

# Роль эссенциальных фосфолипидов в терапии заболеваний печени: анализ современных научных данных

**25-26** апреля в г. Харькове проходила научно-практическая конференция с международным участием «Ежегодные терапевтические чтения: лечебно-диагностические технологии современной терапии», посвященная памяти академика Л.Т. Малой. В рамках форума, объединившего специалистов из всех регионов Украины и ряда зарубежных стран, обсуждались наиболее актуальные вопросы терапии, был обобщен терапевтический потенциал, рассмотрен опыт применения некоторых лекарственных средств.



Особое внимание специалистов привлек доклад Карла-Джозефа Гундермана — известного немецкого специалиста, одного из создателей оригинального препарата эссенциальных фосфолипидов (Эссенциале® форте Н и Эссенциале® Н), профессора факультета фармакологии Померанского медицинского университета (Department of Pharmacology Pomeranian University School Of Medicine, Польша). К.-Дж. Гундерман

рассмотрел роль эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ) в терапии заболеваний печени, обсудил современные научные данные и перспективы их применения в будущем.

## Эссенциальные фосфолипиды: особенности воздействия на организм

Как напомнил выступающий, фосфолипиды являются высокоспециализированными липидами, компонентами клеточных мембран и мембран структурных элементов клеток, где они образуют двойной липидный слой, в котором гидрофобные цепи жирных кислот направлены внутрь мембраны, а гидрофильные полярные группы — наружу. Клеточная мембрана обладает выраженной асимметрией в отношении распределения различных классов фосфолипидов во внешнем и внутреннем слоях. Установлено, что поддержание подобной асимметрии является активным процессом, реализующимся за счет активности АТФ и сульфгидрилзависимого липидного насоса. Мембранные белки (рецепторы и т. д.) характеризуются полярными или ионными взаимодействиями с мембраной либо включаются в состав липидного слоя. Биологические мембраны обладают свойствами текучести: в пределах одного слоя отдельные липидные молекулы способны с большой скоростью меняться местами. Именно подвижность мембраны во многом обеспечивает эффективность ее функционирования.

**История терапевтического использования ЭФЛ в составе гепатопротекторных препаратов насчитывает уже более 50 лет.**

В качестве основного активного вещества ЭФЛ выступает смесь фосфолипидов — семейство из 8 фосфатидилхолиновых (ФХ) молекул, где доминирует дилинолеоилфосфатидилхолин (ДЛФХ), удельный вес которого составляет 40-52%. Кроме того, в состав ФХ-молекул в ЭФЛ входят пальмитоил-линолеоил (23-24%), олеоил-линолеоил (12-13%), линолеоил-линолеоил (6-7%), стеароил-линолеоил (6%), пальмитоил-олеоил (3-4%), стеароил-арахидоноил (1-2%). Потребность человеческого организма в ФХ-молекулах велика, поскольку именно они являются основными компонентами клеточной мембраны.

Накопленные клинические данные позволяют утверждать, что ЭФЛ являются эффективными в отношении ряда заболеваний. Исследователи объясняют благоприятные эффекты ЭФЛ несколькими факторами. Один из основных обсуждаемых механизмов действия ФХ — восстановление структуры мембран клеток печени. Так, ЭФЛ встраиваются в мембраны клеток печени и в их органеллы, замещая эндогенные фосфолипиды, благодаря чему улучшается текучесть мембран, возрастает активность ферментных систем в митохондриях и эндоплазматическом ретикулуме. Восстановление мембранной структуры также приводит к улучшению функций ряда рецепторов и трансмембранной передачи импульсов.

**Показано, что ЭФЛ при их терапевтическом применении не только восстанавливают структуру, но и улучшают функции клеточных мембран.**

Встраиваясь в мембраны тромбоцитов, ЭФЛ улучшают их эластичность, препятствуют повышению адгезии, агрегации тромбоцитов и эритроцитов, вызванной избыточным накоплением холестерина в мембранах и/или

аккумуляцией окисленных липидов. В результате под воздействием ЭФЛ улучшаются реологические свойства крови и микроциркуляция.

Показано, что ЭФЛ увеличивают активность липопротеинлипазы, что приводит к снижению уровня холестерина и триглицеридов. Кроме того, следствием этих процессов является увеличение синтеза липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) из фрагментов липопротеинов, подвергшихся расщеплению. ЭФЛ играют немаловажную роль в активации фермента лецитин-холестеринацилтрансферазы, участвующего в этерификации холестерина ЛПВП.

Встраиваясь в ЛПВП и участвуя в формировании поверхностного монослоя липидов, ЭФЛ повышают акцепторные свойства ЛПВП и способность к захвату холестерина из сыворотки крови, тем самым регулируя обратный транспорт холестерина в печень. Таким образом, ЭФЛ присущи синергетическая антиоксидантная активность, мембраностабилизирующий и гипохолестеринемический эффекты. Цитопротекторные свойства ЭФЛ были показаны в рамках 149 экспериментальных исследований на 44 различных моделях у 8 видов экспериментальных животных.

Профессор К.-Дж. Гундерман напомнил, что в настоящее время доступно большое количество научных данных, свидетельствующих в пользу клинического применения ЭФЛ при заболеваниях печени. К настоящему времени обнародованы результаты 255 клинических исследований, посвященных изучению ЭФЛ. Из них 48 испытаний классифицируются как простые слепые, 21 работа описывается как двойное слепое исследование. При этом в 202 исследованиях используются до 3 группы критериев для анализа, включая субъективные критерии в сочетании с клиническими данными, а также результатами биохимических тестов и данных визуализации. Кроме того, 48 исследований включают 4 группы критериев для анализа (в т. ч. результаты гистологического исследования биоптата печени); в 5 испытаниях, помимо перечисленных выше критериев, оценивались данные электронно-микроскопического исследования. В 19 исследованиях приняли участие дети и новорожденные. Докладчик подчеркнул, что все исследования были проведены с применением оригинального препарата ЭФЛ (Эссенциале® форте Н и Эссенциале® Н). Эффективность применения Эссенциале изучена при таких заболеваниях, как жировая инфильтрация печени (n=4501), хронический гепатит (n=3860), токсическое поражение печени (n=2443), фиброз/цирроз печени (n=2403), острый (вирусный) гепатит (n=1755).

**В общей сложности в исследованиях с применением препаратов Эссенциале® форте Н и Эссенциале® Н приняла участие 14 962 пациента (К. J. Gundermann et al., 2011).**

## Применение ЭФЛ при алкогольной болезни печени

Препараты ЭФЛ составляют основу медикаментозной терапии при всех формах алкогольной болезни печени (АБП), таких как неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), острый и хронический алкогольный гепатит, цирроз печени, а также включая поражение печени при сахарном диабете и метаболическом синдроме. Наиболее частой формой поражения печени и наиболее ранней его фазой является стеатоз, который может подвергаться обратному развитию при полноценном питании, отказе от приема алкоголя и адекватной медикаментозной терапии. Стеатоз печени часто протекает бессимптомно и диагностируется при обнаружении гепатомегалии. Функциональные пробы печени могут оставаться в пределах нормы, иногда отмечаются умеренно выраженные синдромы цитолиза и холестаза.

Механизм действия ЭФЛ при АБП обеспечивает влияние на определенные этапы патогенеза. Одним из основных патогенетических звеньев повреждения печени при АБП является разрушение клеточных мембран. ЭФЛ, являясь основным компонентом клеточных мембран, восстанавливают их целостность. Это приводит к нормализации функции мембран и повышению

их текучести, активации мембранных ферментов и увеличению синтеза эндогенных фосфолипидов.

Повышение детоксикационного и экскреторного потенциала гепатоцитов под действием ЭФЛ препятствует разрушению мембран при окислительном стрессе. Применение ЭФЛ приводит к обратному развитию жировой дистрофии печени. Одним из важных этапов патогенеза АБП является выработка непаренхиматозными клетками печени провоспалительных цитокинов, которые, действуя на гепатоциты, приводят к запуску и поддержанию воспаления. В недавно проведенном экспериментальном исследовании показано уменьшение стимулированной продукции фактора некроза опухоли и интерлейкина-1 при применении ЭФЛ. Кроме того, в исследованиях ЭФЛ проявляли противовоспалительную, антиапоптотическую и антифибротическую активность при АБП за счет ингибирования гиперэкспрессии ферментов, образующих активные формы кислорода, а также вследствие воздействия на Toll-подобный рецептор и CD14, белки Вах и укороченный Bid, TGFβ<sub>1</sub>. Кроме того, при применении ЭФЛ наблюдалась активация звездчатых клеток.

В целом механизм действия ЭФЛ при АБП связан с влиянием на основные звенья патогенеза: метаболические нарушения, процессы перекисного окисления липидов, повреждение мембран, фиброгенез и иммунные нарушения. При АБП ЭФЛ оказывают антиоксидантное, антилипидемическое, противовоспалительное, антиапоптотическое и антифибротическое действие. Показано, что ЭФЛ ингибируют вызванный алкоголем окислительный стресс (рис. 1).

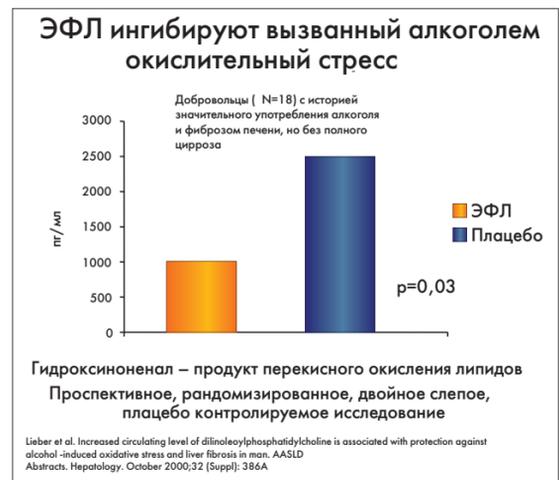


Рис. 1

Профессор К.-Дж. Гундерман привел экспериментальные данные, демонстрирующие положительное воздействие ЭФЛ на состояние печени у лабораторных животных. Представленный докладчиком систематический обзор двойных слепых исследований, посвященных применению ЭФЛ при АБП и НАЖБП, позволяет говорить о влиянии ЭФЛ на клинические симптомы, признаки и биохимические переменные, а также о наличии пользы от подобной терапии и ответа на нее. Так, в проспективном рандомизированном двойном слепом плацебо контролируемом исследовании показана тенденция к лучшей выживаемости при остром алкогольном гепатите (рис. 2).

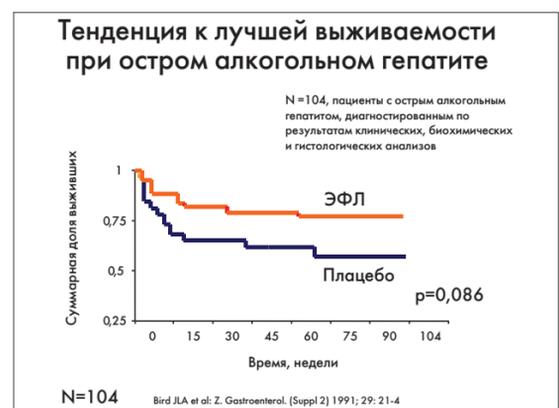
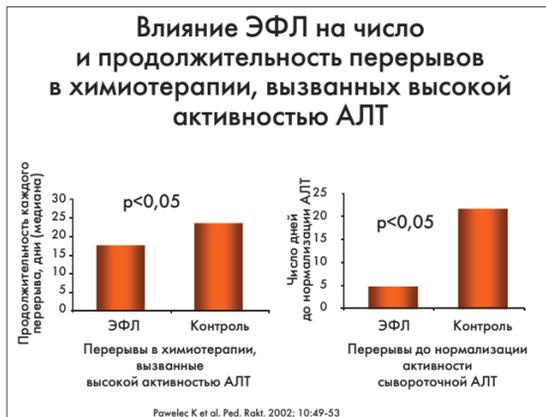


Рис. 2



Лечение АБП является длительным и комплексным процессом, который предполагает воздержание от приема алкоголя, полноценную диету с достаточным содержанием белка (1 г на 1 кг массы тела пациента в сутки) и повышенным содержанием ненасыщенных жирных кислот и микроэлементов. На ранних этапах АБП соблюдение указанных условий и адекватная медикаментозная терапия могут привести к практически полному обратному развитию патологических изменений в печени.

**Стандартные схемы медикаментозного лечения АБП включают использование ЭФЛ внутривенно в дозе 500-1000 мг/сут в течение первых 10-14 дней и длительный (в течение 2-6 мес) прием внутрь в суточной дозе 1800 мг (2 капсулы 3 р/день).**

#### ЭФЛ при неалкогольной жировой болезни печени

Эффекты ЭФЛ исследовались при НАЖБП.

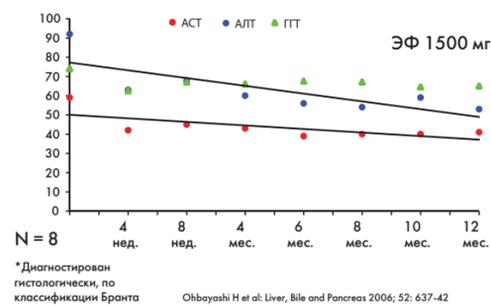
В ходе 50 открытых контролируемых исследований, описаний клинических случаев и 3 двойных слепых исследований были показаны следующие результаты терапии ЭФЛ при НАЖБП: снижение выраженности симптомов и клинических показателей заболевания, таких как общая слабость и гепатомегалия; улучшение данных визуализации печени (УЗИ и КТ); улучшение биохимических показателей крови, например АСТ и АЛТ, нормализация уровней ЛПНП и ЛПВП. В частности, при неалкогольном стеатогепатите (рис. 3) применение ЭФЛ улучшало биохимические показатели, а также УЗИ-показатели стеатоза печени (рис. 4). Отмечено положительное влияние на гистологическую структуру печени.

Кроме того, показана эффективность ЭФЛ при НАЖБП, развивающейся на фоне сахарного диабета, ожирения и хронического гепатита С. В частности, двойное слепое исследование, посвященное эффективности ЭФЛ при терапии жировой болезни печени показало, что в группе активной терапии при приеме ЭФЛ 1,8 г/сут в течение 12 нед наблюдается существенное улучшение по данным КТ, снижение уровней трансаминаз АЛТ и АСТ (нормализация отмечена у 87,5% больных), а также значимое уменьшение уровней общего холестерина (на 10%) и триглицеридов (на 9%) (Li et al., 2000). Сравнение эффективности ЭФЛ и урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) показало улучшение субъективных симптомов и результатов УЗИ, соответственно, на 45 и 20% при применении ЭФЛ по сравнению с 30 и 10% при терапии УДХК.

Краткий обзор исследований, посвященных клиническим эффектам Эссенциале при НАЖБП, позволяет сделать выводы, что при ежедневном приеме препарата в суточных дозах от 0,9 до 1,8 г первые значимые эффекты наблюдаются через 4 нед. Дальнейшее улучшение отмечается в течение последующего наблюдения продолжительностью до 24 мес. Кроме того, согласно документально подтвержденным данным о пациентах, Эссенциале в этом отношении проявляет себя лучше, чем УДХК и безафибрат.

Цитируя известных ученых (Е. Kuntz, Н.-D. Kuntz, 2008), профессор К.-Дж. Гундерман отметил, что «на основании таких фармакологических и клинических данных

#### Терапия эссенциальными фосфолипидами у 8 пациентов с неалкогольным стеатогепатитом



терапия ЭФЛ представляется предпочтительным выбором для значимого уменьшения проявлений или устранения жировой болезни печени различной этиологии, например, развившейся вследствие употребления алкоголя

или ожирения, даже если причину не удастся устранить, как в случае со стеатозом, ассоциированным с диабетом».

#### Применение ЭФЛ при других поражениях печени

Влияние ЭФЛ исследовалось и при токсических поражениях печени, в частности вызванных приемом химиотерапевтических лекарственных средств, применяющихся в лечении онкологических заболеваний. Показано достоверное влияние ЭФЛ на число и продолжительность перерывов в химиотерапии, вызванных высокой активностью АЛТ (рис. 5), и подтверждена роль Эссенциале® форте Н и Эссенциале® Н в защите функции печени в ходе химиотерапии злокачественных опухолей (рис. 6). В экспериментальных исследованиях положительное влияние ЭФЛ при применении в условиях гепатотоксичности, индуцированной приемом химиопрепаратов, подтверждена данными гистологических исследований.

Продолжение на стр. 50.

**Ессенціале® форте Н**

по **2** капсули під час їжі\* **3** рази на добу<sup>1</sup>

**Дія підтверджена клінічними дослідженнями<sup>2,3</sup>**

Ессенціале® форте Н — гепатопротектор потрійної дії на основі ессенціальних фосфоліпідів, що має:

- мембраностабілізуючу\*
- антиоксидантну\*
- антифібротичну дію\*

\* Доведено в експериментальних дослідженнях.<sup>4</sup>  
Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Ессенціале® форте Н. **Медична форма:** капсули. **Фармакологічна група:** гепатотропні препарати. АТС код А05В А50\*\*.  
**Показання до застосування:** хронічні та гострі гепатити, цироз печінки, жирово-дегенеративна печінка (у тому числі з ураженням печінки при діабеті), токсичні ураження печінки, токсикоз вагітності, перед- і післяопераційне лікування хворого при хірургічному втручанні на печінці та жовчовивідних шляхах, псоріаз, радіаційний синдром. **Побічні ефекти:** в окремих випадках при застосуванні підвищених доз Ессенціале® форте Н може виникати пронос, висипання, свербіж. **Особливі застереження:** немає. Застосування у період вагітності або годування груддю. Протипоказань немає. **Діти:** препарат призначений для застосування у дорослих та підлітків. **Термін придатності:** 3 роки. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Інформація подана у скороченому вигляді. З повною інформацією про препарати можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препаратів. Ессенціале® форте Н призначається у складі комплексної терапії.

<sup>1</sup> Інструкція для медичного застосування препарату Ессенціале® форте Н. Нікоз, МДЗ Україна № 484 від 13.06.08. РЛ № UA/8882/01/01.  
<sup>2</sup> Gombart Z, et al. Acta Medica (Братислава). МСР 1988 — 71 р. 1. Randomized PLACEBO-CONTROLLED DOUBLE BLIND TRIAL ON "ESSENTIAL" PHOSPHOLIPIDS IN THE TREATMENT OF FATTY LIVER ASSOCIATED WITH DIABETES.  
<sup>3</sup> Yin D, Kong L. (2000) Observation for curative effect of Essential® in treatment of fatty liver caused by diabetes mellitus. Med J (U) 15: 277-278.  
<sup>4</sup> Gundermann KJ, Kuenker A, Kuntz E. Activity of essential phospholipids (EPL) from soybean in liver diseases // Pharmacological Reports. — 2011. — 63: 643-659.

ТОВ «Санofi-Авентіс Україна». Київ, 01033, вул. Жиллянська, 48-50а, тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01. www.sanofi.ua

**SANOFI**

# Роль эссенциальных фосфолипидов в терапии заболеваний печени: анализ современных научных данных

Продолжение. Начало на стр. 48.

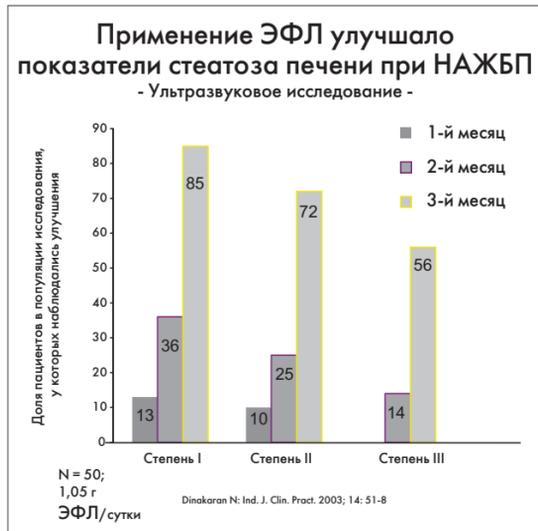


Рис. 5

В заключительной части выступления профессор К.-Дж. Гундерман представил будущие сферы применения ЭФЛ. Так, в настоящее время рассматривается возможность их использования при раке печени, хроническом гепатите, нарушениях метаболизма липидов, гепатите С и сопутствующем последнему стеатозе. В данном контексте интересны результаты экспериментального исследования, демонстрирующего способность ЭФЛ предупреждать гепатоканцерогенез, в частности путем стимуляции индукции апоптоза в опухолевых клетках (рис. 7).

В последних исследованиях также было показано, что стеатоз отрицательно влияет на клинический ответ при противовирусном лечении, увеличивает скорость прогрессирования фиброза и способствует развитию

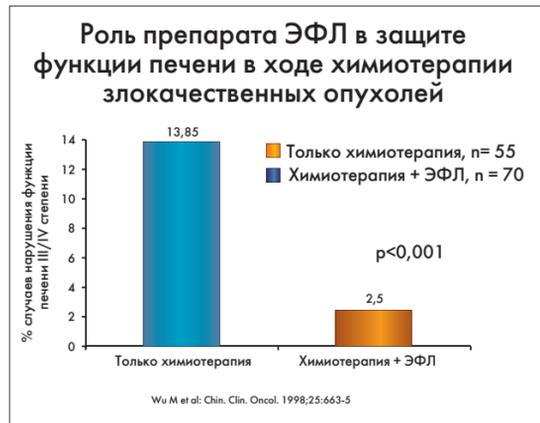


Рис. 6

гепатоцеллюлярной карциномы. Общий профиль факторов риска и выявление крупнокапельного стеатоза, как при НАЖБП, так и при вирусном гепатите С, предполагают наличие сходных механизмов. Стеатоз может запускать механизм развития резистентности к комбинированной терапии интерфероном и рибавирином, не зависящей от генотипа, вирусной нагрузки, степени фиброза, индекса массы тела и сывороточной концентрации глюкозы. Систематический обзор двойных слепых исследований, посвященных применению ЭФЛ при хроническом гепатите, демонстрирует эффективность в отношении влияния на клинические симптомы, признаки и биохимические переменные (Г. Ху и соавт., 2005). Показано влияние ЭФЛ, богатых линолевой кислотой, на высвобождение печеночной липазы в клетках HepG2 и гепатоцитах человека (К. Чаттерджи и соавт., 2009).

Профессор К.-Дж. Гундерман подчеркнул, что повреждение мембран гепатоцитов представляет собой распространенный процесс, характеризующий

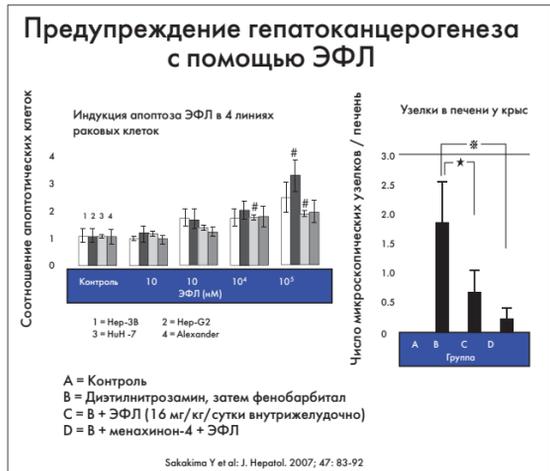


Рис. 7

заболевания печени и поддающийся медикаментозному лечению. ЭФЛ содержат оптимальные агенты для предотвращения и лечения поврежденных мембран.

Обширная доказательная база, существующая для оригинального препарата Эссенциале® форте Н и Эссенциале® Н, позволяет сделать вывод об эффективности его применения в терапии заболеваний печени. В то же время следует учитывать, что предпосылками для стабильной эффективности лечения являются достаточно высокая дозировка (ЭФЛ перорально 1,8 г/сут или внутривенно 1,0 г/сут) и непрерывная продолжительная терапия. Препараты ЭФЛ отличаются безопасностью применения, хорошей переносимостью, не обладают эмбриотоксическим и тератогенным воздействием.

Подготовила **Катерина Котенко**

# Оперативно Хроника ключевых событий головне

## Анонс

С 30 июня по 3 июля в г. Куала-Лумпур (Малайзия) будет проходить 7-я конференция по патогенезу, лечению и профилактике ВИЧ-инфекций (IAS 2013). Программа конференции и другая полезная информация по адресу: <http://www.ias2013.org/>

## Новости ВОЗ

### ВОЗ призывает пациентов к участию в обеспечении гигиены рук в медицинских учреждениях

5 мая в День гигиены рук Всемирная организация здравоохранения призвала пациентов и членов их семей присоединиться к медицинским работникам в соблюдении надлежащей гигиены рук. Ежегодно миллионы пациентов страдают от инфекций, связанных с медико-санитарной помощью. Это приводит к значительным физическим и психологическим страданиям, иногда к смерти больных, а также к финансовым потерям для систем здравоохранения. Более половины из указанных случаев можно предотвратить при условии, что лица, осуществляющие уход за пациентами, будут совершать надлежащие процедуры по гигиене рук в ключевые моменты оказания медико-санитарной помощи.

Инфекции, ассоциирующиеся с медико-санитарной помощью, обычно развиваются вследствие воздействия бактерий, которые передаются через руки медико-санитарных работников во время медицинских манипуляций. Наиболее распространенными являются инфекции мочевыводящих путей и послеоперационных ран, пневмония и инфекции кровотока. Из каждых 100 госпитализированных по меньшей мере 7 пациентов в развитых и 10 в развивающихся странах переносят инфекцию, связанную с медико-санитарной помощью. Среди тяжелобольных пациентов в отделениях интенсивной терапии этот показатель достигает примерно 30 случаев на 100 человек.

Более 15 тыс. медицинских учреждений, в которых заняты более 9 млн работников здравоохранения, в 168 странах выразили свою приверженность соблюдению надлежащей гигиены рук в качестве составной части глобальной кампании ВОЗ «Спасайте человеческие жизни: соблюдайте чистоту рук». Эта кампания проводится с 2009 г., и в этом году к ней присоединились еще 7 стран. В ближайшие дни ВОЗ также предлагает медицинским учреждениям предпринять шаги для мониторинга соблюдения гигиены рук и сообщения результатов работникам здравоохранения. Это важные элементы успешных стратегий по уменьшению числа связанных с медико-санитарной помощью инфекций.

Официальный сайт ВОЗ: [www.who.int](http://www.who.int)

## Новости FDA

### FDA разрешило использовать препарат Simponi для лечения язвенного колита

15 мая FDA одобрило Simponi (голимумаб) для терапии умеренной и тяжелой формы язвенного колита.

Simponi представляет собой ингибитор фактора некроза опухоли, принимающего участие в воспалительном и иммунном ответе. Ранее препарат уже был одобрен FDA для лечения пациентов с ревматоидным артритом, псориатическим артритом и анкилозирующим спондилитом. В настоящее время данное лекарственное средство показано к применению у взрослых пациентов, не отвечающих на традиционное лечение стероидами или нуждающихся в их постоянном использовании.

Для оценки эффективности и безопасности Simponi было проведено два клинических исследования. В первом испытании участвовали 513 пациентов с умеренной и тяжелой формами язвенного колита, которые были рандомизированы на группы приема лекарственного средства или плацебо. Результаты показали, что у большей части больных, принимавших голимумаб, были достигнуты клинический ответ и клиническая ремиссия. Во втором исследовании приняли участие 310 пациентов с умеренной и тяжелой формами язвенного колита, у которых ранее наблюдался ответ на лечение голимумабом. Больные были рандомизированы на группы активной терапии или плацебо. У большинства участников, принимавших голимумаб, клинический ответ отмечался в течение 54 нед, клиническая ремиссия была зафиксирована и на 30-й, и на 54-й неделе.

Наиболее частыми побочными эффектами терапии Simponi были инфекции верхних дыхательных путей и гиперемия в месте инъекции. На фоне лечения голимумабом может повышаться риск развития сердечной недостаточности, грибковых инфекций, реактивации вирусного гепатита В, лимфомы, нарушений со стороны нервной системы и аллергических реакций.

Препарат производит компания Horsham – подразделение Janssen Biotech Inc.

Подготовила **Ольга Татаренко**

Официальный сайт FDA: <http://www.fda.gov/>