

ОБЗОРЫ

УДК 61:577.1; 616.3; 615.31; 577.32: 577.352.3

© Коллектив авторов

ФОСФОГЛИВ: МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ В КЛИНИКЕ.

А.И.Арчаков¹, А.П.Сельцовский², В.И.Лисов³, Д.И.Цыганов², В.А.Княжев⁴,
О.М.Ипатов¹, Т.И.Торховская¹.

¹ ГУ НИИ биомедицинской химии им. В.Н.Ореховича РАМН;

² Российская медицинская академия последипломного образования;

³ Московский Государственный социальный университет Министерства
труда и социального развития Российской Федерации;

⁴ Московская медицинская академия им. Сеченова.

В обзоре суммированы результаты многолетних исследований, приведших к созданию и внедрению в клиническую практику нового лекарственного гепатопротекторного препарата "Фосфоглив". Рассмотрены теоретические предпосылки к его разработке с учетом гепатопротекторных свойств ингредиентов препарата: фосфатидилхолина из соевых бобов и глицирризиновой кислоты из корня солодки. Приведены данные экспериментальных и клинических исследований по мембрано-репарирующему эффекту полиненасыщенного фосфатидилхолина и противовирусному и иммуномодулирующему действию глицирризиновой кислоты. Их подобранное сочетание в препарате Фосфоглив обеспечило его высокую эффективность на моделях гепатитов у крыс, что позволило, после требуемых токсикологических исследований, провести его испытания в клинике при лечении больных с заболеваниями печени. Включение его в курс терапии ускоряло исчезновение клинических симптомов интоксикации и снижение активности аминотрансфераз и других "печеночных" показателей сыворотки крови. Эффект был более выражен при использовании формы препарата для внутривенных инъекций. Рассмотрены научные этапы, приведшие к созданию этого эффективного препарата - как пример серии исследований от теоретических разработок до практического применения.

Ключевые слова: фосфатидилхолин, глицирризиновая кислота, печень, гепатиты, биомембраны.

Лечение заболеваний печени, в частности, вирусных гепатитов, представляет собой одну из актуальных проблем медицины в связи с высокой распространенностью этих заболеваний, затрагивающих до 10% населения многих стран [1], а также недостаточной эффективностью имеющихся лекарственных средств.

Наиболее распространенным способом лечения гепатитов является терапия интерфероном, однако она оказывается эффективной только у 20-40% больных гепатитом, а в случае цирроза эта цифра оказывается и того меньше [2].

Подавляющее число больных оказываются устойчивыми к такому виду лечения, что обуславливает необходимость поиска новых лекарственных средств [2,3]. В настоящее время одним из эффективных гепатопротекторов является препарат на основе гликозида корня солодки - глицирризиновой кислоты (ГК) - Неоминофаген С (Япония) [4, 5]. Показано его противовирусное и иммуностимулирующее действие и способность к индукции γ -интерферона [6,7]. Однако он не восстанавливает мембраны поврежденных при заболевании гепатоцитов, что приводит к крайне медленному восстановлению функции печени.

С другой стороны, способностью восстанавливать мембраны клеток обладает известный на нашем рынке препарат Эссенциале (Германия). Его основу составляет растительный полиненасыщенный фосфатидилхолин (ПФХ) из бобов сои, который благодаря структурному сходству с мембранными фосфолипидами гепатоцитов, способен встраиваться в поврежденные мембранные участки, как бы "заклеивая" их и нормализуя мембранную проницаемость и функционирование клетки [8-11]. Эссенциале давно и эффективно используется для лечения заболеваний печени. Однако внутривенная форма этого препарата (созданная еще в 50-60х годах) одержит для сольubilизации фосфолипидов соли желчных кислот [12], что, по всей вероятности, и объясняет отдельные негативные сообщения о результатах применения Эссенциале [13]. Кроме того, действие его также односторонне - заклеивая мембраны, он не оказывает сопротивления вирусной инфекции.

В ГУ НИИ биомедицинской химии РАМН в течение многих лет разрабатывался - и сейчас дошел до стадии производства и лекарственного использования - комплексный гепатопротекторный препарат "Фосфоглив", сочетающий положительные стороны всех упомянутых выше подходов к лечению гепатитов [14]. Подобно Эссенциале он готовится на основе ПФХ соевых бобов, нормализующего мембранные и клеточные процессы [8,15]. Однако вместо солей желевой кислоты в нем используется соль глицирризиновой кислоты, также казавшаяся эффективным стабилизатором фосфолипидных эмульсий. Такая замена позволила не только избежать риска негативного действия желчных солей, но и дала препарату дополнительный терапевтический эффект за счет известных лечебных свойств ГК, в частности - индукции образования γ -интерферона.

Таким образом, Фосфоглив соединяет в себе положительное действие Неоминофагена С, Эссенциале и интерферонотерапии при лечении гепатитов, а также ряда других заболеваний печени, связанных с нарушением нормального функционирования гепатоцитов.

В настоящем обзоре кратко рассмотрены научные этапы, приведшие к созданию этого эффективного препарата - как пример серии исследований от теоретических разработок на уровне биомембран, клеток, экспериментальных животных до практического клинического использования.

1. БИОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ КОМПОНЕНТОВ ФОСФОГЛИВА НА КЛЕТКИ ПЕЧЕНИ.

1.1. Полиненасыщенный фосфатидилхолин. Гепатопротекторное действие растительного, в основном соевого, ПФХ продемонстрировано в более чем 60 экспериментальных исследованиях на различных моделях гепатитов. Результаты экспериментов достаточно подробно рассмотрены в обзоре [8]. В целом показано включение ПФХ в мембраны клеток печени [15,16]. Обнаружена устойчивость таких обогащенных ПФХ мембран к повреждающим воздействиям токсических агентов - этанола, четыреххлористого углерода (CCl_4), органических растворителей, высоко-жировых рационов и др. [17, 18, 19]. Введение ПФХ животным, отравленным CCl_4 , восстанавливало нарушенную активность митохондрий [19], а в сыворотке крови после введения ПФХ (в форме Эссенциале)

наблюдалось снижение активности аминотрансфераз - показателя сохранения целостности гепатоцитов [18,20,21]. Показано стимулирующее действие ПФХ на регенеративные процессы в печени при ее частичной резекции [22].

В клинике ПФХ (также в основном в форме Эссенциале) используется для лечения заболеваний печени более трех десятилетий. Испытания этого препарата проводились в общей сложности в более, чем 170 исследованиях (включая 18 двойных "слепых") на нескольких тысячах пациентов с различными заболеваниями печени: с острыми и хроническими вирусными гепатитами, с ожирением печени, с повреждениями, индуцированными алкоголем, токсическими или лекарственными воздействиями, с циррозом печени [8, 23 - 25]. Показана его способность:

- интенсифицировать нормализацию субъективных симптомов заболеваний, клинических проявлений и биохимических показателей;
- снижать воспалительные реакции, некроз печеночных клеток, особенно жировые инфильтрации, клеточную дистрофию и фиброгенез;
- улучшать сероконверсию HBsAg при острых вирусных гепатитах;
- сокращать сроки госпитализации.

ПФХ оказывает терапевтическое действие на больных гепатитом С [26]. Недавно показано, что в поврежденной алкоголем печени ПФХ препятствует индукции ядерного рецептора CYP2E1, вызывающего генерацию ацетальдегида и свободных радикалов [27].

В то же время ПФХ влияет лишь на мембранные механизмы заболевания, не устраняя, однако, самой его причины, особенно инфекционных воздействий. Нельзя не отметить снижение в последнее десятилетие сообщений о терапевтическом применении ПФХ, что, на наш взгляд, связано с отсутствием его лекарственной формы без солей желчных кислот [12].

1.2. Глицирризиновая кислота (глицирризин) - тритерпеновый гликозид корня солодки (*Glycyrrhiza glabra*), состоящий из глицирретовой кислоты и двух остатков глюкуроновой кислоты. ГК активно используется в медицине в странах Азии [28], давно известна положительным воздействием на ткань печени [29] и обладает широким спектром биологической активности, не все механизмы которой выяснены достаточно подробно [28-31].

Противовирусное действие ГК или экстракта корня солодки, в котором она является основным компонентом, выявлено на нескольких видах вирусов [6, 29, 31-33]. Показано, что ГК и ее соли полностью ингибируют *in vitro* в концентрациях 0,001-5% репродукцию ДНК и РНК вируса СПИДа, цитомегаловируса, герпеса, гепатитов А, В, С, возбудителя туберкулеза, а также некоторых микроорганизмов. Механизм столь широкого противовирусного действия ГК связан с инактивацией вируса на ранней стадии репликации за счет присоединения полисахаридного фрагмента ГК к внешней, обогащенной гликолипидами, стороне мембраны. Показано также воздействие ГК на клетки организма-"хозяина" - блокирование рецепторов проникновения вируса, а также ингибирование протеинкиназы С, казеинкиназы Р и казеинкиназы С, препятствующее транскрипции и репликации вируса внутри клетки [2,29,31].

Существенный вклад в эффекты ГК вносит и ее способность к иммуномодулирующему действию, осуществляемому за счет повышения фагоцитоза нейтрофилов, стимуляции образования Т-лимфоцитов и противовирусных внутриклеточных клеток - естественных киллеров, антитип 2 Т-клеток. В частности, при инкубации *in vitro* культуры клеток из селезенки мышей с глицирризином наблюдали индукцию Т-клеток [7]. Индукция Т-лимфоцитов приводит к активации продукции γ -интерферона, образованию антител, усилению иммунных процессов, особенно важных на начальных стадиях болезни [6,7,31,34].

В медицине Китая, где основное значение в лечении придается именно восстановлению иммунной регуляции с помощью естественных растительных источников, ГК в виде экстракта солодки обязательно включают в формулы смесей трав для лечения гепатитов В и С [28]. При лечении такими смесями группы больных гепатитом С выраженные улучшения состояния наблюдались у большинства больных, в то время как в такой же группе, получавшей лечение по традиционной европейской схеме - α -интерфероном - положительный эффект был лишь в менее половины случаев [33]. Считают особенно результативным использование ГК для лечения хронических гепатитов [3,4,33-36].

В Японии ГК в составе Неоминафагена С (SNMC) - запатентованная формула, содержащая экстракт корня солодки, - используется для лечения гепатитов, в том числе в виде раствора для внутривенного введения. SNMC предотвращает переход гепатита С в цирроз и рак печени [4, 37, 38]. В рандомизированных контролируемых испытаниях, рассмотренных в обзоре [2], глицирризин вызывал значительное снижение аминотрансфераз сыворотки (маркерных "печеночных" ферментов) и улучшение гистологической характеристики печени по сравнению с плацебо. В частности, двойное слепое плацебо-контролируемое исследование (80-240 мг ГК внутривенно 3 раза в неделю) на 57 больных с гепатитом С, резистентных к α -интерферону, выявило снижение активности аланиновой аминотрансферазы при отсутствии побочных эффектов. Долговременное использование ГК предотвращает развитие гепатоклеточной карциномы у больных с хроническим гепатитом С [2, 38].

Высказывается точка зрения, что в основе лечебного действия ГК при гепатитах лежит продукция интерферона [6,7]. Однако препараты ГК оказывались в ряде случаев более эффективными, чем сам интерферон [35], что свидетельствует о дополнительных, не совсем ясных пока механизмах ее гепатопротекторного действия [2, 29]. Считают также, что ГК повышает способность печени к выведению токсинов и обладает антиоксидантным действием [29, 39].

2. ИССЛЕДОВАНИЕ ДЕЙСТВИЯ СМЕШАННЫХ МИЦЕЛЛ ФОСФАТИДИЛ-ХОЛИНА И ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ КИСЛОТЫ ("ФОСФОГЛИВ") *IN VITRO* И НА МОДЕЛЯХ ГЕПАТИТОВ У КРЫС.

2.1. Влияние на стабильность микросомального цитохрома P450.

В экспериментах *in vitro* на изолированной фракции цитохрома P450 (LM2 изоформа) из микросом печени кролика было показано [41,42], что добавление эмульгированного растительного фосфатидилхолина (выделенного из семян хлопчатника) повышает стабильность цитохрома P450, замедляя скорость его инактивации и перехода в цитохром P420. Эффект увеличивался при добавлении к эмульсии соли ГК [43]. В то же время добавление мицелл ПФХ, стабилизированных солями желчных кислот, приводило к обратному эффекту, увеличивая скорость инактивации цитохрома P450. Тот же результат был получен с цитохромом P450, выделенным из микросом печени крыс, отравленных СС14 или гелиотрином, а также при введении эмульсии ПФХ с ГК крысам *in vivo* на фоне отравления СС14: предотвращалась дестабилизация цитохрома, т.е. снижалась скорость его перехода в неактивную форму по сравнению с "контролем". Авторы объясняют наблюдаемые эффекты препарата его репарирующим действием на мембраны гепатоцитов [41-43].

В дальнейшем мицеллы данного состава были обозначены как "Фосфоглив", и под этим названием были зарегистрированы для доклинических, а затем и клинических испытаний [14].

2.2. Сравнительное исследование Фосфоглива и Эссенциале на моделях гепатита у крыс, вызванного введением четыреххлористого углерода.

Острый гепатит у крыс [44,45] вызывали путем внутрибрюшинного введения CCl_4 . Фосфоглив в виде водной суспензии [14] с концентрацией ПФХ 50 мг/мл вводили внутривентрикулярно в течение 3 суток ежедневно по 20 мг/100 г. В хроническом эксперименте [46] CCl_4 вводили два раза в неделю в течение 45 дней, и параллельно - Фосфоглив, три раза в неделю. Для сравнения другие группы животных получали Эссенциале в виде раствора той же концентрации ("Босналиек", Югославия, ФРГ). Для оценки процессов биосинтеза белка и РНК, затрагиваемых при повреждении печеночных клеток [47], вводили соответственно ^{14}C -лейцин и ^{14}C -оротовую кислоту. По окончании эксперимента определяли радиоактивность альбумина, ткани печени и/или выделенных ее субфракций. Также гистохимически оценивали состояние ткани печени - по интенсивности некроза, макрофагальной и фибробластической реакциям, а также по суммарным дистрофическим изменениям [48]. Статистический анализ проводили с использованием критерия Стьюдента.

Таблица 1. Эффективность репарационных процессов в печени крыс с индуцированным острым гепатитом при лечении фосфолипидными препаратами.

Группы животных (n=4-6)	Включение ^{14}C -лейцина в альбумин*	Включение ^{14}C -оротовой к-ты в РНК*	% включения в РНК полирибосом	Дистрофические изменения**	Интенсивность некроза**
Контроль	11400 ± 210	19380 ± 580	59,0 ± 2,0	1,3	0
Отравленные CCl_4	6350 ± 110	6170 ± 580	49,6 ± 3,3	3,3	2
Лечение. Фосфогли-вом	11700 ± 110	12420 ± 410	56,0 ± 2,3	1,7	0
Лечение. Эссенци-але	39600 ± 120	11410 ± 1240	44,0 ± 2,1	3,3	1

Примечание: * - имп./мин., мг; ** - оценивалось в баллах, по 4-х балльной шкале [13]

2.2.1. Модель острого гепатита.

В таблице 1 показано влияние мембранно-корректирующей фосфолипидной терапии на состояние печени крыс с моделью острого гепатита [44, 45].

Как видно из таблицы, отравление крыс CCl_4 приводило к снижению скорости синтеза альбумина за счет деструктивных процессов в печени. Еще более резко снижалось включение метки в РНК печени, в том числе процент ее во фракцию >80 S ("полирибосомы"), что могло быть обусловлено их частичной дезагрегацией, а также нарушением процесса транскрипции. Это сопровождалось дистрофическими изменениями ткани печени и выраженным некрозом, характерными для острого гепатита. Введение обоих фосфолипидных препаратов вдвое увеличивало включение метки в РНК печени. Однако степень нормализации остальных параметров оказалось выше для группы животных, получавших Фосфоглив. У них полностью восстанавливался синтез альбумина, сохранялся на исходном уровне процент включения метки в РНК полирибосом и практически исчезали морфологические изменения. Это указывает на способность Фосфоглива излечивать нарушения в белок-синтезирующей системе, подавляя вызванные CCl_4 деструктивные процессы. То есть, Фосфоглив более интенсивно, чем Эссенциале

нормализовал биохимические и морфологические нарушения печени на модели острого гепатита [44,45].

2.2.2. Модель хронического гепатита.

Сравнительное действие Фосфоглива и Эссенциале исследовали также на модели хронического гепатита у крыс [46, 49] при длительном параллельном введении СС14 и фосфолипидного препарата (табл. 2).

Из таблицы 2 видно, что:

1) введение как Фосфоглива, так и Эссенциале препятствует снижению включения ^{14}C -лейцина в белки субклеточных фракции клеток печени крыс, отравленных СС14, однако только Фосфоглив полностью восстанавливает исходные значения радиоактивности в белках цитозоля;

2) Фосфоглив полностью сохраняет биосинтез РНК (включение ^{14}C -оротовой кислоты), ингибируемый под влиянием СС14, - в отличие от Эссенциале, активирующего его в 1,5 раза по сравнению с нормой вследствие дисбаланса репаративных процессов;

3) Введение крысам Фосфоглива на фоне одновременного длительного отравления СС14 препятствует развитию морфологических дистрофических изменений ткани печени, причем эффект выражен в большей степени, чем при введении Эссенциале.

Таблица 2. Эффективность репаративных процессов в печени крыс с индуцированным хроническим гепатитом при лечении фосфолипидными препаратами.

Группы животных (n=4-6)	Включение ^{14}C -лейцина в белки цитозоля гепатоцитов	Включение ^{14}C -оротовой кислоты в РНК гепатоцитов	Дистрофические изменения**	Воспалительная реакция**
Контроль	72320 \pm 1750	63650 \pm 3060	0,3	0
Получавшие СС14	20300 \pm 1740 $P_1 < 0,01$	32150 \pm 4140 $P_1 < 0,01$	2,3	2,3
Получавшие СС14 + Фосфоглив	69470 \pm 4740 $P_2 < 0,01$	60470 \pm 4740 $P_1 < 0,1, P_2 < 0,01$	1,3	1,0
Получавшие СС14 + Эссенциале	59280 \pm 3850 $P_1 < 0,05$	100060 \pm 11800 $P_1 < 0,05$	2,3	2,0

Примечание: * - имп./мин., мг; ** Выраженность воспалительной реакции - баллы по 4-х балльной системе

Таким образом, результаты показывают, что новый фосфолипидный препарат Фосфоглив действует как эффективный гепатопротектор, тормозя развитие экспериментального хронического гепатита. Аналогичный эффект был получен при введении Фосфоглива крысам с индуцированным циррозом печени [50].

В целом, результаты исследования на экспериментальных животных с моделями гепатитов, индуцированных введением СС14, показывают, что Фосфоглив способен восстанавливать клетки печени после острого отравления, а также защищать их в условиях длительного повреждения, имитирующего модель хронического гепатита или цирроза. При этом известное ранее положительное действие Эссенциале также было подтверждено, но оно оказалось менее выраженным, чем у Фосфоглива, в плане эффективности устранения биосинтетических и морфологических изменений ткани печени и субклеточных структур гепатоцитов.

Полученные результаты по выраженному гепатопротекторному действию Фосфоглива при экспериментальных гепатитах послужили основанием для получения разрешения Фармакологического Государственного комитета РФ на клинические испытания препарата (протокол 11 от 4.07.96 и 104 от 30.08.00).

3. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ФОСФОГЛИВА ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ [45, 51-58]

Испытания проводились в открытых контролируемых сравнительных исследованиях на базах кафедр инфекционных болезней и тропической медицины с эпидемиологией РГМУ, инфекционных болезней Тверской Государственной Медицинской Академии (ТГМА), госпитальной терапии № 2 лечебного факультета РГМУ, в клиническом отделении НИИ вирусологии им. Д.И.Ивановского РАМН, в отделе хирургии печени и метаболической хирургии ММА им. И.М.Сеченова.

Фосфоглив давали в течение 10 дней 3-4 раза в день по 2 капсулы (400-520 мг ПФХ в день) или инъекционно - по 500 мг ПФХ в 10 мл воды для инъекций 2 раза в день. Всего в испытаниях участвовало 203 больных. Контрольные группы получали обычную базисную терапию. В каждой группе было 12-19 больных. Оценивалась длительность сохранения симптомов интоксикации, а также информативные для состояния печени клиничко-лабораторные биохимические характеристики сыворотки крови (определяемые стандартными методами [59]). Подробно условия проведения испытаний приведены в соответствующих публикациях [52-54].

Ниже приведены наиболее существенные результаты клинических испытаний Фосфоглива - капсульной и инъекционной форм препарата.

3.1. Лечение больных с острым вирусным гепатитом (ОВГ) В капсульной форме препарата Фосфоглив [53].

Действие Фосфоглива оценивалось у 19 больных с острым вирусным гепатитом В (мужчин, 16-40 лет) со средне-тяжелыми формами заболевания [53].

Включение Фосфоглива в традиционную базисную терапию больных с ОВГ В ускоряло исчезновение клинических симптомов интоксикации (тошнота, анорексия и т.д.) и сокращало общее количества койко-дней [51-54]. Основные данные клиничко-лабораторного обследования больных представлены в таблице 3. Как видно, активность аминотрансфераз (исходно повышенная почти на порядок по сравнению с нормой), снизилась после лечения в обеих группах больных, однако для больных, получавших Фосфоглив активность аланин-аминотрансферазы к концу лечения была ниже, чем в контроле. Наиболее выраженным оказалось действие Фосфоглива на уровень билирубина. Исходный его уровень, также превышавший в несколько раз нормальные величины, сначала снижался в обеих группах. Но для больных контрольной группы, снизившись в 1,5 раза, он далее не менялся, а у больных, получавших Фосфоглив, продолжал снижаться, оказавшись к концу лечения вдвое ниже, чем на базисной терапии.

Подобный эффект наблюдали в данном исследовании [53] при лечении больных микст-гепатитами В+С, а также гепатитом А, с некоторой специфичностью изменений биохимических параметров при разных видах гепатитов. Препарат обладает хорошей переносимостью, побочных эффектов не наблюдалось [45, 51-54].

В целом, результаты исследования [51-54] свидетельствуют о том, что:

1) включение Фосфоглива в терапию больных с ОВГ В, В+С и А способствует более быстрому исчезновению ряда симптомов интоксикации, особенно у больных с гепатитом В и смешанными гепатитами В+С;

2) у больных с ОВГ В, В+С и А в ходе двухнедельного курса лечения Фосфогливом значительно интенсивнее, чем при базисной терапии снижается концентрации билирубина и активность аминотрансфераз.

Таблица 3. Изменение маркерных "печеночных" параметров сыворотки крови у больных с острым вирусным гепатитом В при лечении Фосфогливом.

Показатель	Лечение Фосфогливом		Контроль	
	До лечения	Через 10 дней	До лечения	Через 10 дней
Аланинаминотрансфераза (АЛАТ)	1600±162	530±38*	1450±170	710±64
Аспаратаминам-трансфераза (АсАТ)	995±13	280±94	1522±163	296±40
Билирубин (общий) мкмоль/л	118±3,9	44± 2,1*	122±4,1	80±3,4

Примечание: * - статистически достоверно по сравнению с соответствующей величиной в контрольной группе. Активность ферментов выражена в нмоль/с · л

Таким образом, Фосфоглив показал себя как эффективное лекарственное средство для лечения острых вирусных гепатитов за счет постепенного накопления ПФХ в мембране гепатоцитов, сопровождающегося ее репарацией и нормализацией функционирования клетки, параллельно с проявлением терапевтического антивирусного эффекта ГК [29-31].

3.2. Гепатопротекторное действие Фосфоглива у больных, оперированных по поводу хронического калькулезного холецистита [55,56].

В восстановлении функции печени нуждаются больные не только при лечении гепатитов, но и при печеночной хирургии - после нарушений, возникающих в результате механической травмы, анестезии или всасывания продуктов распада нежизнеспособных тканей. С этой целью больным назначают гепатопротекторы, от эффективности которых во многом зависит скорость реабилитации [60]. В свете существенной роли биомембран в функционировании печеночных клеток можно полагать, что эффективными гепатопротекторами должны быть мембрано-нормализующие препараты - в частности, Фосфоглив.

С целью выяснения этого введение Фосфоглива было включено в плановое хирургическое лечение больных с хроническим калькулезным холециститом (ХКХ) [55, 56].

Фосфоглив давали 32 больным с ХКХ вне признаков обострения, находившимся на плановом лечении - 5 дней перед операцией и 5 дней в послеоперационном периоде.

Результаты биохимических исследований приведены в таблице 4. Видно, что ответ печени на резкое экзогенное вмешательство в ее функционирование - операцию - оказался по ряду биохимических параметров разным, в зависимости от того, были ли больные подготовлены к ней приемом Фосфоглива, а также и от его дальнейшего введения. У больных, получавших Фосфоглив, процент глобулина (т.е. соотношение белковых фракций крови) сохраняется в течение всего лечения, что может косвенно свидетельствовать о некотором смягчающем действии Фосфоглива на послеоперационную перестройку биосинтетических процессов в печени. Возросшая после операции концентрация билирубина снижается под влиянием Фосфоглива до исходного уровня, что также указывает на некоторое нормализующее действие Фосфоглива.

Но наиболее отчетливо действие Фосфоглива выявилось при исследовании аминотрансфераз сыворотки крови (табл. 5). Так, в обеих группах больных наблюдалось существенное возрастание активности этих двух ферментов сразу после операции - как результат временного разобщения биохимических процессов печени. Однако, в контрольной группе повышенная активность сохранялась и в последующие дни, а у больных, получавших Фосфоглив, активность аминотрансфераз снизилась в 1,5 - 2 раза ($P < 0,05$). Это позволяет утверждать, что

Фосфоглив помогает скорейшему восстановлению функционирования печени и после операционного воздействия.

Механизм восстанавливающего и защитного действия Фосфоглива можно объяснить способностью ПФХ встраиваться в мембраны гепатоцитов [8, 16]. По всей

Таблица 4. Изменения некоторых биохимических параметров сыворотки крови больных, оперированных по поводу хронического калькулезного холецистита на фоне лечения Фосфогливом.

Этап	Общий белок, г/л		Глобулин, %		Билирубин мк моль/л	
	Фосфоглив	Контроль	Фосфоглив	Контроль	Фосфоглив	Контр.
5 дней до операции	69,8± 0,8	-	30,5± 0,8	-	13,4± 1,6	-
Перед операцией	71,8 ± 0,7	76,3± 2,4	31,5± 0,8	37,7± 2,4	12,8± 0,8	12,6±2,1
После операции	66,3* ±1,2	67,8*±1,3	30,3 ±0,9	31,1*±1,3	22,1*±1,6	20,2*±4,1

Примечание: * - статистически достоверно ($P<0,05$) по сравнению с уровнем перед операцией; ** - статистически достоверно ($P<0,05$) по сравнению с уровнем сразу после операции.

Таблица 5. Активность аминотрансфераз у больных с хроническим калькулезным холециститом, оперированных на фоне лечения Фосфогливом (нмоль/с·л)

Этап исследования	АсАТ		АлАТ	
	Фосфоглив	Контроль	Фосфоглив	Контроль
За 5 дней до операции	11±2,1	-	14±3,2	-
Перед операцией	15± 2,0	14 ± 1,9	18 ± 3,4	13 ± 5,2
Сразу после операции	39±3,1	32 ± 4,2	41 ± 3,2	30 ± 3,9
Через 5 дней после операции	22±2,0*	34 ± 3,4	24 ± 3,4*	41 ± 27

Примечание:* - статистически достоверно по сравнению с показателем "сразу после операции"

вероятности, в ходе почти недельного предоперационного его введения клеточные мембраны - особенно мембраны гепатоцитов - постепенно обогащаются ПФХ, что за счет возрастания их жидкостности и эластичности должно интенсифицировать энергетические процессы в клетках, вследствие, в частности, активации мембранно-связанных АТФаз [61]. Поэтому, когда наступает необходимость быстрого ответа на изменившиеся условия (при операции) такие клетки оказываются более подготовленными и защищенными. Дальнейшее же введение ПФХ, поддерживая состояние мембраны, способствует скорейшему восстановлению функционирования гепатоцитов, их репарации, а, возможно, и регенерации - что наблюдалось и у экспериментальных животных, когда ПФХ усиливал регенерацию печени после частичной гепатэктомии [22]. Гепатопротекторному эффекту ПФХ способствует и присутствие глицирризиновой кислоты [29-31].

Таким образом, биохимические исследования сыворотки крови (особенно анализ изменений аминотрансфераз) показали, что прием Фосфоглива больными хроническим калькулезным холециститом при операционном стационарном лечении может служить дополнительной метаболической терапией, активирующей восстановление функции печени после операции.

Приведенные выше результаты получены с использованием пероральной формы препарата, которая в настоящее время в виде капсул имеется в аптечной сети г.Москвы.

В то же время для ускоренного лечения тяжелых больных требуется непосредственное введение препарата в кровяное русло, и такая форма препарата, также подготовленная к производству в ИБМХ РАМН, прошла клинические испытания, результаты которых приведены ниже.

3.3. Лечение больных с вирусными гепатитами препаратом Фосфоглив - лиофилизированный порошок для внутривенных инъекций [57, 58].

Лечение инъекционной формой Фосфоглива проводилось у 82 больных с различными видами и степенью печеночной недостаточности: с ОВГ (21 человек), с хроническим гепатитом С (14), с хроническими микст-гепатитами В+С (10), с циррозом печени (17), с печеночной недостаточностью различной этиологии (20).

Изменение общего состояния больных с различными формами печеночной недостаточности после лечения Фосфогливом приведено на рис. 1.

Как видно из рис. 1, до лечения состояние большинства больных оценивалось как "средней тяжести" и "удовлетворительное", с 10 % "тяжелых" больных. После курса лечения - включавшего и инъекционную, и последующую капсульную форму препарата - картина распределения больных по степени тяжести существенно изменилась: совсем не осталось "тяжелых" больных, резко снизилась доля больных "средней тяжести" - эти больные перешли в категорию с "удовлетворительным" или даже "хорошим" состоянием. Другими словами, после лечения Фосфогливом общее состояние больных улучшилось.

В таблице 6 приведены биохимические показатели для группы больных

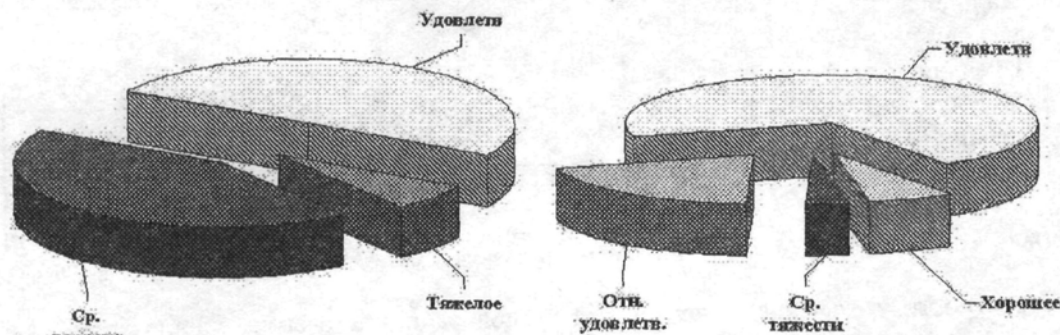


Рисунок 1.

Изменение общего состояния больных с заболеваниями печени (гепатит вирусный и алиментарный, цирроз вирусный и алиментарный, стеатогепатит) после лечения Фосфогливом (инъекционная форма).

острым вирусным гепатитом (ОВГ) при лечении Фосфогливом и в контрольной группе. Как видно из таблицы, все показатели снижались после курса лечения Фосфогливом. По сравнению с контрольной группой снижение оказалось более выраженным для АлАТ (снижение в леченной и контрольной группах составляло соответственно 71 и 37% от исходных уровней), а также в ряде случаев и для ГГТП - соответственно на 39 и 15%.

Положительные сдвиги биохимических показателей под влиянием инъекционной формы Фосфоглива наблюдались и при лечении больных с хроническими вирусными гепатитами - С и микст-гепатитом В+С, причем существенно более выраженные, чем при базисной терапии. Исходные значения концентрации билирубина и активности ферментов у этих больных намного превышали верхние границы нормы. В таблице 7 приведены наиболее

существенные различия в степени снижении этих показателей между больными, леченными Фосфогливом, и контрольной группой. Видно, что у больных с хроническим гепатитом С, получавших Фосфоглив, более выраженным, чем в контрольной группе, оказался процент снижения уровня билирубина (38 и 27% соответственно), а также активности щелочной фосфатазы - в среднем на 33% по сравнению с 20% в контрольной группе. Для больных с хроническим микст-гепатитом В+С лечение Фосфогливом приводило к более интенсивному снижению всех показателей. Например, под действием Фосфоглива снижалась активность АлАТ на 82%, достигая нормальных значений. В то время, как в контрольной группе снижение составляло лишь 54%. То же наблюдалось и для АсАТ - снижение после лечения Фосфогливом на 83% по сравнению с 47% в контрольной группе.

Наиболее выраженной оказалась разница в снижении ГГТП, вообще не менявшейся в контроле. При лечении же Фосфогливом она снизилась в среднем 37%. Более интенсивно происходило и снижение активности щелочной фосфатазы - 43% в "Фосфогливной" группе и только 12% в контрольной. Оба эти фермента - и ГГТП, и щелочная фосфатаза - поступают в кровь в результате повреждения печеночных клеток или задержки экскреции из желчи, и поэтому их считают наиболее чувствительными к состоянию печеночных клеток. Поэтому снижение активности этих ферментов в крови после лечения можно рассматривать как

Таблица 6. Влияние курса лечения Фосфогливом (инъекционная форма) на биохимические показатели сыворотки крови больных с ОБГ В.

Показатель	Ф о с ф о г л и в (n=10)			К о н т р о л ь (n=10)		
	До лечения	После лечения	% снижения	До лечения	После лечения	% снижения
Билирубин (ммоль/л)	252±54,7	94± 54,0	62	246± 41,6	101± 53,4	59
АлАТ(ед./л)	375 ± 102	110±7	71	352±81	221 ± 10	37
АсАТ(ед./л)	267 ± 106	49±33	82	286±102	81± 43	72
ГГТП (ед./л)	97,3± 52,8	59,0±25,8	39	85,4±43,5	71,8±36,4	15
Щел. фосф-за (ед./л)	162 ± 59,8	145±63,4	10	157±72,6	140±59,3	11

Примечание:* ГГТП - γ-глутаминтранспептидаза; n - число больных в каждой группе

Таблица 7. Снижение уровня билирубина и активности ферментов у больных с хроническими вирусными гепатитами после курса лечения Фосфогливом (инъекционная форма) и при базисной терапии (%) *.

	% снижения после лечения Фосфогливом	% снижения при базисной терапии ("контроль")
Хронический гепатит С		
Билирубин	38%	27%
Щелочная фосфатаза	33%	20%
Хронич. гепатит В+С:		
Билирубин	61%	47%
АлАТ	82%	54%
АсАТ	83%	47%
ГГТП	37%	0
Щелочная фосфатаза	43%	12%

Примечание:* - сокращения - как в таблице 6.

признак улучшения состояния печени. Таким образом, при хроническом микст-гепатите В+С лечение Фосфогливом приводит к снижению всех маркерных биохимических показателей, что свидетельствует о поступлении его компонентов в печеночные клетки, где он оказывает нормализующее действие.

В целом, курс лечения Фосфогливом оказался эффективным при лечении как гепатитов, так и печеночной недостаточности различной этиологии.

Возвращаясь к истории терапии заболеваний печени, нельзя не отметить значение Эссенциале как первого лекарственного препарата, репарирующего поврежденные мембраны клеток. В то же время после его создания прошло уже почти полвека, и естественным продолжением такого подхода, правильность которого была подтверждена уже на современном уровне [8, 26, 27], явилась дальнейшая разработка новых, более эффективных, фосфолипидных препаратов, действующих по тому же принципу, и свободных от каких бы то ни было негативных проявлений. В новом препарате Фосфоглив это достигается путем добавления соли глицирризиновой кислоты - естественного противовирусного и иммуностимулирующего соединения [29-38], способствующего сольюбилизации фосфолипидов в кровяном русле и, кроме того, усиливающего доставку фосфолипидных мицелл именно в печень [62]. Фосфоглив соединяет в себе положительные эффекты Эссенциале, японского гепатопротектора Неоминофаген-С и интерферонотерапии гепатитов. Приведенные в настоящей работе результаты указывают на перспективность использования Фосфолива при лечении вирусных гепатитов и других форм печеночной недостаточности.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Соринсон С.Н. (1997). Вирусные гепатиты. 2-е изд., С.-Пб.; Теза.
2. Van Rossum T.G., Vulto A.G., de Man R.A. et al. (1998). Aliment. Pharmacol. Ther. 12, 199-205.
3. Hoofnagle J., Di Bisceglie A. (1997). N.Engl.J.Med. 336, 347-356.
4. Iino S., Tango T., Matsushima T. et al. (2001). Hepatol. Res. 19, 31-40.
5. Kumada H. (2002). Oncology, 62, Suppl. 1. 94-100.
6. Numazki K. et al. (1994) J.Leucocyte Biology, 55, 24-28.
7. Nakajima N. et al. (1996). Burns, 22, 612-617.
8. Gundermann K.-J. (1993) The "essential" phospholipids as a membrane therapeutic. Szczecin..
9. Подымова С.Д. (1984) Болезни печени. М., Медицина, 433-447.
10. Kuntz E. (1991). Z.Gastroenterol, 29 (Suppl2), 7-13
11. Учайкин В.Ф., Нусевич Н.И., Чередниченко Т.В. (1994) Вирусные гепатиты у детей. М.
12. Oette K. (1990). In 50th Anniversary of Phospholipid Research, ed. By K.-J.Gundermann, Bingen[Rhein], p-p 35-48.
13. Логинов А.С., Блок Ю.Е. (1987). Хронические гепатиты и циррозы печени. М., Медицина.
14. Арчаков А.И., Карякин А.В., Бачманова Г.И., Гамазина Е.В., Гусева М.К., Ипатов О.М., Княжев В.А., Воловик Е.А. Gundermann K., Nieman R. Композиция, обладающая гепатозащитным действием, и способ ее получения. Заявка № 961233 11[14 (030201) от 16.12.96.

15. Galli C., Sirtori C.R., Mosconi L. et al. (1992). *Lipids*, **27**, 1005-1012.
16. LeKim D., Betzing H., Stoffel W. (1972). *Hoppe Seyler's Z.Physiol. Chem.* **353**, 949-964.
17. Lieber C.S., De Carli L.M., Mak K.M. et al. (1990). *Hepatology*, **12**, 1390-1398.
18. Werner C., Wendel A. (1990). *Chem.-Biol. Interactions*, **75**, 83-92
19. Гордиенко А.Д. (2001). Эксперим. клин. фармакол., **40**, 738-752
20. Porokhnyak L.A., Drogovoz S.M., Rogozhin B.A. (1987). *Antibiot. Med. Biotekhnol.*, **32**, 282-285.
21. Скакун Н.П., Климнюк Е.В. (1990). *Фармакология и токсикология*, **53**, 52-54.
22. Абакумова О. Ю., Куценко Н.Г., Федорова Л.Н., Подобед О.В. и др. (1996). *Вестник РАМН*, №5, 36-41.
23. Barbarino F., Suciu A., Neumann E. et al. (1989). *Therapiewoche Osterreisch*, **4**, 155-162.
24. Ilic V., Begic-Janev A. (1989) *Z. Gastroenterol.*, **29** (Suppl.2), 25-29.
25. Guan R., Ho K.Y., Kang I.Y. et al. (1995). *Aliment Pharmacol Ther*, **9**, 699-703.
26. Niederau C., Strohmeyer G., Heintges T. et al. (1998). *Hepatogastroenterology*, **45**, 797-804.
27. Lieber C.S. (2001). *Am. J. Addict*, **10**, Suppl., 29-50
28. Артюшеская Э.В., Земцов Р.Н., Даргаева Т.Д. и др. (1989). Тибетская медицина: история, методологическое изучение и перспективы использования. Улан-Удэ,
29. Сторожасов Г.И., Байкова И.Е. (2000). *Клин.фармакол. и тер.*, **9**, 6, 39-41
30. Leung A.Y., Foster S. (1996). *Encyclopedia of common natural ingredients used in foods, drugs and cosmetics*. 2-nd edition, N.-Y., John Wiley&Sons,
31. Толстиков Г.А., Балтина Л.А., Шульц Э.Э., Покровский А.Г. (1997). *Биоорг. хим.* **23**, 691-703.
32. Okamoto T., Kajino K., Hino O. (2001). *Jpn J Pharmacol.*, **87**, 177-180.
33. Badam L. (1997). *J. Commun Dis.*, **29**, 91-99.
34. Fujisawa Y., Sakamoto M., Matsuhita M. et al. (2000). *Microbiol. Immunol.*, **44**, 799-804.
35. Abe Y., Ueda T., Kato T. et al. (1994). *Nippon Rinsho*, **52**, 1817-1822
36. Yamamura Y. et al. (1997). *Biopharm. Drug Dispos.*, **18**, 717-725
37. Van Rossum T.G., Vulto A.G., Hop W.C., Shalm S.W. (2001). *Am. J. Gastroenterol.*, **96**, 2432-2437.
38. Okuno M., Kojima S., Morivaki H. J. (2001). *Gastroenterol. Hepatol.*, **16**, 1329-1335
39. Vaya J., Belinky P. A., Aviram M. (1997). *Free Radic Biol Med.*, **23**(2), 302-313
40. Miyakawa Y., Iino S. (2001). *J. Gastroenterol. Hepatol*, **16**, 711-714
41. Арчаков А.И., Бачманова Г.И., Торховская Т.И., Халилов Э.М. (1984). Материалы симпозиума "Гиперлиппротеинемия как фактор риска и терапия "эссенциальными" фосфолипидами (EPL)". Москва, с. 23-31
42. Bachtanova G., Abdugafarova M., Li V., Dobrynina O. (1989). In: *Phosphatidylcholine (polyenephosphatidylcholine[PPC]: effect cell membranes and transport of cholesterol*, Bingen-Rhein, pp. 137-146.
43. Бачманова Г.А., Канеева И.П., Скоцелас Е.А., Халилов Э.М., Маркин С.С., Арчаков А.А., Лопухин Ю.М. и др. Способ реконструкции мембран клеток печени. Авторское свидетельство 1673969 от 1.04.91.
44. Ипатова О.М., Торховская Т.И., Княжев В.А., Карузина И.И., Бачманова Г.И., Гусева М.К., Арчаков А.И. (1998). *Вопр. мед. хим.*, **44**, 544-550.

45. А.И.Арчаков, Ипатов О.М., Торховская Т.И., В.Ф.Учайкин, В.И.Лучшев, С.Н.Жаров, О.Б.Ковалев, Е.А.Писарева, В.В.Конев, В.А.Княжев. (1999). Материалы Конференции "Клинико-лабораторные аспекты метаболической терапии" Белоруссия, г.Витебск.
46. Ипатов О.М., Торховская Т.И., Княжев В.А., Карузина И.И., Бачманова Г.И., Гусева М.К., Арчаков А.И. (1998). *Вопр. мед. хим.*, **44**, 537-543
47. Vogt S., Peterman H., Dargel R. (1996). *Liver*, **16**, 313-320.
48. Кисели Д. (1962). Практическая микротехника и гистохимия. Будапешт. с. 69-219.
49. Masuda M., Takino T., Kanazuna T., Horii Y., Kaibara H. (1973). *Fatty Liver: Experimental and Clinical Study*, **12**, 62-83.
50. Подобед О.В., Федорова Л.М., Абакумова О.Ю. и др. (1997). *Бюлл. эксп. биол. мед.* **124**, 311-314.
51. Арчаков А.И., Ипатов О.М. (1998). V Российский Национальный Конгресс "Человек и лекарство", Москва,
52. Учайкин В.Ф., Ипатов О.М., Торховская Т.И., Лучшев В.И., Ковалев О.Б. и др. (1999). *Ж. эпидем. инфекц. болезн.*, № 1, 22-26
53. Учайкин В.Ф., Дунаевский О.А., Лучшев В.И., Жаров С.Н., Торховская Т.И., Киселева Н.И., Ковалев О.Б., Писарева Е.А., Конев В.А. Княжев В.А., Арчаков А.И. (2000). *Клин. мед.*, № 5, 39-42.
54. Учайкин В.Ф., Торховская Т.И., Дунаевский О.А., Лучшев В.И. и др. (1999). *Эпидем. и инфекц. болезни*, № 1, 49-54.
55. Учайкин В.Ф., Княжев В.А., Гальперин Э.И., Докучаев К.В., Торховская Т.И., Ковалев О.Б., Писарева Е.А., Конев В.А., А.И.Арчаков. (2000). *Хирургия*, № 3, 14-18.
56. Ипатов О.М., Учайкин В.Ф., Княжев В.А., Гальперин Э.И., Докучаев К.В., Торховская Т.И., Арчаков А.И. (1999). Материалы Конференции "Клинико-лабораторные аспекты метаболической терапии" Белоруссия, г.Витебск.
57. Ипатов О.М., Арчаков А.И., Учайкин В.Ф., Торховская Т.И. (2001). *Российский гастроэнтерологический журнал*, **2**, 127-128.
58. Арчаков А.И., Ипатов О.М. (2002). IX Российский Национальный Конгресс "Человек и лекарство", Москва.
59. Меньшиков В.В., Делекторская Л.Н., Золотницкая Р.П., Андреева З.М., Анкирская А.С., Балаховский И.С. и др. (1987). *Лабораторные методы исследования в клинике*, ред. В.В.Меньшиков, М., Медицина, с. 186-227.
60. Wahab M.A., Elbiedy G., Sultan A., Elghawaldy N. et al. (1996). *Eur. J. Gastroenterol. and Hepatol.* **8**, 1141-1147.
61. Torkhovskaya T.I., Khalilov E.M., Archakov A.I. (1987). In: *Soc. Med. Reviews. A. Cardiology*, **50** (1), 317-336.
62. Tsui H., Osaka S., Kiwada H. (1991). *Chem.Pharm.Bull.*, **39**, 1004-1009.

Поступила 25.04.01.

**PHOSPHOGLIV: MECHANISM OF THERAPEUTIC ACTION
AND CLINICAL EFFICIENCY.**

*A.I. Archakov¹, A.P. Selzovsky², V.I. Lisov³, D.I. Tsyganov², V.A. Knyazhev⁴, O.M. Ipatova¹,
T.I. Torkhovskaya¹.*

¹Orekhovich Institute of Biomedical Chemistry, Pogodinskaya, 10, Moscow

²Russian Medical Academy of Postgraduate Education

³Moscow State Social University, Ministry of Labour and Social Development of Russian Federation

⁴Sechenov Moscow Medical Academy

The review summarizes the results of long term study (from design to clinical trial) of a new hepatoprotective drug Phosphogliv. Some theoretical ground for its creation has been considered with special emphasis on its ingredient properties: soy bean phosphatidylcholine and glycyrrhizinic acid from licorice roots. Experimental and clinical data concerning polyene phosphatidylcholine repairing action on cell membranes as well as antiviral and immunomodulating effects of glycyrrhizinic acid are presented. Their selected combination in Phosphogliv provided its high efficiency in rat hepatitis models. After standard toxicology tests it was allowed to carry out the clinical trials of this preparation in the treatment of liver diseases patients - mainly with acute and chronic viral hepatitis B, C, A and mixed hepatitis B+C (total 203 patients). The inclusion of Phosphogliv into therapy coarse accelerated disappearance of intoxication symptoms and decrease of serum aminotransferase and other hepatic markers. The effect was more pronounced for intravenous drug form.

Key words: phosphatidylcholine, glycyrrhizinic acid, hepatitis, liver, biomembranes.