

WWW.T-PACIENT.RU

# ТРУДНЫЙ ПАЦИЕНТ

Репринт  
2010

**Комплексный подход  
к терапии хронических  
диффузных поражений  
печени**

**Е.В. Голованова**

ISSN 2074–1995

Ж У Р Н А Л   Д Л Я   В Р А Ч Е Й





# Комплексный подход к терапии хронических диффузных поражений печени

Е.В. Голованова

Центральный научно-исследовательский  
институт гастроэнтерологии, Москва

Хронические заболевания печени (ХЗП) включают широкий спектр нозологически самостоятельных диффузных воспалительных заболеваний печени различной этиологии. Повреждение печени вызывает серьезные нарушения метаболизма, иммунного ответа, детоксикационной функции и антимикробной защиты. Рост заболеваемости ХЗП различной этиологии неуклонно растет, в связи с чем проблема поиска новых высокоэффективных лекарственных препаратов для восстановления и нормализации печеночных функций чрезвычайно актуальна.

Основными этиологическими факторами ХЗП являются токсическое действие метаболитов алкоголя и лекарств, а также инфицирование гепатотропными вирусами. Основными звеньями в патогенезе ХЗП являются прямой и опосредованный цитотоксический эффект повреждающих факторов (алкоголь, вирусы, провоспалительные цитокины, эндотоксины, циркулирующие иммунные комплексы и др.), повреждение мембран гепатоцитов, усиление перекисного окисления липидов (ПОЛ), дефицит ферментов микросомального окисления, стимуляция фиброгенеза. В соответствии с этим, действие препаратов, оказывающих избирательное действие на печень (так называемых гепатопротекторов), должно быть направлено на восстановление гомеостаза в печени, нормализацию структуры и функции мембран печеночных клеток и внутриклеточных органелл с целью повышения устойчивости к действию патогенных факторов, нормализацию липидного обмена, нормализацию функциональной активности гепатоцитов и стимуляцию репаративно-регенерационных процессов в печени. Этим требованиям отвечают гепатопротекторы, содержащие в качестве основного действующего вещества эссенциальные фосфолипиды (ЭФ).

Фосфолипиды (ФЛ) необходимы для роста, развития и нормального функционирования всех соматических клеток, поэтому их называют «эссенциальными». Со снижением жидкостности (т. е. увеличением вязкости, определяемой степенью подвижности жирнокислотных цепей ФЛ) мембран затрудняется диффузия субстратов и продуктов в более вязкой фазе, тормозится движение веществ как вдоль поверхности мембраны («латеральная» диффузия), так и между наружной и внутренним слоями мембраны (так называемая диффузия «флип-флоп»). Мембраны клеток на 65% состоят из ФЛ, которые, в свою очередь, на 80–90% состоят из фосфатидилхолина (ФХ). ФХ является основным и универсальным природным ФЛ, потребность в котором для роста, развития и функционирования особенно высока для быстрообновляющихся клеток крови и печени. В печени ФХ участвует в образовании и экскреции желчи, в функционировании ключевого фермента монооксигеназной системы печени – цитохрома P450, с по-

мощью которого осуществляются детоксикация и синтез биологически активных веществ.

Основные механизмы действия эссенциальных фосфолипидов хорошо изучены:

- 1) мембранопротективный: нормализация текучести клеточных мембран и репарация гепатоцитов за счет восстановления фосфолипидного бислоя путем встраивания молекул ФЛ в поврежденные клеточные мембраны гепатоцитов; защита клеточных органелл (митохондрий, микросомальных ферментов) от повреждения, усиление детоксицирующей функции гепатоцитов;
- 2) антиоксидантный: уменьшение окислительного стресса за счет предотвращения окисления жира в печени;
- 3) антифибротический: ЭФ препятствуют развитию фиброза, а также способствуют его регрессии путем подавления активности коллагеназы и трансформации звездчатых клеток в коллагенпродуцирующие;
- 4) противовоспалительный: уменьшение синтеза провоспалительных цитокинов (TNF, ИЛ-1).

Молекулы ФЛ встраиваются в места непосредственно повреждения мембраны гепатоцита, замещая имеющиеся дефекты и защищая органеллы клетки. Ненасыщенные жирные кислоты ФЛ повышают текучесть клеточных мембран, улучшают их эластичность, нормализуют проницаемость, уменьшают перекисное окисление липидов. ЭФ, являющиеся основными элементами в структуре оболочки и органелл гепатоцитов, нормализуют функционирование липидзависимых ферментных транспортных систем печеночных клеток, обеспечивают нормальные процессы окислительного фосфорилирования, регулируют метаболизм липидов и белков. Таким образом, воздействуя на основные звенья патогенеза ХЗП, ЭФ способствуют нормализации важнейших функций гепатоцита и печени в целом.

Другим эффективным гепатопротективным средством являются плоды молочного чертополоха (*Silybum marianum* – семейство сложноцветные), применяющиеся для лечения заболеваний печени уже на протяжении 2000 лет [1]. Стандартный экстракт, известный как силимарин, содержит 3 флавоноида (силибинин, силидианин, силихристин), среди которых преобладает наиболее активный компонент силибин. Сохраняя глутатион в клетках печени и стабилизируя мембрану гепатоцитов во время окислительной атаки, силибин является эффективным антиоксидантом. Экспериментальные исследования на животных показали, что силибин блокирует окислительное действие ацетаминофена (парацетамола), алкоголя, четыреххлористого углерода [2, 3].

Известно, что многие флавоноиды плохо абсорбируются, так как их молекулы слабо взаимодействуют с маслами и другими липидами и вследствие этого они строго ограничены в возможности прохождения через наружную липидную мембрану энтероцитов в тонком кишечнике. Однако водорастворимые молекулы флавоноидов могут превращаться в липофильные молекулярные комплексы, называемые фитосомами, которые лучше транспортируются из гидрофильной в липофильную среду мембраны энтероцитов и далее в клетку, в конечном итоге попадая в кровь [4, 5]. Липидная фаза субстанции, используемая для создания липофильных флавоноидов, представлена фосфолипидами сои, преимущественно ФХ. Фитосомы не являются липосомами, это соединение из нескольких связанных вместе молекул, в то время как липосомы представляют собой совокупность множества фосфолипидных молекул, окруженных активными фитомолекулами, но без специфических связей. Силибиновый фитосомальный комплекс – это наиболее биодоступный комплекс из существующих фитосом, фармакокинетика которого у

человека хорошо изучена [6, 7]. Так, при равных дозах силибина, принятых перорально, уровень фитосомальной формы силибина в плазме крови значительно превышает уровень обычного силибина. В клиническом исследовании с участием молодых здоровых добровольцев в возрасте 16–26 лет (n=8) изучена фармакокинетика фитосомальной и обычной форм силибина. Прием обоих препаратов осуществлялся перорально однократно в дозе 360 мг [8]. Через 8 ч уровень фитосомальной формы силибина в плазме крови превышал уровень обычного силибина почти в три раза. При измерении общей площади под фармакокинетической кривой (AUC) выявлено, что абсорбция фитосомальной формы силибина в пять раз выше обычной. Группа больных (n=9), ранее перенесших холецистэктомия по поводу желчнокаменной болезни, получала однократно внутрь суточную дозу 120 мг силибина в составе фитосомы или силимарина [9]. Желчь этих пациентов, собранная через 48 ч, содержала 11% силибина от общей дозы в случае приема фитосомы и 3% в случае приема некомплексного источника силибина. В этом исследовании уровень силибина в плазме почти не определялся, что позволило предположить, что однократная пероральная доза 120 мг силимарина может быть клинически не эффективной.

Таким образом, в исследованиях наглядно показано, что в составе силибин-фосфатидилхолинового комплекса оба компонента усиливают действие друг друга, проявляя синергизм воздействия на поврежденные гепатоциты. При применении силибин-фосфатидилхолинового комплекса показаны лучшие результаты в отношении снижения активности печеночных ферментов при лечении хронических гепатитов (ХГ) и циррозов печени (ЦП) различной этиологии [10, 11].

В 1991 г. проведены исследования, в которые были включены пациенты с ХЗП вирусной и алкогольной этиологии (n=232), принимавшие фитосомальный силибин (ФС) [10, 11] в суточных дозах 240–360 мг на протяжении 150 дней. Пациенты группы сравнения получали некомплексный силибин (n=49), в контроле – плацебо (n=117). Эффективность основывалась, главным образом, на оценке уровня печеночных ферментов в плаз-

ме крови, а именно аспарагиновой (АСТ) и аланиновой (АЛТ) трансаминаз, а также гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП). В группе пациентов с алкогольным гепатитом, принимавших ФС, сывороточные уровни АСТ и АЛТ нормализовались значительно быстрее, чем в группе сравнения [10, 11]. В 1992 г. итальянские исследователи сообщили о результатах рандомизированного контролируемого исследования с участием пациентов с хроническим персистирующим гепатитом [12]. Больные получали 240 мг ФС (n=31) или плацебо (n=34) по одной капсуле дважды в день на протяжении трех месяцев. Прием фитосомы сопровождался значительным снижением уровней обеих трансаминаз, в то время как в группе плацебо активность ферментов возросла. В 1993 г. проведено пилотное исследование эффективности ФС на 20 пациентах с ХГ вирусной (В и/или С) этиологии в стадии обострения [13]. В течение 7 дней основная группа (n=10) получала 480 мг ФС в сутки, контрольная группа (n=10) – плацебо. Снижение уровней АЛТ на 29%, АСТ – на 25% и ГГТП – на 20% от исходных значений в сыворотке крови наблюдалось у пациентов из основной группы. В контрольной группе только ГГТП показал значительное снижение (8% в сравнении с 20% в основной группе) [13]. В этом исследовании в результате лечения выявлено снижение ( $p>0,05$ ) уровня побочного продукта ПОЛ – сывороточного малонового диальдегида (МДА).

Дозозависимая эффективность фитосомы исследована еще в 1993 году [14]. Пациенты с ХГ вирусной или алкогольной этиологии были рандомизированы в 3 группы. Одна группа (n=19) получала 160 мг ФС в сутки, другая (n=17) – 240 мг, третья (n=18) – 360 мг ФС в сутки в течение двух недель. Исследователи отметили, что суточная доза 160 мг в сутки обеспечивает стабильный уровень трансаминаз, суточная доза 240 мг оказывает более выраженное гепатопротективное действие, а при тяжелом течении заболевания наиболее эффективна суточная доза 360 мг ФС. Безопасность применения ФС для пациентов с ЦП доказана в клинических исследованиях. Так, прием препарата пациентами с ЦП (Child-Pugh A) в суточных дозах 120 мг, 240 мг и 360 мг не сопровождался тяжелыми побочными эффектами. Кумуля-

#### Информация о препарате

#### ФОСФОНЦИАЛЕ® (Канонфарма продакшн, Россия) Эссенциальные фосфолипиды + Силимар Капсулы

#### ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Комбинированный препарат для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей. Воспроизводит клинико-фармакологические эффекты содержащихся в нём компонентов – «эссенциальных» фосфолипидов и суммы флаволигнанов (в пересчете на силибинин) расторопши пятнистой. Гепатопротекторное средство, нормализует метаболизм липидов, белков и фосфолипидов; стимулирует синтез белка; способствует активации и защите фосфолипидзависимых ферментных систем, улучшает функциональное состояние печени и её детоксикационную функцию, способствует сохранению и восстановлению структуры гепатоцитов; тормозит формирование соединительной ткани в печени.

#### ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

В составе комплексной терапии: гепатит (острый и хронический), жировая дистрофия печени различного генеза (сахарный диабет, хронические инфекции), токсический гепатит, алкогольный гепатит, цирроз печени, печёночная кома, гестоз, лучевая болезнь, псориаз, отравления, лекарственная интоксикация, нарушения функции печени при других соматических заболеваниях.

#### СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

При гепатитах различной этиологии – внутрь, по 2 капсулы 2–3 раза в день во время еды, проглатывая целиком, запивая достаточным

количеством воды. Курс лечения – как минимум 3 месяца, при необходимости курс лечения может быть продолжен или повторен. При вирусных гепатитах (особенно при гепатитах В и С) принимают по 2 капсулы до или во время еды 2–3 раза в день, курс лечения может быть продлён до 12 мес.

При псориазе (в составе комплексной терапии): по 1–2 капсулы 3 раза в день, курс лечения составляет от 14 до 40 дней.

При гестозе (гестоз с преимущественным поражением печени, гепатоз, HELLP-синдром): по 2–3 капсулы 2–3 раза в день. Курс лечения – от 10 до 30 сут.

При циррозе печени: по 2 капсулы 2–3 раза в день, курс лечения как минимум 3 мес (в зависимости от тяжести процесса).

Отравления, лекарственная интоксикация: по 2 капсулы 2–3 раза в сутки, курс лечения до 30–40 дней.

В профилактических целях: например, у людей занятых на вредном производстве, связанном с риском подвергнуться ионизированному облучению, препарат может применяться по 1 капсуле 2–3 раза в день в течение 1–3 мес.

**Разделы:** Противопоказания, Побочное действие, Взаимодействие, Передозировка, Особые указания – см. в инструкции по применению препарата.

ции препарата в печени при фармакокинетическом исследовании не выявлено [14, 15].

Безопасность фитосомальной формы силибина хорошо изучена [3, 8, 15]. Согласно результатам исследований [8], ФС превосходно переносится здоровыми добровольцами и больными с ХЗП (n=232) в дозах 240 и 360 мг на протяжении от 3 недель до 4 месяцев. О незначительных отрицательных воздействиях (тошнота, изжога, диспепсия, кратковременная головная боль) сообщили только 12 пациентов (5,2% изученного общего количества) по сравнению с 8,2% пациентов, которые получили некомплексный силибин и 5,1% пациентов, получавших плацебо. В экспериментальных исследованиях на мышах, крысах и собаках установлено, что ФС, принимаемый внутрь в высоких дозах (до 1000 мг/кг массы) не оказывает неблагоприятного воздействия на центральную нервную систему, сердечно-сосудистые или респираторные функции, не влияет на моторику желудочно-кишечного тракта. ФС не оказывал никаких очевидных отрицательных воздействий на воспроизводство крыс и не показывал мутагенных эффектов в нескольких тестовых системах [7, 16].

На российском фармацевтическом рынке имеется гепатопротектор Фосфонциале® (капсулы, Канонфарма Продакшн, Россия) – комплексный препарат, в состав которого входят ЭФ в комбинации с флавоноидами расторопши пятнистой. Одна капсула содержит липоид С100 – 200 мг, «силимар» – 70 мг, вспомогательные вещества – до получения капсулы массой 400 мг. Препарат рекомендуется применять в дозе 2 капсулы 3 раза в день. Очевидно, что состав препарата весьма рационален, так как он представляет собой силибин-фосфатидилхолиновый комплекс. Основная фракция фосфолипидов в препарате представлена фосфатидилхолином (94%), который восстанавливает целостность мембран пораженных клеток печени и активирует расположенные в мембранах фосфолипидзависимые ферменты, нормализуя тем самым проницаемость мембран и усиливая дезинтоксикационный и экскреторный потенциал клеток печени. Силимар, в свою очередь, взаимодействует со свободными радикалами, переводя их в менее токсичные соединения, прерывает процесс ПОЛ и препятствует разрушению клеточных структур и мембран. В уже поврежденных гепатоцитах силимар стимулирует синтез белков и фосфолипидов, стабилизирует клеточные мембраны, ускоряет регенерацию гепатоцитов. Силимар и эссенциальные фосфолипиды в данном комплексе, как было показано выше, являются синергистами, потенцируют и усиливают действие друг друга. Особенно выражено это синергическое действие на репарацию мембран гепатоцитов и поддержание их текучести. Оба компонента подавляют развитие фиброза, что способствует предотвращению развития цирроза печени.

Имеются результаты отечественных клинических исследований эффективности Фосфонциале® при алкогольной болезни печени (АБП). Как известно, алкоголь наряду с гепатотропными вирусами является ведущим этиологическим фактором в развитии ХЗП. В России около 10 млн больных хроническим алкоголизмом. Примерно у трети из них вследствие длительного повреждающего действия этанола развивается АБП. Широкая распространенность АБП и социальная значимость ее последствий определяет актуальность и важность поиска и внедрения в лечебную практику новых высокоэффективных препаратов, способных влиять на звенья патогенеза этого тяжелого заболевания.

Клиническая эффективность гепатопротектора Фосфонциале® изучена в открытом сравнительном рандомизированном клиническом исследовании (В.Г. Кукес, Л.И. Павлова, Л.В. Шилер, 2007). В исследовании прини-

**Таблица 1. Динамика лабораторных показателей сыворотки крови у больных АБП на фоне лечения Фосфонциале и Эссенциале Форте Н (В.Г. Кукес, Л.И. Павлова, Л.В. Шилер, 2007)**

Показатели	Фосфонциале		Эссенциале Форте Н	
	исходно	после лечения	исходно	после лечения
Билирубин общий, мкмоль/л	68±6	17±6*	72±7	22±7*
АЛТ, ед/л	72±6	45±7*	78±8	41±4*
АСТ, ед/л	86±9	41±6*	91±9	38±5*
ЩФ, ед/л	485±19	256±16*	458±22	238±7*
ГГТП, ед/л	1510±135	51±7*	1970±174	61±9*
ХС общий, ммоль/л	6,93±0,95	4,53±0,71*	6,67±0,88	4,69±0,56*
ТГ, ммоль/л	2,8±0,32	1,75±0,17*	2,72±0,25	1,86±0,19*
ЛПНП, ммоль/л	4,17±1,33	1,86±1,12*	3,85±1,24	1,61±1,24*
ЛПВП, ммоль/л	1,1±0,24	1,8±0,17*	1,2±0,17	1,7±0,19*

**Примечание.** \* $p<0,05$  – достоверное отличие от исходного показателя

мали участие 50 пациентов с АБП на стадии стеатоза и стеатогепатита, рандомизированные на 2 группы по 25 человек в каждой. В качестве препарата сравнения был выбран широко применяемый в России гепатопротектор Эссенциале Форте Н (компания АVENTИС) – капсулы для перорального применения, каждая из которых содержит 300 мг эссенциальных фосфолипидов. После проведения курса терапии в течение 3 мес в обеих группах выявлено уменьшение ранее увеличенных размеров печени, оцениваемых с помощью ультразвукового исследования. Через 2 нед лечения препаратом Фосфонциале® (основная группа) клинические проявления диспепсического синдрома (утренняя тошнота, боли и тяжесть в правом подреберье) полностью регрессировали у 20% пациентов, в то время как у пациентов, принимавших Эссенциале Форте Н (группа сравнения) отмечалось сохранение подобных жалоб в 40% случаев (регрессия получена только у 8%). На 28-й день исследования количество пациентов основной и контрольной групп со значимым уменьшением выраженности диспепсического синдрома сравнялось, однако отмечалась существенная разница между числом пациентов с полным исчезновением жалоб (36% в основной группе и 20% в контрольной) и с отсутствием положительной динамики частоты выявления и степени выраженности жалоб (4 и 20% соответственно). На 56-й и 84-й дни исследования не было выявлено достоверных различий в динамике частоты выявления клинических проявлений диспепсического синдрома, однако степень их выраженности в основной группе была ниже ( $p>0,05$ ). Динамика частоты выявления и выраженности клинических проявлений астено-вегетативного синдрома в целом была аналогичной, однако на 56-й день исследования в основной группе отсутствовали пациенты с жалобами на слабость, утомляемость, плохой сон, в то время как в группе сравнения таких больных было 8%.

В обеих группах уже на 28-й день исследования выявлена существенная положительная динамика лабораторных показателей. Так, к 84-у дню исследования минимальная активность трансаминаз сохранялась у 8% основной и 16% больных группы сравнения, у остальных пациентов обеих групп уровни ферментов снизились до нормы (табл. 1). Нормализация показателей липидного обмена (общего холестерина – ХС, триглицеридов – ТГ, липопротеидов низкой – ЛПНП и высокой – ЛПВП плотности) получена в основной группе в 84% случаев, в группе сравнения – в 76% случаев. Кроме этого, в основной группе отмечалось достоверное ( $p<0,05$ ) увеличение содержания в сыворотке крови всех витаминов группы В, в то время как в группе сравнения достоверно увеличилось содержание только витамина В<sub>6</sub>. По-

Критерии	Суммарная оценка	Клиническая эффективность
Полная нормализация клинико-лабораторных показателей	0–2 балла при условии, что нет ни одной оценки = 2	Выраженное улучшение
Клинико-лабораторное улучшение	3–5 баллов при условии, что нет ни одной оценки > 2	Улучшение
Отсутствие клинико-лабораторного улучшения	6–12 баллов	Без изменений

казатели содержания витамина Е в плазме крови пациентов обеих групп имели тенденцию к улучшению.

По окончании исследования в обеих группах отмечено улучшение показателей качества жизни, оцениваемых по шкале SF-36. Увеличились такие показатели, как «физическая активность», «физическое состояние», «общее ощущение здоровья», «жизненная активность». Уровни этих параметров были выше у пациентов, принимавших Фосфонциале®, однако межгрупповые различия не были статистически достоверны ( $p > 0,05$ ).

Для подсчета суммарного индекса эффективности препаратов в обеих группах оценивали динамику изменений клинических проявлений диспепсического и астенического синдромов, а также лабораторных показателей (уровня АЛТ, показателей липидного спектра) по следующей шкале (в баллах): 0 – полная регрессия симптома или нормализация лабораторного показателя; 1 – уменьшение выраженности симптома или активности лабораторного показателя; 2 – отсутствие динамики; 3 – нарастание выраженности симптома или активности лабораторного показателя. Суммарный индекс эффективности оценивался согласно установленным критериям (табл. 2). Через 4 нед лечения количество пациентов с умеренным и выраженным эффектом в основной и контрольной группах сравнялось и достигло максимума у подавляющего большинства пациентов к 84-у дню. Это свидетельствует о том, что эффективность лечения напрямую зависит от длительности приема препаратов, при этом коэффициент парной корреляции (R) между динамикой суммарного индекса эффективности Фосфонциале® и Эссенциале Форте Н и длительностью их приема составляли +8,6 ( $p < 0,05$ ) и +7,9 ( $p < 0,05$ ) соответственно. В целом частота получения «выраженного клинического улучшения» была выше в группе больных, принимавших Фосфонциале®, что позволило авторам исследования сделать вывод о наличии клинической эффективности данного препарата.

Еще в одном клиническом исследовании [17] подтверждена гепатопротективная активность препарата Фосфонциале® в составе комплексной терапии больных с хроническим алкогольным гепатитом на фоне ЦП (Child-Pugh A-B). Через 25 дней лечения интегральный показатель МИШОП, включающий оценку (в баллах) активности щелочной фосфатазы (ЩФ), АЛТ, уровня общего билирубина, альбумина и протромбинового ин-

декса, снизился на 15,95 Δ% (в контроле – на 10,45 Δ%). Кроме этого, на фоне приема Фосфонциале® выявлено статистически достоверное ( $p < 0,05$ ) увеличение в плазме крови витаминов Е (на 16,13%) и группы В (В<sub>1</sub> – на 15,18%, В<sub>2</sub> – на 12,5%, В<sub>6</sub> – на 21,18%), чего не наблюдалось в контрольной группе, получавшей стандартную дезинтоксикационную, метаболическую и заместительную терапию. Терапия Фосфонциале® сопровождалась уменьшением выраженности липопероксидации, что подтверждалось снижением уровней МДА в сыворотке крови на 19,22 Δ% (в контроле – на 14,7 Δ%).

Таким образом, в арсенале отечественных терапевтов, гастроэнтерологов, гепатологов и врачей других специальностей имеется новый уникальный комплексный гепатопротектор, компоненты которого усиливают лечебные эффекты друг друга, снижая оксидативный стресс для гепатоцитов, способствуя максимальному снижению воспаления в печени, угнетая процессы фиброгенеза. Препарат может быть рекомендован для лечения ХЗП различной этиологии как в качестве монотерапии, так и в составе комбинированного лечения.

#### Литература

1. Manach C., Scalbert A., Morand C. et al. Polyphenols: food sources and bioavailability // *Am J Clin. Nutr.* 2004; 79: 727–747.
2. Kidd P.M. Phosphatidylcholine (Monograph). In: Czap K., Miller A.L., Head K.A. et al. eds. *Alternative Medicine Review Monographs Volume One*. Dover, ID: Thorne Research, Inc.: 2002; 310–315.
3. Kidd P.M. Glutathione (Monograph). In: Czap K., Miller A.L., Head K.A. et al. eds. *Alternative Medicine Review Monographs Volume One*. Dover, ID: Thorne Research, Inc.: 2002; 184–192.
4. Kidd P.M. Phosphatidylcholine: a superior protectant against liver disease // *Altern. Med. Rev.* 1996; 1: 258–274.
5. Malandrino S., Pifferi G. IdB-1016. *Drugs Future*. 1990; 15: 226–227.
6. Indena. Siliphos (TM). From *Silybum marianum* (L.) Gaertn. A new natural preventive targeted at the liver. Seattle, WA: Indena USA Inc.: 2004; www.indenusa.com.
7. Morazzoni P., Magistretti M.J., Giachetti C., Zanol G. Comparative bioavailability of Silipide, a new flavanoflavan complex, in rats // *Eur J Drug Metab. Pharmacokinet.* 1992; 17: 39–44.
8. Barzagli N., crema F., Gatti G. et al. Pharmacokinetic studies on IdB 1016, a silybin-phosphatidylcholine complex, in healthy human subjects // *Eur J Drug Metab. Pharmacokinet.* 1990; 15: 333–338.
9. Schandalik R., Gatti G., Peruca E. Pharmacokinetics of silybin in bile following administration of silipide and silymarin in cholecystectomy patients // *Arzneimittelforschung*. 1992; 42: 964–968.
10. Vailati A., Aristia L., Sozze E. et al. Randomized open study of the dose-effect relationship of a short course of IdB 1016 in patients with viral or alcoholic hepatitis // *Fitoterapia*. 1993; 94: 219–228.
11. Marena C., Lampertico M. Preliminary clinical development of silipide: a new complex of silybin in toxic liver disorders // *Planta Med.* 1991; 57: A124–A125.
12. Marcelli R., Bizzoni P., Conte D. et al. Randomized controlled study of the efficacy and tolerability of a short course of IdB 1016 in the treatment of chronic persistent hepatitis // *Eur. Bull. Drugs Res.* 1992; 1: 131–135.
13. Moscarella S., Giusti A., Marra F. et al. Therapeutic and antilipoperoxidant effects of silybin-phosphatidylcholine complex in chronic liver disease: preliminary results // *Cur. Ther. Res.* 1993; 53: 98–102.
14. Orlando R., Fragasso A., Lampertico M. et al. Pharmacokinetic studies of silybin-phosphatidylcholine complex (IdB 1016) in liver cirrhosis after multiple doses // *Med. Sci. Res.* 1991; 19: 827–828.
15. Orlando R., Fragasso A., Lampertico M. et al. Silybin kinetics in patients with liver cirrhosis: a comparative study of silybin-phosphatidylcholine complex and silymarin // *Med. Sci. Res.* 1990; 18: 861–863.
16. Morazzoni P., Montalbetti A., Malandrino S. et al. Comparative biliary excretion of silybin after single oral doses of silipide and silymarin in rats // *First Int. Symposium on Natural Drugs and the Digestive Tract*, Naples, Italy. Seattle, WA: Indena USA Inc.: 2004; www.indenusa.com.
17. Катикова О.Ю., Ших Е.В., Раменская Г.В., Хаджиева Б.П., Красных Л.М. Нарушение витаминного статуса и терапевтические возможности гепатопротектора «Фосфонциале» при хроническом алкогольном гепатите на фоне цирроза печени // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2009; 3: 13–21.



# Фосфонциале®

НОВЫЙ КОМБИНИРОВАННЫЙ ГЕПАТОПРОТЕКТОР

Липоид 200 мг    Силимар 70 мг



УНИКАЛЬНАЯ КОМБИНАЦИЯ

**ЭССЕНЦИАЛЬНЫЕ  
ФОСФОЛИПИДЫ**

**+**

**ФЛАВОНОИДЫ  
РАСТОРОПШИ**

ОБЕСПЕЧИВАЕТ ВЗАИМОУСИЛИВАЮЩЕЕ КОМПЛЕКСНОЕ  
ДЕЙСТВИЕ КОМПОНЕНТОВ

- восстанавливает структуру и функции гепатоцитов с последующей надежной защитой
- нормализует метаболизм печени
- предотвращает развитие фиброза
- оказывает антиоксидантный эффект
- улучшает физико-химические свойства и нормализует выделение желчи
- нормализует липидный спектр крови



**ФОСФОНЦИАЛЕ® - ЭФФЕКТИВНОЕ ВОССТАНОВЛЕНИЕ  
КЛЕТОК ПЕЧЕНИ С ПОСЛЕДУЮЩЕЙ НАДЕЖНОЙ ЗАЩИТОЙ!**

[WWW.PRO-PECHEN.RU](http://WWW.PRO-PECHEN.RU)