

Еще раз о клинической эффективности Фосфоглива (отечественного гепатопротектора с противовирусной активностью) при хронических вирусных гепатитах

Учайкин В.Ф., Ковалев О.Б.
РГМУ, Москва

Ключевые слова: хронические вирусные гепатиты, фосфоглив

Введение

Лечение хронических вирусных гепатитов остается наиболее трудной проблемой гепатологии. Использование препаратов рекомбинантного интерферона-альфа приводит к положительному эффекту не более, чем у 30% больных с гепатитом С и у половины больных с гепатитом В. Несколько лучшие результаты дает комбинированная терапия, когда одновременно назначают препараты рекомбинантного интерферона в сочетании с рибавирином [1] и амантадином [2], урсодезоксихолевой кислотой, эссенциальными фосфолипидами и др.

Низкую терапевтическую эффективность лекарственных препаратов при заболеваниях печени принято объяснять крупными размерами молекул, что делает невозможным их проникновение через гепатоцеллюлярные мембраны. Это выдвигает на первый план проблему конструирования лекарств по принципиально новой технологии (нанотехнологии) - создания микросфер с диаметром меньше, чем диаметр каналов в липидном бислое гепатоцитов.

Такой подход был реализован при создании Фосфоглива для инъекций - нового отечественного гепатопротектора с противовирусной активностью.

Фосфоглив представляет собой комбинированный препарат, содержащий фосфатидилхолин и тринатриевую соль глицерризиновой кислоты. В одной капсуле препарата содержится 0,065 г. фосфатидилхолина и 0,035 г. тринатриевой соли глицерризиновой кислоты.

Механизм действия Фосфоглива склады-

вается из двух составляющих. Первая - аналогична действию препарата Эссенциале (Германия). Содержащийся в нем соевый фосфатидилхолин восстанавливает поврежденные мембраны клеток, действуя на имеющиеся в них дефекты как "мембранный клей". Вторая - аналогична действию препарата "Нео-Минофаген С" (SNMC, Япония), основу которого составляет глицерризиновая кислота, которая, как известно, является синергистом кортикостероидных гормонов, активирует макрофаги, обладает антиаллергическими и противовирусными свойствами, антиоксидантной и иммуномодулирующей активностью. Противовирусное действие глицерризиновой кислоты объясняется способностью ее модулировать иммунные свойства и индуцировать g-интерферон [3, 4].

В мировой литературе достаточно широко представлена эффективность при хронических вирусных гепатитах глицерризиновой кислоты в виде Нео-минофагена-С (SNMC). Так, Abe Y. с соавт. [5] проводили лечение Нео-минофагеном-С больных с ХГС, "не ответивших" на монотерапию интерфероном. 15 больных продолжали получать интерферон (I группа), а 13 пациентов - интерферон вместе с Нео-Минофагеном-С внутривенно в течение 12 недель (II группа). Нормализация уровня АлАТ в сыворотке крови выявлена у 33,3% больных I группы и 64,3% - II группы. Исчезновение РНК-НСV определялось в 13,3% и 38,5% соответственно.

Richard N. Podell [6] наблюдал 193 больных с ХГС (у всех была выявлена гиперферментемия и проводилась пункционная биопсия печени), которые не получали интерфероны, гормональные препараты и иммуносупрессанты. У 84 из них (I группа) проводилась внутривенная терапия Нео-Минофагеном-С 2-7 раз в неделю в среднем в течение 10 лет. Другие 109 больных

Учайкин В.Ф. - академик РАМН, профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней с курсом вакцинопрофилактики ФУВ РГМУ;

Ковалев О.Б. - канд. мед. наук, доцент РГМУ

(II группа) получали различные препараты растительного происхождения (витамин К). По окончании терапии у 36% больных первой группы сохранялся уровень печеночных ферментов в пределах нормальных величин, а во второй группе этот показатель был равен 6%. В течение 10 лет наблюдения гепатоцеллюлярная карцинома была выявлена у 7% больных I группы и 12% - II группы, через 15 лет - 12% и 25% соответственно ($p < 0,05$). Цирроз печени выявлялся через 10 лет у 12% и 20%, а через 15 лет - у 21% и 37% больных I и II групп соответственно.

Материалы и методы исследования

Лечение Фосфогливом получили более 110 больных, в том числе 47 больных принимали препарат энтерально в виде капсул по схеме: курс лечения при хронических вирусных гепатитах - 6 - 12 месяцев. Фосфоглив назначался по 2 капсулы 3 - 4 раза в сутки во время еды.

Лечение инъекционной формой Фосфоглива проводилось у 66 больных с различными видами и с различной степенью выраженности печеночной недостаточности, в том числе:

- с хроническим гепатитом С (ХГ С) - 53;
- с хроническими микст-гепатитами В+С (ХГ В+С) - 10;
- с хроническим гепатитом В (ХГ В) - 3.

В качестве контрольных групп анализировались 40 больных - по 20 человек с ХГ С и ХГ В+С.

Фосфоглив вводили по схеме: 2,5 г в 10 мл апиrogenной воды капельно 2 раза в день.

Лечение проводилось на фоне "базисной терапии", которую получали и больные контрольных групп.

После окончания внутривенного курса часть пациентов получала Фосфоглив в капсулах - по 2 капсулы 3 раза в день в течение 3-6 месяцев.

Результаты и их обсуждение

Во всех группах больных, получавших Фосфоглив, наблюдалась положительная динамика клинических симптомов.

Хороший и удовлетворительный эффект от применения Фосфоглива при хроническом гепатите С отмечался в среднем у 83% больных, при микст-гепатите - у 78%.

Положительные сдвиги были отмечены и при сравнении биохимических показателей. Так, после окончания курса лечения зарегистрированы достоверно более низкие значения АЛАТ по сравнению с контрольными группами (в случае ХГС - $96 \pm 24,9$ и 278 ± 73 ед/л соответственно), при этом при гепатите В также достоверно ниже были показатели АсАТ

($95 \pm 19,3$ и 533 ± 195 ед/л соответственно) и гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП) ($68,6 \pm 6$ и 98 ± 12 ед/л соответственно), а при гепатите С - уровни щелочной фосфатазы (125 ± 11 и 254 ± 30 ед/л соответственно) и ГГТП (47 ± 4 и 121 ± 19 соответственно).

У леченных Фосфогливом достоверно снижалась вирусная нагрузка.

Строго по протоколу исследовалась эффективность Фосфоглива в клинике академика РАМН, профессора Г.И.Сторожакова [7]: 20 больных ХГС получали лечение Фосфогливом изолированно, 19 - Фосфогливом в комбинации с рекомбинантным ИФН-альфа внутримышечно, 20 - только рекомбинантным ИФН-альфа и 20 - лечились рекомбинантным ИФН-альфа в комбинации с рибавирином. Лечение проводилось во всех группах в течение 12 мес. Фосфоглив назначался из расчета 2,5 г в/в 2 раза в неделю + 600 мг/сутки per os, ИФН-альфа - 3 МЕ 3 раза в неделю.

Первичная полная ремиссия отмечена у 40% больных, леченных только Фосфогливом и у 57,9% - Фосфогливом и ИФН-альфа. В остальных случаях имело место улучшение и только у 1 больного эффект отсутствовал. Принципиально важно, что у больных, леченных Фосфогливом, побочные эффекты практически не встречались, тогда как среди леченных интерфероном-альфа гриппоподобный синдром наблюдался в 90%, лейкопения - у 45%, тромбоцитопения - у 10%, снижение веса - у 35%, тиреоидная дисфункция - у 25%, депрессия - у 30%.

У больных, леченных Фосфогливом, отмечалось резкое снижение вирусной нагрузки. После окончания курса лечения РНК HCV не выявлялась у 8 из 20 больных, леченных Фосфогливом (40%), у 11 из 19 леченных Фосфогливом с ИФН-альфа (57,9%), у 8 из 20 получавших только ИФН-альфа (40%) и у 15 из 20 - ИФН-альфа с рибавирином (75%).

Представленные данные свидетельствуют о способности Фосфоглива подавлять репликационную активность HCV и HBV за счет глицирризиновой кислоты, обладающей противовирусной активностью.

Существенным признаком улучшения системы иммунитета после лечения Фосфогливом явилось возрастание у большинства больных количества естественных киллеров и гамма-ИФН. У некоторых больных было установлено увеличение синтеза а-интерферона.

Выраженных побочных реакций на введение Фосфоглива не было.

Таким образом, проведенное клиническое исследование показало, что Фосфоглив для внутривенных инъекций обладает высокой

эффективностью при лечении хронических вирусных гепатитов. Внутривенная форма препарата хорошо переносится больными, не дает побочных реакций и приводит к заметному улучшению их общего состояния, а также лабораторных показателей. Отмечено позитивное влияние препарата на репликативную активность вирусов гепатитов В и С, а также на иммунный и интерфероновый статусы, что позволяет рекомендовать его для использования в лечении хронических вирусных гепатитов.

Выводы

1. Проведенное клиническое исследование показало высокую эффективность препарата Фосфоглив у больных хроническими гепатитами В и С.

Литература

1. Patel K., Dev A., Muir A. J. Ribavirin as maintenance therapy for hepatitis C patients: An interim peacekeeper? *Hepatology*. 2003; 38. 1: 205-11.
2. Yang SS, Tu TC, Wu CH. et al. Combination of interferon alfa-2a and amantadine does not improve the efficacy of interferon therapy in patients with chronic hepatitis C. *Hepatogastroenterology*. 2003; 50(53): 1575-8.
3. Yoshikawa M. et. al., Effects of glycyrrhizin on immune-mediated cytotoxicity. *J. Gastroenterol. Hepatol*, 1997; 12(3): 243-8.
4. Schalm S.W. et.al., *J Hepatol*, 1999; 31. Suppl. 1:184-8

2. Выявлено достоверное влияние Фосфоглива на репликативную активность HBV и HCV.

3. Фосфоглив обладает хорошей переносимостью, побочные реакции практически не встречаются.

4. Фосфоглив является препаратом выбора при лечении больных с ХГС, особенно у пациентов с высоким риском развития значимых побочных реакций на введение ИФН-альфа.

5. Результаты клинических контролируемых испытаний позволяют рекомендовать Фосфоглив для лечения хронических вирусных гепатитов. Курс лечения: по 2,5-5 г. 2-3 раза в неделю в/в капельно или струйно, в остальные дни недели - по 2 капсулы 3 раза в день per os в течение 3-6-12 мес.

5. Abe Y., Ueda T., Kato T., Kohli Y. Effectiveness of interferon, glycyrrhizin combination therapy in patients with chronic hepatitis C. *Nippon Rinsho*, 1994; 52(7): 1817-22.
6. Richard N. Podell. Licorice Root May Deter Liver Cancer. Article info. *Health and Nutrition. Breakthroughs* 09/98.
7. Байкова И.Е. Клинико-морфологическая динамика хронического вирусного гепатита С на фоне различных вариантов этиопатогенетического лечения. Дисс...канд. мед наук. 2003.