетки 100 мг: 10, 30, 50 или 60 таблеток

Производитель: «Вилар» Россия

Показания

- токсические повреждения печени;
- хронический гепатит;
- цирроз печени (в составе комплексной терапии);
- состояние после перенесенного гепатита;
- с целью профилактики при хронических интоксикациях (в т.ч. профессиональных), длительном приеме лекарственных средств и алкоголя.

Преимущества

- Доступный препарат, низкая стоимость одного дня лечения
- Безрецептурная форма
- Регистрация: «Лекарственный препарат»

Силимара

Проблемы в применении

- Не проводилось достоверных клинических исследований эффективности
- Продукт не стандартизирован
- Процент содержания Силибинина в Силимарине неизвестен

Карсил

МНН - силимарин

таблетки 35 мг. №80 и Карсил Форте –
капсулы 70 мг. № 30

Производитель Медика Болгария
Не одобрен FDA



Показания:

- Токсические повреждения печени (алкоголизм; интоксикация галогенсодержащими углеводородами, соединениями тяжелых металлов)
- Лекарственные поражения печени) и их профилактика
- Хронический гепатит, цирроз печени (в составе комплексной терапии)
- Состояния после инфекционного и токсического гепатитов, дистрофия и жировая инфильтрация печени
- Коррекция нарушений липидного обмена.

Преимущества препарата

- Доступный препарат, низкая стоимость одного дня лечения
- Продолжительный период применения
- Безрецептурный препарат
- Регистрация: «Лекарственный препарат»

Карсил

Основные проблемы

- Продукт не стандартизирован
- Содержание Силимарина в 1 таблетке - 35 мг
- Содержание Силибинина не более 20%
- Карсил содержит 0,0554 г молочного сахара. *Это ограничивает применение у лиц с недостаточностью лактозы, галактоземией или глюкозо – галактозным синдромом мальабсорбции.*

Гепабене



- Европейское производство, стандарты GMP МНН – силимарин + экстракт дымянки аптечной со стандартизированным количеством флавоноидов / 50 мг силимарина (не менее 22 мг силибинина) содержащей не менее 4,13 мг алкалоидов дымянки аптечной (протопин). Капсулы № 30
Производитель: Ратиофарм Ludwig Merckle GmbH – Австрия

ПОКАЗАНИЯ:

- дискинезия желчевыводящих путей по гиперкинетическому и гипокинетическому типу, особенно сочетающаяся с поражением печени;
- хронические гепатиты /в частности подострая, хроническая персистирующая или хроническая активная форма/;
- циррозы печени;
- жировая дистрофия печени;
- токсико-метаболические поражения печени, в том числе ксенобиотиками;
- состояние после операции холецистэктомии.

Гепабене

Основные проблемы

- Желчегонное действие составляющих препарата (первичное желчегонное действие препарата)
- Не применяют при холестазае
- Не применяется более 2-х недель
- Силимарин/Силибинин примерное (в 50 мг силимарина не менее 22 мг силибинина)
- Биодоступность не более 20%

Эссенциале



МНН - эссенциальные фосфолипиды
Капсулы 300 мг. № 30 ,раствор для
внутривенных инъекций, ампулы по 5 мл №5
Производитель: САНОФИ (Франция)
**В Европе зарегистрирован как БАД
(ЕМЕА)**

Показания

- хронические гепатиты;
- цирроз печени;
- жировая дегенерация печени различной этиологии;
- токсические поражения печени;
- токсикоз беременности;
- псориаз (в качестве вспомогательной терапии);
- радиационный синдром.

Преимущества препарата Эссенциале

- лидер среди гепатопротекторов в структуре продаж
- Европейское производство, стандарты GMP
- Достаточный объем и качество исследований
- Длительный опыт применения
- Регистрация – в России «лекарственный препарат», в Европе и США – «БАД»

Основные проблемы Эссенциале

- Основная функция - заместительная
- Фосфатидилхолин из **соевых бобов** высушенной субстанции
- Длительный прием вызывает повышение показателей трансаминаз
- Комплексный состав не позволяет провести кинетические исследования для этого лекарственного средства.

Эссливер Форте



МНН - эссенциальные фосфолипиды - 300 мг, тиамин мононитрата, витамина В2, витамина В6 - 6 мг, токоферола ацетата по 6 мг, витамина В12 6 мкг
Капсулы 300 мг. №50

Производитель Нижфарм/Наброс Фарма(Россия)

Показания:

-Нарушения липидного обмена:

-гепатит,

-цирроз печени,

-алкогольная интоксикация,

-наркотическая интоксикация;

-Лекарственные отравления;

-Радиационное поражение;

-Псориаз (в составе комбинированной терапии).

Эссливер форте

Механизм действия

Мембранопротективный

- Встраивание молекул фосфолипидов в поврежденные клеточные мембраны
- Репарация фосфолипидного слоя клеточных органелл (митохондрий, микросомальных ферментов)
- активация мембранозависимых процессов

Антиоксидантный

Эссливер форте

Основные проблемы

- Эссенциальные фосфолипиды не обладают **специфическим и тропным действием на печень**, но увеличивая содержание фосфолипидов в диете, опосредованно и неспецифически влияют на метаболизм липидов (соответствуют категории БАД)
- В большинстве стран зарегистрированы как БАД.
- Могут индуцировать развитие холестаза
- Теоретически описано антифибротическое действие



Урсофальк

МНН – Урсодеоксихолевая кислота
капсулы 250 мг. № 100

Производитель: Др. Фальк Фарма ГмбХ
Германия

Показания.

- Первичный билиарный цирроз,
- желчнокаменная болезнь (растворение холестериновых желчных камней в желчном пузыре),
- билиарный рефлюкс-гастрит и рефлюкс-эзофагит,
- первичный склерозирующий холангит,
- токсические и алкогольные поражения печени,
- фиброз и цирроз печени,
- муковисцидоз (кистозный фиброз печени),
- дискинезии желчевыводящих путей,
- профилактика поражений печени при использовании гормональных контрацептивов и цитостатиков.
- холестаза (внутрипеченочный у беременных; холестатические заболевания печени у детей (в том числе атрезия желчных протоков); после трансплантации печени; при парентеральном питании; при вирусных гепатитах, острых и хронических гепатитах различной этиологии)

Гепатопротективный механизм УДХК

- Гепатопротективный эффект обусловлен наличием гидрофильной группы в структуре УДХК.
- УДХК встраивается в фосфолипидный бислой мембраны гепатоцита, холангиоцита, восстанавливает структуру клеток и защищает их от повреждающих факторов (вирусы, лекарства, алкоголь и другие токсические вещества)

Недостатки УДХК

- Высокая стоимость одного дня лечения
- Длительно УДХК не назначают
- Возможно кальцинирование желчных камней *(данные инструкции)*
- Повышение трансаминаз при длительном применении *(данные постмаркетинговых исследований, инструкция к применению)*
- Лечение под контролем врача
- Рецептурный препарат

Гептрал



**МНН – Адеметионин;
S-аденозил-L-метионин**
таблетки 40 мг. №20

Производитель АББОТ Америка



ПОКАЗАНИЯ:

- хронический бескаменный холецистит; холангит;
- внутрипеченочный холестаза;
- токсические поражения печени различной этиологии (в т.ч. алкогольной, вирусной, лекарственной /антибиотики, противоопухолевые средства, противотуберкулезные и противовирусные препараты, трициклические антидепрессанты)
- жировая дистрофия печени; хронический гепатит; цирроз печени;
- энцефалопатия при печеночной недостаточности (в т.ч. алкогольного генеза);
- депрессивный синдром (в т.ч. вторичный);
- абстинентный синдром (в т.ч. алкогольный).

Гептрал

Свойства адеметионина

- исключительно важная биологическая субстанция
- присутствует во всех органах и тканях,
- ▶ *Максимальное содержание отмечено в печени и головном мозге*
- является ключевым звеном в реакциях детоксикации, происходящих в печени
- определяет способность клеток печени к восстановлению и регенерации
- участвует в антиоксидантной защите
- включается в реакции нейропротективной защиты
- обладает антидепрессивным действием.

Гептрал

- Опосредованный антихолестатический эффект за счет улучшения текучести мембран и сульфурирования токсичных ЖК
- Опосредованное антифибротическое действие
- В большинстве стран (кроме России, Германии и Италии) зарегистрирован как БАД
- Большинство клинических исследований - при алкогольном поражении печени
- Единичные рандомизированные исследования - уровень доказательности С

Гептрал

Недостатки

- Высокая стоимость одного дня лечения (340 руб)
- Длительно не назначают
- Лечение под контролем врача
- Только при бескаменном холецистите
- С 18 лет
- Heptral - нет регистрации FDA



Хофитол

Состав:

Вытяжка из водного экстракта сока свежих листьев артишока

Каффеолихиновые кислоты, флавоноиды, секвитерпенлактон, инулин Ферменты, цинараз, вит. группы а, в, с, макро и микро элементы, включая Fe, P, Mn

- желчегонное средство - стимулирует образование желчи
- снижает содержание холестерина и мочевины в крови
- обладает гепатопротекторными и мочегонными свойствами
- лекарственное средство, обладающее системным действием, с преимущественным прямым влиянием на печень и почки, применяемое в современной медицинской практике врачами многих специальностей
- включен в стандарты диагностики и лечения больных с заболеваниями органов пищеварения. (Приказ МЗ РФ от 17.04 98 г. №125 г. Москвы)
- Большой опыт применения, клинические исследования

Противопоказания:

- Непроходимость желчных протоков
- Тяжелая печеночная недостаточность.

Галстена



МНН – ?

Таблетки? мг. №12, капли 50 мл, 20 мл.
Производитель Bittner Richard, Австрия
Группа **Гомеопатия**

Показания к применению:

- Как компонент комплексной терапии хронических панкреатитов
- лечение заболеваний желчевыводящих путей и печени в острой и хронической фазе
- в качестве гепатопротектора – при лечении антибактериальными средствами, анальгетиками, противовирусными препаратами и другими средствами с высокой гепатотоксичностью
- защита печеночных клеток при употреблении алкоголя.

Преимущества

- Безрецептурный гомеопатический препарат
- Доступная цена
- Применение не требует контроля врача

Галстена

Недостатки

- Отсутствие доказательной базы эффективности препарата
- Действие препарата является результатом совокупного действия его компонентов:
 - проведение кинетических наблюдений не представляется возможным;
 - невозможно проследить все компоненты с помощью маркеров или биоисследований;
 - невозможно обнаружить метаболиты препарата

Легалон

Расторопша пятнистая или

Silybum marianum – слезы Девы Марии

Силибинин считают основным активным компонентом силимарина



- Оригинальный гепатопротектор из плодов расторопши пятнистой.
- Усовершенствованный процесс производства силимарина
- Увеличена степень очистки

Показания:

- Токсические поражения печени
- Хронические воспалительные заболевания печени, вирусные гепатиты
- Цирроз печени

Легалон®: Высокая эффективность

- Внедрен процесс совместной преципитации, обеспечивающий высокую очистку силимарина (Патент на производство Силимарина)
- Высоко содержание silibinin/ silymarin (60 %)
- Высокая и быстрая растворимость (специальная обработка), биодоступность силимарина 85%



Легалон/silymarin является уникальным извлечением высокого качества

Легалон®: Селективное действие на гепатоцит

Фармакокинетика:

Максимальный уровень в крови: 1.5 h

Период полураспада: 6.0 h

Выведение: < 20% через почки

80% с желчью

Метаболизм: в печени

- Высокая биодоступность
- Самая высокая концентрация в печени
- Выделение с желчью
- Вступает в энтерогепатическую циркуляцию

Легалон Фармакодинамика

Эффект

Силимарин /
Силибинин

Мембранный
эффект

- Конкурентное преимущество перед токсинами (α -amanitin, phalloidin)
- Стабилизация клеточных мембран

Антиоксидантный
эффект

- Связывание свободных радикалов
- Торможение перекисного окисления липидов
- Выработка эндогенного глутатиона

Регенеративный
эффект

- Стимуляция синтеза белка
- Стимуляция клеточной регенерации (только в поврежденных клетках печени)

Противовоспалительный
эффект

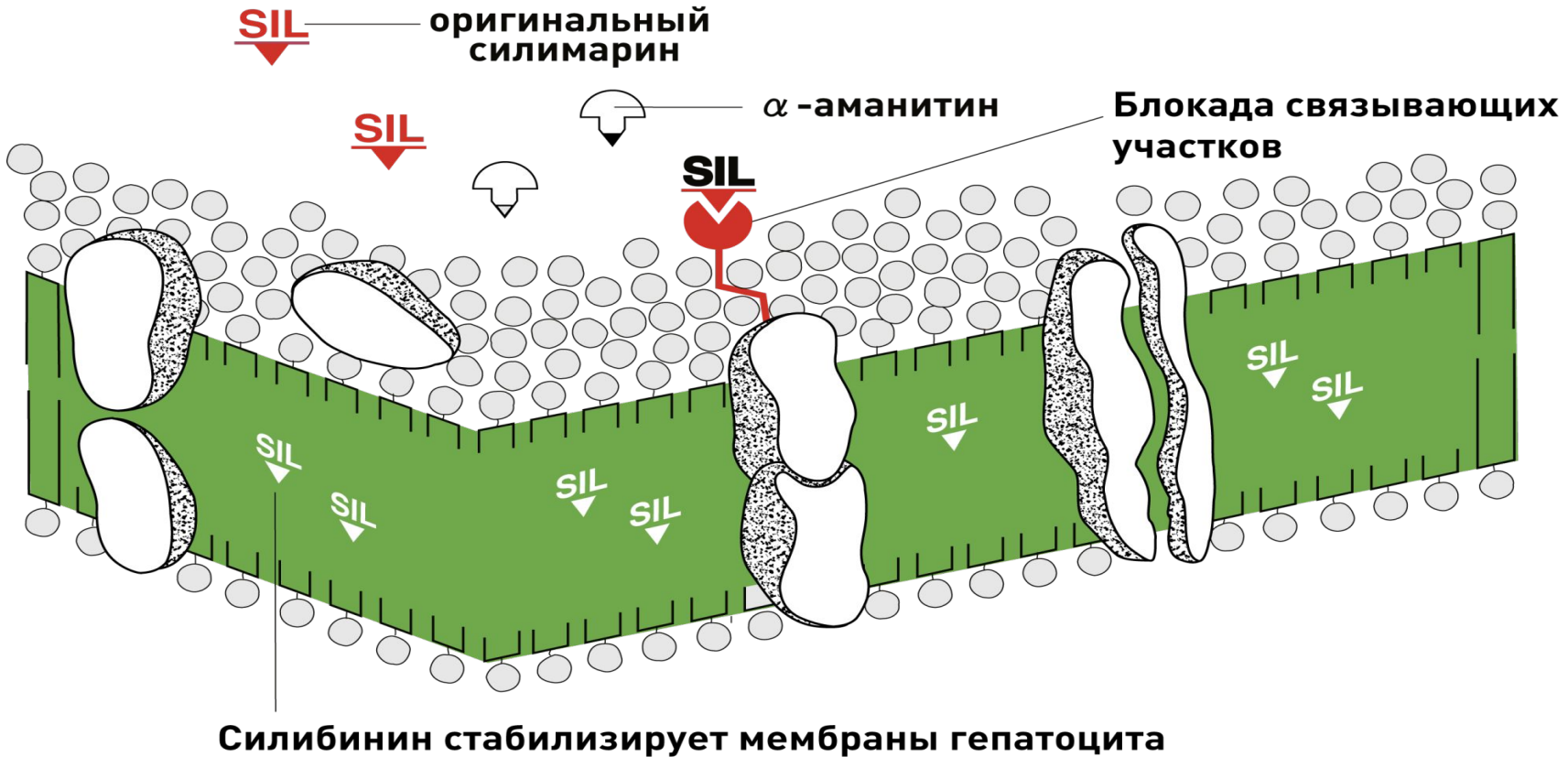
- Блокада ферментов, продуцирующих медиаторы воспаления
 - lipoxygenase (ЛТ4) линооксигеназа
 - cyclooxygenase (ПГЕ₂), циклооксигиназы

Антифибротический
эффект

- Связывание свободных радикалов
- Активация фибролиза
- Подавление фиброгенеза

Легалон: мембранный эффект

Легалон тормозит абсорбцию токсинов поверхностью клеток печени, физико-химически стабилизирует клеточную мембрану в результате присоединения силибинина, что предотвращает потерю содержимого клетки (трансаминаз).



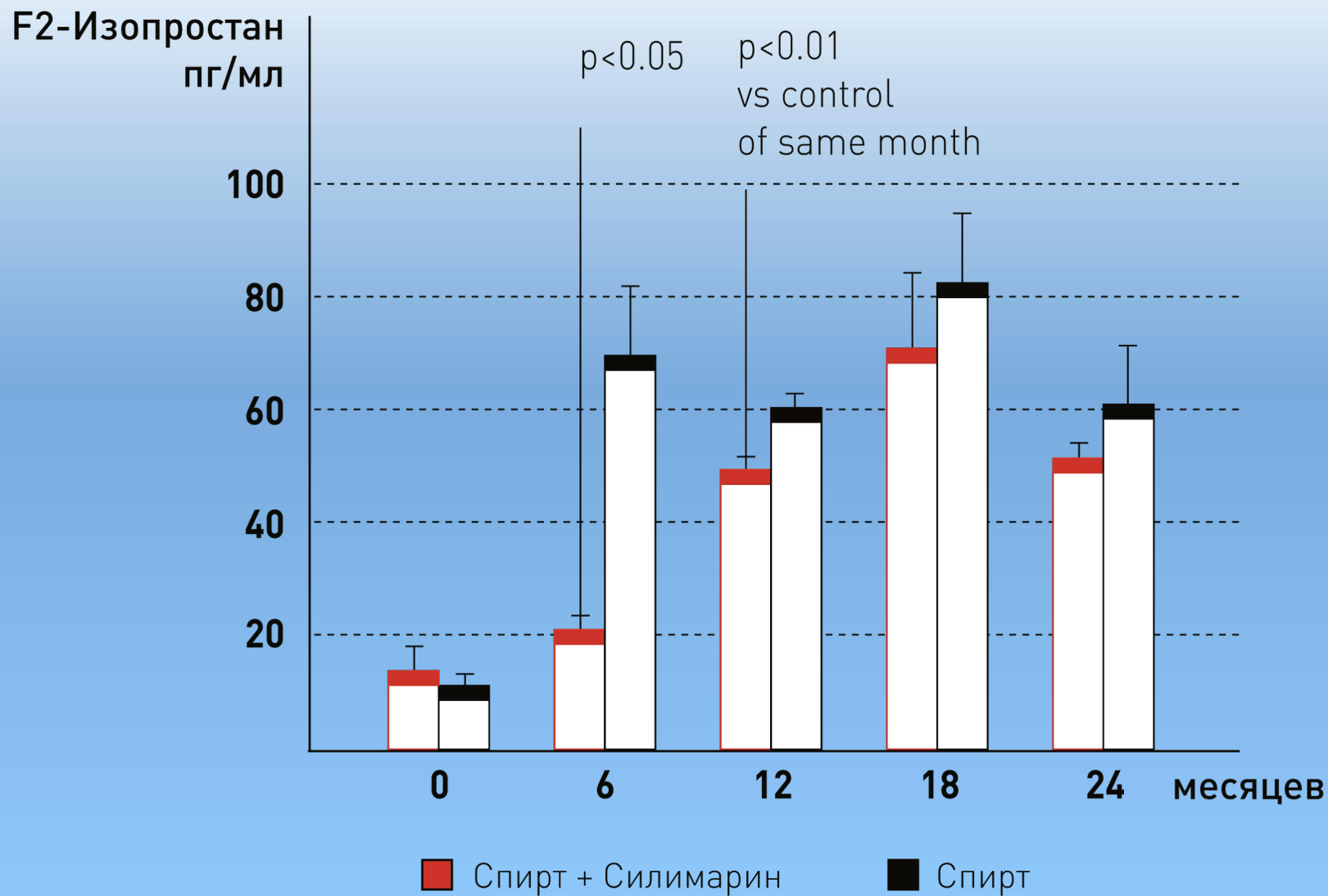
Легалон обладает конкурентоспособным свойством замещения токсинов на поверхности печеночной клетки, предотвращая его проникновение в клетки

Легалон®

Антиоксидантный эффект:

- **Связывает свободные радикалы**
 - прерывает цепные радикальные реакции (ПОЛ)
 - предотвращает повреждение мембран
- **Эффективно подавляет перекисное окисление липидов (ПОЛ)**
 - восстанавливает в клетках запас эндогенного глутатиона
 - повышает обезвреживающие функции гепатоцитов

Легалон уменьшает липидпероксидазу в плазме крови бабуинов



Легалон замедляет фиброзирование ткани печени бабуинов

Профессор Чарльз С. Либер (Нью Йорк) провел 3-х летнее экспериментальное исследование по фиброзированию ткани у бабуинов.

Проект исследования:

12 бабуинов ежедневно принимали этанол; 6 бабуинов принимали дополнительно Легалон® + силимарин.

Первичные параметры (каждые 6 месяцев):

Гистология, коллаген I, мРНК проколлаген, липиды

Вторичные параметры (каждые 3 месяца):

Трансаминазы, GDH, билирубин, 4-hydroxynoneal, F2-isoprosatan, GSH

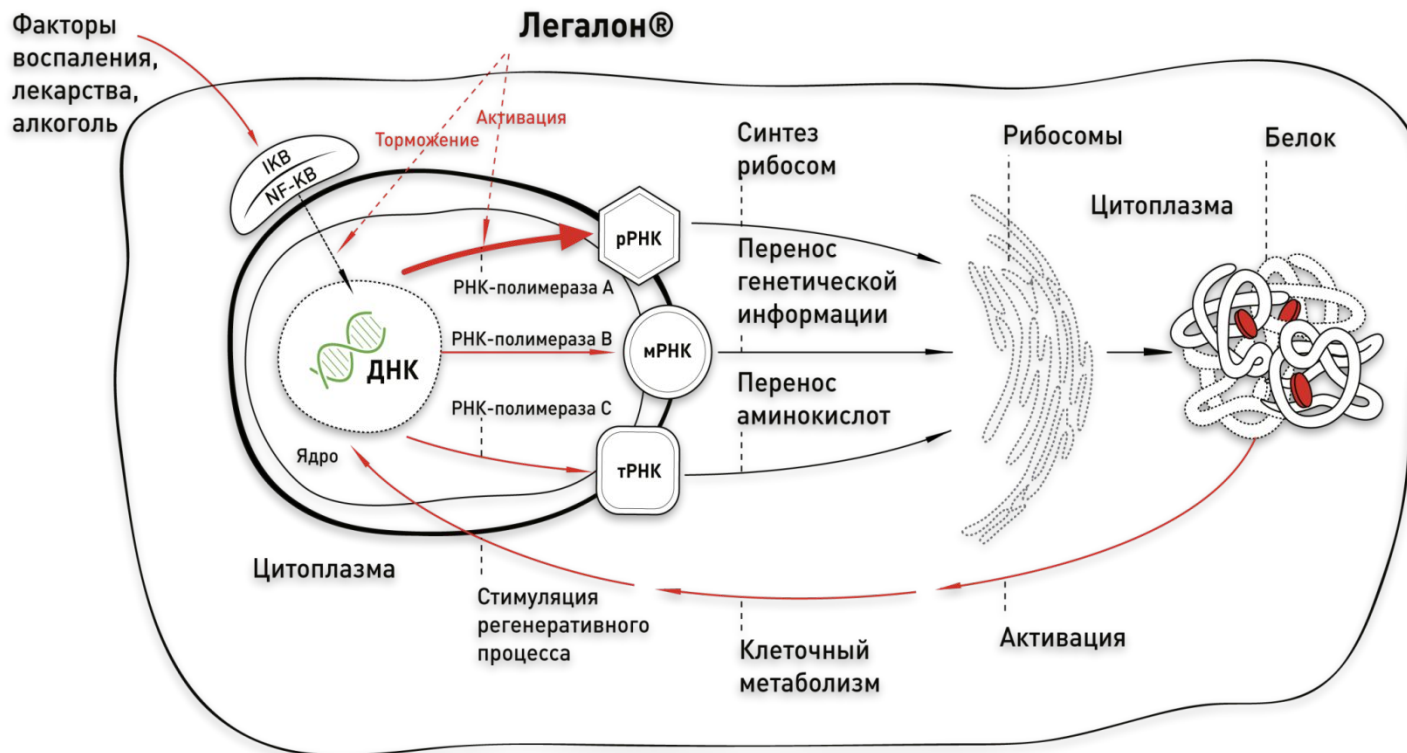
Легалон®

Регенеративный эффект

- Избирательно стимулирует в гепатоцитах активность ядерной полимеразы А, увеличивает скорость транскрипции рибосомальной РНК (рРНК)
- Увеличение числа рибосом, на которых происходит синтез белка с двумя другими молекулами переносчиками РНК
- Стимулирует клеточную регенерацию

Легалон стимулирует синтез белка

Гепатопротективные свойства обусловлены частичным структурным сходством молекул силибинина со стероидными гормонами !

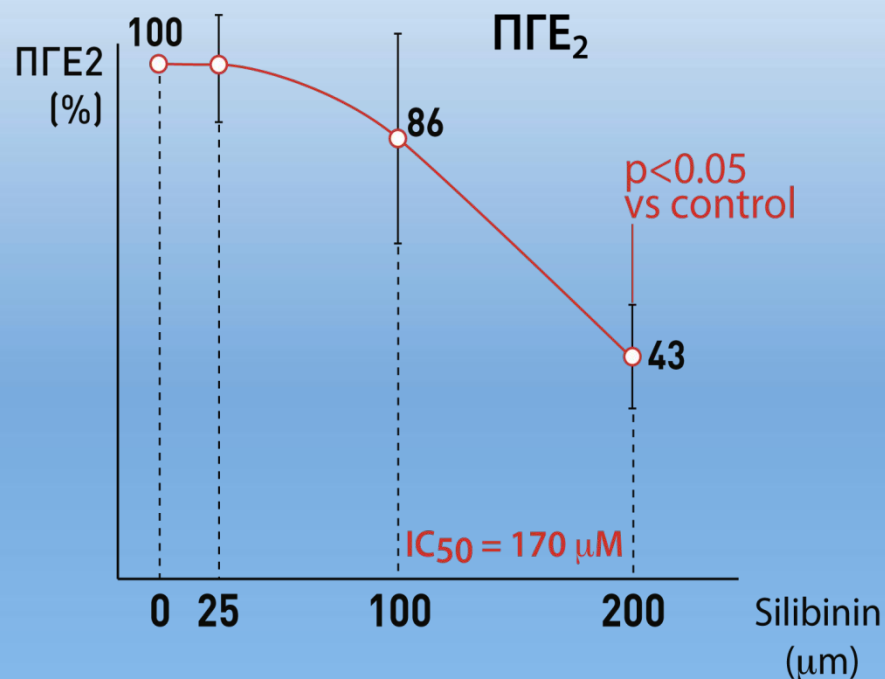
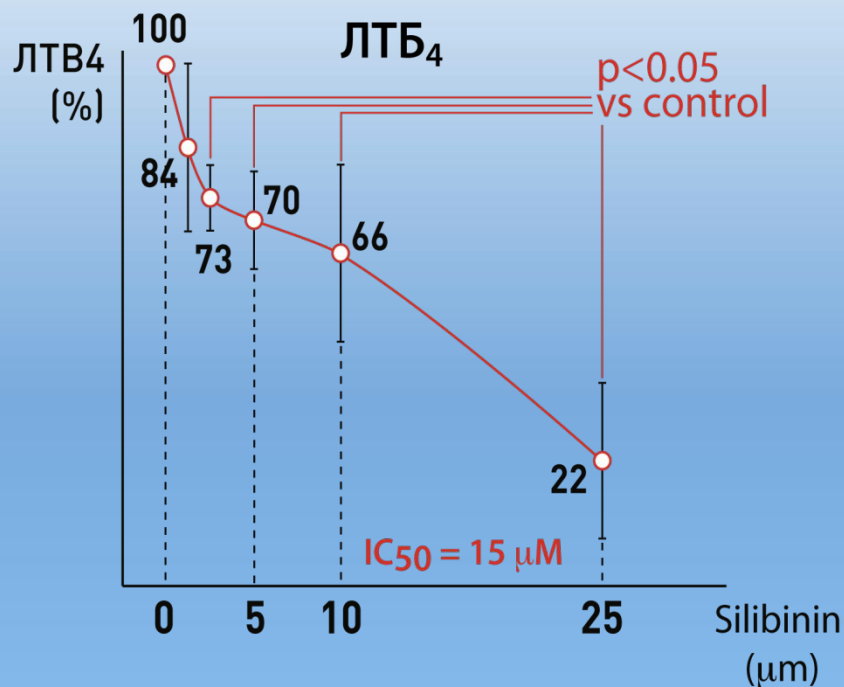


Действие локализуется на клеточной мембране гепатоцитов и внутриклеточно

*Силибинин образует комплекс с цитоплазматическими рецепторами и транспортируется внутрь в ядро клетки, где активирует РНК полимеразу А, стимулирует транскрипцию и скорость синтеза РНК, что приводит к образованию **структурных функциональных белков** и поддерживает процесс регенерации гепатоцитов*

Легалон®: Ингибирует ЛТВ₄ / ПГЕ₂

Купфферовские клетки in vitro



Противовоспалительный эффект:

- Ингибирует ферменты, продуцирующие воспаление
 - Липооксигеназа (→ Лейкотриены)
 - Циклооксигеназа (→ Простагландины)

Легалон®

Антифибротический эффект:

- **Прямое действие:**
 - Подавление фиброгенеза (коллаген I мРНК)
 - Активация фибролиза (TIMP-1 mRNA)
- **Опосредованно:**
 - Предотвращает некроз гепатоцитов
 - Торможение ПОЛ

Легалон®

**Клинические
исследования**

Легалон[®]: Клинический эффект

Эффект	Параметр	Источники
● Продление времени выживания при циррозе	Время выживания	Ferenci et al. 1989
● Снижение фиброзной активности печени	Проколлаген-III-пептид	Feher et al. 1989; Schuppan et al. 1989
● Уменьшение воспаления и некроза	Трансаминаза	Fintelmann & Albert 1980; Di Mario 1981; Salmi & Sarna 1982, Feher et al. 1989
● Уменьшение перекисного окисления липидов	Малондиальдегид	Müzes et al. 1990
● Улучшение физиологического антиоксидантного состояния	Глутатион Супероксиддисмутаза	Müzes et al. 1990
● Улучшение функций печени	Билирубин, удержание BSP Метаболизм глюкозы	Di Mario 1981; Salmi & Sarna 1982, Feher et al. 1989 Velussi et al. 1997
● Уменьшение повреждения ткани печени	Гистология	Kiesewetter et al. 1977; Salmi & Sarna 1982; Feher et al. 1989

Легалон[®]: Заболевания, вызываемые алкоголем

Описание

(Di Mario et al. 1981)

исследования: Двойное, слепое, плацебо-контролируемое исследование

Пациенты: 29 пациентов с заболеваниями печени, вызванными приёмом алкоголя
10: стеатоз, 10: хронический гепатит, 9: цирроз печени

Лечение: 2 месяца
Легалон: 140 мг три раза в день (n=15)
Плацебо: три раза в день (n=14)

Результаты: Значительное снижение АСТ, АЛТ, билирубина и протромбина в случаях применения препарата Легалон,
В группе плацебо: эффект отсутствует.

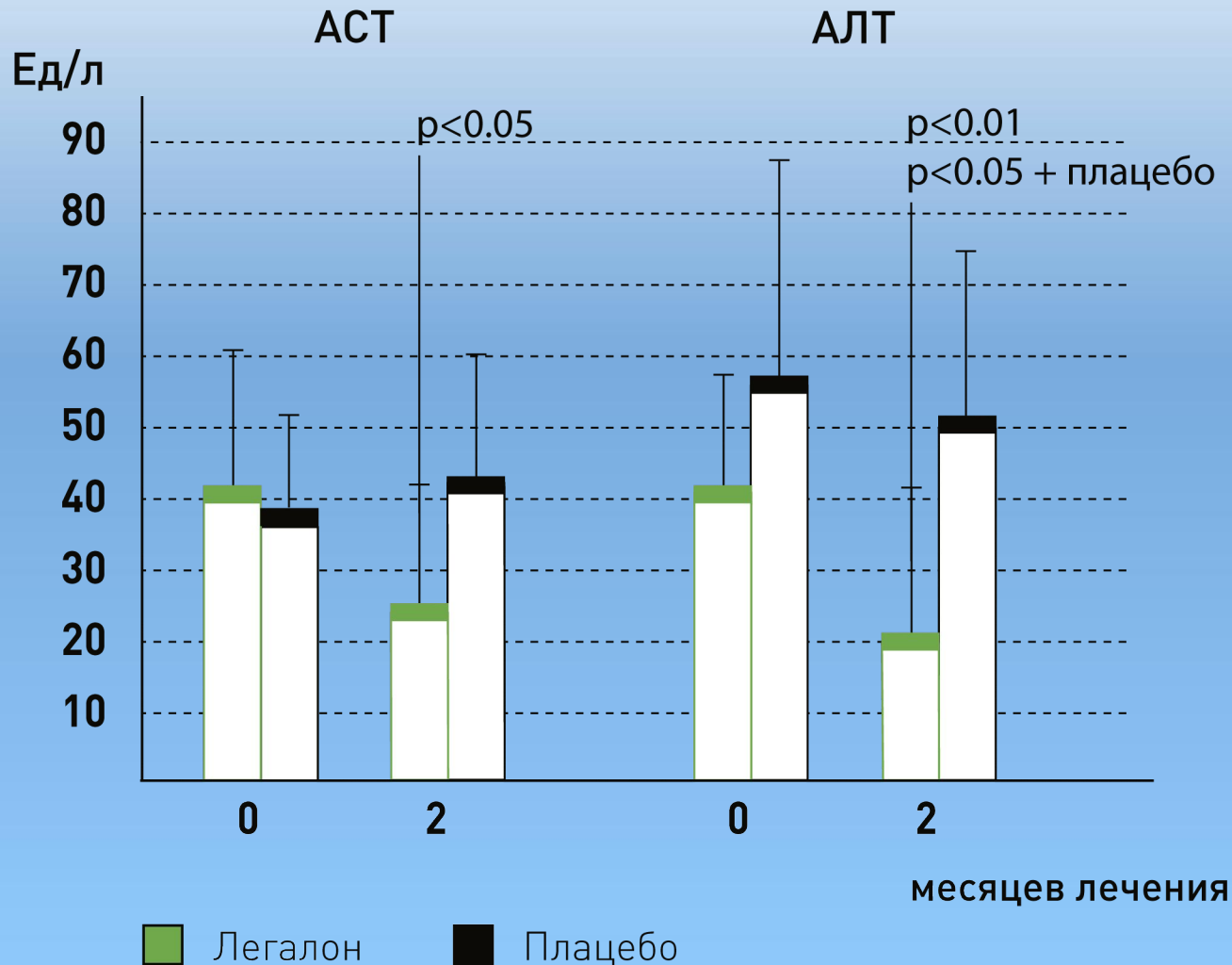
Субъективные симптомы (вздутие, слабость, потеря аппетита, тошнота) значительно ниже в группе, принимавшей Легалон,
в группе плацебо без изменений.

(Di Mario et al. in: Der toxisch-metabolische Leberschaden,
De Ritis et al., eds, Hansisches Verlagskontor, Lübeck, 54-58, 1981)

Легалон[®] Снижение Трансаминаз

У 29 пациентов с алкоголь-индуцированным заболеванием печени

Двойное, слепое, плацебо-контролируемое исследование



Легалон®: Алкогольный цирроз

(Müzes et al. 1990)

Описание

исследования : Двойное, слепое, плацебо-контролируемое исследование

Пациенты : 36 пациентов с циррозом печени, вызванным приёмом алкоголя
Хроническое употребление алкоголя: 8 ± 7 лет

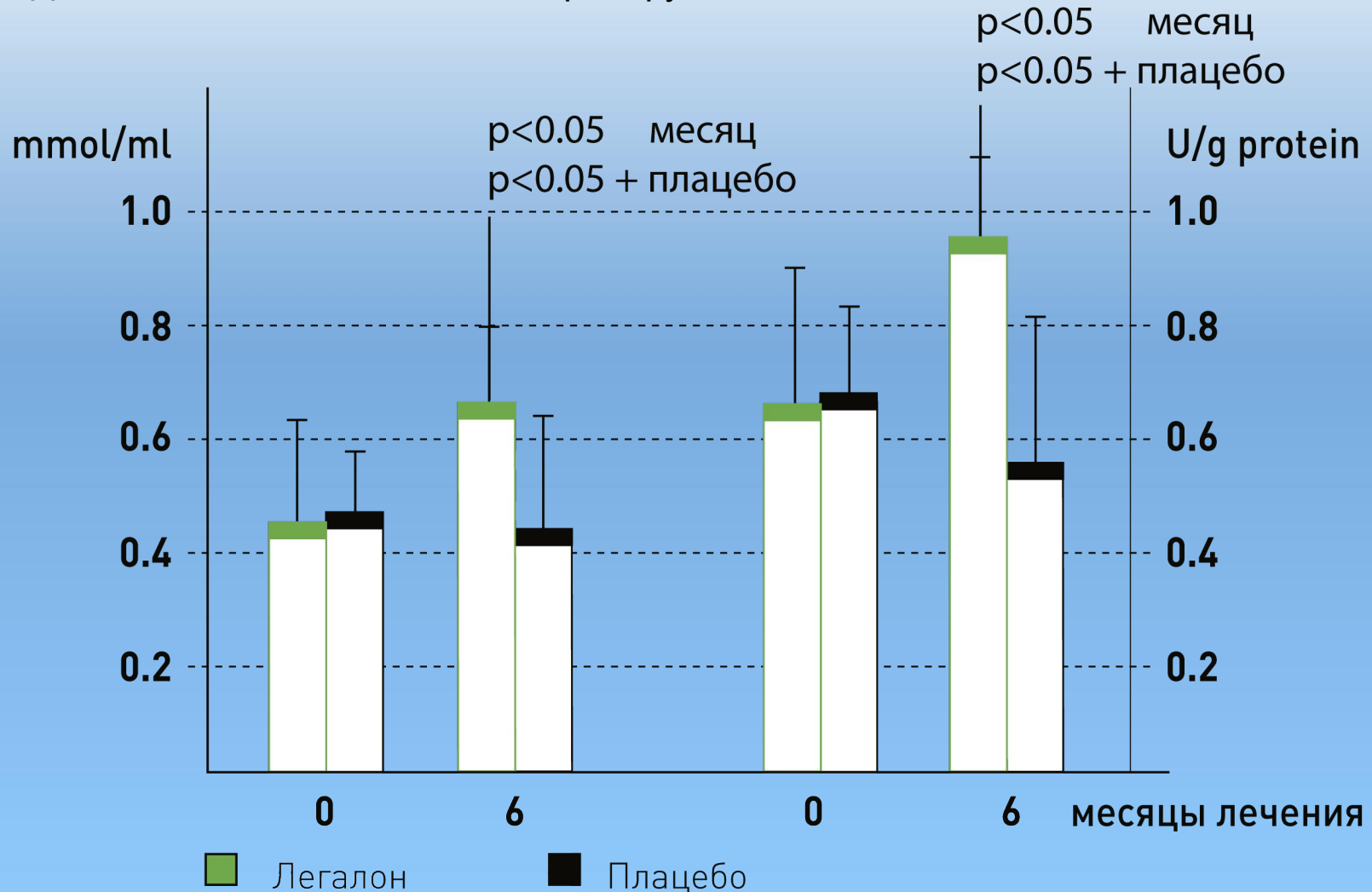
Лечение : 6 месяцев
Легалон: 140 мг три раза в день (n=17)
Плацебо: три раза в день (n=19)

Результаты : Значительное сокращение уровня малондиальдегида и повышение супероксиддисмутазы, свободных SH групп (глутатион) и глутатион-пероксидазы по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо

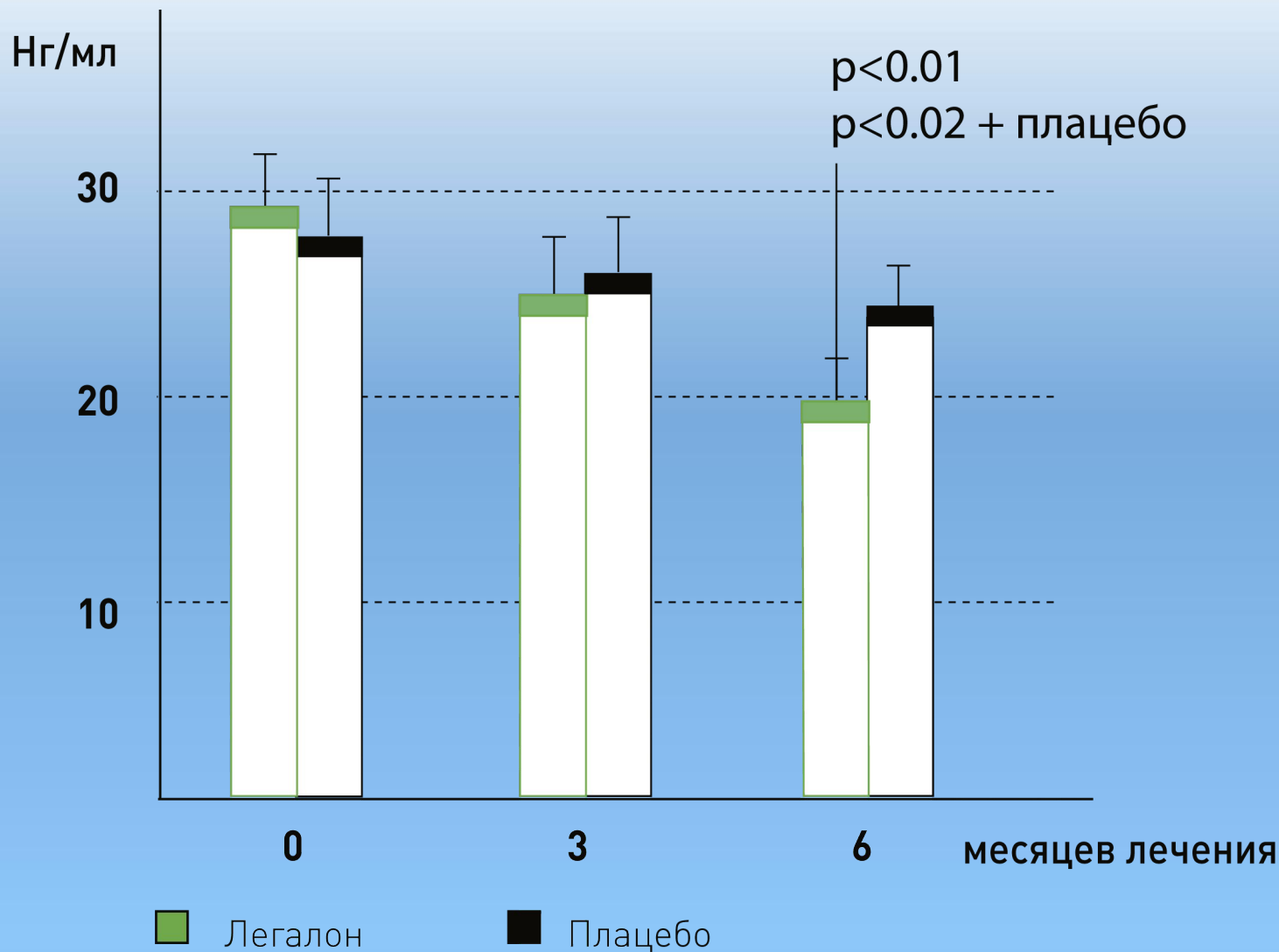
(Müzes et al., Orvosi Hetilap 131, 863-866, 1990)

Легалон[®] Снижение Трансаминаз У 36 пациентов с алкоголь-индуцированным циррозом

Двойное, слепое, плацебо-контролируемое исследование



Легалон[®] Снижение фиброзной активности У пациентов с алкоголь-индуцированным циррозом



Легалон[®]: Алкогольный цирроз

(Velussi et al. 1997)

Описание

исследования : Двойное, слепое, плацебо-контролируемое исследование

Пациенты : 60 пациентов, страдающих диабетом с лечением инсулином вследствие резистентности к инсулину

Лечение: 12 месяцев
Легалон: 600 мг в день + стандартное лечение (n=30)
Контроль: Только стандартное лечение (n=30)

Результаты : Уже после 3 месяцев применения препарата Легалон значительно снижены следующие показатели

- уровень глюкозы в крови натощак и средний суточный уровень
- уровень инсулина натощак и средняя экзогенная потребность
инсулине
- базальный и глюкагоностимулируемый С-пептидный уровень
- суточная глюкозурия
- уровень малондиальдегида в крови (MDA)

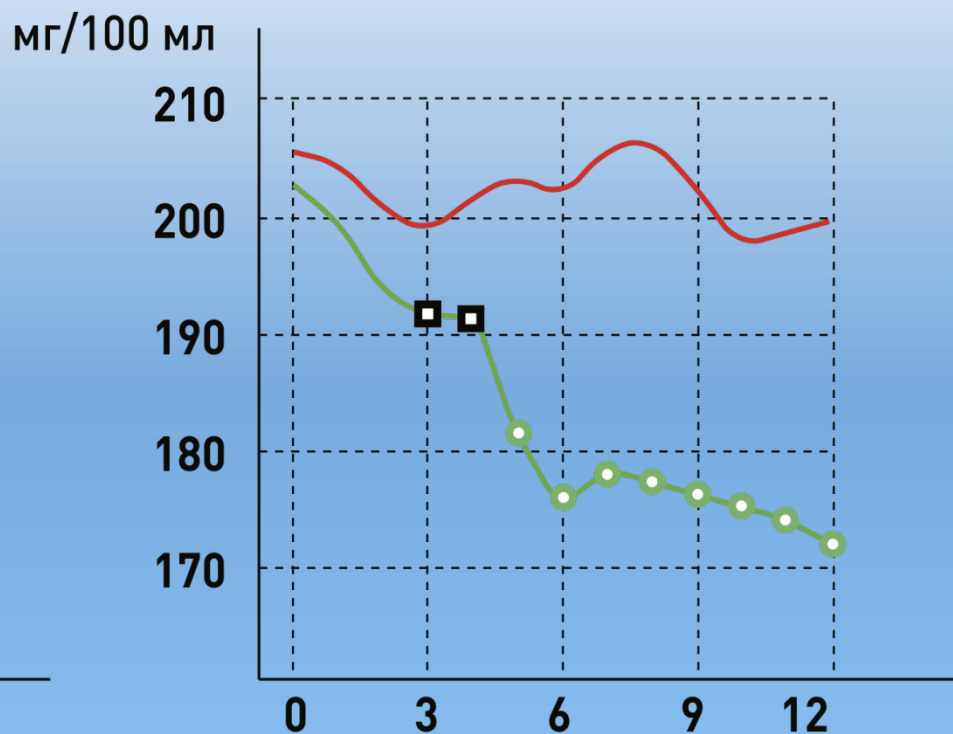
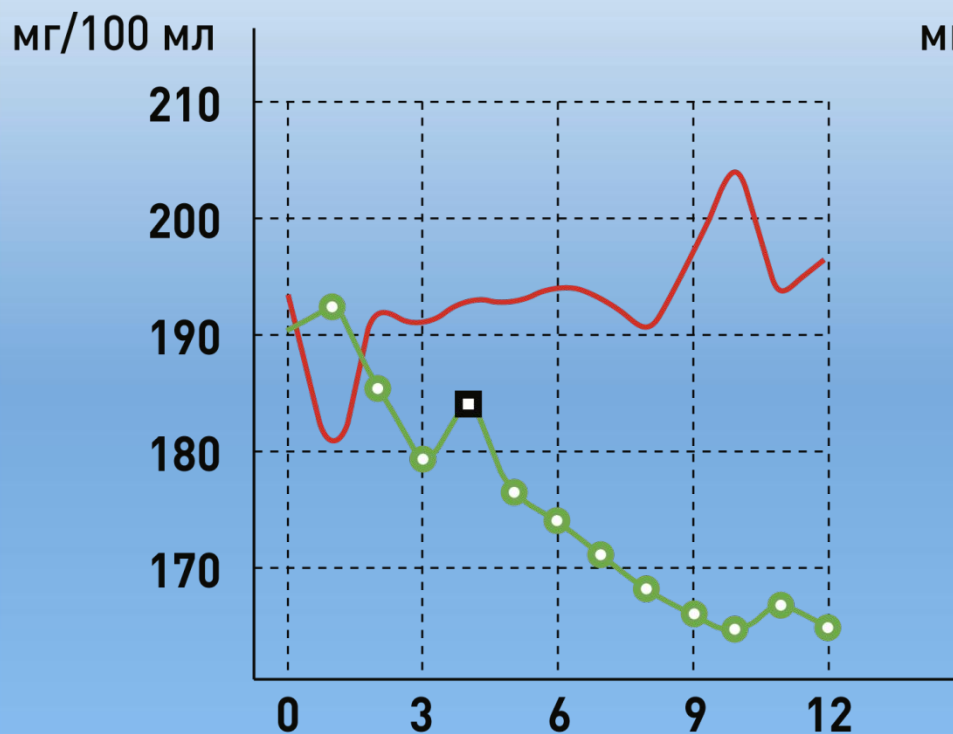
Выводы: Уменьшение перекисного окисления липидов силимарином улучшает целостность мембран и, тем самым, чувствительность
инсулину и метаболизм глюкозы

(Velussi et al., J. Hepatol. 26, 871-879, 1997)

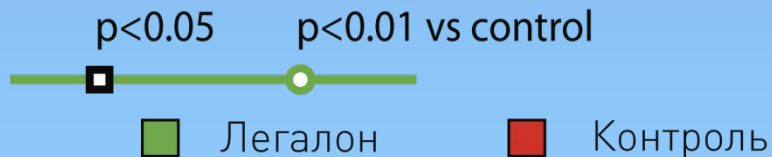
Легалон® нормализует метаболизм глюкозы (алкогольный цирроз + диабет)

Глюкоза натощак

Средние показатели глюкозы в крови



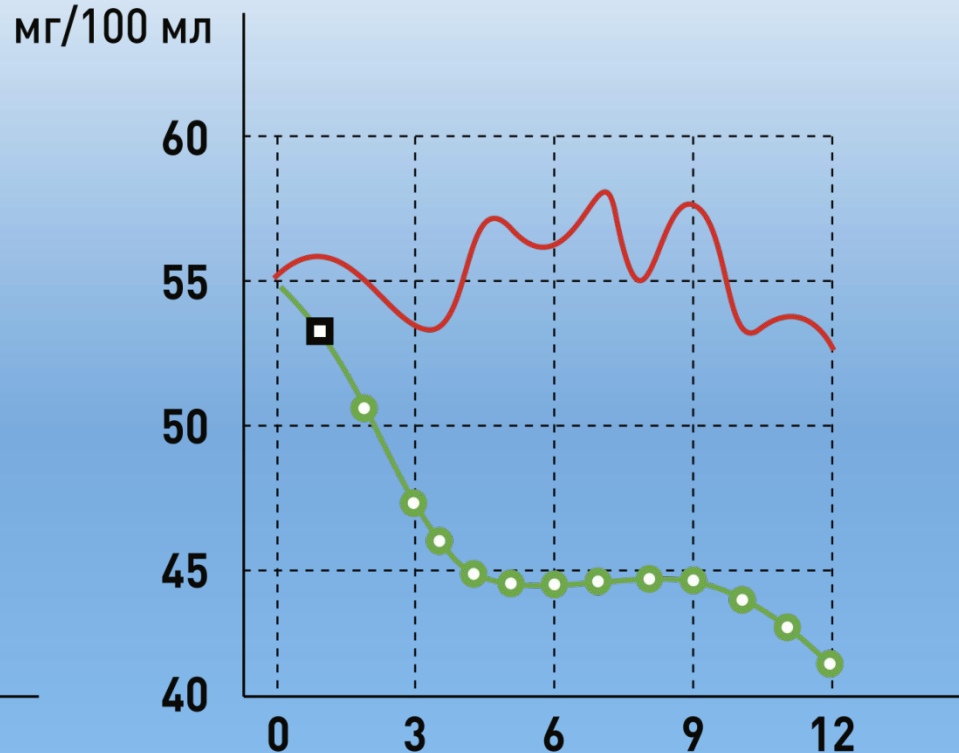
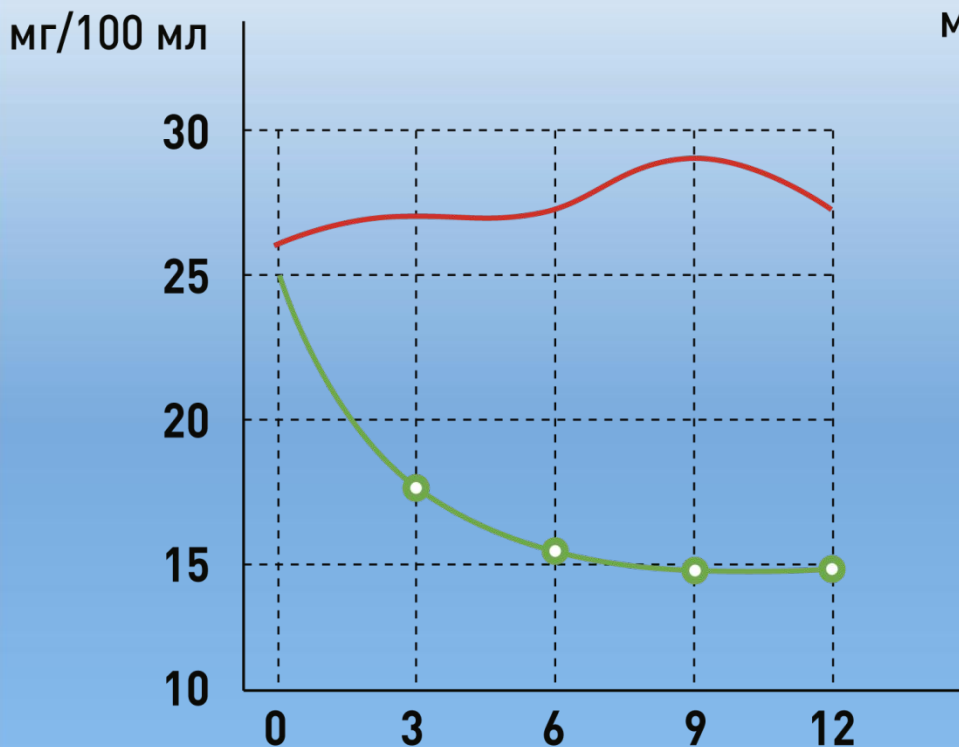
Месяцев лечения (Оригинальный силимарин 600 мг/сутки; Легалон)



Легалон® Снижение потребности в инсулине (диабет + алкогольный цирроз)

Инсулин натощак

Потребность в экзогенном инсулине



Месяцев лечения (Оригинальный Силимарин 600 мг/сут; Легалон)



Легалон[®]: Продление жизни при циррозе (Ferenci et al. 1989)

Описание

исследования : Двойное, слепое, плацебо-контролируемое исследование

Пациенты : 170 пациентов с циррозом печени

Класс по Чайлд-Пью: А: n=89, В: n=69, С: n=12

Причина: употребление алкоголя: n=91,

не связанная с употреблением алкоголя: n=79

Лечение: > 2 года (среднее: 41 месяц)

Легалон: **140 мг три раза в день** (n=87)

Плацебо: три раза в день (n=83)

Результаты : 2-летняя выживаемость: Легалон: 82±4%;

Плацебо: 68±5%

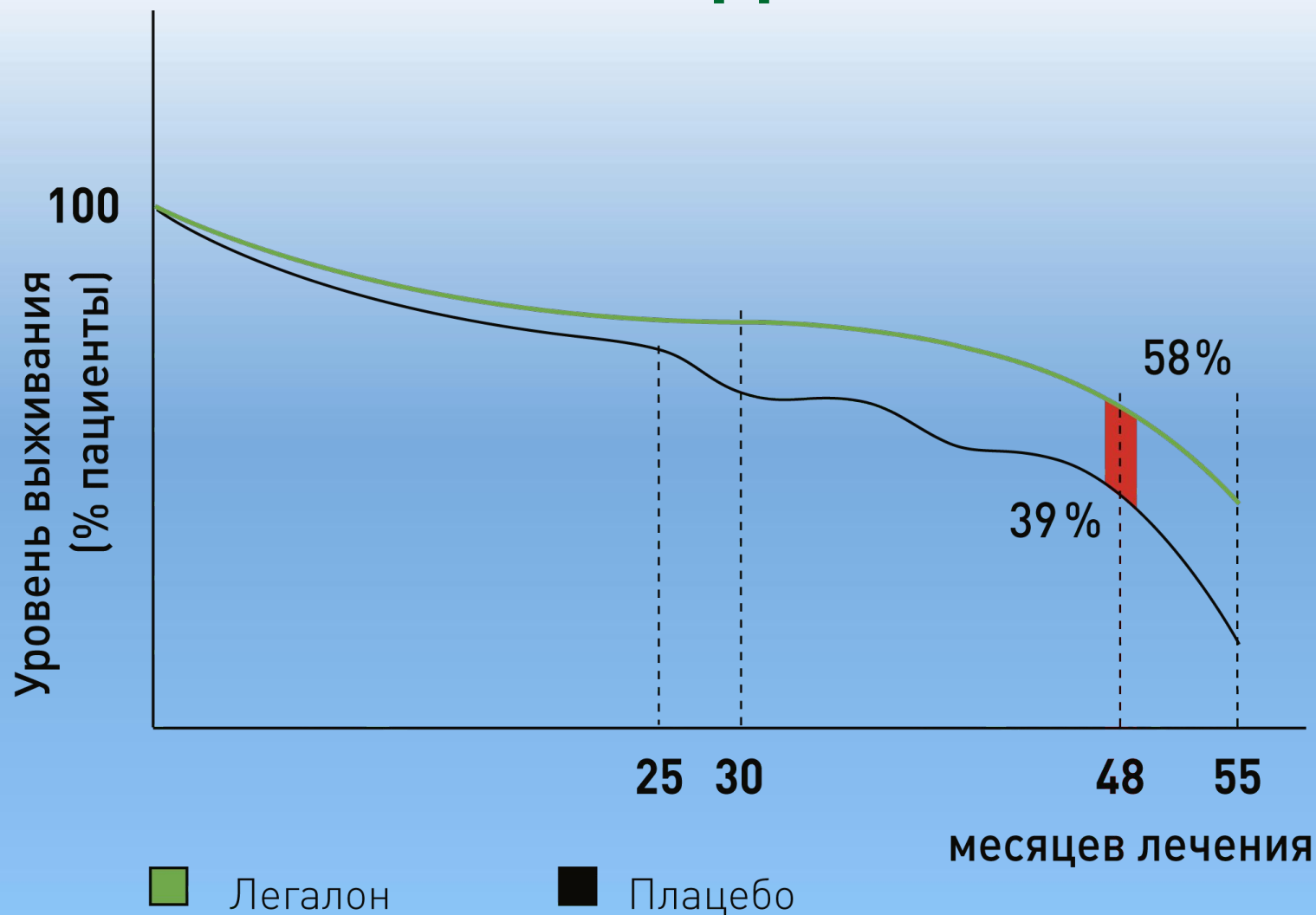
4-летняя выживаемость: Легалон: 58±9%;

Плацебо: 39±9%; p=0.036

Лечение было наиболее успешным в случаях алкогольного цирроза (p<0.01) и степени А (p<0.03).

(Ferenci et al., J. Hepatol. 9, 105-113, 1989)

Легалон®: Продление жизни у Пациентов с циррозом печени



Преимущества Легалона

- Препятствует фиброзированию ткани
- Способствует синтезу эндогенного белка
- Длительное применение достоверно увеличивает продолжительность жизни пациентов с циррозом печени
- Холестаз не является противопоказанием
- Назначение с 12 лет

Легалон®

ВЫВОДЫ:

- защищает мембраны клеток печени от действия свободных радикалов и токсичных веществ
- стимулирует биосинтез белка и нормализует функцию печени
- стимулирует регенерацию поврежденной клетки печени
- имеет антифибротическую активность и уменьшает прогрессирование фиброза

Легалон[®] : Поражения, вызванные приёмом лекарственных средств

(Saba et al. 1976)

Описание

исследования : Дважды ослепленное, рандомизированное испытание, с контролем эффекта плацебо

Пациенты : 37 пациентов (в основном случаи заболевания шизофренией) с хроническими заболеваниями печени, вызванными длительным применением хлорпромазина (Аминазина) как в виде монотерапии, так и в сочетании с бензодиазепином

Лечение: 6 месяцев (без прерывания лечения психотропными препаратами)

Легалон: 70 мг три раза в день (n=19)

Контроль: обычное лечение (n=18)

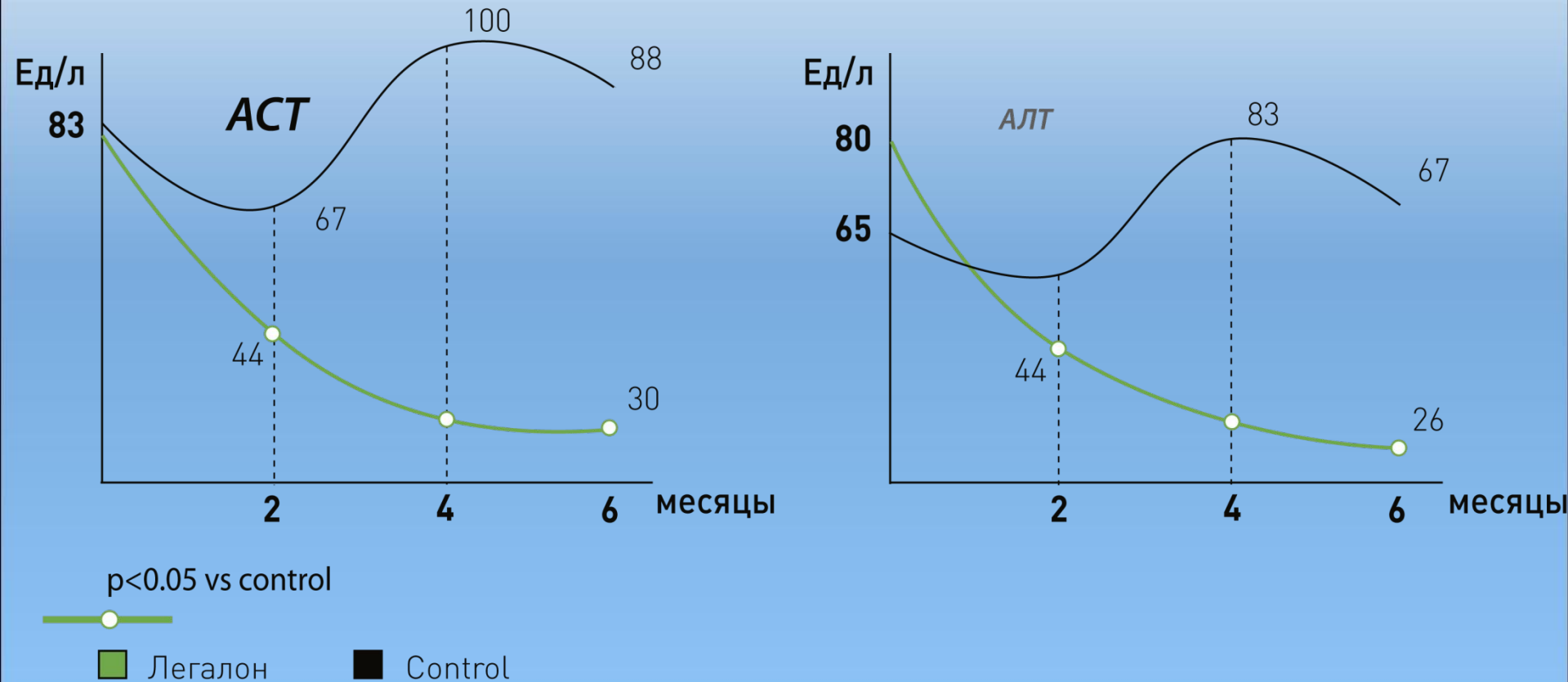
Результаты : В группе, принимавшей Легалон, нормализовались показатели АЛТ, АСТ, билирубин и протромбин ($p < 0.05$) в течение 2-6 месяцев лечения.

Контрольная группа: Существенного улучшения не отмечено

(Saba, P. et al., Gaz. Med. Ital. 4, 236-251, 1979)

Легалон® тормозит лекарственное поражение печени

(хлорпромазин / бензодиазепин)



Легалон®: Токсичные вещества из окружающей среды

(Szilárd et al. 1994)

Описание

исследования : Дважды ослепленное, рандомизированное испытание, с контролем эффекта плацебо

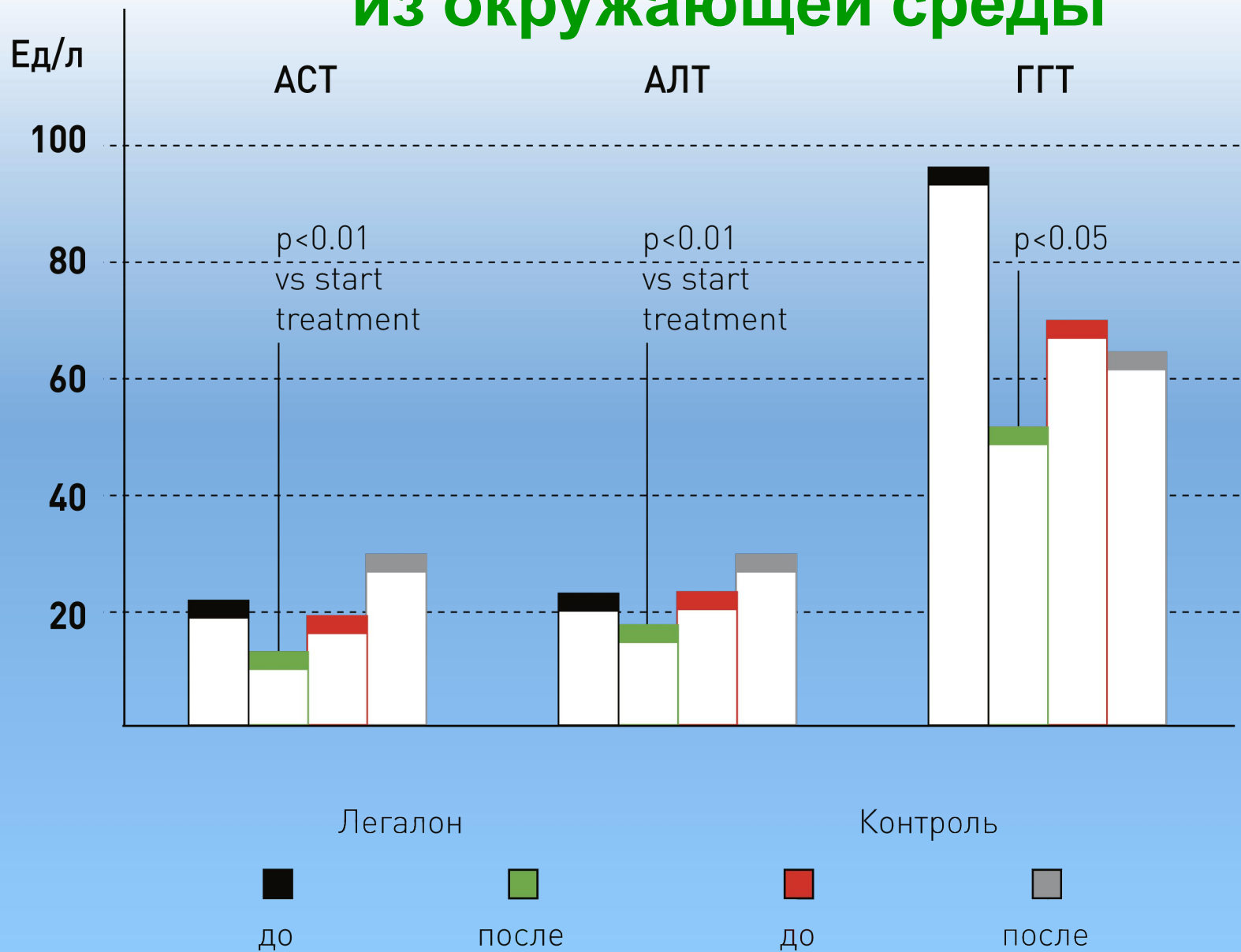
Пациенты : 49 пациентов (30-45 лет, мужчины) с поражениями печени в результате контактов с парами толуола и/или ксилола в течение 5-20 лет (без включения алкоголиков)

Лечение: 1 месяц
Легалон: 140 мг три раза в день (n=30)
Контроль: Без лечения(n=19, соответствующие по полу, возрасту, курению и употреблению спиртных напитков)
Контакт с парами растворителей продолжался в течение лечения (ксилол: 115-200 мг/м³ во время периода лечения)

Результаты : Применение препарата Легалон значительно улучшило следующие показатели (в контрольной группе изменения или ухудшения не отмечено)
- АСТ, АЛТ, γ -глутамилтрансфераза (\downarrow)
- показатели лимфоцитоза (\downarrow) и количества тромбоцитов(\uparrow)
Другие результаты применения препарата Легалон: Улучшение аппетита, исчезновение головных болей, улучшение гепатомегалии в 3 случаях из 10

(Szilárd et al., Acta Med. Hung. 45, 249-256, 1988)

Легалон® Токсичные вещества из окружающей среды



Исследования по эффективности, безопасности и переносимости

*199 Многоцентровых, рандомизированных,
контролируемых исследований различной
продолжительности прошли в 40 странах мира с
участием более чем 5 000 пациентов*

Легалон®: Исследование по переносимости и безопасности

(Frerick et al. 1990)

Описание

исследования : Дважды ослепленное, рандомизированное испытание, с контролем эффекта плацебо

Пациенты : 2169 пациентов (68% мужчины, 31% женщины, средний возраст 50-55 лет), страдающие заболеваниями печени различной этиологии.

Ожирение печени: 56%, хронический токсический гепатит: 12%, цирроз: 8%,
Прочие без точного диагноза: 24%

Лечение: 2 месяца

Легалон: 210-420 мг/в день (средний приём: 264±103 мг)

Результаты : Легалон показал отличную переносимость и улучшение следующих показателей

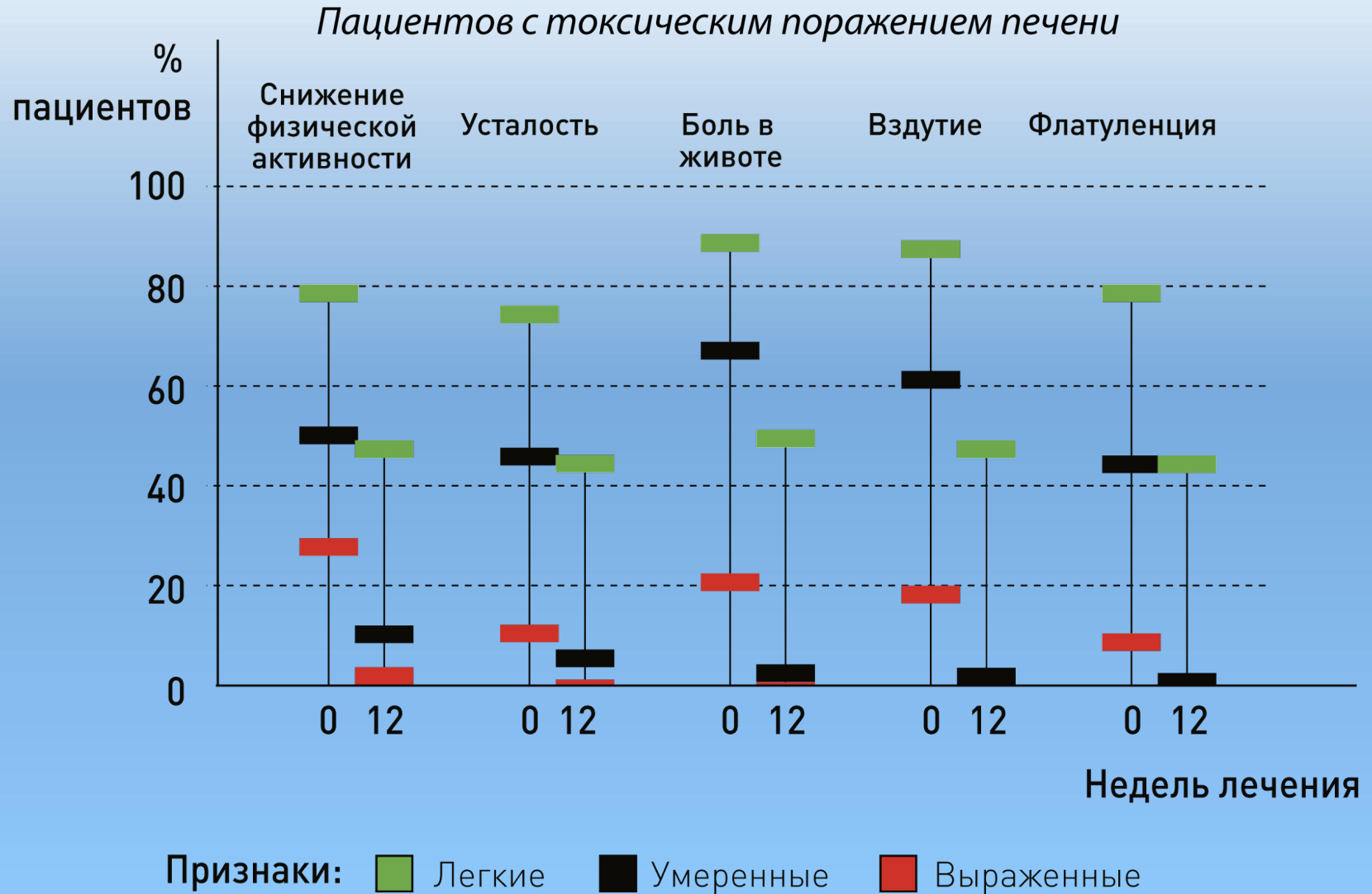
- субъективные симптомы (полное исчезновение повышенного брюшного давления у 57% пациентов, усталости - в 50%, отсутствия аппетита – в 65%, тошноты – в 76%, неприятных ощущений - в 70%)

- изменение размеров печени (нормализовался у 25% пациентов с увеличением размера малой и средней степени, уменьшился у 53% пациентов, имеющих высокую степень увеличения размера)

(Frerick et al., Der Kassenarzt 33/34, 36-41, 1990)

Легалон® Улучшение показателей

(2169 пациентов с токсическим поражением печени, лечение 2 месяца)



Преимущества Легалона ®

- Оригинальный препарат
- Стандартизированное содержание силимарина
- Содержит наибольшее количество силибинина 60% (обладает наивысшей биодоступностью 85%)
- Хорошо изученный механизм действия
- Селективное действие на печень
- Большая доказательная база гарантирует лечебные свойства
- Используется около 40 лет в Центральной Европе и Северной Америке с хорошими результатами лечения.

Выводы

- Применение **Легалона**® в лечении хронических заболеваний печени различного генеза является универсальным, т.к. позволяет охватить основные звенья патогенеза.
- Применение **Легалона**® при различных заболеваниях печени заметно улучшает их клиническое течение.
- Длительное применение **Легалона**® достоверно увеличивает процент выживаемости больных, страдающих циррозом печени.

Показания к назначению Легалона ®

- поражение печени при **алкоголизме**;
- хронические **интоксикации** печени (в том числе профессиональные) галогенированными углеводородами, соединениями тяжелых металлов и др;
- поражения печени **лекарственного генеза** (в частности, некоторыми психотропными средствами, антибиотиками и иммунодепрессантами, туберкулостатиками, пероральными контрацептивами, парацетамолом, средствами для наркоза);
- **хронический гепатит** (вирусный, алкогольный, токсический, неалкогольный) ;
- **цирроз печени** (в составе комплексной терапии).

Легалон®: Форма выпуска

- Легалон 70:
70 мг силимарина
- Легалон 140: 140 мг силимарина



Легалон®: Признание

Эксперты самых влиятельных организаций
в мире одобрили препарат Легалон® к применению:

FDA - Food and Drug Administration, FDA, US FDA)

EMA - European Medicines Agency (EMA)—

агентство по оценке лекарственных препаратов на

их соответствие требованиям, изложенным в

Европейской Фармакопее.

Показания и способ применения Легалона

Показания	Дозировка	Длительность приема
Поражение печени при алкоголизме	70 мг 3 раза в сутки	3-4 месяца, повторные курсы 1–2 раза в год
Токсические поражения печени (в т.ч лекарственные)	70 мг 3 раза в сутки профилактический прием 70 мг 3 раз в день.	3–4 месяца, повторные курсы 1–2 раза в год.

Показания и способ применения Легалона

Токсические поражения печени Жировой гепатоз	140 мг 3 раза в сутки 3 - 6 недели с переходом на поддерживающую	Поддерживающая доза 70 мг 3 раза в сутки 3–4 месяца. Принимать курсами 2–3 раза в год.
Цирроз Хронический гепатит	140 мг 3 раза в сутки 3 - 6 месяцев с переходом на поддерживающую дозировку	Курсы повторяют при ухудшении общего состояния больного или постоянно

Преимущества Легалона

- Оригинальный Немецкий препарат (патент на производство)
- Усовершенствованный процесс производства силимарина (высокая и быстрая растворимость в кишечнике)
- Высокая степень очистки
- Наивысшее содержание силибинина 60% (другие не более 20%-40%)
- Стандартизированный состав

Преимущества Легалона

- Наивысшая биодоступность – 85%.
(Высокая всасываемость активного вещества в кишечнике)
- Селективное действие на гепатоцит
- Доказана эффективность многочисленными многоцентровыми международными исследованиями (более 199 РКИ в 40 странах мира с участием более 5000 пациентов)
- Одобрен FDA, EMEA

Преимущества Легалона

- Препятствует фиброзированию ткани
- Способствует синтезу эндогенного белка
- Длительное применение доказано увеличивает продолжительность жизни пациентов с циррозом печени
- Холестаза не является противопоказанием
- Назначение с 12 лет

Группа лекарственных средств с различными механизмами действия, направленными на:

- Восстановление функции печени
- Регенерацию ткани печени
- Нормализацию показателей крови
- Повышение устойчивости клеток печени к действию агрессивных факторов (Лекарств: НПВП, гормоны, антибиотики, психотропные препараты, транквилизаторы, снотворные, антидепрессанты; Токсинов: фтор, хлор, тяжелые металлы)

Расторопша пятнистая (остро-пестро) или *Silybum marianum* L. (Слезы Девы Марии)

- Одно- или двулетнее травянистое растение семейства сложноцветные, 60-150 см высотой. Цветет все лето
- Природное распространение – Южная Европа (Средиземноморье)
- Культивирование – во многих странах Европы (Германия, Бельгия, Австрия, Франция, Италия) и северной Америке

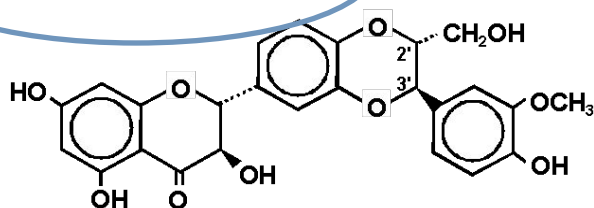


Высокопочитаемое растение, изображение которого находится на гербе Шотландии и является символом, в честь которого назван рыцарский орден - Чертополох

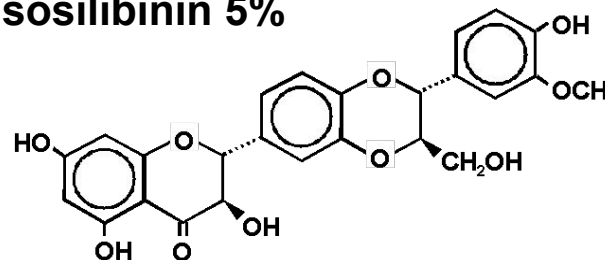
Легалон®: Силимарин

Силимарин состоит из 4-х изомеров флаванолитганов
(строго стандартизированный Силимарин)

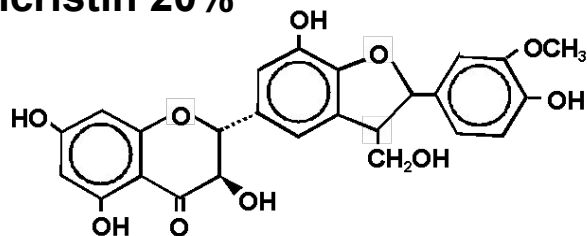
Silibinin 60%



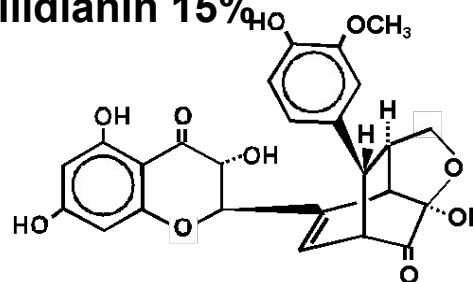
Isosilibinin 5%



Silicristin 20%



Silidianin 15%



$C_{25}H_{22}O_{10}$: mol. wt.
482

У других силимаринсодержащих препаратов содержание
Силибинина не более **20%**

- **Легалон® 70**

Капсулы 70 мг № 20

70 мг силимарина (54,1 мг силибинина в 90 мг экстракта из плодов расторопши пятнистой) более 60% Силибинина

- **Легалон® 140**

Капсулы 140 мг № 20

140 мг силимарина (108,2 мг силибинина в 180 мг экстракта из плодов расторопши пятнистой)

- Хранить при комнатной температуре не выше 25 °С
- Хранить в недоступном для детей месте
- Срок хранения 5 лет (другие Силимарины 2-3 года)



Легалон - Механизм действия

Хронические заболевания печени	Механизм действия Легалона	Эффект Легалона
Усиление перекисного окисления липидов	Мощный Антиоксидантный	Связывает свободные радикалы, Торможение разрушения клетки
Повреждение клеточных мембран и повышение их проницаемости	Стабилизация мембраны клеток печени	Обезвреживание токсинов Нормализация функции клетки
Стимуляция воспалительных цитокинов	Блокада ферментов, продуцирующих медиаторы воспаления	Противовоспалительный
Подавление синтеза белка	Синтез собственных белков клеткой печени	Обновление и восстановление клеток печени

Легалон - Механизм действия

Хронические заболевания печени	Механизм действия Легалона	Эффект Легалона
Отложение фибрина в тканях печени (фиброз)	Препятствует некрозу гепатоцитов, Препятствует отложению фибрина	Сохранение структуры ткани клетки печени
Ухудшение микроциркуляции	Снижает проницаемость капилляров	Улучшает микроциркуляцию в печени, восстановление питания клетки
Сопутствующая дискинезия желчевыводящих путей	Нормализует работу клеток печени	Желчегонный

Силимарин - Фармакокинетика

Показатели	Преимущества Легалона
Всасывание	В ЖКТ, быстрое
Максимальная концентрация	В печени через 1,5-2 часа после приема
Метаболизм	В печени, не зависит от приема пищи. Не взаимодействует с другими лекарственными препаратами
Концентрация в печени	Максимальная, от 80%
Концентрация препарата в плазме	Очень низкая, около 1%
Выведение	Через ЖКТ
Период полувыведения	6 часов, что оправдывает 3-х кратный прием
Накопление	Стабильная концентрация в печени, что обеспечивает Максимальный эффект препарата

Клинически действие Легалона ® проявляется

- Улучшение качества жизни пациентов с хроническими заболеваниями печени
- Уменьшении субъективных жалоб (слабость, ощущение тяжести в правом подреберье, потеря аппетита, кожный зуд, рвота)
- Улучшении лабораторных показателей: понижение активности трансаминаз (АСТ, АЛТ), гамма-глутамилтрансферазы, щелочной фосфатазы и уровня билирубина в плазме крови.
- Увеличение продолжительности жизни пациентов с циррозом печени

Исследования по эффективности, безопасности и переносимости

*199 Многоцентровых, рандомизированных,
контролируемых исследований различной
продолжительности прошли в 40 странах мира с
участием более чем 5 000 пациентов*

Легалон ® - Показания и способ применения

Показания	Дозировка	Длительность приема
Алкогольные поражения печени	70 мг 3 раза в сутки	До 3-4 месяцев
хронические интоксикации печени (в том числе профессиональные) соединениями тяжелых металлов	70 мг 3 раза в сутки профилактический прием 70 мг 1 раз в день.	1 месяц постоянно

Легалон ® - Показания и способ применения

Токсические поражения печени Жировой гепатоз	140 мг 3 раза в сутки	3 недели
Поддерживающая доза	70 мг 3 раза в сутки	3 раза в год
Цирроз Хронический гепатит	140 мг 3 раза в сутки 3 месяца поддерживающая 140 мг 2 раза в сутки	Курсы повторяют при ухудшении общего состояния больного

Легалон® - Преимущества

- Оригинальный препарат
- Стандартизированное содержание силимарина
- Содержит наибольшее количество силибинина (обладает наиболее высокой биологической активностью – 85 %)
- Большая доказательная база свидетельствует о выраженных лечебных свойствах
- Используется около 40 лет в Центральной Европе и Северной Америке с хорошими результатами лечения.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к компонентам препарата
- Дети до 12 лет
- Указания: исследования относительно применении препарата во время беременности и в период лактации не проводились

Побочные действия

- Препарат хорошо переносится даже при длительном применении.
- Известны единичные случаи легкого слабительного действия.
- Не установлено случаев взаимодействия с другими лекарственными средствами.

Выводы

- Применение **Легалона**® в лечении хронических заболеваний печени различного происхождения является патогенетически обоснованным
- Применение **Легалона**® при различных заболеваниях печени заметно улучшает их клиническое течение.
- Длительное применение **Легалона**® достоверно увеличивает процент выживаемости больных, страдающих циррозом печени