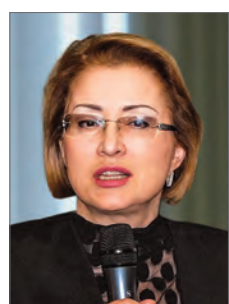


Эссенциальные фосфолипиды при заболеваниях печени: научные данные и практические аспекты

5 марта проходил международный научно-практический телесеминар «Актуальные вопросы современной гепатологии» при поддержке Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, информационной, технической и технологической поддержке компании «Санофи Авестис Украина» в рамках реализации Национальной программы непрерывного профессионального образования врачей. Мы были рады приветствовать участников телесеминара из 8 городов Украины, представляющих восточные, западные, центральные, южные и северные регионы страны, а также нашего уважаемого немецкого коллегу – профессора Карла-Джозефа Гундерманна, который присоединился к нам из города Дюссельдорфа.

Открыла работу сессии заведующая кафедрой гастроэнтерологии, диетологии и эндоскопии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Наталья Вячеславовна Харченко, которая



отметила актуальность проблемы хронических заболеваний печени в связи с растущей нагрузкой неблагоприятных факторов среды обитания современного человека. Кроме гепатотропных вирусов и злоупотребления алкоголем, причинами заболеваний печени все чаще становятся некачественная питьевая вода и продукты питания, промышленные поллютанты и гепатотоксичные лекарства. В связи с тем, что этиологическое лечение заболеваний печени не всегда доступно и эффективно, не ослабевает интерес ученых и практикующих врачей к так называемым гепатопротекторам – препаратам различного (в основном природного) происхождения, которые обладают свойствами защищать гепатоциты от повреждающих факторов и поддерживать функции печени. «Один из представителей данной группы, который мы давно используем, – оригинальный препарат эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ) Эссенциале форте Н», – отметила Н.В. Харченко.

Центральным событием стала видеолекция европейского эксперта в области гепатологии – профессора Карла-Джозефа Гундерманна из Дюссельдорфа (Германия), который подробно рассмотрел доказательную базу и практические аспекты



применения ЭФЛ при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), а также при алкогольном гепатите. НАЖБП диагностируется при морфологически подтвержденном стеатозе печени, а также при отсутствии данных о злоупотреблении алкоголем и воздействия других специфических факторов жировой инфильтрации – вирусов, приема гепатотоксичных препаратов. В настоящее время НАЖБП рассматривается как печеночное проявление метаболического синдрома, компонентами которого являются висцеральное ожирение, артериальная гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет (СД) 2 типа или нарушение толерантности к глюкозе. Все перечисленные компоненты являются факторами риска развития НАЖБП. Примерно у 5-10% пациентов бессимптомный стеатоз трансформируется в неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), который характеризуется присоединением воспаления и прогрессирующей гибелью гепатоцитов. НАСГ в свою очередь может переходить последовательно в стадии фиброза и цирроза и даже становится причиной гепатоцеллюлярного рака.

Несмотря на широкую распространенность и медико-социальную значимость проблемы НАЖБП, до сих пор не предложено специфической терапии. Как показали результаты некоторых исследований, аэробные физические упражнения при условии регулярности и достаточной нагрузки могут уменьшать жировую инфильтрацию печени независимо от динамики массы тела (N.A. Johnson et al., 2009; K. Hallsworth et al., 2011). Поскольку НАЖБП часто ассоциируется с диабетом и дислипидемией, изучалось влияние на стеатоз метформина, тиазолидиндионов, фибратов, статинов и других препаратов, действие которых направлено на нормализацию углеводно-жирового обмена. В некоторых исследованиях показано положительное влияние такой терапии на биохимические показатели, но улучшение структуры печени окончательно не доказано. Поэтому считается, что назначение статинов оправдано только в случаях, когда НАЖБП ассоциируется с гиперлипидемией, а сахароснижающих средств – при диагностированном СД. Пилотные исследования продемонстрировали эффективность урсодезоксихолевой кислоты (УДХК), но в дальнейшем ее влияние на гистологические исходы не подтвердилось.

Как следствие, Американская коллегия гастроэнтерологов и Американская ассоциация по изучению болезней печени не рекомендуют УДХК для терапии НАЖБП или НАСГ.

Фосфатидилхолины являются основным компонентом липидного бислоя клеточных мембран и играют универсальную роль в жизнедеятельности клетки и организма в целом, но их состав и функции существенно нарушаются при заболеваниях печени. Отсюда возникла идея разработки препарата на основе природных фосфатидилхолинов (ЭФЛ). Доминирующим компонентом в фосфолипидном составе препарата Эссенциале форте Н является дилинолеилфосфатидилхолин (DLPC) – 40-52%. В экспериментальных исследованиях доказано, что DLPC и другие фосфатидилхолины, содержащие полиненасыщенные жирные кислоты, способны встраиваться в мембраны клеток, вытесняя холестерин из состава мембранных фосфолипидов, что способствует повышению пластичности мембран, улучшает работу рецепторов и ионных каналов, а также делает мембраны более устойчивыми к действию повреждающих факторов.

Эффективность ЭФЛ изучена в многочисленных клинических исследованиях, проведенных по всему миру, с участием более 5 тыс. пациентов с жировой инфильтрацией печени. Лектор представил результаты некоторых исследований в отношении влияния терапии ЭФЛ на биохимические показатели, ультразвуковые признаки стеатоза, клиническое течение НАЖБП и гистологическую структуру печени (Z. Gonciarz et al., 1988; J.-H. Li et al., 2000; N. Dinakaran et al., 2003; H. Ohbayashi et al., 2006; A. Dajani et al., 2013). Проводились сравнительные исследования с другими гепатопротекторами, в которых ЭФЛ продемонстрировали преимущество перед глицирризином (X.-I. Guo et al., 2012) и УДХК (N. Arvind et al., 2006) по влиянию на течение НАЖБП.



В настоящее время ЭФЛ имеют уровень доказательности 2. Такой же уровень доказательности в терапии НАЖБП имеется только у некоторых сахароснижающих препаратов и статинов, а высший уровень 1 – у снижения веса и физических упражнений.

Обобщая данные клинических исследований, профессор Гундерманн отметил, что оптимальная суточная доза препарата Эссенциале форте Н составляет 0,9-1,8 г, а первые клинически значимые эффекты терапии наблюдаются через 4 нед, но курс лечения следует продлевать до 1 года и более для поддержания положительной динамики.

Также лектор рассмотрел эффекты ЭФЛ в комплексной терапии алкогольной болезни печени (АБП). Морфологические стадии АБП аналогичны течению НАЖБП, основным признаком на начальных стадиях выступает стеатоз, однако первичным повреждающим фактором в этом случае является этанол и его токсичные производные. Первое исследование, в котором показано положительное влияние ЭФЛ на биохимические показатели у больных АБП, было проведено в 1979 г. F. Knuchel и соавт. В дальнейших экспериментальных и клинических исследованиях доказано, что ЭФЛ оказывают антиоксидантный, гиполлипидемический, противовоспалительный, антиапоптозный и антифибротический эффекты при АБП (C.S. Lieber, 2005; W. Okiyama et al., 2009; R. Ikeda et al., 2011).

Систематический обзор шести двойных слепых исследований (G. Hu et al., 2005) подтвердил достоверное влияние ЭФЛ на клинические проявления и гистологические признаки жировой болезни печени различного происхождения, а в одном из исследований наблюдалась тенденция к снижению смертности в группе пациентов, которые получали терапию ЭФЛ.

На основании вышеизложенного профессор Гундерманн сделал следующие выводы:

- повреждение гепатоцеллюлярной мембраны – это типичный процесс при заболеваниях печени, который поддается коррекции;
- ЭФЛ являются оптимальными средствами для защиты и восстановления мембран;
- применение ЭФЛ – это научно обоснованный подход к терапии заболеваний печени;
- условиями устойчивой эффективности являются достаточно высокие дозы ЭФЛ (1,8 г/сут перорально и 1,0 г/сут при внутривенном введении), а также длительность лечения.



Профессор Харченко Н.В. в своей лекции продолжила мысль о том, что любой патологический процесс в печени обязательно сопровождается повреждением фосфолипидных мембран гепатоцитов, а ЭФЛ обладают доказанной эффективностью при гепатитах разной этиологии. Более подробно лектор остановилась на вопросах применения ЭФЛ при острых и хронических вирусных гепатитах. Несмотря на определенные успехи в лечении и профилактике (вакцинация от гепатита В, новые эффективные безинтерфероновые схемы терапии гепатита С), сохраняется потребность в дополнительной терапии для защиты структуры и функций печени. Профессор Н.В. Харченко обратила внимание слушателей на то, что гепатопротекторы не должны применяться в качестве самостоятельной терапии вирусных гепатитов. Во многих клинических исследованиях длительная терапия ЭФЛ (1 год и более) положительно влияла на биохимические показатели, гистологическую картину, астенический синдром и другие проявления вирусных гепатитов В и С, а также повышала эффективность стандартных схем противовирусной терапии (P.J. Jenkins et al., 1982; V. Ilic et al., 1991; X. Zhang et al., 1995; C. Lieber et al., 2007). При хронических вирусных гепатитах ЭФЛ позволяют не только повысить эффективность лечения, но и воздействовать на сопутствующие факторы, влияющие на прогрессирование основного заболевания, например, дислипидемию. «Таким образом, обоснованным является включение в комплексную терапию вирусного гепатита препарата Эссенциале форте Н курсом от 4 мес до 1 года», – заключила Н.В. Харченко.

После лекций участники сессии получили уникальную возможность задать интересующие вопросы профессору Гундерманну.

Почему ЭФЛ обладают тропностью именно к мембранам гепатоцитов?

– После абсорбции в кишечнике и поступления в кровь ЭФЛ транспортируются в печень в составе хиломикрон. Печень получает самое большое количество ЭФЛ. Как показали эксперименты, до 25% от принятой дозы ЭФЛ остается в печени. Также в печени ЭФЛ используются для синтеза липопротеинов (преимущественно липопротеинов высокой плотности – ЛПВП) и затем циркулируют в крови в их составе. Циркулирующие ЭФЛ в меньшей степени проявляют тропность к мембранам других клеток организма – эпителию желудочно-кишечного тракта; клеткам селезенки, легких, почек, мышц.

В чем конкретно заключается детоксикационное и антиоксидантное действие Эссенциале форте Н?

– ЭФЛ стабилизируют клеточные мембраны и таким образом создают оптимальные условия для работы ферментных систем, встроенных в них, в том числе антиоксидантных ферментов, которые отвечают за детоксикацию свободных радикалов. Это, например, супероксиддисмутаза и ферменты системы глутатиона.

Какие курс и дозы Вы рекомендуете, чтобы получить отчетливый липидоснижающий эффект Эссенциале форте Н?

– Что касается снижения уровня холестерина и повышения содержания ЛПВП, то этот эффект наблюдается, по нашим данным, примерно у 2/3 пациентов. Влияние ЭФЛ на липидный профиль крови доказано в 14 исследованиях. Это происходит за счет активации мембранных ферментов, которые отвечают за метаболизм липопротеинов. Для того чтобы получить незначительное снижение уровня холестерина и триглицеридов, необходим курс лечения минимум 2-4 нед. На фоне длительного приема ЭФЛ (от 16 до 24 мес) в некоторых исследованиях показано уменьшение роста атеросклеротических бляшек. При внутривенном введении ЭФЛ в первые две недели даже может наблюдаться небольшое повышение холестерина за счет его мобилизации из тканей в транспортную форму (ЛПВП), но затем уровень начинает снижаться.

Проводились ли исследования ЭФЛ при заболеваниях поджелудочной железы, почек и других органов?

– Проводились исследования ЭФЛ для лечения колита. В кишечнике также есть слой фосфолипидов, который повреждается при заболевании, а ЭФЛ способствуют восстановлению этого слоя. Не доказано терапевтическое влияние ЭФЛ при болезнях почек и поджелудочной железы. Тем не менее ЭФЛ могут оказывать положительные эффекты при заболеваниях любых органов, которые сопровождаются повреждением клеточных мембран. Поэтому я называю Эссенциале форте Н мембранотерапевтическим препаратом. В 1992 г. я опубликовал книгу, в которой проанализировал несколько сотен исследований ЭФЛ при разных заболеваниях. Показано даже влияние ЭФЛ на головной мозг. Экспериментально доказано, что 1% ЭФЛ проникает через гематоэнцефалический барьер и может оказывать положительные эффекты при процессах старения.

Часто врачи комбинируют гепатопротекторы с разными механизмами действия. С какими препаратами, по Вашему мнению, можно сочетать ЭФЛ для лечения НАЖБП, АБП и вирусных гепатитов?

– Выбор зависит от происхождения патологии печени. Так, при НАЖБП, ассоциированной с диабетом, я рекомендую комбинацию метформина и ЭФЛ. При ожирении и дислипидемии – статины и ЭФЛ. При АБП ситуация сложнее, поскольку нет стандартизированных подходов к лечению. Я рекомендую назначать ЭФЛ с препаратами, которые индивидуально показаны пациенту, например с пентоксифиллином. При вирусных гепатитах ЭФЛ не заменяют противовирусную терапию, но могут применяться в сочетании с интерфероном, рибавирином или ингибиторами протеаз.

Используются ли ЭФЛ в Европе у детей в возрасте до 12 лет?

– С научной точки зрения Эссенциале форте Н можно перорально принимать детям младше 12 лет, поскольку ЭФЛ повторяют структуру эндогенных фосфолипидов и характеризуются высокой безопасностью. Возрастное ограничение до 12 лет в Германии обусловлено инструкцией к применению.

Целесообразно ли применять ЭФЛ при гемангиомах печени, а также у больных с прогрессирующим фиброзом, обусловленным вирусным гепатитом С, которые не ответили на двойную противовирусную терапию?

– Ингибирующее влияние ЭФЛ на фиброгенез доказано во многих исследованиях, поэтому ЭФЛ могут применяться в том числе у пациентов с фиброзом печени вирусной природы. Что касается гемангиом, то применение ЭФЛ не оправдано. Если гемангиома сочетается с повышением активности трансаминаз, то назначение ЭФЛ позволит нормализовать биохимические отклонения. Однако специальных исследований ЭФЛ у пациентов с гемангиомами не проводилось.

Какова роль ЭФЛ при заболеваниях печени, которые сопровождаются выраженным холестатическим синдромом?

– При заболеваниях печени с холестазом я рекомендую комбинировать ЭФЛ с УДХК. В разных странах проведено 17 фармакологических и более 30 клинических исследований, в которых ЭФЛ проявляли терапевтический эффект при функциональном холестазе.

Почему в некоторых случаях при назначении ЭФЛ пациентам с острыми или активными хроническими гепатитами наблюдается усиление цитолитического синдрома и дальнейшее повышение активности трансаминаз? Можно ли применять ЭФЛ при острых гепатитах?

– Случаи усиления цитолитического синдрома на фоне лечения ЭФЛ мне не известны, но меня часто об этом спрашивают. Если это наблюдается после внутривенного введения ЭФЛ, то первая возможная причина – неправильное хранение препарата. Ампулы Эссенциале форте Н следует хранить в холодильнике. При распаде фосфатидилхолина это вещество становится токсичным. Ампулы не следует использовать, если в них видны твердые частицы. Второе возможное объяснение – цитотоксичный затвердитель, но согласно публикациям из Японии и Канады токсичность этого компонента значительно снижается при совмещении с ЭФЛ.

Можно ли назначать Эссенциале форте Н при болезни Жильбера и доброкачественной гипербилирубинемии?

– Эффекты ЭФЛ при гипербилирубинемии не изучались.

Используется ли Эссенциале форте Н у беременных?

– С научной точки зрения нет ограничений для перорального приема Эссенциале форте Н форте беременными. Около 20 клинических исследований показали, что ЭФЛ могут уменьшать различные нарушения со стороны печени, связанные с беременностью (гестозом). Еще одна предпосылка к назначению ЭФЛ будущим матерям заключается в том, что развитие центральной нервной системы плода зависит от поступления полиненасыщенных фосфолипидов. У новорожденных и детей раннего возраста очень высокий процент содержания полиненасыщенных фосфатидилхолинов в головном мозге. ЭФЛ потенциально могут стимулировать созревание центральной нервной системы плода. Пока такие данные получены только в экспериментальных исследованиях.

Можно ли совмещать гипохолестериновые диеты и прием Эссенциале форте Н?

– Конечно, совместное применение диеты и ЭФЛ для снижения уровня холестерина обосновано с научной точки зрения. Эффект должен быть синергичным.

Резюмируя работу сессии, профессор Н.В. Харченко отметила, что даже в отношении хорошо известного препарата, такого как Эссенциале форте Н, можно найти новые аспекты для обсуждения.

Подготовил Дмитрий Молчанов



Анкета читателя

Здоров'я України®
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Заполните анкету и отправьте по адресу:

Медична газета «Здоров'я України»,
03035, г. Киев, ул. Механизаторов, 2.

Укажите сведения, необходимые
для отправки тематического номера
«Гастроэнтерология, гепатология, колопроктология»

Фамилия, имя, отчество

.....

.....

Специальность, место работы

.....

Индекс

город

село

район область

улица дом

корпус квартира

Телефон: дом

раб.

моб.

E-mail:

* Я добровольно передаю указанные в анкете персональные данные ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя». Также даю согласие на их использование для получения от компаний (ее связанных лиц, коммерческих партнеров) изданий, информационных материалов, рекламных предложений, а также на включение моих персональных данных в базу данных компании, неограниченное во времени хранение данных.

Подпись

Нам важно знать ваше мнение!

Понравился ли вам тематический номер
«Гастроэнтерология, гепатология, колопроктология»?

Назовите три лучших материала номера

1.
2.
3.

Какие темы, на ваш взгляд, можно поднять в следующих номерах?

.....

.....

.....

Публикации каких авторов вам хотелось бы видеть?

.....

.....

.....

Хотели бы вы стать автором статьи для тематического номера
«Гастроэнтерология, гепатология, колопроктология»?

На какую тему?

Является ли для вас наше издание эффективным в повышении
врачебной квалификации?