

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 541.127

©Коллектив авторов

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА ФОСФОЛИПОВИТ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ПЕЧЁНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

В.А. Кудинов^{1}, О.М. Ипатова¹, И.Г. Фёдоров², Г.Г. Толоян², Н.Н. Мерзликina³, О.Б. Ковалёв³,
Т.И. Торховская¹, В.Ф. Учайкин³, И.Э. Старовойтова⁴, Д.В. Милютин⁴, С.М. Никонова⁵*

¹Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича,
119121, Москва, ул. Погодинская, д. 10; тел.: (499) 246-34-31; эл.почта: cd95@mail.ru

²Городская клиническая больница №12, Москва

³Российский государственный медицинский университет имени Н.И. Пирогова,
Научный центр здоровья детей, Москва

⁴Городская наркологическая больница, Санкт-Петербург

⁵Северо-западный научный центр гигиены и общественного здоровья, Санкт-Петербург

В настоящей работе представлены результаты клинических исследований эффективности и безопасности применения препарата Фосфолиповит у пациентов с печеночной энцефалопатией и с высоким риском её развития – хронической алкогольной интоксикацией. В качестве критерия симптомов энцефалопатии проводили оценку теста связи чисел (ТСЧ), а также определяли стандартные печёночные показатели плазмы (АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП). Тест ТСЧ у больных с энцефалопатией проявил более выраженную положительную динамику после 5 дней курса Фосфолиповита, чем после стандартной терапии. В обоих клинических исследованиях выявлено более выраженное снижение активности печеночных трансаминаз в группе пациентов, получавших препарат Фосфолиповит, по сравнению пациентами, получавшими только стандартную терапию. Наибольший клинический эффект препарата в отношении печеночных ферментов наблюдался при суточной дозировке фосфолипидов 6,4 г (инфузионное введение 2 раза в сутки) в течение 5-10 дней. Полученные результаты клинического исследования препарата можно рассматривать как проявление выраженного мембрано-репарирующего действия эссенциальных фосфолипидов, усиленного за счёт их введения в организм в форме наноземульсии.

Ключевые слова: эссенциальные фосфолипиды, печеночная энцефалопатия, фосфолипидные наночастицы, репарация мембран

DOI 10.18097/PBMC20166206704

ВВЕДЕНИЕ

Печёночная энцефалопатия (ПЭ) представляет собой комплекс потенциально обратимых нервно-психических нарушений, возникающих в результате печёночной недостаточности и/или портосистемного шунтирования крови [1]. Возникающие неврологические и психические изменения у больных с заболеваниями печени утяжеляют течение основного заболевания и негативно влияют на качество жизни пациентов, вызывая их инвалидизацию [2].

Рядом авторов отмечено положительное влияние на ПЭ применения эссенциальных фосфолипидов (ЭФ) [3-5]. Клиническая эффективность ЭФ в значительной степени является результатом интенсивного восстановления печени – вследствие репарации мембран гепатоцитов [5], ингибирования ряда оксидаз [4], снижения провоспалительных реакций и ослабления фиброза [3]. Наряду с этим, ЭФ оказывают системное мембрано-репарирующее влияние на мембраны клеток других тканей [6], включая клетки мозга [7-9], а также ингибируют свободно-радикальные процессы [3]. Поэтому разработка фосфолипидных препаратов нового поколения является важной задачей практического здравоохранения.

Данная работа посвящена клиническому исследованию эффективности и безопасности препарата Фосфолиповит у пациентов с энцефалопатией и с циррозом печени, а также у пациентов с высоким риском её развития (хроническая алкогольная интоксикация).

Препарат Фосфолиповит, в лекарственной форме лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения, является оригинальным лекарственным препаратом, который разработан коллективом авторов ИБМХ. В водной среде он образует наноземульсию с размером частиц 20-25 нм. Активным компонентом препарата является соевый фосфатидилхолин, вспомогательным – мальтоза. Применение современной технологии микрофлюидизации позволило без использования дезоксиголевой кислоты и других детергентов получить наночастицы ЭФ [10], способные эффективно репарировать повреждённые мембраны клеток [11].

Работа состоит из двух клинических испытаний: применение препарата у пациентов с циррозом печени и у пациентов с хронической алкогольной интоксикацией.

МЕТОДИКА

Настоящие клинические исследования были проведены в соответствии с протоколом, правилами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации, а также действующей нормативной документацией по обращению лекарственных средств на территории Российской Федерации. Все пациенты (или их законные представители) подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Первое исследование было проведено на базе городской клинической больницы №12 (Москва) при участии 32 пациентов с энцефалопатией и циррозом печени. Из них в группе №1 (опытная группа) было 17 пациентов (10 мужчин и 7 женщин), в группе №2 (группа сравнения) – 15 пациентов (8 мужчин и 7 женщин). Средний возраст пациентов в группе №1 составил 54 года (диапазон от 40 до 65 лет), в группе №2 – 50 лет (диапазон от 42 до 67 лет). Пациенты были распределены на 3 группы в зависимости от планируемой дозы введения Фосфолиповита. В ходе исследования изучали 3 дозировки препарата Фосфолиповит, соответственно 3,2 г, 6,4 г или 12,8 г (от дозы 12,8 г впоследствии отказались из-за необходимой длительности её введения и связанными с этим неудобствами для пациента). Препарат вводили внутривенно капельно со скоростью 2-4 мл/мин ежедневно 1 раз в сутки в течение 5 дней. Объём инфузии составлял 450 мл. Стандартная терапия, включающая инфузионные растворы (дезинтоксикационные, плазмозамещающие и др.), лактулозу, антибиотики, назначалась по показаниям. По окончании курса для оценки степени энцефалопатии в каждой группе больных проводили оценку теста стандартных чисел, оценивая процент больных с его положительной динамикой, а также определяли активность печёночных ферментов в плазме. Биохимические анализы проводили на стандартном биохимическом анализаторе, согласно стандартным операционным процедурам клинической лаборатории больницы.

Второе исследование препарата Фосфолиповит проводили на базе трёх клинических учреждений (городская клиническая больница №12 (Москва), городской наркологический диспансер (Санкт-Петербург), НИИ Скорой помощи им. И.И. Дженелидзе (Санкт-Петербург)) у пациентов с хронической алкогольной интоксикацией, часто предшествующей печёночной энцефалопатии [8, 9].

В исследовании участвовало 97 пациентов. Из них в группе №1 (опытная группа) было 48 пациентов (29 мужчин и 19 женщин), в группе №2 (группа сравнения) – 49 пациентов (38 мужчин и 11 женщин). Средний возраст пациентов в группе №1 составил 50 лет (диапазон от 25 до 65 лет), в группе №2 – 50 лет (диапазон от 26 до 67 лет). В ходе клинического исследования пациенты получали препарат в дозировке 3,2 г 2 раза в сутки на протяжении 10 дней (объём инфузии был уменьшен до 100–150 мл). Пациенты были разделены на 2 равные группы: группа пациентов, получавших препарат

Фосфолиповит (группа №1) и контрольная группа пациентов (группа №2). Все 97 пациентов также получили стандартную терапию, согласно показаниям. Суточная доза препарата Фосфолиповит составляла 6,4 г фосфолипидов. Стандартная терапия включала инфузионные растворы (дезинтоксикационные, плазмозамещающие и др.) и витамины. Проводились сравнения динамики активности печёночных ферментов на фоне лечения. Биохимические анализы проводили на стандартном биохимическом анализаторе, согласно стандартным операционным процедурам клинических лабораторий медицинских учреждений.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета статистических программ Statistica (“Statsoft”, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В исследовании, проведенном у пациентов с циррозом печени и печёночной энцефалопатией, было выявлено, что на фоне пятидневного курса применения препарата Фосфолиповит в двух различных суточных дозировках (3,2 и 6,4 г фосфолипида в день) положительная динамика когнитивного теста (ТСЧ) наблюдалась у 82% пациентов, получавших 3,12 г фосфатидилхолина (ФХ). Применение Фосфолиповита в дозе 6,4 г ФХ приводило к тому, что положительная динамика проявилась у всех пациентов, получавших препарат. При этом в группе пациентов, получавших только стандартную терапию, положительная динамика когнитивного теста (ТСЧ) наблюдалась у 43% пациентов.

Изучение активности печёночных трансаминаз плазмы, выявило их положительную динамику во всех группах пациентов, в том числе в группе, получавшей стандартную терапию. Так, в группе пациентов, принимавших 3,2 г ФХ, через 5 дней наблюдалось снижение активности АСТ до 52% от исходного уровня, то есть несколько большее, чем после стандартной терапии (до 60%). Однако повышение дозы ФХ до 6,4 г позволило за 5 дней более чем вдвое снизить активность АСТ по сравнению с группой контроля – до 28% от исходного уровня. Снижение АЛТ в группе пациентов получавших 3,2 г ФХ составило до 30% от исходного уровня, в группе пациентов, получавших 6,4 г ФХ снижение составило 29%, в то время как в группе пациентов, получавших только стандартную терапию за 5 дней лечения не было выявлено снижения АЛТ в плазме.

Поскольку активность АСТ считается одним из наиболее информативных предикторов энцефалопатии при выраженных цирротических печёночных нарушениях [12], наблюдаемое её снижение под действием Фосфолиповита, наряду с улучшением результатов теста ТСЧ, может указывать на положительную динамику при лечении данной категории пациентов. Сходный результат наблюдали для таких больных ранее другие авторы при инфузионном введении лиофилизованного фосфолипидного препарата, полученного без использования дезоксихолата [10].

В случае Фосфолипвита наноразмер фосфолипидных частиц способствует эффективному контакту и проникновению ФХ в мембрану, приводя к её активной репарации [11].

Принимая во внимание результаты, полученные в ходе проведения первого клинического исследования, было принято решение внести изменения в схему лечения пациентов с хронической алкогольной интоксикацией: курс лечения увеличить вдвое, до 10 дней, объём введения уменьшить до 100–150 мл, препарат вводить 2 раза в сутки, изучить одну суточную дозу препарата (6,4 г). Анализ результатов проводить после 5 и после 10 дней лечения.

На рисунке приведены результаты дополнительной оценки динамики активности печеночных проб у пациентов с исходно повышенными их значениями (в 1,5 раза выше нормы и более) – у 16 пациентов, получавших препарат Фосфолипвит в дополнение к стандартной терапии, и у 12 пациентов, получавших только стандартную терапию.

Как видно из рисунка, включение препарата Фосфолипвит (в суточной дозе 6,4 г ФХ) приводило к более выраженному снижению активности АЛТ, АСТ и ГГТП по сравнению с влиянием только стандартной терапии, причём положительная динамика отмечена на протяжении всего курса лечения. В результате после 10 дней лечения активность фермента составляла 35,7% от исходного

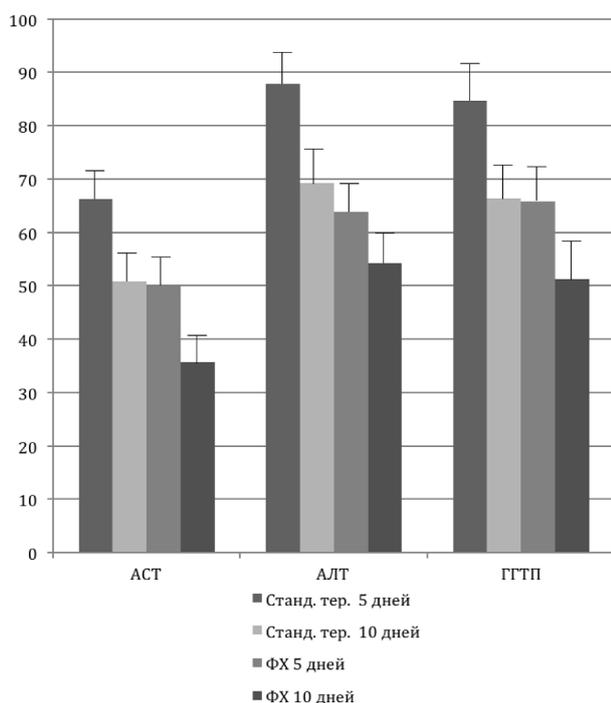


Рисунок. Активности печёночных ферментов в плазме у пациентов с хронической алкогольной интоксикацией после 5 и 10 дней инфузионного введения препарата Фосфолипвит на фоне стандартной терапии (в процентах от исходного уровня) (сокращения: ФХ - Фосфолипвит; станд. тер. - стандартная терапия, АСТ - аспаргатаминотрансфераза, АЛТ - аланинаминотрансфераза, ГГТП - гамма-глутаминтранспептидаза. * - значимость различий, $p < 0,05$).

уровня, будучи в полтора раза ниже, чем в группе контроля. Уровень щелочной фосфатазы на фоне лечения достоверно не менялся ни в одной из групп пациентов.

Такой фармакологический эффект Фосфолипвита объясняется выраженным репарирующим действием препарата в отношении мембран гепатоцитов. В значительной степени данное обстоятельство связано с составом препарата и уникальными свойствами предельно малых фосфолипидных частиц, составляющих его основу (до 30 нм). При внутривенном введении частицы быстро перераспределяются между компонентами крови и доставляются в печень и другие ткани.

Важно также отметить, что наряду с общей нормализацией характерных для ПЭ мембранных и мозговых нарушений, препарат Фосфолипвит обладает благоприятным профилем переносимости и более высокой эффективностью (в сравнении с аналогами), что обусловлено ультрамалым размером фосфолипидных частиц и отсутствием в его составе токсичных детергентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные подтверждают клиническую эффективность и безопасность оригинального отечественного препарата Фосфолипвит в терапии печёночной энцефалопатии. Показана положительная динамика когнитивных и биохимических показателей на фоне лечения препаратом. Для определения места препарата в терапии и выбора оптимальных протоколов его применения требуются проведение клинических испытаний препарата у других групп пациентов с различной тяжестью заболевания.

Работа выполнена в рамках Программы фундаментальных научных исследований Госакадемии 2013–2020.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волчкова Е.В., Кокорева Л.Н. (2005) Врачебный консилиум, **7**(6), 451–456.
2. Kandiah P.A., Kumar G. (2016) Crit. Care Clin., Jul. **32**(3), 311–329.
3. Lieber C.S. (2004) Alcohol, **34**(1), 9–19.
4. Okiyama W., Tanaka N., Nakajima T., Tanaka E., Kiyosawa K., Gonzalez F.J., Aoyama T. (2009) J. Hepatol., **50**(6), 1236–1246.
5. Gundermann K.J., Gundermann S., Drozdik M., Mohan Prasad V.G. (2016) Clin. Exp. Gastroenterol., May **5**:9: 105–117.
6. Арчаков А.И., Сельцовский А.П., Лисов В.И., Цыганов Д.И., Князев В.А., Ипатова О.М., Торховская Т.И. (2002) Вопр. мед. химии, **48**(2), 139–153.
7. Jayaraman T., Kannappan S., Ravichandran M.K., Anuradha C.V. (2008) Singapore Med. J., **49**(4), 320–327.
8. Cohadon F. (1984) Neurochirurgie, **30**(2), 69–83.
9. Стрекалова О.В., Учайкин В.Ф., Ипатова О.М., Торховская Т.И., Медведева Н.В., Сторожак Г.И., Арчаков А.И. (2009) Биомед. химия, **55**(4), 380–396.

10. Арчаков А.И., Гусева М.К., Учайкин В.Ф., Ипатова О.М., Тихонова Е.Г., Широкин А.В., Медведева Н.В., Сторожак Г.И. (2012) Патент №2448715. Фосфолипидная лекарственная композиция с наноразмером частиц для лечения нарушений липидного обмена и коматозных состояний и способ её получения. Бюллетень изобретений и открытий №12 от 27.04.2012.
11. Kuntz E. (1990) In: 50th Anniversary of Phospholipid Research (EPL) (Gubdermann K.-J., Schumacher R. (eds.)). Wbn-Verlag, Bingen/Rhein, 133-137.
12. Ennaifer R., Ouakaa-Kchaou A., BelHadj N., Elloumi H., Gargouri D., Kochlef A., Kilani A., Romani M., Kharrat J., Ghorbel A. (2007) *Tunis Med.*, **85**(12), 1039-1043.

Поступила: 25. 10. 2016.
Принята к печати: 24. 11. 2016.

INVESTIGATION OF EFFICACY OF PHOSPHOLIPOVIT FOR CORRECTION OF THE HEPATIC ENCEPHALOPATHY

V.A. Kudinov¹, O.M. Ipatova¹, I.G. Fyodorov², G.G. Totolyan², N.N. Merzlikina³, O.B. Kovalyov³, T.I. Torkhovskaya¹, V.F. Uchaikin³, I.E. Starovoitova⁴, D.V. Milyutin⁴, S.M. Nikonova⁵

¹Orekhovich Institute of Biomedical Chemistry,

10 Pogodinskaya str., Moscow, 119121 Russia; tel: (499) 246-34-31; e-mail: cd95@mail.ru

²City Clinical Hospital №12 / 115516, Moscow, Russia

³Russian State Medical University, the Scientific Center of Children Health, Moscow, Russia

⁴City Drug Hospital, St. Petersburg, Russia

⁵North-West Research center of Hygiene and Public Health, St. Petersburg, Russia

This paper presents the results of clinical studies on the efficacy and safety of the drug Phospholipovit in different groups of patients, in particular with hepatic encephalopathy and with a high risk of its development (chronic alcohol intoxication). Efficacy of treatment was evaluated by the LNT test (link numbers test), and standard liver plasma markers (ALT, AST, GGT, AP). The LNT test in patients with encephalopathy showed better improvement after 5 days course of Phos-pholipovit than after standard therapy. In both clinical trials liver enzyme activities, assayed in patients declined more rapidly in the group of patients treated with Phospholipovit, as compared in patients received standard therapy alone. The highest clinical effect of the drug on the liver function tests was observed at a daily dose of 6.4 g of phospholipids (infusional 2 times a day) for 5-10 days. At the end of treatment a two-fold decrease in the activity of AST was observed in patients receiving Phospholipovit compared to the control. This results of clinical results can be regarded as a manifestation of the expressed membrane repairing action of essential phospholipids, reinforced by their introduction into the body in the form of nanoparticles.

Key words: essential phospholipids, phospholipid nanoparticles, hepatic encephalopathy, reparation of membranes