Механизмы действия и клиническая эффективность комбинированного гепатопротекторного препарата Прогепар

О.А. Громова[1,2], И.Ю. Торшин[1,3], И.С. Юргель[1], О.А. Назаренко[1,2], К.В. Рудаков[3]

[1]РСЦ Института Микроэлементов ЮНЕСКО

[2]ГОУ ВПО Ивановская Государственная Медицинская Академия Росздрава

[3]Лаборатория системной биологии и вычислительной биологии ВЦ РАН им. А.А. Дородницына

Комплексная терапия заболеваний печени различного генеза требует использования безопасных многофункциональных препаратов – гепатопротекторов, способствующих сохранению и восстановлению повреждённых тканей печени. Гепатопротекторы бывают растительного, животного или синтетического происхождения и отличаются спектром физиологического воздействия. Препарат Прогепар содержит пять компонентов: гидролизат печени, цианокобаламин, цистеин, холин и миоинозитол. Каждый из этих компонентов через специфические молекулярные механизмы способствует улучшению кровотока в печени, регенерации гепатоцитов и, соответственно, способствует интенсификации репаративных способностей печёночной ткани и процессов I и II стадий детоксикации. В настоящей статье проводится анализ состава, возможных физиологических и молекулярных механизмов действия препарата, экспериментальных и клинических исследований гидролизатов печени и препарата Прогепар.

Ключевые слова: *заболевания печени*, *гепатопротекторы*, *Прогепар.*

Введение

Прогепар – комбинированный гепатопротекторный препарат на основе гидролизата печени, полученной от молодых бычков в возрасте до 6 месяцев, находящихся на однотипном рационе питания, тестируемых на наличие прионовых заболеваний и проходящих медицинский контроль. Гидролизация печени осуществляется по патентованной технологии, предполагающей очистку от жировой фракции и концентрации короткоцепочечных пептидов. Обработка белков печени в препарате Прогепар проводится с помощью высокотехнологичного ферментативного лизиса с получением пептидов с малой массой (до 10 000 Да), а также прионов. Использование гидролизатов печени имеет длительную историю. С древних времен в различных системах народной медицины, особенно в Юго-Восточной Азии, заболевания печени лечились с использованием непосредственно ткани печени животных. В европейской медицине экстракты печени также использовались, начиная со средних веков при «бледной немощи» (анемия), как желчегонное для стимуляции эвакуаторной функции ЖКТ, а также для реабилитации после родов, травм и операций, особенно связанных с кровопотерей и голоданием. В 1896 году была доказана эффективность лечения заболеваний печени с помощью гидролизата печени млекопитающих [1].

Препарат Прогепар, в основу которого входит гидролизат печени бычков, впервые вышел на фармацевтический рынок Японии в 1957 году. С тех пор препарат применяется для лечения пациентов, страдающих хроническими заболеваниями печени (циррозом, печёночной недостаточностью при различного типа интоксикации (лекарственной, химической, радиационной и др.), воспалением желчных протоков, дискинезиями желчно-выводящих путей и т. д.).

Состав Прогепара представлен следующими действующими компонентами: в 1 таблетке находится 70 мг гидролизата печени молодых бычков, 21,5 мг цистеина гидрохлорида, что соответствует 16,57 мг L-цистеина, 100 мг холина гидротартрата, 25 мг миоинозитола и 1,5 мкг цианокобаламина. Самыми важными компонентами препарата Прогепар считаются натуральные эссенциальные фосфолипиды и гидролизат печени. Основными действующими компонентами гидролизата печени являются незаменимые аминокислоты, олигопептиды и нуклеозиды, витамины группы В (в том числе все витамеры фолатов и витамина B_{12}, макро- и микроэлементы (Ca, Mg, Fe, Cu, Zn, Se и т. д.).

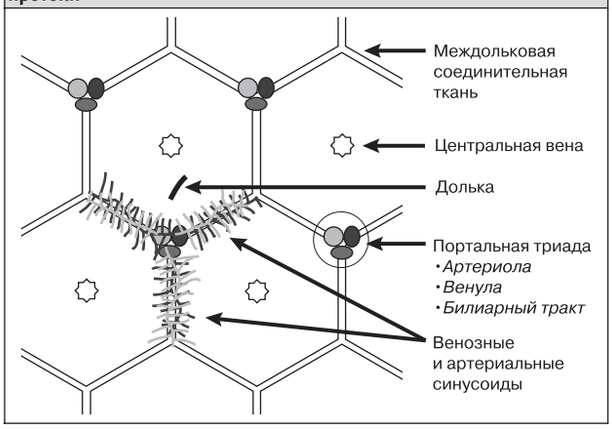
Прогепар оказывает многоуровневое воздействие на клетки печени. Прогепар так же как и мембрана гепатоцита состоит из разных натуральных эссенциальных фосфолипидов. Поэтому с препаратом Прогепар клетки печени получают целый набор необходимых структурных элементов и сразу в готовом виде. Кроме этого, Прогепар компенсирует дефицит витаминов. В организме в присутствии витаминов одни фосфолипиды могут преобразовываться в другие, что помогает гепатоцитам точно подстраивать фосфолипидный ресурс под текущие потребности клеток.

Для систематического рассмотрения всех механизмов воздействия препарата следует рассмотреть анатомическую структуру, гистологию и клеточную физиологию печени.

Строение и функции печени

Печень, в некотором роде, напоминает улей. В самом деле, основным структурным компонентом печени является «печёночная долька» – шестиугольное образование диаметром 0,5–2 мм. Общее число долек в печени – около 500 000. Основная масса печёночной дольки образована гепатоцитами, окруженными плотным слоем междольковой соединительной ткани. Соединительная ткань, формируемая особой разновидностью фибробластов, служит структурной опорой каждой дольки и всей печени в целом. В центре каждой дольки проходит центральная вена, по которой удаляется переработанная гепатоцитами кровь. Между дольками располагаются портальные триады, состоящие из междольковой артериолы и междольковой венулы, по которым кровь поступает в печень, и билиарного протока, по которому осуществляется отток желчи от гепатоцитов. Артериолы и венулы разветвляются на синусоиды, пронизывающие весь объём дольки и выходящие в центральную вену (рисунок).

Рисунок. Гистологическое строение печени. Показаны печёночные дольки, междольковая соединительная ткань, центральная вена, междольковая артерия, междольковая вена, жёлчные выводные протоки



Особенности кровоснабжения печени отражают её важную биологическую функцию: кровь от кишечника, содержащая ксенобиотики и продукты жизнедеятельности, поступает по воротной вене (*v. portae*) в печень для детоксикации. Далее воротная вена разделяется до более мелких междольковых вен. Артериальная кровь поступает в печень по собственной печёночной артерии (*a. hepatica propria*), разветвляясь до междольковых артерий. Междольковые артерии и вены выбрасывают кровь в синусоиды, где, таким образом, течёт смешанная кровь, дренаж которой происходит в центральную вену. Центральные вены собираются в печёночные вены и далее в нижнюю полую вену.

С точки зрения клеточной биологии, печень можно описать как орган, состоящий из гепатоцитов, фибробластов/жировых клеток, макрофагов и эндотелиоцитов. Гепатоциты являются одними из самых многофункциональных клеток организма, которые не только обезвреживают ксенобиотики и эндогенные токсины, но и депонируют гликоген, микроэлементы, обеспечивают биотрансформации различных витаминов, синтез белков крови, биотрансформации холестерина и формирование желчи. Гепатоциты представляют основной фармакологический объект воздействия для поддержания дезинтоксикационной и белковосинтетической функции печени.

В печени функции фибробластов и липоцитов совмещены в специальной разновидности клеток – звездчатых клетках (клетки Ито). Жир в этих клетках представляет собой очень важное депо для поддержки энергетических ресурсов. Звездчатые клетки Ито или, другими словами, печёночные фибробласты синтезируют и преобразуют соединительную ткань – структурную опору печени, секретируя коллаген типа I–IV и ламинин. Кроме того, эти печёночные фибробласты секретируют фактор TGF-бета (трансформирующий фактор роста, стимулирующий рост соединительной ткани) и влияют на уровни матриксных металлопротеиназ, реструктурирующих соединительную ткань [2, 3]. Другая функция клеток Ито, по-видимому, связана с накоплением лимфы и плазмы в пространстве Диссе (перисинусоидальное пространство) и, возможно, способствует образованию отёков (асцита).

Другие клетки – печёночные макрофаги (синонимы: клетки Купфера, клетки Бровича – Купфера, клетки береговые, клетки синусоидные, клетки эндотелиальные звездчатые) – это специализированные макрофаги печени, являющиеся частью ретикулоэндотелиальной системы. Основной функцией клеток Купфера является захват и переработка старых нефункциональных клеток крови, в первую

Таблица 1. Шкала Чайльда–Пью для клинико-лабораторной оценки цирроза печени

Параметр	Баллы		
	1	2	3
Асцит	Нет	Мягкий, легко поддается лечению	Напряжённый, плохо поддается лечению
Энцефалопатия	Нет	Лёгкая (I–II)	Тяжёлая (III–IV)
Билирубин, мкмоль/л (мг%)	< 34 (2,0)	34–51 (2,0–3,0)	> 51 (3,0)
Альбумин, г	> 35	28–35	< 28
ПТВ, сек (ПТИ, %)	1–4 (> 60)	4–6 (40–60)	> 6 (< 40)
Питание	Хорошее	Среднее	Сниженное

очередь эритроцитов. При этом разрушаются молекулы гемоглобина, их глобиновые цепи повторно утилизируются, а гем расщепляется на железо и билирубин, предшественник желчных кислот.

Патофизиология заболеваний печени

В целом, патофиология печени может быть описана следующим образом. Гепатоциты являются самыми уязвимыми из всех клеток печени. Алкоголь, вирус или любой другой цитотоксический агент приводит в первую очередь именно к гибели гепатоцитов. Вследствие гибели гепатоцитов разрастаются колонии фибробластов/ жировых клеток, что приводит к жировой инфильтрации и разрастанию фиброзной ткани.

Особо тяжёлой формой печёночной патологии является цирроз, характерной особенностью которого является массовое вымирание гепатоцитов и замещение их фибротической соединительной тканью. Оценка степени цирроза производится по шкале Чайльда–Пью (табл. 1). Класс цирроза выставляется в зависимости от суммы баллов по всем параметрам. Сумма баллов 5–6 соответствует классу А, при сумме 7–9 – класс В, а при общей сумме в 10–15 баллов выставляется класс С.

В частности, к гибели гепатоцитов и, соответственно, к разрастанию колонии фибробластов, приводит хронический пищевой недостаток холина. На модели пищевой недостаточности холина установлено появление фиброзоподобных образований в печени с повышенным содержание ретикулиновых волокон. Ретикулиновые волокна образованы коллагеном III типа. Коллаген III образует сеть разветвлённых волокон, которые встречаются в самых различных тканях. Например, ретикулиновые волокна составляют 0,4 % от массы сухой кожи [4, 5].

Доказательная база по препарату Прогепар

Экспериментальные исследования гидролизата печени, входящего в состав препарата Прогепар, проведены на крысах линии Вистар. Исследования культуры клеток печени *in vitro* показали, что применение гидролизата печени статистически значимо нейтрализовало токсическое воздействие тетрахлорметана, по данным метаболических тестов печени (улучшение синтеза АТФ и потребления глюкозы). У крыс, печень которых была частично удалена, при применении гидролизата печени наблюдалось улучшение синтеза АТФ в гепатоцитах, выброс желчи увеличивался. Внутримышечное введение гидролизата печени животным с частично удалённой печенью показало позитивное влияние на белково-синтетическую функцию в сохранённой ткани печени. Пероральное применение препарата Прогепар у крыс со значительной алкогольной нагрузкой значимо повышает белково-синтетическую функцию гепатоцитов, снижает уровень свободного коллагена и количество поражённых жировой инфильтрацией гепатоцитов [6, 7]. Тесты с острой токсикологической нагрузкой, проведённые на белых мышах и крысах линии Вистар, показали, что LD_{50} для гидролизата печени при внут-

ривенном введении составила 1,5 г/кг массы животного, а при внутримышечном введении – 20 г/кг. Тесты с подострой токсикологической нагрузкой, проведённые в течение 10 дней, показали, что LD_{50} для гидролизата печени при внутривенном введении составила 1,5 г/кг массы животного. В группах животных, получавших по 0,5 г/кг и по 1 г/кг, смертельных случаев не было выявлено [8].

Надёжным средством для защиты печени является витамин Е. У крыс, находящихся на витамин-Е-дефицитной диете, развивался некроз печени. Аденин и другие аденозиды, входящие в состав гидролизата печени, обладают антинекротическим действием на клетки печени. При лечении гидролизатом печени возрастает кровоснабжение ткани печени [8]. При экспериментальном воспроизведении инфекционного процесса с использованием пневмококков, паратифозных микроорганизмов при лечении гидролизатом печени повышается выживаемость клеток печени. Гидролизат печени стимулирует множественные бактерицидные явления, в т. ч. фагоцитоз и стимулирует образование антител [9].

Из литературы по клинической фармакологии гидролизатов печени и препарата Прогепар [10–15] известны важнейшие результаты терапии пациентов с хроническими заболеваниями печени:

1. улучшение аппетита уже после нескольких дней терапии;
2. улучшение самочувствия и снижение утомляемости в течение первых 2 недель терапии;
3. улучшение общего соматического состояния, начиная с первой недели терапии;
4. увеличение диуреза у пациентов с отёками, в т. ч. у пациентов с асцитом, начиная от первых двух недель применения.

Результаты лечения 110 пациентов с помощью внутривенного введения гидролизата печени животных показали эффективность проведения курсов лечения от нескольких месяцев до нескольких лет [10]. Лечение гидролизатом печени повышает выживаемость пациентов с компенсированным циррозом [11]. При лечении гидролизатом печени у здоровых пациентов не наблюдалось усиления образования сульфгидридных групп, в то время как у пациентов с циррозом печени и гепатитом наблюдалась активизация уровня обмена веществ и увеличение уровня сульфгидридных групп [12]. При применении препарата Прогепар у пациентов с циррозом печени наблюдается улучшение состояния тканей паренхимы печени, что подтверждается гистологией [12]. Приём Прогепара приводит к значимому росту детоксикационной функции печени, повышению синтеза альбумина. В клиническом многоцентровом (82 лечебных заведения Японии), двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у 1 015 пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями печени было показано, что приём препарата Прогепар по 2 таб. 3 раза в день в течение 12 недель привёл к улучшению функции печени. В качестве плацебо использовались внешне эдентичные с препаратом Прогепар капсулы с молочным сахаром. Уже на 8-й неделе приёма препарата у пациентов, получавших Прогепар, наблюдалась нормализация показателей АСТ/АЛТ ($p < 0,01$; в сравнении с группой плацебо), достоверно уменьшились жалобы пациентов на печень и ЖКТ ($p < 0,001$), улучшилось общее состояние и гистологическая картина ткани печени, по данным биопсии ($p < 0,05$) [13, 14]. Также многоцентровое исследование зафиксировало всего 23 случая развития побочных эффектов, в частности, в виде жалоб на лёгкую тошноту у 3 человек, чувство распирания в желудке –

Прогепар®

Дайте печени шанс

За дополнительной информацией обращайтесь: ООО «Грюненталь»
125040, Москва, ул. Правды, 26;
info@grunenthal.ru
Нордмарк Арцнаймиттель ГмбХ и Ко.КГ
Пиннауаллее 4, 25436 Ютерсен, Германия

GRÜNENTHAL

у 3 человек, неприятные ощущения в эпигастральной области – у 2 человек, аллергические осложнения в виде сыпи – у 6 человек, головная боль – у 2 человек. Все 1 015 пациентов, подписавших информированное согласие, входили в группу по изучению действия препарата с целью оценки побочных эффектов. Из них 356 человек участвовали в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании: 183 пациента с хроническими заболеваниями печени и 173 пациента с аналогичной патологией, но получавших плацебо [15].

Выводы

При лечении заболеваний печени очень важно чтобы лекарственное средство сочетало в себе возможность оказывать гепатопротективное, антихолестатическое и детоксицирующее действие на пациента. Требования к так называемому идеальному гепатопротектору были сформулированы ещё в 1970 году R. Preisig [16]. Идеальный гепатопротектор должен хорошо (лучше полностью) абсорбироваться при приёме внутрь, иметь эффект «первого прохождения» через печень; обладать отчётливой способностью к связыванию токсинов или же предотвращать образование токсинов, уменьшать процессы воспаления в печени, подавлять фиброгенез, стимулировать регенераторные способности печени, улучшать метаболизм и, наконец, сам препарат должен быть нетоксичным, обладать экстенсивной энтерогепатической рециркуляцией. На сегодняшний день идеальный гепатопротектор не существует. Однако на некоторые звенья патогенеза таких заболеваний печени, как цирроз, гепатостеатоз, холестаз, а также при воздействие гепатотоксических веществ химического и лекарственного происхождения можно благоприятно повлиять путём назначения комбинации различных эффективных фармакологических компонентов, например, в виде препарата Прогепар, состоящего из гидролизата печени в комплексе с цистеином, холином, инозитолом и цианокобаламином. Препарат оказывает поддержку клеточной детоксикации за счёт улучшения метаболизма гепатоцитов (многоуровневое воздействие гидролизата печени), улучшает пластичность мембран гепатоцитов (воздействие холина, инозитола и цианокобаламина), повышает способность гепатоцитов к синтезу белков крови (пептиды гидролизата печени).

Таким образом, препарат Прогепар способствует сохранению и восстановлению структуры мембраны гепатоцитов, тормозит формирование соединительной ткани в печени, способствует регенерации той части паренхимы, которая подверглась разрушению, способствует улучшению местного кровотока в печёночной ткани, улучшает функциональные показатели работы печени. Также представляется важным фармакологическим отличием препарата Прогепар позитивное влияние на пассаж желчи, что сокращает время контакта гепатоцитов с застойной желчью, защищая тем самым мембраны гепатоцитов от токсического воздействия желчных кислот. Удачный фармакологический дизайн препарата Прогепар, обеспечиваемый рациональным дозированием и синергизмом компонентов натуральных эссециальных фосфолипидов, витаминов, микроэлементов, пептидов, миоинозитола и цистеина на уровне фармакокинетики и фармакодинамики, обуславливает эффективное и безопасное использование этого гепатопротектора для восстановления и защиты печени от токсических воздействий у пациентов с различными заболеваниями гепатобилиарной системы.

Литература

1. *Хорстрес Х.* // Медицинише клиник. 1935; 11: 1689.

2. *Iredale J.P.* Cirrhosis: new research provides a basis for rational and targeted treatments // BMJ. 2003; 327: 7407: 143–147.

3. *Geerts A.* History, heterogeneity, developmental biology, and functions of quiescent hepatic stellate cells // Semin Liver Dis. 2001; 21: 3: 311–335.

4. *Штилле Г., Вахтер Г.* Влияние гидролизата печени на хроническое поражение печени тетрахлорметаном // Актагепатологика. 1953; 1: 1: 6–11.

5. *Fujisawa A.* Leber Galle Bauchspeichedruse. 1981; 4: 801.

6. *Hirayama S. et al.* // Nisshin Igaku. 1958 ; 45: 528.

7. *Murato T. et al.* Японское общество фармакологов, 1969; 89.

8. *Баяши А.О., Акиома Х., Тацаки Х.* Воздействие гидролизата печени на циркуляцию крови при хронических заболеваниях печени // Арцнаймиттель Форшунг. 1972; 22: 578–580.

9. *Вахтер Х.* Влияние гидролизата печени на течение основных инфекций. // Арцнаймиттель Форшунг. 1954; 4: 201–208.

10. *Беккер В.* Лечение цирроза печени с помощью внутривенных инъекций печени. // Медицинише Клиник. 1956; 51: 15: 641–645.

11. *Бауман В., Кюнкель Б.* Терапия цирроза печени с помощью Прогепара // Германский медицинский журнал. 1953; 11: 8: 257–260.

12. *Йессбергер И.* Динамика свободных сульфгидридных групп в крови после введения гидролизата печени. // Актагепатологика. 1956; 1: 4: 7–10.

13. *Koizumi B. et al.* // Klinische Medizin und Forschung. 1972; 49: 261.

14. *Sekiya M. et al.* // Leber Galle Bauchspeichedruse. 1973; 14: 582.

15. *Mitani S. et al.* // Leber Galle Bauchspeichedruse. 1976; 17: 869.

16. *Preisig R.* Supplements to the editorial. «Liver protection therapy» // Schweiz Rundsch Med Prax. 1970; 59: 45: 1559–1560.