

Место эссенциальных фосфолипидов в современной медицине

Фосфолипиды играют важную роль в организме человека и выполняют многочисленные функции, основными среди которых являются структурная функция, стимуляция активности различных ферментных систем, участие в процессах молекулярного транспорта, деления и дифференциации клетки. Фосфолипиды содержатся в достаточно большом количестве в ряде продуктов питания (например, яйцах, мясе и печени).

Для использования в качестве гепатопротекторов были предложены эссенциальные фосфолипиды (EPL), выделенные с применением технологий высокой очистки из соевых бобов. Их активными ингредиентами являются полиненасыщенные фосфатидилхолиновые молекулы. Основным активным ингредиентом EPL принято считать полиненасыщенный фосфатидилхолин — 1,2-дифосфатидилхолин (DLPC). В этом состоит существенное отличие EPL от фосфолипидов, содержащихся в мембранах организма человека, где преобладают насыщенные или мононенасыщенные жирные кислоты.

 Гепатопротекторный эффект EPL реализуется путем встраивания их молекул непосредственно в структуру поврежденных гепатоцитов, устранения дефектов и восстановления барьерной функции мембран. Необходимо отметить, что печень примерно на 80% состоит из мембран и ее дезинтоксикационный потенциал определяется прежде всего их нормальным функционированием. С этой точки зрения крайне важно, что EPL влияют на мембраны всех структур печени. Высокая активность в отношении мембран позволяет назвать применение EPL «мембранной терапией».

Молекула фосфатидилхолина состоит из гидрофильной «головки», образованной фосфатной группой и остатком холина, и отходящих от нее двух гидрофобных «хвостов», состоящих из цепей жирных кислот. В водной среде молекулы фосфатидилхолина подвергаются агрегации, в результате чего образуется двойной слой. Гидрофильные «головки» располагаются на стороне, обращенной к воде, а гидрофобные «хвосты» формируют середину двойного слоя, вытесняя оттуда молекулы воды. Подобная структура обеспечивает, с одной стороны, непрерывность, а с другой — текучесть мембран. Кроме того, нормализация структуры и функции клеточных мембран под влиянием EPL способствует снижению доступа кислорода в гепатоциты и тем самым — уменьшению перекисного окисления липидов и образования обладающих повреждающим действием свободных радикалов.

На долю DLPC приходится 40-52% от общего количества фосфатидилхолинов, входящих в состав EPL, в то время как в организме полиненасыщенные фосфатидилхолины типа DLPC составляют примерно 1,3%. Таким образом, при лечении EPL присущие организму фосфолипиды замещаются DLPC. Полиненасыщенные фосфатидилхолины занимают большее пространство в мембранах, чем насыщенные, способствуя активации мембранозависимых процессов обмена веществ в печени. Это химическое отличие определяет терапевтическое преимущество EPL перед другими фосфолипидами.

К концу 2001 г. были опубликованы результаты 186 клинических исследований EPL, включая 18 двойных слепых, в которых приняли участие в общей сложности 11 206 пациентов. 15 исследований были посвящены изучению эффективности и безопасности EPL у детей, в том числе новорожденных. Эффективность оценивалась на основании объективных клинических,

биохимических и гистологических показателей и с учетом субъективной оценки больными динамики их состояния. В 4 исследованиях, помимо вышеперечисленных показателей, оценивались данные электронной микроскопии.

EPL изучались в клинических исследованиях при применении по разным показаниям, включая острый вирусный гепатит, хронический гепатит, жировую дистрофию, токсическое повреждение и цирроз печени. Суточные дозы при приеме внутрь составляли для препарата EPL со степенью очистки фосфатидилхолина 72-76% — 525-2700 мг, со степенью очистки 92-96% — 2700-6000 мг. Препарат применяли на протяжении разного времени — от нескольких недель (при внутривенном введении) до 5 лет (при приеме внутрь).

Полностью доказано благоприятное влияние EPL при алкогольных поражениях печени. Положительные результаты в клинике получали при добавлении EPL к дезинтоксикационной терапии при токсических поражениях печени, вызванных галогеновыми углеводородами, фосфорорганическими пестицидами, противозлептическими препаратами, грибами.

Особое внимание следует также обратить на эффективность EPL у больных хроническими вирусными гепатитами, показанную в многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо контролируемом исследовании, включавшем 32 центра из Германии, Австрии, Польши и Чехии. В данном исследовании больные хроническим вирусным гепатитом В или С получали в течение 24 нед подкожно α-интерферон в дозах 5 млн МЕ (гепатит В) или 3 млн МЕ (гепатит С). В качестве дополнительной терапии пациентам основной группы назначали EPL по 2 капсулы 3 раза в день (1,8 г/сут), контрольной группы — плацебо. Больные, ответившие на EPL или плацебо, продолжали получать лечение еще на протяжении 24 нед. Для оценки эффективности терапии были доступны данные 176 пациентов, полностью завершивших исследование. Положительный эффект применения EPL был особенно ярко выражен у больных хроническим вирусным гепатитом С, составлявших большинство в данном исследовании (70 пациентов в основной группе и 59 — в контрольной). Эффективность лечения, оцениваемая по активности аланинаминотрансферазы, составила 71,4% у пациентов, принимавших дополнительно к α-интерферону EPL, и 50,9% — плацебо.

В настоящее время при лечении гепатита С руководствуются рекомендациями, принятыми в 1999 г. на консенсусной конференции в г. Париже. Согласно этим рекомендациям, противовирусную терапию следует проводить только пациентам с активными формами гепатита. При отсутствии признаков биохимической активности терапия интерфероном не позволяет улучшить вирусологический ответ. Долгосрочный прогноз для таких пациентов окончательно не определен, в том числе не оценен характер коллагенообразования как важный элемент формирования фиброза и цирроза печени. Исходя из механизмов действия EPL и результатов вышеприведенного клинического исследования, можно надеяться на благоприятный эффект EPL у данной категории больных.

Данное предположение получило подтверждение в небольшом клиническом исследовании с участием 17 пациентов (8 мужчин и 9 женщин), соответствующих стандартным критериям диагноза «хронический гепатит С с минимальной биохимической активностью» (положительные антитела к HCV и РНК HCV при нормальном или незначительно повышенном уровне трансаминаз). На фоне 6-месячного курса лечения EPL (Эссенциале® Н по 1,8 г/сут) у этих больных было отмечено не только улучшение качества жизни (ослабление астеновегетативного, диспепсического и болевого синдромов), но и замедление фиброгенеза и нормализация метаболических процессов в печени, что имеет существенное значение для долгосрочного прогноза.

 Имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют рекомендовать применение EPL по широкому кругу показаний, которые можно подразделить на 3 основные группы:

- заболевания и токсические поражения печени;
- патология внутренних органов, осложненная повреждением печени;
- профилактика поражений печени при применении гепатотоксичных лекарственных препаратов и других гепатотоксичных веществ.

EPL используют при хронических гепатитах, циррозе и жировой дистрофии печени, печеночной коме, лекарственном и алкогольном поражении печени, для профилактики рецидивов желчнокаменной болезни, для предоперационной подготовки и послеоперационного лечения больных, особенно в случаях хирургических вмешательств на печени и желчных путях. Их назначают больным с поражением печеночных клеток при сахарном диабете, радиационном синдроме, при ряде других заболеваний, а также для лечения отравлений. EPL входят в стандарты (протоколы) лечения наркологических больных, утвержденные Министерством здравоохранения РФ. Их, в частности, рекомендуют при разных стадиях злоупотребления алкоголем, при опийной, кокаиновой и каннабиоидной наркомании; при интоксикации, вызванной другими стимуляторами и галлюциногенами, седативными и снотворными веществами; при наркомании и интоксикации, вызванных употреблением летучих растворителей.

Показания к применению EPL постоянно расширяются, причем в ряде случаев они основаны не на данных клинических исследований, а на многолетнем опыте применения препарата в клинике и консенсусе специалистов. Так, EPL получили широкое применение для лечения токсикозов беременности, а также для профилактики нарушений функции печени у беременных, особенно при ожирении, наличии сопутствующих заболеваний, многоплодной беременности и т. д. В последние годы EPL применяют и для лечения псориаза, в том числе в сочетании с PUVA-терапией. Их использование при псориазе основано на данных о важной роли нарушения активности печеночных ферментов в этиологии и патогенезе заболевания. При псориатической эритродермии добавление внутривенных EPL к PUVA-терапии позволяет значительно снизить количество сеансов последней и добиться полного разрешения дерматоза.

В небольшом исследовании, включавшем 20 пациентов, показано, что внутривенное введение EPL (по 50 мг каждые 6 ч в течение 2 нед) оказывает благоприятный эффект при поражениях печени, обусловленных холестазом и сладжем

желчи, у больных, находящихся на парентеральном питании.

В настоящее время EPL привлекают внимание исследователей и с точки зрения их благоприятного воздействия на жировой обмен и окисление липопротеидов низкой плотности. Таким образом, они могут рассматриваться не только в качестве гепатопротекторов, но и средств, обладающих антисклеротическим действием. Этот эффект EPL может иметь важное практическое значение в связи с тем, что большинство собственно гипохолестеринемических препаратов способны оказывать неблагоприятное действие на печень. В клинических исследованиях получены положительные результаты применения EPL у больных сахарным диабетом с гиперхолестеринемией и гипертриглицеридемией, в том числе и у детей. Благоприятные результаты получены при применении EPL у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом и ишемической болезнью сердца, а также у больных с некорригуемой диетой, гиперлиппротеинемией и ишемической болезнью сердца.

Прототипом соединений, содержащих субстанцию EPL, является Эссенциале®. Это поликомпонентный препарат, в состав которого входят эссенциальные фосфолипиды, ненасыщенные жирные кислоты (линолевая, олеиновая, линоленовая) и витамины B₁, B₂, B₆, B₁₂, PP, E. Однако все доклинические исследования in vitro и in vivo проводились с чистой субстанцией EPL без каких-либо добавочных компонентов, то есть в них было показано, что терапевтический эффект обеспечивают именно эссенциальные фосфолипиды, а не витамины. В то же время витамины ухудшают переносимость Эссенциале®. Побочные эффекты, которые развиваются преимущественно при длительном применении EPL (диспепсические расстройства, диарея, аллергические реакции, в редких случаях индукция холестаза), чаще наблюдаются при приеме препаратов, содержащих витамины. Кроме того, наличие витаминов в составе препарата имеет и другие существенные недостатки:

- ограничивает суточную дозу эссенциальных фосфолипидов;
- не позволяет назначать длительные курсы лечения (3 мес и более) в связи с риском развития гипervитаминоза;
- не позволяет принимать препарат пациентам с гиперчувствительностью к тем или иным витаминам.

 В связи с этим в настоящее время предпочтение рекомендуют отдавать препарату Эссенциале® Н, содержащему EPL без витаминных добавок, эффективность и безопасность которого были подтверждены в адекватных клинических исследованиях.

Таким образом, клиническое значение эссенциальных фосфолипидов, несмотря на их длительное применение в медицинской практике, не уменьшается, но, напротив, возрастает, а круг показаний к их использованию расширяется. Они завоевали признание не только специалистов здравоохранения, но и потребителей, о чем свидетельствуют сведения об объемах продаж препаратов. Обзор российского фармацевтического рынка, проведенный компанией RMBC, показал, что по итогам 2002 г. Эссенциале® Н занял второе место по продажам в аптечной сети среди всех лекарственных препаратов.

Список литературы находится в редакции.

Статья напечатана в сокращении.

Фарматека. Спецвыпуск «Гастроэнтерология», 2009, №10 (73)