

Эссенциальные фосфолипиды в лечении острых

24-25 сентября в г. Киеве состоялось одно из самых значительных для медицинской общественности событие года – III Украинская гастроэнтерологическая неделя, в рамках которой был проведен ряд специализированных заседаний. Одной из наиболее актуальных и посещаемых была секция «Заболевания печени: новые достижения в лечении», посвященная актуальным проблемам и новым достижениям в области современной гепатологии.

Своим опытом и успехами в вопросах профилактики, диагностики и лечения заболеваний печени с коллегами делились отечественные и зарубежные ученые.

Применение гепатопротекторов в профилактике и лечении заболеваний печени – один из вопросов, неизменно вызывающих значительный интерес практикующих врачей. В настоящее время на фармацевтическом рынке Украины представлено множество лекарственных препаратов данной группы. В связи с этим вопрос подтвержденной с позиций доказательной медицины эффективности и безопасности того или иного гепатопротектора является очень актуальным для врача.

Исчерпывающий обзор данных экспериментальных и клинических исследований, посвященных изучению свойств, механизмов действия, эффективности и безопасности применения Эссенциале® форте Н/Эссенциале® Н в предотвращении и лечении различных заболеваний печени, вниманию аудитории представил гость из Германии профессор Карл-Йозеф Гундерманн.



– Как известно, эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ) являются структурно-функциональной основой клеточных мембран организма и животных, и человека.

Основной матрикс мембраны клеток состоит, главным образом, из фосфатидилохолина – 80-90%. Полиненасыщенные фосфатидилохолиновые молекулы являются активными ингредиентами эссенциальных фосфолипидов. На долю основного активного ингредиента ЭФЛ, которым является 1,2-диолеилфосфатидилолин, приходится 40-52% общего количества фосфатидиловых молекул. Количественно и качественно в ЭФЛ преобладает молекула 1,2-диолеилфосфатидилолина с линолевой кислотой в C1- и C2-положениях, что является наиболее важным отличием от классических фосфолипидов, таких как необработанный лецитин. Это отличие лежит в основе терапевтического преимущества ЭФЛ перед другими фосфолипидами. ЭФЛ выполняют множество функций, среди которых структурная, стимуляция активности различных ферментных систем, участие в процессах молекулярного транспорта и дифференцировке клеток. Большая часть активности фосфолипидов в организме человека связана с мембранами, в связи с этим применение ЭФЛ также можно назвать мембранной терапией. Первым среди препаратов эссенциальных фосфолипидов является оригинальный препарат ЭФЛ – Эссенциале® форте Н/Эссенциале® Н, обладающий наибольшей клинической доказательной базой и имеющий подтвержденную рядом клинических исследований эффективность и безопасность.

Согласно данным анализа научной литературы, к середине 2009 г. накоплен весьма значительный массив экспериментальных и клинических исследований, подтверждающих эффективность и безопасность применения ЭФЛ в клинике внутренних болезней. Необходимо отметить, что интерес ученых к ЭФЛ вовсе не снижается – напротив, количество таких исследований ежегодно увеличивается.

Так, на 15 сентября 2009 г. в научной литературе представлены результаты 239 клинических исследований

с участием более 14 тыс. пациентов по изучению эффективности и безопасности ЭФЛ при различных заболеваниях печени; из них 46 являлись по дизайну простыми слепыми, 21 – двойными слепыми. По сравнению с 2008 г. массив сведений об ЭФЛ пополнился результатами 6 новых клинических исследований. В большинстве из них (190) контроль динамики заболеваний проводился на основе 3 основных групп клинических критериев, таких как субъективная оценка состояния пациентов, клинические и лабораторные данные. В ходе 44 клинических исследований перечисленные ранее критерии были дополнены результатами гистологического исследования биоптатов печени; при проведении 5 исследований – еще и результатами электронной микроскопии. Следует особо отметить тот факт, что в 18 клинических исследованиях принимали участие дети, в том числе новорожденные.

Хочется отметить, что все данные, приведенные в докладе, имеют отношение только к оригинальному препарату ЭФЛ – Эссенциале® форте Н/Эссенциале® Н.

Основными показаниями к применению Эссенциале® форте Н/Эссенциале® Н являются неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), включая поражение печени при сахарном диабете; острый и хронический гепатит; цирроз печени; пред- и послеоперационное лечение при вмешательствах на печени и желчевыводящих путях; токсические поражения печени. Доказательная база по применению ЭФЛ и, в частности, данного препарата заслуживает отдельного рассмотрения по каждой из перечисленных выше нозологий.

Показательными являются результаты, полученные итальянскими учеными (G. Visco и соавт., 1985) в ходе двойного слепого плацебо контролируемого клинического исследования с участием пациентов с острым вирусным гепатитом В. Авторами было продемонстрировано, что в результате сочетанного применения противовирусного лечения и Эссенциале® форте Н 2 капсулы 3 раза в день (длительность курса терапии составила 60 сут) уже после первого месяца лечения элиминация HBsAg из сыворотки крови наблюдалась у 50% пациентов, в то время как у группы пациентов, получавших плацебо, элиминация HBsAg наблюдалась только в 25% случаев ($p < 0,05$).

Очень хорошо изучены возможности применения ЭФЛ при активных хронических гепатитах. G. Ни и соавт. (2005) был дан систематический обзор 6 двойных слепых клинических исследований, проведенных в разных странах мира, с участием пациентов с хроническими активными гепатитами. Из них в 4 исследованиях оценивали клиническую эффективность ЭФЛ по сравнению с плацебо, в 3 исследованиях – влияние терапии ЭФЛ на гистологическую картину печени, в 3 – влияние ЭФЛ на лабораторные маркеры поражения печени (билирубин и АЛТ). Результаты обзора свидетельствуют об эффективности применения ЭФЛ при хронических активных гепатитах с целью восстановления структурно-функциональной активности печени.

Вместе с тем при ведении пациентов с хронической патологией печени важной задачей является не только достижение клинико-лабораторного улучшения, но и замедление темпов прогрессирования заболевания печени. В 2005 г. учеными из США (C.S. Lieber et al.) были представлены первые результаты крупного открытого рандомизированного плацебо

контролируемого клинического исследования, в котором одной из групп пациентов с хроническим вирусным гепатитом С одновременно с противовирусной терапией интерфероном α и рибавирином назначали длительный курс (36 мес) ЭФЛ и оценивали степень и скорость прогрессирования фиброза по сравнению с группой плацебо. Было показано, что противовирусная терапия интерфероном α и рибавирином в сочетании с длительным курсом терапии ЭФЛ приводит к достоверному снижению уровней АЛТ, АСТ и индекса фиброза по сравнению с плацебо, что убедительно свидетельствует о наличии антифибротического эффекта у ЭФЛ.

Следует также отметить, что достаточно давно доказана целесообразность включения ЭФЛ в комплексную терапию пациентов с циррозом печени в стадии компенсации. Показано, что на фоне длительного (6 мес) приема ЭФЛ пациентами с циррозом печени в стадии компенсации отмечается статистически значимое повышение в сыворотке крови уровня альбумина, что является одним из позитивных прогностических маркеров при данной патологии (Peters V., Prohoph V., 1986).

В мире существует ряд клинических исследований, которые подтверждают эффективность применения ЭФЛ у пациентов, находящихся в состоянии печеночной комы, хотя нельзя не отметить, что в этом случае речь идет, скорее, о продолжительности жизни пациента, чем о выздоровлении. Так, в одном из исследований, в котором принимали участие пациенты с печеночной комой, развившейся вследствие фульминантного гепатита (X. Chao et al., 1992), в группе, получавшей ЭФЛ внутривенно, выживаемость в течение 3 мес составила 64,7%, а в группе, в которой препарат не назначался – 36,4%. Выживаемость в течение 3 мес больных, находящихся в печеночной коме вследствие хронического гепатита, составила 87,5% на фоне применения ЭФЛ и 50,5% в группе плацебо. Таким образом, назначение ЭФЛ при печеночной коме достоверно увеличивает продолжительность жизни пациентов.

Большое количество проведенных к настоящему времени клинических исследований посвящено эффективности применения ЭФЛ у пациентов с НАСГ различной этиологии. Например, результаты двойного слепого клинического исследования, опубликованные в 2000 г. (J.H. Li et al.), продемонстрировали, что применение ЭФЛ у пациентов с НАСГ в течение 3 мес приводит к статистически значимому ($p < 0,05$) снижению уровня триглицеридов, общего холестерина и трансаминаз в сыворотке крови по сравнению с пациентами контрольной группы. Кроме того, в ходе данного исследования с помощью метода компьютерной томографии (КТ) было изучено влияние терапии ЭФЛ на выраженность жировой инфильтрации печени и продемонстрирована выраженная обратная динамика заболевания. Длительное использование ЭФЛ при НАСГ приводит к уменьшению выраженности жировой инфильтрации печени и по данным УЗИ; важно, что этот эффект реализуется независимо от степени тяжести НАСГ, хотя, конечно же, наиболее впечатляющих результатов можно достичь при начальной стадии НАСГ. Таким образом, в случае с НАСГ время действительно важно: чем раньше пациенту будет назначена терапия ЭФЛ и чем дольше он будет их принимать, тем более выраженным будет клинический эффект. В целом можно отметить, что многие годы возможности фармакотерапии НАСГ оставляли желать лучшего, но с появлением ЭФЛ они качественно расширились. По своим фармакологическим и клиническим эффектам ЭФЛ максимально приближаются к идеальному гепатопротектору, который целесообразно применять у пациентов с ранними стадиями НАСГ: они характеризуются хорошим профилем безопасности, способны снижать темпы прогрессирования жировой инфильтрации печени, улучшать

и хронических заболеваний печени

биохимические показатели, отражающие функциональное состояние печени, и восстанавливать структуру мембран гепатоцитов.

Весьма актуальной проблемой современной гепатологии является лечение пациентов с алкогольной болезнью печени, и ЭФЛ прекрасно зарекомендовали себя при данной патологии. Несмотря на многолетнее и успешное применение ЭФЛ у пациентов с алкогольным стеатогепатитом, экспериментальные исследования по изучению фундаментальных механизмов влияния ЭФЛ на гепатоциты при алкогольной болезни печени продолжаются. Так, в 2007 г. американские ученые обнародовали результаты экспериментальных исследований, проведенных на специально выведенной линии Р-крыс, имеющих генетическую тягу к алкоголю. Данные свидетельствуют о том, что у крыс, регулярно получающих алкоголь, применение ЭФЛ сопровождается достоверным уменьшением степени выраженности воспалительных процессов в паренхиме печени и снижением активности основных провоспалительных цитокинов (TNF α , ИЛ-1, ИЛ-10). Новейшее экспериментальное исследование группы японских ученых (W. Okuyama et al.), отчет о котором опубликован в этом году в Journal of Hepatology, было посвящено изучению влияния ЭФЛ на процессы воспаления, апоптоза и фиброгенеза в печеночной ткани при поражении алкогольного генеза. Как свидетельствует анализ полученных результатов, ЭФЛ ингибируют процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ). У Р-крыс, ежедневно получавших алкоголь в течение 6 мес, на фоне терапии ЭФЛ было выявлено достоверное уменьшение степени повреждения печеночной паренхимы, снижение активности проапоптотических ферментов, экспрессии Toll-подобных рецепторов и маркеров фиброгенеза (в частности, трансформирующего фактора роста α_1). ЭФЛ также подавляли активацию звездчатых клеток печени, играющих важную роль в процессах фиброгенеза. Как заключают авторы исследования, полученные данные подтверждают наличие у ЭФЛ антиапоптотических, антифибротических, противовоспалительных и антиоксидантных свойств и позволяют лучше понять молекулярные механизмы их реализации.

Учеными из Великобритании (J. Bird et al., 1991) было проведено проспективное двойное слепое плацебо контролируемое рандомизированное клиническое исследование, касающееся изучения влияния ЭФЛ на выживаемость пациентов с острым алкогольным гепатитом. Пациенты (n=104) были разделены на 2 группы: одна группа получала стандартную терапию, у другой — дополнительно в схему лечения были включены ЭФЛ. Диагноз острого алкогольного гепатита у всех больных был подтвержден на основании анализа клинических данных, данных биохимии и гистологии. Полученные результаты продемонстрировали отчетливую тенденцию в сторону улучшения выживаемости в группе больных, получавших ЭФЛ. Говоря о возможностях, которые открывает применение ЭФЛ при НАСГ и алкогольной болезни печени, хочется процитировать известного европейского гепатолога E. Kuntz: «...имеющиеся на сегодня фармакологические и клинические данные являются основанием для того, чтобы рассматривать ЭФЛ в качестве препарата выбора, применение которого позволяет значительно уменьшить выраженность проявлений стеатогепатита любой этиологии (как алкогольного, так и неалкогольного), даже если вызвавшие его факторы не могут быть полностью устранены, как, например, в случае НАСГ, ассоциированного с сахарным диабетом». Приведенная цитата из последнего (2008 г.) издания фундаментального клинического руководства «Гепатология» как нельзя лучше иллюстрирует огромный потенциал этой группы лекарственных средств.

И, наконец, отдельного рассмотрения заслуживают возможности применения ЭФЛ при лекарственных

поражениях печени. С этой актуальной клинической проблемой особенно часто сталкиваются специалисты в области онкологии и фтизиатрии, поскольку большинство химиотерапевтических средств, предназначенных для лечения злокачественных новообразований и туберкулеза, являются гепатотоксичными. В настоящее время показано, что включение ЭФЛ в схему комплексной противотуберкулезной терапии позволяет существенно снизить риск и выраженность лекарственного поражения печени. В 2007 г. японскими учеными (Y. Sakakima et al.) была впервые продемонстрирована потенциальная способность ЭФЛ предотвращать гепатоканцерогенез. В исследовании in vitro, выполненном на 4 различных культурах раковых клеток печени (Hep-3B, Hep-G2, HuH-7, Alexander), было показано, что ЭФЛ усиливают процессы апоптоза опухолевых клеток. В исследовании in vivo этой же группой авторов было установлено, что при индуцировании канцерогенеза с помощью различных митогенов на фоне применения ЭФЛ в печени крыс образуется достоверно меньшее количество опухолевых узлов, чем у крыс, не получавших ЭФЛ.

Добавление ЭФЛ к стандартным схемам противоопухолевой терапии безусловно оправдано у пациентов со злокачественными новообразованиями, получающих химиотерапевтические препараты, — это позволяет уменьшить выраженность токсических повреждений печени. В настоящее время в литературе имеются интересные сообщения о том, что назначение ЭФЛ пациентам, получающим терапию в связи с наличием гепатоцеллюлярной карциномы, которым проводят химическую эмболизацию печеночной артерии, способно уменьшать выраженность цитолитического синдрома и предотвращать резкое снижение уровня альбумина в сыворотке крови. Польские ученые (K. Rawelec et al., 2002) сообщают об успешном опыте применения ЭФЛ в качестве гепатопротектора в составе комплексной терапии у детей с острым лейкозом — назначение этого препарата позволило уменьшить количество вынужденных перерывов в курсах химиотерапии, связанных с повышением уровня сывороточных трансаминаз до критических значений.

Таким образом, если обобщить накопленные результаты экспериментальных и клинических исследований, можно выделить следующие продемонстрированные к настоящему времени эффекты ЭФЛ, а именно препарата Эссенциале® форте Н/Эссенциале® Н:

- выраженное уменьшение или полное устранение субъективных и объективных клинических симптомов заболеваний печени, улучшение показателей данных инструментальных (УЗИ, КТ) и лабораторных исследований (АЛТ, АСТ, билирубин, щелочная фосфатаза, γ -глутамилтранспептидаза, альбумин, продукты ПОЛ);
- восстановление структурно-функциональной активности гепатоцитов и печени в целом при заболеваниях печени различного генеза;
- улучшение гистологической картины печени при патологии печени различного генеза (уменьшение степени жировой инфильтрации гепатоцитов, выраженности фиброза и некроза печеночной паренхимы);
- увеличение продолжительности жизни у пациентов с тяжелыми заболеваниями печени (цирроз, печеночная кома);
- потенциальная способность к предотвращению канцерогенеза;
- снижение продолжительности пребывания пациентов с заболеваниями печени в стационаре и улучшение качества их жизни.

Подготовила **Елена Барсукова**

Фото автора



Ессенциале® форте Н

ВІДНОВЛЮЄ ПЕЧІНКУ КЛІТИНА ДО КЛІТИНКИ



- **ДОВЕДЕНА ЕФЕКТИВНІСТЬ В ЛІКУВАННІ ТА ПРОФІЛАКТИЦІ ЗАХВОРЮВАНЬ ПЕЧІНКИ**
- **ЗАХИЩАЄ МЕМБРАНИ ГЕПАТОЦИТІВ ТА ВІДНОВЛЮЄ ЇХНЮ ЦІЛІСНІСТЬ**
- **ВІДНОВЛЮЄ ФУНКЦІЮ КЛІТИН ПЕЧІНКИ**
- **НОРМАЛІЗУЄ БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ КРОВІ**

«Клінічна ефективність
Ессенциале® форте Н доведена
у 239 мультицентрових дослідженнях
за участі 14 196 пацієнтів»



Дозування: 2 капсули 3 рази на добу.
Курс лікування: 8–12 тижнів.

Р.П. МОЗ України № UA/8682/01/01 від 15.08.08,
UA/8626/01/01 від 15.08.08.
Перед застосуванням проконсультуйтеся з лікарем
та уважно ознайомтеся з інструкцією.
Зберігати в недоступному для дітей місці.
Реклама лікарського засобу.

ТОВ «Санofi-Авентіс Україна».
Київ, 04050,
вул. Пимоненка, 13, оф. 7С/51,
тел.: (044) 490 68 38,
факс: (044) 490 68 39.

sanofi aventis

Здоров'я — це важливо