

А.Г. Захаренко

Возможности и перспективы клинического применения отечественного лекарственного средства Эссенциглив®

Белорусская медицинская академия последипломного образования

Эссенциглив® – новый отечественный гепатопротектор с противовирусной активностью, содержащий компоненты растительного происхождения: фосфолипид (фосфатидилхолин) и натриевую соль глицирризиновой кислоты (ГК).

Входящий в состав **Эссенциглива®** фосфатидилхолин, являясь основным структурным компонентом фосфолипидного слоя биологических мембран, восстанавливает структуру и функции поврежденных мембран гепатоцитов, благодаря чему предотвращает потерю клетками ферментов и других активных веществ, нормализует белковый, липидный и жировой обмены, восстанавливает детоксикационную функцию печени, ингибирует формирование соединительной ткани в печени, снижает риск возникновения фиброза и цирроза печени [1, 2].

Второй компонент лекарственного средства **Эссенциглив®** – тринатриевая соль глицирризиновой кислоты. ГК – один из основных биологически активных веществ корня солодки голой (*Glycyrrhiza glabra*), произрастающей на территории Средней Азии, представляющий собой тритерпеновый гликозид, образованный одним остатком глицирретовой кислоты и двумя остатками глюкуроновой кислоты.

Глицирризиновая кислота обладает противовоспалительным действием, подавляет репродукцию вируса в печени и других органах за счет стимуляции продукции гамма-интерферона, повышения фагоцитоза, увеличения активности естественных киллеров [3]. Препараты ГК, комбинированные с цистеином, успешно применяются в клиниках Японии как лекарственное средство для лечения гепатитов. Гистологические и биохимические исследования показали, что введение препаратов ГК восстанавливает функциональную активность клеток печени, нормализует ферментный спектр крови у больных острыми и хроническими гепатитами.

Глицирризиновая кислота входит в состав различных лекарственных препаратов (ликвиритон, флакарбин др.), применяемых при лечении заболеваний печени и желчевыводящих путей. При разработке отечественного препарата Эссенциглив® в качестве дополнительного компонента использовали тринатриевую соль глицирризиновой кислоты (NaГК).

Анализ литературы показал, что NaГК, кроме выраженных детергентных свойств, обладает высокой биологической активностью, дополняющей гепатопротекторное действие фосфолипидов.

Считается, что тритерпеновые гликозиды, в том числе и ГК, проявляют высокую биологическую активность, играя важную роль в модификации метаболизма кортикостероидов, что объясняется структурной близостью к стероидным гормонам (глюко- и минералокортикоидам) и ингибирующим влиянием на активность 11 α -гидроксистероид дегидрогеназы.

Будучи синергистом кортикостероидных гормонов, ГК усиливает и пролонгирует их действие.

Глицирризиновая кислота обладает также антиаллергическим действием, которое связано с тем, что ГК – антагонист ацетилхолина, гистамина и других веществ, образующихся в тканях при развитии аллергических реакций.

Глицирризиновая кислота активирует макрофаги *in vivo*, стимулируя образование оксида азота (NO) в ответ на введение липополисахаридов. Кроме того, обнаружено ее антиоксидантное действие: ГК ингибирует процесс образования супероксидного радикала и перекиси водорода.

Исследования, проведенные на модели токсического поражения тетралорметаном гепатоцитов, показали, что антигепатотоксическое действие глицирризиновой кислоты в значительной степени обусловлено ее антиоксидантной активностью.

Обнаружено, что ГК обладает противовирусным действием. Она ингибирует раннюю стадию репликации вируса гепатита А, вирус иммунодефицита человека типа I, нормализует функцию печени у детей, инфицированных цитомегаловирусом.

Применение эссенциальных фосфолипидов и глицирризиновой кислоты в клинической практике. Фосфатидилхолин в клинике для лечения острых и хронических заболеваний печени используется уже более трех десятилетий. В более чем 170 клинических испытаниях, включая 18 двойных слепых, проведенных в общей сложности почти на 11 тыс. пациентов с заболеваниями печени, показана способность полиненасыщенного фосфатидилхолина:

- улучшать клинические проявления и биохимические показатели при острых и хронических заболеваниях печени;
- снижать воспалительные реакции, некроз печеночных клеток, особенно жировую инфильтрацию, клеточную дистрофию и фиброз;
- ускорять сероконверсию HBsAg при гепатите В;
- сокращать сроки госпитализации [4, 5].

Глицирризиновая кислота является синергистом кортикостероидных гормонов, активирует макрофаги, обладает антиаллергическими и противовирусными свойствами, антиоксидантной и иммуномодулирующей активностью. Особо необходимо отметить противовирусное действие глицирризиновой кислоты, в основе которого лежит ее способность к модуляции иммунных свойств и индукции γ -интерферона.

В мировой литературе достаточно широко представлена эффективность применения глицирризиновой кислоты. По данным Y.Abe с соавт. (1994), среди больных хроническим гепатитом С, получавших интерферон вместе с глицирризиновой кислотой, внутривенно в течение 12 недель, нормализация уровня АлАТ в сыворотке крови наступила в 64,3% случаев, тогда как у леченных только интерфероном – в 33,3%. Исчезновение РНК-НСV определялось в 38,5 и 13,3% соответственно.

В рандомизированных контролируемых испытаниях, проведенных Van Rossum, глицирризиновая кислота вызывала значительное снижение аминотрансфераз сыворотки и улучшение гистологической характеристики печени по сравнению с плацебо. В частности, двойное слепое плацебо-контролируемое исследование (80–240 мг ГК внутривенно дополнительно к α -интерферону 3 раза в неделю) привело у 57 больных с гепатитом С к снижению активности аланиновой аминотрансферазы при отсутствии побочных эффектов. Долговременное использование ГК предотвращает развитие гепатоклеточной карциномы. Считают также, что ГК повышает способность печени к выведению токсинов и обладает антиоксидантным действием.

Особенно результативным оказалось использование ГК для лечения хронических гепатитов [6].

Предпосылки разработки нового лекарственного средства Эссенциглив®. Известно, что любые заболевания печени, независимо от этиологии, вызывают разрушения мембран гепатоцитов с потерей фосфолипидов, их основных структурных компонентов, что приводит к нарушению функций биомембран с последующей гибелью клетки. В 1990-е гг. в Институте био-

медицинской химии РАМН в результате фундаментальных исследований, проведенных О.Ю. Абакумовой и А.В. Карякиным, был выявлен ряд закономерностей, позволивших решить стоящие перед разработчиками задачи: усиление гепатопротекторного действия эссенциальных фосфолипидов; введение в препарат нового стабилизирующего компонента, обладающего противовирусной активностью, – глицирризиновой кислоты, что привело к созданию нового оригинального лекарственного средства под названием Фосфоглив®.

Фосфоглив® – принципиально новый препарат, способный восстанавливать функции печени за счет комбинации мембранно-стабилизирующего и противовирусного действия. Фосфоглив® содержит два активных действующих начала – фосфатидилхолин и глицирризиновую кислоту, каждое из которых в отдельности уже доказало свою эффективность при лечении заболеваний печени.

Исследования клинической эффективности Фосфоглива® были начаты в 1998 г. с испытания капсульной формы. В частности, 19 больным с острым вирусным гепатитом В (ВГ В) со среднетяжелыми формами заболевания на фоне базисной терапии назначали Фосфоглив® по 2 капсулы 3 раза в день в течение 30 дней. Контрольная группа из 10 больных получала только базисную терапию. Исследования показали, что включение капсул Фосфоглива® в комплексную терапию пациентов с острым вирусным гепатитом В ускоряло исчезновение клинических симптомов интоксикации и приводило к сокращению общего количества койко-дней. Препарат улучшал биохимические показатели крови (билирубин, АлАТ, АсАТ), являющиеся показателями воспалительной реакции в печени. Наиболее значимо было снижение уровня билирубина более чем в 1,5 раза, причем у больных, получавших Фосфоглив®, снижение продолжалось и по окончании лечения.

Аналогичные результаты получены и у больных с микст-инфекцией ВГ В+С и ВГ А. При этом переносимость лечения была нормальной [6].

В клинике академика РАМН В.Т. Ивашкина (1998 г.) Фосфоглив® получили 17 пациентов (из них 9 с жировым гепатозом, 4 с хроническим гепатитом В и 4 с циррозом печени). Препарат оказывал положительное влияние на такие синдромы, как астения, диспепсия, синдром «правого подреберья». В динамике наблюдения через 1,5 месяца у больных жировым гепатозом статистически достоверно ($p < 0,05$) снижался уровень холестерина и триглицеридов [6].

В клинике академика РАМН Г.И. Сторожакова Фосфоглив® получали 7 пациентов с алкогольным поражением печени и 6 пациентов с диабетическим гепатозом и гиперлипидемией. Терапия оказалась эффективной, что выражалось в регрессии симптомов полинейропатии, нормализации липидного спектра и уменьшении дозы инсулина [6].

В 2005 г. в отделении хронических заболеваний печени №1 ЦНИИ гастроэнтерологии Департамента здравоохранения г. Москвы проводилось клиническое исследование Фосфоглива®. Изучена эффективность трехмесячного курса Фосфоглива® у больных хроническим гепатитом С (ХГС). Под наблюдением находились 40 больных (12 мужчин и 28 женщин) в возрасте от 18 до 74 лет. Длительность заболевания составила от 0,5 до 22 лет. Всех больных обследовали согласно утвержденной программе. Функциональное состояние печени оценивали по активности АлАТ и АсАТ, щелочной фосфатазы (ЩФ), γ -глутамилтранспептидазы, содержанию билирубина, холестерина, общего белка, белковых фракций, креатинина, мочевины и протромбина. Фосфоглив® назначали по 6 капсул в сутки в течение 3 месяцев. Завершили планируемый курс терапии 32 больных ХГС, самостоятельно прекратили 3 пациента, в 2 случаях проводилась сочетанная терапия препаратами интерферона в стандартной дозе и Фосфоглива®. Применение Фосфоглива® у больных хроническим гепатитом С в течение 3 месяцев сопровождалось снижением показателей клинико-биохимической активности заболевания в 52% случаев, уменьшением степени виремии в отдельных случаях ($p > 0,05$). Получена нормализация содержания билирубина, наметилось отчетливое снижение активности уровня аминотрансфераз. Отмечена тенденция к снижению противовоспалительных цитокинов: ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-12. При этом препарат хорошо переносился [6].

В последние годы накопился достаточный опыт клинического применения Фосфоглива® для лечения вирусных гепатитов. Особую актуальность представляет проблема лечения хронического гепатита С. Наибольшие успехи в лечении ХГС были достигнуты при проведении комплексной терапии с использованием пегинтерферона и рибавирина. При этом частота устойчивого вирусологического ответа увеличивается до 60–70% [6]. В то же время число побочных эффектов существенно выше, поэтому больных, которым приходилось отменять противовирусную комплексную терапию с пегинтерфероном, в 3 раза больше, чем при аналогичной терапии с обычным α -ИФН. Выявлено гепатопротекторное действие Фосфоглива® при вирусных гепатитах – как при монотерапии, так и в комбинации с общепринятыми противовирусными

ЛС. При этом у пациентов отмечали быструю нормализацию аминотрансфераз и улучшение гистологических маркеров гепатита.

В Белгородской областной клинической инфекционной больнице проведена оценка эффективности применения Фосфоглива® у больных HCV-инфекцией и микст-инфекцией HCV + HBV. Изучение клинической картины, лабораторных показателей и эффективности терапии Фосфогливом® проводилось у 50 лиц, страдающих HCV-инфекцией и микст-инфекцией HCV + HBV средней степени тяжести. Контрольную группу, получавшую базисную терапию, составили 40 пациентов, из них с ОГС – 5, обострением хронического гепатита ХГС – 25 и микст-инфекцией HCV + HBV – 40. Противовирусное действие Фосфоглива® оценивалось у 5 больных с ОГС, 10 с ХГС и 5 с микст-инфекцией HCV + HBV. Фосфоглив® вводили внутривенно по 250 мг в 10 мл воды для инъекций 2 раза в неделю, в остальные дни назначали по 2 капсулы 3 раза в день. Включение Фосфоглива® в традиционную базисную терапию достоверно ускоряло исчезновение слабости ($p < 0,05$) у пациентов с ОГС, болевого симптома – у лиц с ХГС ($p < 0,05$) и нарушение аппетита ($p < 0,05$) – у больных ОГВ + ХГС. Длительность желтушного периода достоверно меньше отмечалась в опытных группах с ОГС и ОГВ + ХГС ($p < 0,05$). Достоверное снижение уровня билирубина ($p < 0,01$) и активности трансаминаз ($p < 0,001$) в сыворотке крови наблюдалось у лиц контрольной и опытной группы с ОГС и ОГВ + ХГС. Однако значение этих показателей у больных, получавших Фосфоглив®, было в 2 раза ниже. Уровень ГГТ достоверно снижался ($p < 0,05$) у пациентов с ОГВ + ХГС в опытной группе, а уровень ЩФ ($p < 0,01$) у лиц с ОГС. У больных с ХГС в опытной группе отмечалось достоверное снижение активности только АлАТ ($p < 0,05$), а темп снижения билирубина и трансаминаз в 2 раза больше по сравнению с базисной терапией.

Фосфоглив® в капсульной форме проявил себя как эффективное лекарственное средство для лечения заболеваний печени (вирусный гепатит, жировой гепатоз, алкогольное поражение печени) за счет постепенного накопления фосфолипидов в мембранах гепатоцитов, сопровождающегося их репарацией и нормализацией функционирования клеток параллельно с терапевтическим противовирусным действием [7]. Во всех группах больных, получавших Фосфоглив®, наблюдалась положительная динамика клинических симптомов. Применение Фосфоглива® по клиническим и биохимическим показателям является более эффективным, чем общепринятая базовая терапия. Гепатопротектор Фосфоглив® обладает хорошей переносимостью [6].

Вышеизложенное послужило отправным пунктом для создания отечественного аналога российского препарата Фосфоглив®. В настоящее время его производство под торговым названием Эссенциглив® в рамках программы импортозамещения освоило и наладило УП «Минскинтеркапс» (Республика Беларусь). Эссенциглив® – отечественное лекарственное средство, содержащее эссенциальные фосфолипиды (производства немецкой компании Lipoid) и глицерризиновую кислоту (в виде тринатрия глицерризината производства Alps Pharmaceutical Industry Co., Ltd, Япония)

Эссенциглив® применяют в комплексном лечении следующих состояний: вирусного гепатита (острого и хронического); стеатоза и стеатогепатита (алкогольного и неалкогольного); токсических поражений печени; интоксикаций; псориаза; нейродермита; экземы [8].

Эссенциглив® назначают детям от 12 лет и взрослым внутрь во время еды по 1–2 капсулы 3–4 раза в сутки. Курс лечения при острых заболеваниях составляет 30 дней, при хронических поражениях печени – не более 6 недель [8].

Эссенциглив® противопоказан при беременности и в период лактации (грудного вскармливания) [8].

В заключение можно констатировать, что на отечественном фармацевтическом рынке появилось новое перспективное лекарственное средство из группы гепатопротекторов с уникальными свойствами, позволяющими восстанавливать мембраны гепатоцитов и подавлять репликацию гепатотропных вирусов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Phosphatidylcholine: monograph // *Alternative Medicine Review*. 2002; 7(2): 150-154.
2. Fox J.M. in: Phosphatidylcholine / Peeters (ed.). Springer: Berlin, 1976. P. 3-7.
3. Толстик Г.А., Балтина Л.А., Шульц Э.Э. и др. Глицерризиновая кислота (обзор) // *Биоорган. химия*. 1997; 23 (9): 691-709.
4. Скакун Н.П. Клиническая фармакология и эффективность эссенциале при заболеваниях печени // *Эксперим. и клин. фармакология*. 1993; 56 (1): 69-72.
5. Цыркунов В.М., Чиркин А.А., Шумахер Р. Эссенциальные фосфолипиды при острых и хронических заболеваниях печени, нарушениях обмена липидов и атеросклерозе // *Рецепт*. 1998; 5: 71-77.
6. Ипатова О.М. Фосфоглив: механизм действия и применение в клинике. М.:ГУ НИИ биомедиц. РАМН, 2005. 318 с.
7. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 522 с.
8. Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Эссенциглив®.