

Новые аспекты применения гепатопротектора на основе фосфолипидов и глицирризиновой кислоты

О.А. Яковлева, д.мед.н., профессор, заведующая кафедрой,

С.А. Семенчук, аспирант,

Е.В. Пивторак, к.мед.н., доцент,

А.О. Жамба, к.мед.н., доцент,

кафедра клинической фармации и клинической фармакологии Винницкого национального медицинского университета имени Н.И. Пирогова

Эффективность современных гепатопротекторов для фармакотерапии болезней печени остается дискуссионной проблемой. Это обусловлено, с одной стороны, значительным их разнообразием: гепатопротекторы представляют собой разные по механизму действия препараты – от фитотерапевтических до производимых по совершенно новым технологиям синтеза биологически активных молекул. С другой стороны, эта новизна оборачивается недостатком клинических испытаний, соответствующих принципам доказательной медицины, что и затрудняет их выбор и нивелирует ожидаемые позитивные результаты.

Современная тактика лечения несовершенна, так как вынуждает врача выбирать и оценивать свои действия в соответствии с тремя возможными вариантами:

- наличие протокола лечения для конкретной нозологии;
- отсутствие такого протокола или рекомендаций;
- и наконец, «лабиринты» врача между протоколом и принципом индивидуального подхода к фармакотерапии.

Последнее и должно составлять суть оптимального лечения, но этот вариант вступает в противоречие с требованиями протокола (и последующей оценкой в рамках страховой медицины).

Поэтому очевиден научный интерес к созданию более совершенных и оптимальных по эффективности гепатопротекторов, способных замедлить прогрессирование различных форм гепатита до цирроза или рака печени. Среди таких разработок следует отметить новый препарат, содержащий два активных соединения, показания к которому уточняются и расширяются – Фосфоглив (код анатомо-терапевтическо-химической классификации А05ВА). Препарат включает эссенциальные фосфолипиды (ФЛ) из соевых бобов и тринатриевую соль глицирризиновой кислоты (ГК) из корней

солодки голой (тритерпеновый гликозид). Препарат обладает особенными свойствами, которые обеспечиваются нанотехнологиями. Этот подход, разработанный в НИИ Биомедицинской химии РАМН, способствует созданию фосфолипидной наносистемы эмульгированных мицелл и липосом с устойчивыми частицами, имеющими средний размер 10-50 нм. Именно размер наночастиц определяет их распределение в организме и скорость захвата ретикулоэндотелиальной системой. Наноразмер позволяет продлевать время пребывания частиц в кровотоке, а также усиливает их способность достигать тропных органов-мишеней. ГК была использована не только в качестве фармацевтической субстанции, но и в качестве детергента, способствующего образованию липосом и мицелл в водной среде, благодаря чему размер образующих наночастиц снижался до минимальных размеров. Результаты исследований стабилизирующего действия фосфолипидных препаратов на цитохром P450 поврежденных мембран микросом показали, что из исследуемых препаратов максимальным репарирующим эффектом на цитохром P450 обладала смесь фосфатидилхолина + ГК. Кроме того, фосфолипидная смесь фосфатидилхолин + ГК способна восстанавливать активность как ферментов микросомальных мембран, так и ферментов митохондрий, что позволяет им проникать через цитоплазматическую мембрану клеток и транспортировать другие молекулы к тропным органам-мишеням [4, 6, 12].

Препарат представляет собой лиофилизат для приготовления раствора и внутривенного введения в дозе 2,5 г; также применяется в капсулах. После введения глицирризиновая кислота действует до 8-12 ч, поэтому рекомендуется двукратное введение в инъекциях или внутривенно утром и 2 капсулы вечером. В капсуле фосфоглива содержится 65 мг фосфатидилхолина и 35 мг ГК. Глицирризин включен в рекомендации Азийско-

Тихоокеанского сообщества по изучению печени – ARASL [9]. Уже через 1-2 часа после внутривенного введения препарата большая часть его оказывается в печени, что свидетельствует о тропизме и является предпосылкой для терапии [4].

Глицирризиновая кислота (глицират), получаемая из экстракта корней солодки, распространена в ареале Средней Азии, Кавказа, относится к стероидным сапонинам. Ей присущи *иммуномодулирующие свойства*: повышение активности фагоцитоза и природных киллеров, антиоксидантное и антиаллергическое действие. В ее молекуле содержится аналогичный гормону коры надпочечника (кортизону) фрагмент, что требует внимания к возможным нежелательным реакциям, тем более, что глицират уменьшает метаболизм естественных стероидов надпочечников [2].

Высокое потребление солодки может вызвать гиперминералокортицизм с соответствующими симптомами: задержка натрия и потеря калия, отеки, повышение артериального давления. Проведенное исследование [29, 33] показало, что у наиболее чувствительных людей регулярное ежедневное потребление 100 мг глицирризиновой кислоты является достаточным, чтобы вызвать неблагоприятные последствия. Большинство людей, которые потребляли 400 мг глицирризиновой кислоты ежедневно, отмечали нежелательные лекарственные реакции.

Ежедневный прием ГК в дозе 10 мг является безопасным для большинства здоровых взрослых людей, т.е. суточная доза ГК 1-10 мг оценивается как безопасная.

Противовоспалительные гормоноподобные свойства ГК обусловлены ее эффектом – ингибированием 11β -оксистероиддегидрогеназы и 5α -редуктазы, что приводит к увеличению содержания эндогенного кортизола в крови, активации минералокортикостероидных рецепторов [13, 28, 31].

Кроме того, ГК обладает свойствами ингибировать протеинкиназу С, провоспалительные цитокины, фактор некроза опухоли α , интерлейкины, фосфолипазу А в лизосомах, что делает ее сопоставимой по эффективности с диклофенаком [1, 11, 20].

ГК может ослаблять воспалительные реакции и модулировать врожденный иммунный ответ; также ГК является мощным агентом для подавления комплемент-зависимого повреждения тканей при аутоиммунных и воспалительных заболеваниях [19, 22]. ГК может подавлять синдром системного воспалительного ответа путем ингибирования хемокинов; также способна ингибировать воспалительные реакции, которые связаны с развитием оппортунистических инфекций у больных в критическом состоянии [30].

Основными показаниями, которые подтверждены и обоснованы клинической эффективностью препарата на основе ФЛ + ГК, могут быть:

- аутоиммунные и вирусные гепатиты;
- алкогольный гепатит;
- лекарственные и токсические повреждения печени;
- неалкогольный стеатогепатит.

Исходя из этого препарат можно назвать патогенетическим для лечения всех нозологических форм гепатобилиарной системы [1].

Препарат показан при наличии синдрома цитолиза – повышении активности трансаминаз печени до уровня менее 3 норм; при более интенсивном цитолизе (активности аспартатаминотрансферазы (АсАТ), превышающей более 5 норм) предпочтение следует отдать глюкокортикостероидам и цитостатикам.

Исследованиями противовирусной активности ГК установлена ее способность блокировать проникновение вирусов в клетку (через блокирование рецепторных участков мембран ее углеводными компонентами), вызывать инактивацию вируса через комплексное образование полисахарида ГК с гликопротеиновой оболочкой вируса [14]. Препарат способен ингибировать гены, ответственные за синтез коллагена 1-го типа, подавлять окислительный стресс, оказывать антиканцерогенное действие, модулировать стимулирующий иммунный ответ, уменьшая в крови содержание кортизола, потенцируя действие преднизолона, подавляя активность фосфолипазы А в лизосомах – препятствуя выходу протеолитических ферментов [4].

Механизмы противовирусного действия ГК в основном включают подавление репликации вируса и регуляцию иммунитета. ГК влияет на клеточные сигнальные пути, такие как протеинкиназы С, казеин-киназы II и транскрипционные факторы (например, активатор протеина 1). Кроме того, ГК ингибирует репликацию вирусов нескольких типов (например, вируса японского энцефалита 4, члена семейства *Flaviviridae*); развитие других вирусов также может быть заторможено с помощью ГК [21]. Мощный противовоспалительный потенциал ГК способствует ее эффективности в лечении различных видов гепатита, в том числе и вирусных гепатитов [17]. При лечении пациентов с вирусным гепатитом С глицирризиновая кислота может подавлять полный рост вирусных частиц, в зависимости от дозы, и, соответственно, обеспечивать синергический эффект с интерфероновой терапией [15, 24].

Среди проведенных исследований преобладают работы по изучению препарата на основе ФЛ + ГК при **вирусных гепатитах**. При использовании гепатопротекторов для лечения хронических вирусных гепатитов нерешенные вопросы остаются дискуссионными, и потому «лечение... хронических гепатитов остается наиболее трудной проблемой гепатологии» [12]. Как известно, международные стандарты (рекомендации Европейской и Американской ассоциаций по изучению болезней печени) основываются на использовании пегилированного интерферона с рибавирином или стандартным интерфероном, хотя эффективность терапии может не превышать 50% для хронического гепатита С, вызванного вирусом с 1-м генотипом, или 80% для 2-3-го генотипа вируса. Вариативность позитивного ответа зави-

сит от многих факторов: течения самого заболевания (возраст пациентов, масса тела, длительность, коморбидность с алкоголизмом, курением), генотипа инфицирующего агента, генотипа больного и наиболее существенного для Украины фактора – его финансовых возможностей, особенно при необходимости дорогостоящей терапии длительностью до 48 недель. Важность последнего фактора отражают рекомендации Всемирного гастроэнтерологического общества, основанные по принципу «каскада», т. е. с учетом финансовых возможностей пациентов в разных странах [8].

Достаточно интересны научные подходы, прогнозирующие возможные гетерогенные варианты противовирусного ответа в сфере генетических исследований. Показано, что синтез интерлейкина-28, обладающего генетическим полиморфизмом, способствует устойчивому противовирусному ответу посредством иммунных позитивных реакций при наличии генотипа «СС», в отличие от генотипов «СТ» или «ТТ» [32].

Поэтому возможности альтернативных подходов увеличивают шансы на более доступное и безопасное лечение вирусных гепатитов. При исследовании фосфоглива как противовирусного препарата было показано его позитивное влияние на биохимические маркеры пигментного обмена, динамику цитолитического синдрома (уровней гиперферментемии аланинаминотрансферазы (АлАТ), АсАТ и гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП)), на фоне положительной динамики маркеров вирусной нагрузки по репликации (РНК вируса гепатита С и ДНК вируса гепатита В), которые остались только у 158 из 312 пациентов с хроническим гепатитом С и хроническим гепатитом В после терапии [12]. При этом отличная эффективность была достигнута у 28,3%, хорошая – у 58,5%, удовлетворительная – у 11,8%, слабая – у 0,3%; у 1,1% эффективность отсутствовала.

Применение ГК замедляет [16], подавляет распространение опухоли кожи у мышей и разрастание человеческих клеток рака молочной железы (MCF7), индуцирует апоптоз раковых клеток. Механизмы апоптоза могут быть реализованы за счет увеличения уровня свободного Ca^{2+} в клетках [23]. Y. Mizushima et al. [25] показали, что ГК мощно ингибирует активность полимераз млекопитающих. При использовании ГК также снижается содержание фактора некроза опухоли α и стимулируется тканевый активатор плазминогена [26, 27].

Для более четкого доказательства эффективности и безопасности препаратов на основе ГК в 2010 году было организовано открытое сравнительное рандомизированное клиническое исследование по применению фосфоглива (IV фаза) в комбинированной терапии хронического гепатита С – ОРИОН. В сложном дизайне исследования предусматривался этап применения фосфоглива по 2,5 г 5 раз в неделю внутривенно 4 недели, далее добавлялась противовирусная терапия с сочетанием интерферон/рибавирин на фоне продолже-

ния терапии фосфогливом форте (уже перорально по 1 капсуле 3 раза в день, длительность терапии фосфогливом определялась генотипом вируса – 1, 2 или 3). Группа сравнения получала только противовирусную терапию: 48 недель при генотипе 1 и 24 – при генотипах 2 или 3. Уже за первые 4 недели снижались показатели вирусной нагрузки, имели место проявления быстрого вирусологического ответа (т. е. отсутствие в крови больных РНК вируса гепатита С или снижение ее количества до менее 700 копий/мл) только в группе применения фосфоглива, при положительной достоверной динамике сывороточных трансаминаз [8]. Нежелательные реакции (преимущественно связанные с интерфероном – гипертермия и гриппоподобный синдром) не требовали отмены терапии.

Подобное исследование подтвердило, что при хроническом гепатите С, также как и при микст-гепатите В + С, дополнительное применение фосфоглива на фоне базисной терапии способствовало более быстрой и выраженной ликвидации клинической негативной симптоматики (анорексии, слабости, тошноты, желтухи), с одновременным улучшением показателей активности ферментов печени и уровня билирубина. Препарат применяли по 2,5 г внутривенно в апиrogenной воде, через день, в суммарной дозе 30 г за 22 дня. Установлено снижение частоты выявления РНК и ДНК вирусов методом полимеразной цепной реакции, причем отмечено снижение уровней антител класса IgG на эритроцитах крови для некоторых белков вируса гепатита С, в то время как базисная терапия приводила к их увеличению [14, 18].

Достаточно актуальным следует считать оценку возможностей препарата на основе ФЛ и ГК при **стеатогепатозе** и **стеатогепатите**, интерес к которым значительно возрос в последние годы [3, 5, 7, 10]. На фоне липидной инфильтрации печени, окислительного стресса, ожирения или сахарного диабета, синдрома избыточного бактериального роста в кишечнике фармакотерапия стеатогепатита требует убедительных позитивных результатов, но стандарты его лечения еще не установлены. Опубликованные результаты исследований о возможности применения при этом фосфоглива свидетельствуют в пользу препарата [9]. При сочетании стеатоза и хронического колита у 87 больных на фоне базисной терапии (реосорбидакт, месалазин, невсасывающиеся антибиотики и пробиотики) дополнительно назначали введение фосфоглива (в дозе 2,5 г сухого лиофилизированного порошка внутривенно в течение 10 дней, далее по 2 капсулы 3 раза в день 3 месяца). После лечения на фоне фосфоглива достоверно улучшились показатели желчевыделения, биохимические показатели функций печени, уменьшились элементы эластичности ее паренхимы (что снижает риск фиброобразования), показатели копрограммы и микрофлоры кишечника.

При анализе литературы по препарату обращает на себя внимание отсутствие четких критери-

ев относительно сроков терапии фосфогливом. С одной стороны, с учетом действия гормоноподобного компонента ГК, авторы предлагают ограничить сроки лечения до 6 недель [2], мотивируя возможным риском интоксикации, сопровождающейся головной болью, летаргией, повышением артериального давления, гипокалиемией вплоть до остановки сердца, особенно при дозах больше 700-900 мг в сутки [31]. Так, при сравнении эффективности и безопасности фосфоглива в эксперименте (экстракция содержимого капсул препаратов и их биохимический анализ) было установлено, что на фоне разных доз и содержания эссенциальных фосфолипидов (фосфатидилхолина 1368 мг на капсулу в эссенциале форте Н, 522 мг – в эсливер форте и 507-616 мг в фосфогливе, что соответствует 73-79% от общего содержания эссенциальных фосфолипидов в нем) накопление продуктов перекисного окисления (по чувствительным к тиобарбитуровой кислоте продуктам) в фосфогливе ($3,4 \pm 0,2$ нмоль/мл) было меньшим, чем в эсливер форте ($8,5 \pm 0,3$) и мало отличалось от такового в эссенциале форте Н ($2,7 \pm 0,2$), хотя эсливер форте содержит витамины группы В. Активация перекисного окисления липидов может быть связана в транспортировкой препаратов из Германии и хранением [2].

С другой стороны, исследования применения фосфоглива (у 5954 больных в Российской Федерации) при вирусных гепатитах, циррозах, сахарном диабете в более длительные сроки – до 3-6 месяцев) сопровождалось развитием крайне редких побочных реакций – всего у 0,7% пациентов: кожная сыпь (16 человек), тошнота и метеоризм (у 8), повышение артериального давления (у 5), головокружение (у 4), тяжесть в подреберье (у 3) [12].

Литература

1. Базилевич А.А., Мишанич О.М., Одинец М.О. Дисфункции гепатобиллярного тракта та особливості їх лікування // Мистецтво лікування. – 2014. – № 1 (107). – С. 20-23.
2. Василенко И.А., Долгова Г.В., Сорокоумова Г.М. и др. Сравнительное изучение гепатопротекторных препаратов Эссенциале Форте Н, Фосфоглив, Эсливер Форте // РМЖ. – 2013. – № 13. – С. 681-684.
3. Вовк Е.И. Лечение неалкогольной жировой болезни печени в практике терапевта. Что? Где? Когда? // РМЖ. – 2011. – № 11. – С. 1038-1046.
4. Губергриц Н.Б., Степура А.В. Препарат фосфоглив: счастливый союз двух гепатопротекторов // Участковый врач. – 2014. – № 8. – С. 10-14.
5. Драпкина О.М., Смирнова В.И., Ивашкин В.Т. Патогенез, лечение и эпидемиология НАЖБП – что нового? Эпидемиология НАЖБП в России // РМЖ. – 2011. – № 28. – С. 1717-1721.
6. Игнатова О.М. Фосфоглив: механизм действия и опыт применения в клинике. – М., 2004. – 318 с.
7. Маев И.В., Вьючнова Е.С., Бабина С.М. Применение фосфоглива в лечении больных неалкогольным стеатогепатитом // Российские Медицинские Вести. – 2009. – № 14(4). – С. 20-28.
8. Маевская М.В. Предварительные результаты открытого сравнительного рандомизированного исследования РНГ-М3/Р01-09 «ОРИОН» по применению препарата «Фосфоглив» в комбинированной терапии больных хроническим гепатитом С // РЖГГК. – 2011. – № 4. – С. 52-59.
9. Мойсеенко В.А., Манжалий Э.Г. Возможности применения препарата «Фосфоглив» в лечении стеатогепатита с сопутствующим хроническим колитом // Сучасна гастроентерологія. – 2014. – № 2 (76). – С. 107-115.

10. Никитин И.Г., Байкова И.Е., Гогова Л.М., ГИ. Сторожанов, Прушковская М.П. Опыт использования глицирризиновой кислоты в лечении пациентов с алкогольной болезнью печени. // РЖГГК. – 2009. – № 1. – С. 53-58.
11. Толстикова Г.А., Балтина Л.А., Шульц Э.Э., Покровский А.Г. Глицирризиновая кислота // Биоорганическая химия. – 1997. – № 23. – С. 691-709.
12. Учайкин В.Ф., Арчаков А.И., Ковалев О.Б., Лопанчук П.А. Применение нового отечественного гепатопротектора с противовирусной активностью – Фосфоглива в России // Детские инфекции. – 2009. – № 3. – С. 36-40.
13. Чернявский В.В. Воспалительный процесс при хронических заболеваниях печени: возможные терапевтические подходы // Практикуючий лікар. – 2013. – № 3. – С. 38-42.
14. Чорнобровкіна Т.Я. Ефективність застосування фосфогліву у хворих на гепатит С // Інфекційні хвороби. – 2012. – № 4 (70). – С. 33-38.
15. Ashfaq U.A., Masoud M.S., Nawaz Z., Riazuddin S. Glycyrrhizin as antiviral agent against Hepatitis C Virus // Journal of Translational Medicine. 2011; 9 (1, article 112).
16. Liang B., Guo X.-L., Jin J., Ma Y.-Ch., Feng Zh.-Q. Glycyrrhizic acid inhibits apoptosis and fibrosis in carbon-tetrachloride-induced rat liver injury // World J Gastroenterol. 2015 May 7; 21 (17): 5271-5280.
17. Cinatl J., Morgenstern B., Bauer G., Chandra P., Rabenau H., Doerr H.W. Glycyrrhizin, an active component of liquorice roots, and replication of SARS-associated coronavirus // The Lancet. 2003; 361 (9374): 2045-2046.
18. Chan H.-T., Chan C., Ho J.-W. Inhibition of glycyrrhizic acid on aflatoxin B1-induced cytotoxicity in hepatoma cells // Toxicology. 2003; 188 (2-3): 211-217
19. Fujisawa Y., Sakamoto M., Matsushita M., Fujita T., Nishioka K. Glycyrrhizin inhibits the lytic pathway of complement: possible mechanism of its anti-inflammatory effect on liver cells in viral hepatitis // Microbiology and Immunology 2000; 44 (9): 799-804.
20. Kawakami Z., Ikarashi Y., Kase Y. Glycyrrhizin and its metabolite 18 β -glycyrrhetic acid in glycyrrhiza, a constituent herb of yokukansan, ameliorate thiamine deficiency-induced dysfunction of glutamate transport in cultured rat cortical astrocytes // European Journal of Pharmacology. 2010; 626 (2-3): 154-158.
21. Li X.-L., Zhou A.-G. Evaluation of the immunity activity of glycyrrhizin in AR mice // Molecules. 2012; 17 (1): 716-727.
22. Menegazzi M., Di Paola R., Mazzon E., et al. Glycyrrhizin attenuates the development of carrageenan-induced lung injury in mice // Pharmacological Research. 2008; 58 (1): 22-31.
23. Meng Y.-Q., Ding J.-Q., Liu Y., Nie H.-H., Guan S., et al. Synthesis and anti-tumor activity of novel glycyrrhetic acid derivatives // Chemical Research in Chinese Universities. 2012; 28 (2): 214-219.
24. Michaelis M., Geiler J., Naczek P. et al. Glycyrrhizin exerts antioxidative effects in H5N1 influenza A virus-infected cells and inhibits virus replication and pro-inflammatory gene expression // PLoS ONE. 2011; 6 (5): e19705.
25. Mizushima Y., Ishida T., Yagi S. et al. Inhibitory effects of glycyrrhetic acid on DNA polymerase and inflammatory activities // Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2012; 2012: 9 pages. 650514.
26. Paolini M., Barillari J., Broccoli M., Pozzetti L., Perocco P., Cantelli-Forti G. Effect of liquorice and glycyrrhizin on rat liver carcinogen metabolizing enzymes // Cancer Letters. 1999; 145 (1-2): 35-42.
27. Park H.Y., Park S.H., Yoon H.K., Han M.J., Kim D.H. Anti-allergic activity of 18 beta-glycyrrhetic acid-3-O-beta-D-glucuronide // Archives of Pharmacol Research. 2004; 27 (1): 57-60.
28. Tanaka S., Uno C., Akimoto M., Tabata M., Honda C., Kamisako W. Anti-allergic effect of bryonolic acid from *Luffa cylindrica* cell suspension cultures // Planta Medica. 1991; 57 (6): 527-530.
29. Stormer F.C., Reistad R., Alexander J. Glycyrrhizic acid in liquorice – Evaluation of health hazard // Food and Chemical Toxicology. 1993; 31 (4): 303-312.
30. Takei M., Kobayashi M., Herndon D.N., Pollard R.B., Suzuki F. Glycyrrhizin inhibits the manifestations of anti-inflammatory responses that appear in association with systemic inflammatory response syndrome (SIRS)-like reactions // Cytokine. 2006; 35 (5-6): 295-301.
31. Tanahashi T., Mune T., Morita H. Glycyrrhizic acid suppresses type 2 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase expression in vitro // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2002; 80: 441-447.
32. Tompson A.J., Muir A.J., Sulkowski M.S. et al. Interleukin-28 β polymorphism improves viral kinetics and is strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus // Gastroenterology. 2010; 139 (1): 120-129.
33. Tujios S., Fontana R.J. Mechanisms of drug-induced liver injury: from bedside to bench // Nature reviews. Gastroenterology & hepatology. 2011 8 (4): 202-11.