

# Эффективность глицирризина в лечении заболеваний печени

**Несмотря на стремительное развитие гепатологии и достижения последних лет, прежде всего в лечении хронического вирусного гепатита С (ХВГС), значимость гепатопротекторной терапии несколько не уменьшилась. Связано это, главным образом, с тем, что излечение от вирусного гепатита отнюдь не означает устранение рисков, ассоциированных с наличием у части больных фиброза и цирроза печени (ЦП) тяжелой степени или сопутствующей жировой болезни печени. Многие синтезированные в последние годы препараты, ставшие незаменимыми в лечении онкологических, ревматологических, гематологических заболеваний, обладают гепатотоксичностью, с которой врачу приходится мириться ввиду их безальтернативности. Наконец, существует большое число других заболеваний печени, при которых этиотропная терапия не столь эффективна, как при ХВГС, или вовсе отсутствует. В связи с этим интерес к препаратам, предназначенным для патогенетического лечения заболеваний печени, только растет.**



И.А. Зайцев

Естественное течение практически всех хронических заболеваний печени предполагает возможность трансформации гепатита в ЦП и гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК). В связи с этим гепатопротектор, с одной стороны, должен снижать выраженность воспаления, т.е. обладать цитопротективным эффектом, с другой — оказывать антифибротическое действие, предотвращая развитие и прогрессирование фиброза. Для большинства доступных на рынке Украины гепатопротекторов исследования, доказывающие их антифибротическую активность, не проводились, а свойство данных препаратов влиять на выраженность фиброза констатируется на основании умозрительной связи между нормализацией (снижением) уровня сывороточных трансаминаз и риском прогрессирования заболевания.

К немногим гепатопротекторам, имеющим хорошую доказательную базу, можно отнести глицирризин, который является тритерпеновым гликозидом и состоит из одной молекулы 18β-глицирретовой кислоты (ГК) и двух молекул глюкуроновой кислоты (18β-глицирретовая кислота-3-О-β-D-глюкуронопиранозил-(1→2)-β-D-глюкуронид). Глицирризин получают из корня солодки (*Glycyrrhiza glabra*), которая в течение многих веков широко применялась в традиционной китайской медицине (впервые об ее лечебных свойствах упоминается в 200 г. до н.э. в книге Shen Nong Ben Cao Jing — «Классический труд по траволечению»).

Глицирризин существует в форме двух эимеров: α-ГК и β-ГК. α-ГК образуется из β-ГК путем изомеризации. Следует отметить, что α- и β-изоформы отличаются только положением атома водорода в положении C18 и, соответственно, являются транс- и цис-изомерами. Экспериментальные исследования показали, что после внутривенного введения концентрация α-ГК в печени и поджелудочной железе достоверно выше, чем концентрация β-ГК. В то же время концентрация α-ГК в других органах была такой же, как и концентрация β-ГК, или ниже и очень быстро уменьшалась. Это может указывать на то, что α-ГК накапливается в печени и, по-видимому, обладает более выраженным протективным и противовоспалительным действием на этот орган, чем β-ГК [1]. Внутривенно введенный глицирризин метаболизируется лизосомальной β-D-глюкуронидазой в 3-моноглюкуронид глицирризиновой кислоты и экскретируется в желчь, а затем — в кишечник, где под влиянием кишечной микрофлоры превращается

в глицирризиновую кислоту, которая может реабсорбироваться [2].

Было установлено, что глицирризин обладает противовоспалительной, антифибротической, антиканцерогенной и противовирусной активностью. Противовоспалительный и антифибротический эффекты связаны прежде всего со свойством препарата ингибировать 11β-оксистероиддегидрогеназу, что приводит к накоплению в организме эндогенного кортизола (кортикостероидоподобный эффект) [3]. Глицирризин также оказывает стимулирующее действие на кортикостероидные рецепторы, угнетает синтез медиаторов воспаления, ингибируя фосфолипазу A2, и подавляет активность циклооксигеназы-2, блокируя ядерный фактор κB (NF-κB) [4-7]. Противовоспалительная активность препарата во многом связана с его свойством стимулировать синтез противовоспалительных цитокинов (интерлейкинов (ИЛ) — ИЛ-2, ИЛ-10, ИЛ-12) и угнетать экспрессию провоспалительных цитокинов (ИЛ-8, ИЛ-1β, фактора некроза опухоли α) [8-10]. Со способностью блокировать свободные кислородные радикалы связывают антиоксидантный эффект глицирризина [11, 12].

Что касается антифибротической активности препарата, то она является следствием как уменьшения выраженности воспаления, т.е. гепатопротекторного эффекта глицирризина, так и подавления экспрессии гена коллагена I типа и угнетения синтеза последнего звездчатыми клетками печени [13]. Значимую роль играет также влияние препарата на регуляцию ответа CD4+ Т-клеток в JNK, ERK и PI3K/AKT-зависимых путях [14]. Как следствие, уменьшается выраженность инфильтрации печеночной ткани Т-хелперами, а в популяции CD4+ начинают превалировать Th1 и регуляторные Т-клетки (Treg). Кроме того, глицирризин значительно усиливает антифибротическое действие интерферона-γ (ИФН-γ) и ИЛ-10. В экспериментальном исследовании у мышей совокупность описанных эффектов, по мнению авторов, обеспечивает снижение CcpA-индуцированного воспаления в печени и выраженности фиброза [14]. Y. Cai и соавт. выявили снижение экспрессии связанных с фиброгенезом генов (smurf2, PTAFR, CYP2D6, FGG) под влиянием глицирризина [15]. Другим возможным механизмом ингибирования процессов фиброгенеза является торможение трансформации звездчатых клеток в миофибробласты, восстановление активности тканевых металлопротеиназ и снижение активности их ингибиторов,

регулирующих баланс между процессами синтеза и деградации внеклеточного матрикса [16].

Имеются исследования, результаты которых подтверждают противовирусное действие глицирризина [17]. Механизм действия препарата сводится, в основном, к ингибированию вирусной репликации и регуляции иммунных реакций. Глицирризин оказывает влияние на клеточные сигнальные пути и факторы транскрипции, такие как активирующий белок 1 и NF-κB. При гепатите С наблюдается дозозависимое ингибирование первичных непротектированных частиц вируса гепатита С, а также подавление экспрессии или функции основного ядерного белка; при этом глицирризин и ИФН оказывают синергическое воздействие [1].

Теоретическим обоснованием противовоспалительного действия препарата является его свойство повышать концентрацию цитохромов P450 (CYP) в печени. Эти белки отвечают за метаболизм ксенобиотиков, включая пищевые токсины, канцерогены, мутагены и лекарственные препараты. Таким образом, влияя на CYP, глицирризин участвует в процессах детоксикации и снижает риск развития неопластического процесса.

Как указывалось выше, глицирризин применялся в традиционной китайской медицине более 2000 лет, но только около 70 лет назад появление пригодной для парентерального введения водорастворимой формы препарата дало толчок к изучению и использованию препарата теперь уже в классической медицине.

В большинстве проведенных клинических исследований оценивали гепатопротекторный эффект глицирризина. Первым было двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование Н. Suzuki и соавт., результаты которого были опубликованы в 1977 г. на японском языке [18], а в 1983 г. — на английском [19]. Исследуемый препарат называется SNMC, в его состав входят: глицирризин (40 мг), глицин (400 мг) и цистеин (20 мг), лекарственная форма — ампулы 20 мл. Глицин использовался с целью уменьшения частоты проявлений псевдоальдостеронизма (ПА), а цистеин — с целью детоксикации посредством цистин-конъюгирования. В течение 4 недель ежедневно 67 пациентов получали 80 мг глицирризина (40 мл SNMC), 66 пациентов — плацебо. В результате лечения у больных, принимавших глицирризин, наблюдалось статистически значимое, по сравнению с группой плацебо, снижение активности трансаминаз без каких-либо серьезных побочных эффектов.

На фармацевтическом рынке Украины глицирризин представлен под торговым названием **Гепаризин®**. Препарат выпускается в 2 лекарственных формах — в ампулах (1 ампула содержит 40 мг глицирризина, 400 мг глицина, 20 мг L-цистеина гидрохлорида) и капсулах (1 капсула содержит 25 мг глицирризина, 25 мг глицина, 25 мг DL-метионина).

Исследование К. Hino и соавт. [20] заслуживает внимания в первую очередь потому, что гепатопротекторный эффект глицирризина был подтвержден результатами парных биопсий. Данный метод чрезвычайно редко применяется в исследованиях для оценки эффективности гепатопротекторов и поэтому представляет исключительный интерес, так как позволяет констатировать наличие эффекта — снижение гистологической активности и выраженности фиброза, а не предполагать его наличие на основании нормализации уровня трансаминаз. Кроме того, это позволяет сопоставить гистологические данные и результаты рутинных исследований.

В указанном выше исследовании 39 больных хроническим гепатитом получали SNMC в дозе 100 мл ежедневно в течение 8 недель. Контрольную группу составили 54 пациента. У всех больных, получавших SNMC, наблюдалось снижение уровня трансаминаз. У 44% пациентов отмечено гистологическое улучшение, у 53% — состояние было без изменений, и только у 3% — ухудшение картины. Авторы сделали вывод о том, что снижение выраженности некровоспалительного компонента коррелирует с улучшением результатов печеночных функциональных тестов.

В Европе первый научный опыт использования SNMC связывают с исследованиями Е. Wildhirt [21]. В то время для лечения ХВГС уже начал применяться ИФН, и скоро стало ясно, что его эффективность ограничена, а частота рецидивов после лечения значительно превышает число излеченных пациентов. Потребность в гепатопротекторах была высокой, в связи с чем Е. Wildhirt обратил внимание на опыт использования глицирризина в Японии и попытался имплементировать его в Германии. После 12 лет практического применения препарата он сделал вывод о том, что улучшение биохимических и гистологических показателей у пациентов в результате лечения SNMC наступает чаще по сравнению с терапией ИФН, которая к тому же отличается высокой стоимостью и сопровождается большим числом побочных эффектов. К сожалению, заключение об эффективности глицирризина было сделано на основании открытых



# Эффективность глицирризина в лечении заболеваний печени

Продолжение. Начало на стр. 30.

За период наблюдения (13 лет) ЦП развился у 28% пациентов, получавших препарат, и у 40% — контрольной группы ( $p < 0,002$ ), а ГЦК — у 13 и 25% соответственно.

Антиканцерогенный эффект глицирризина был продемонстрирован в исследовании Y. Agase и соавт. [26]. 84 пациента с ХВГС без ЦП получали SNMC по 100 мл ежедневно в течение 8 недель, а затем 2-7 раз в неделю в течение 2-16 лет (в среднем 10,1 года). 109 больных контрольной группы никакого лечения не получали по причине невозможности обеспечить регулярное внутривенное введение препарата. Через 10 лет терапии глицирризином кумулятивная частота ГЦК в группе больных, получавших SNMC, составила 7 против 12% в контрольной группе, через 15 лет — 12 и 25% соответственно. Уровень АЛТ нормализовался у 30 из 84 пациентов (35,7%), получавших SNMC, по сравнению с 7 из 109 (6,4%) пациентов контрольной группы. Авторы отмечают низкую частоту выявления ГЦК у пациентов с нормальным уровнем АЛТ. Случаев прекращения лечения в связи с побочными эффектами препарата не было.

В аналогичное по дизайну исследование K. Ikeda и соавт. были включены 244 пациента с ХВГС, у которых ранее не получен ответ на лечение ИФН. Длительность приема глицирризина варьировала от 6 лет и больше. 102 пациента, которые не получали какого-либо лечения, составили контрольную группу [27]. Авторы выявили, что глицирризин значительно снижает риск развития ГЦК. В группе пациентов, получавших препарат, ГЦК развилась у 13,3% через 5 лет и у 21,5% — через 10 лет от начала проведения исследования. В контрольной группе эти показатели были выше в 1,6-2 раза (26 и 35,5% соответственно;  $p = 0,02$ ). Сопоставимые результаты продемонстрированы и в других исследованиях, преимущественно у тех пациентов, у которых в результате приема глицирризина нормализовался уровень АЛТ [25, 28].

Большинство авторов пришли к выводу, что залогом успешного лечения глицирризином является оптимальное соотношение «риск/польза». Наиболее основательное исследование в отношении фармакокинетических свойств глицирризина было проведено T.G. van Rossum и соавт. при участии 35 пациентов с ХВГС, которым были выполнены одна и несколько инъекций препарата [29]. Глицирризин назначали в дозе 80, 160 или 240 мг 3 р/неделю или 200 мг 6 р/неделю в течение 4 недель. Фармакокинетика препарата изучалась в течение 24 ч после введения в 1-й день и после 14-го дня лечения. Определение уровня глицирризина проводили при помощи жидкостной хроматографии. Авторы не выявили принципиальных различий в объеме распределения препарата в 1-й и 14-й день введения

ни для одной из применяемых доз, за исключением дозы 200 мг на 14-й день лечения (площадь под кривой, характеризующей динамику концентрации препарата в крови, была больше, чем в 1-й день). Авторы сделали вывод о том, что фармакокинетические показатели глицирризина у японских и европейских пациентов являются сопоставимыми, а кумуляция препарата после 2 недель лечения развивается лишь при применении дозы 200 мг 6 раз/неделю.

Поскольку на сегодняшний день отсутствуют доказательства того, что пол, возраст, вирусная нагрузка, индекс массы тела (ИМТ), уровень АЛТ до лечения, выраженность воспаления или наличие фиброза могут быть предикторами ответа на лечение глицирризином, их не следует использовать для выбора дозы препарата. Единственным доводом в пользу применения более высоких доз глицирризина являются результаты исследования K. Yasuda и соавт., в котором было показано, что более высокие дозы SNMC (100 мл ежедневно) обеспечивают менее частое и менее значимое повышение уровня трансаминаз после окончания лечения [30].

Н. Orlent и соавт., проанализировав эффективность глицирризина при различной кратности введения препарата в неделю и продолжительности лечения, пришли к выводу, что оптимальным является назначение препарата 5-6 раз в неделю в течение как минимум 26 недель [24, 31]. Подтверждают это результаты исследований, в которых продемонстрирована связь между длительностью применения глицирризина и частотой нормализации уровня трансаминаз: наибольший показатель (35,7%) был отмечен в исследовании, в котором продолжительность лечения составила 2-16 лет (в среднем 10,1 года) [26].

Длительность периода от начала лечения до снижения уровня трансаминаз колеблется от 2 дней до 2 недель [22, 24], а частота нормализации уровня АЛТ — от 10 до 35,7% [22, 23, 26]. В связи с этим оценку эффективности глицирризина следует проводить не раньше чем через 2 недели терапии.

Во всех многолетних исследованиях, которые были указаны выше, препарат вводили внутривенно. Как и сейчас, в большинстве случаев глицирризин назначали в виде раствора для инфузий, а инфузия проводилась струйно медленно в течение 3-5 мин, что давало пациентам возможность получать лечение амбулаторно [31]. Однако для того, чтобы сделать лечение более удобным или более эффективным, использовали и другие способы введения препарата.

Так, с целью повысить эффективность терапии глицирризином N. Tanaka и соавт. комбинировали введение препарата с флеботомией. 36 больным каждый раз перед введением глицирризина выпускали 60 мл крови до тех пор, пока уровень ферритина не снижался до 20 нг/мл [32]. После этого гемозексузии проводились периодически для поддержания

уровня ферритина на достигнутом уровне. В контрольной группе 36 пациентов получали только глицирризин. Дозы препарата, которые получали пациенты обеих групп, варьировали от 111 до 127 мл в неделю. Авторы выявили, что у пациентов, которым выполнялись флеботомии, наблюдалось более выраженное снижение активности трансаминаз (однако разница не была статистически значимой).

В исследовании S. Xianshi и соавт. глицирризин назначали в дозе 7,5 мг в капсулах 2 р/день в течение 30 дней пациентам с острым гепатитом В и 90 дней — с хроническим гепатитом В. Сероконверсия из HBeAg (+ve) в анти-HBe развилась у 15% больных и из HBsAg в анти-HBs — у 25%. Ни одного случая сероконверсии в контрольной группе не зарегистрировано [33].

Кроме этого, есть опыт назначения глицирризина в виде суппозиторий (300 мг) в течение 12 недель 13 пациентам с ХВГС. В контрольной группе препарат вводили внутривенно. Авторы установили, что независимо от пути введения препарата эффективность лечения была аналогичной [34].

Независимо от способа введения препарата, его переносимость можно охарактеризовать как хорошую. Тот факт, что пациенты получали лечение глицирризином на протяжении многих лет, говорит сам за себя. К примеру, в исследовании H. Kumada и соавт. из 261 больного, получавшего препарат в течение более чем 10 лет, было только 7 человек (2,8%), в то время как из контрольной группы, не получавшей лечения, — 19 (9%). Если побочные эффекты и встречались, они носили четко выраженный дозозависимый характер и чаще проявлялись у пациентов с ЦП.

К несчастью, но специфичным для глицирризина побочным эффектом следует отнести ПА [12]. Его развитие связано с основным механизмом терапевтического действия препарата, а именно влиянием на 11 $\beta$ -оксистероиддегидрогеназу, что приводит к накоплению в организме эндогенного кортизола [35]. Последний стимулирует минералокортикоидные рецепторы, что, собственно, и приводит к развитию ПА. ГЦ обладает меньшей способностью стимулировать рецепторы, нежели его метаболиты. Возможно, этим объясняется тот факт, что ПА развивается чаще при пероральном приеме препарата, чем при внутривенном его введении.

Исходя из результатов, полученных в нескольких клинических исследованиях, риск возникновения ПА зависит от дозы глицирризина и индивидуальной чувствительности организма к препарату, поскольку развивается только у небольшой части пациентов, получавших сопоставимые дозы глицирризина. Так, T.G.J. van Rossum и соавт. указывают, что ПА развивался в незначительном числе случаев, чаще у пациентов, принимавших SNMC в дозе 1200 мг в неделю, по сравнению с больными, принимавшими препарат в дозе 720 мг

У всех пациентов симптомы ПА были выражены незначительно и исчезали без специального лечения [36].

Наиболее часто ПА манифестирует повышением артериального давления (АД). Этот побочный эффект чаще развивается у пациентов, которые ранее имели артериальную гипертензию (8,7% при введении глицирризина 5 раз в неделю и 1% — 3 раза в неделю). Следует отметить, что впервые выявленное повышение АД было зарегистрировано только у 4,3 и 5% больных, которым вводили препарат 3 раза и 5 раз в неделю соответственно [25]. К более редким проявлениям ПА относятся развитие гипокалиемии, головная боль, парестезии.

В целом побочные эффекты глицирризина более выражены и развиваются чаще у больных ЦП, поскольку они имеют предрасположенность к задержке жидкости в организме. Большинство авторов акцентировали внимание на необходимости мониторинга развития симптомов ПА, которые легко и безопасно можно устранить с помощью назначения антагонистов альдостерона (спиронолактона). Y. Agase и соавт. отмечали умеренную гипокалиемию ( $< 3$  мэкв/мл) у 9 (11%) пациентов и повышение АД ( $> 160/90$  мм рт. ст.) у 3 (4%) из 84 пациентов, которые получали SNMC в дозе 1400 мг в неделю на протяжении 15-20 лет [26]. В связи с этим авторы рекомендуют для профилактики развития ПА не использовать SNMC в дозе более 1200 мг в неделю.

Таким образом, результаты клинических исследований позволяют рассматривать глицирризин как препарат, обладающий доказанными гепатопротекторным, противовоспалительным, антифибротическим и антиканцерогенными эффектами. Ключевыми моментами, определяющими эффективность лечения, являются 5-6-кратное введение препарата в неделю и достаточная продолжительность лечения (до 6 мес). Более длительное использование глицирризина улучшает отдаленные результаты терапии, а более высокие дозы препарата снижают частоту и степень повышения уровня трансаминаз в случае окончания лечения.

## Литература

1. Глицирризиновая кислота в лечении заболеваний печени // Рациональная фармакотерапия. — 2015. — № 2(35). — С. 49-54.
2. Akao T., Hattori M., Kanaoka M., Yamamoto K., Namba T., Kobashi K. Hydrolysis of glycyrrhizin to glycyrrhetyl monoglucuronide by lysosomal beta-D-glucuronidase of animal livers. *Biochem Pharmacol*, 1991; 41: 1025-1029.
3. Asl M.N., Hosseinzadeh H. Review of pharmacological effects of Glycyrrhiza sp. and its bioactive compounds. *Phytother Res*, 2008 Jun; 22(6): 709-724.
4. Yoh T., Nakashima T., Sumida Y. et al. Effects of Glycyrrhizin on Glucocorticoid Signaling Pathway in Hepatocytes. *Dig Dis Sci*, 2002 Aug 1; 47 (8): 1775-1781.
5. Сторожаков Г.И., Байкова И.Е. Глицирризин в лечении ХВГ // Клиническая фармакология и терапия. — 2000. — № 4. — С. 39-41.
6. Kase Y., Saitoh K., Ishige A., Komatsu Y. Mechanisms by which Hangeshashin-to reduces prostaglandin E2 levels. *Biol Pharm Bull*, 1998 Dec; 21 (12): 1277-1281.
7. Takei H., Baba Y., Hisatsune A. et al. Glycyrrhizin inhibits interleukin-8 production and nuclear factor-kappa-B activity in lung epithelial cells, but not through glucocorticoid receptors. *J Pharmacol Sci*, 2008 Mar; 106(3): 460-468.
8. Matsui S., Matsumoto H., Sonoda Y. et al. Glycyrrhizin and related compounds downregulate production of inflammatory chemokines IL-8 and eotaxin 1 in a human lung fibroblast cell line. *Int Immunopharmacol*, 2004 Dec 15; 4(13): 1633-1644.
9. Yuan H., Ji W.-S., Wu K.-X. et al. Anti-inflammatory effect of Diammonium Glycyrrhizinate in a rat model of ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*, 2006 Jul 28; 12(28): 4578-4581.
- ... 36. Van Rossum T.G.J., de Jong F.H., Hop W.C.J. et al. Pseudo-aldosteronism induced by intravenous glycyrrhizin treatment of chronic hepatitis C patients. *J Gastroenterol Hepatol*, 2001; 16: 789-795.