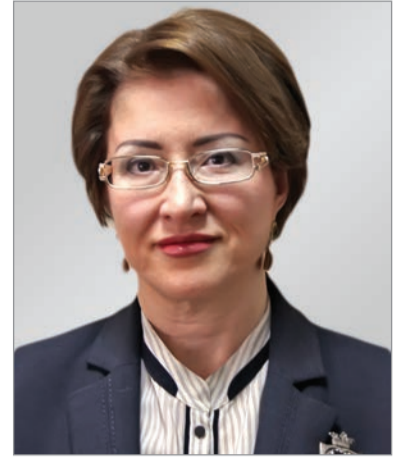


Н.В. Харченко, член-корреспондент НАМН України, д.м.н., професор, завідувача кафедрою гастроентерології, дієтології та ендоскопії Національної медичної академії післядипломного образования ім. П.Л. Шупика, г. Київ

В поиске идеального антифибротического препарата: как сказать «нет» фиброзу печени?



Н.В. Харченко

Проблема хронических поражений печени считается одной из основных и самых сложных в гастроэнтерологии. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), хронические вирусные гепатиты (ХВГ), алкогольная болезнь печени (АБП) являются наиболее распространенными заболеваниями, провоцирующими развитие фиброза, цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК).

Согласно последним статистическим данным, около 0,1% жителей Европейского региона страдают ЦП, т. е. ежегодно диагностируется 14-26 новых случаев ЦП на 100 тыс. населения, а в течение года от этой патологии погибает 170 тыс. человек (Altamirano-Barrera A. et al., 2017). Ранее считалось, что фиброз печени сопровождается необратимым изменением структуры органа, но на протяжении последних нескольких лет накоплены убедительные данные доказательной медицины, подтверждающие обратимость процесса. К сожалению, в настоящее время речь не идет об обратном развитии прогрессирующего фиброза, а рассматривается возможность достижения положительной динамики в уменьшении стадии патологического процесса и инволюции начальных изменений при фиброзе печени. Выбор современных антифибротических препаратов невелик: только немногие лекарственные средства подтвердили свои антифибротические свойства в ходе рандомизированных контролируемых исследований. Считается, что идеальный антифибротический препарат должен избирательно блокировать активность основного источника образования избыточного экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) – звездчатых клеток печени. В данном обзоре рассматриваются преимущества и недостатки существующих антифибротических лекарственных средств.

Немного патофизиологии

В большинстве случаев фиброз печени обусловлен избыточным отложением коллагена I и II типа в ЭЦМ и формированием сопутствующего хронического воспалительного процесса. Такие изменения в печени развиваются под воздействием алкоголя, на фоне НАЖБП, ХВГ, аутоиммунных гепатитов (АИГ), системных заболеваний (рис. 1).

Ответ гепатоцитов на воспаление играет определяющую роль в патофизиологии фиброгенеза; активное участие в этом процессе принимают провоспалительные клетки, такие как моноциты и макрофаги.

Активация макрофагов обуславливает выброс цитокинов и хемокинов, стимулирующих звездчатые клетки. Основным цитокином, активируемым макрофагами и обладающим профиброгенными свойствами, является трансформирующий фактор роста β (TGF- β): под его воздействием происходит превращение звездчатых клеток в миофибробласты (основной источник продукции ЭЦМ). Блокада рецепторов TGF- β приводит к ингибированию синтеза ЭЦМ и ускорению его деградации. В работе Friedman продемонстрирована основополагающая роль TGF- β в развитии фиброза печени и его инволюции при условии блокады действия этого цитокина.

Kluwe и соавт. (2010) подчеркивают роль c-Jun N-терминальной киназы (JNK) в воспалительном повреждении печени: в экспериментальных условиях введение антагонистов указанного фермента сопровождалось уменьшением прогрессирования фиброза.

Повреждение печени может быть вызвано разнообразными факторами. Они, в свою очередь, провоцируют развитие воспаления посредством активации различных клеток; определенное влияние оказывают также оксидативный и нитрозативный стрессы, апоптоз. Ключевые в процессах фиброгенеза – звездчатые клетки. Факторы, способные активировать звездчатые клетки или влиять на их пролиферацию/функцию, а также вызывать деградацию коллагена и усиливать регенерацию печени, являются основными терапевтическими целями: NK – естественные киллеры, PDGF – тромбоцитарный фактор роста, CTGF – фактор роста соединительной ткани, COL1A1/2 – ген коллагена I типа альфа 1/2 (рис. 2).

Изучение и понимание сложных механизмов формирования фиброза и ЦП позволили разработать эффективные терапевтические мероприятия, направленные на профилактику, предотвращение прогрессирования / обратное развитие фиброза и улучшение функции печени.

В настоящее время количество препаратов, обладающих доказанным выраженным

антифибротическим действием, невелико. Поэтому лекарственные средства, способные противодействовать формированию фиброза, чрезвычайно ценятся гастроэнтерологами.

Препараты с антифибротическими свойствами

Терапию, направленную на подавление развития и сдерживание прогрессирования фиброза, подразделяют на несколько направлений, предполагающих:

- элиминацию этиологического фактора;
- подавление воспалительного процесса в печени;
- предупреждение активации звездчатых клеток;
- содействие разрушению ЭЦМ.

Считается, что идеальный антифибротический препарат должен обладать всеми вышеперечисленными свойствами.

Наиболее эффективным способом профилактики формирования фиброза является исключение воздействия повреждающих факторов, но, к сожалению, это не всегда возможно. Несмотря на успешное применение новых противовирусных препаратов прямого действия и достижение устойчивого вирусологического ответа, у многих пациентов продолжают обнаруживать гистологические признаки фиброза и ЦП. Сохраняющиеся явления ЦП означают, что риск развития осложнений, свойственных данному заболеванию (портальная гипертензия, печеночная энцефалопатия, желудочно-кишечные кровотечения, печеночная недостаточность, спонтанный бактериальный перитонит, гепаторенальный синдром, ГЦК), остается чрезвычайно высоким. В случаях, когда поражение печени имеет невирусную этиологию, полностью исключить воздействие этиологических факторов не всегда удается. Поэтому наряду с устранением основных причин, приведших к заболеванию печени, применяют препараты патогенетической направленности, препятствующие развитию и прогрессированию воспаления, оксидативного стресса и фиброгенеза.

Кортикостероиды

В лечении различных заболеваний печени используются кортикостероиды (КС). Применение лекарственных средств этой фармакологической группы позволяет улучшить гистологическую картину печени у больных АИГ. А. Czaja и соавт. (2004) сообщили об уменьшении выраженности фиброза печени на 53% у пациентов, получавших КС на протяжении 57±7 месяцев. Исследователи также отметили снижение гистологической активности заболевания при применении КС по сравнению с плацебо (61 vs 32%; p=0,02). Молекулярные механизмы, посредством которых КС оказывают антифибротическое действие при АИГ, были относительно недавно описаны А. Montano-Loza и соавт. (2016): КС ограничивают повреждение печени, уменьшают молекулярные сигналы, направленные на активацию фиброгенеза, облегчают деградацию ЭЦМ. Однако большой спектр клинических значимых побочных действий, свойственных КС, существенно ограничивает возможность применения этих медикаментов в качестве антифибротических средств.

Урсодезоксихолевая (УДХК) и хенодесоксихолевая (ХДХК) кислоты

Доказано, что УДХК обладает некоторой противofiбротической активностью: ее применение при первичном билирном циррозе (в соответствии с новой терминологией – первичный билирный холангит, ПБХ) способствует уменьшению клинических проявлений заболевания и замедлению прогрессирования фиброза печени. В работе Coghetti и коллег (2000) установлено, что терапия УДХК ассоциируется с 5-кратным снижением скорости прогрессирования ПБХ с начальных стадий заболевания до выраженного фиброза и ЦП (7% в год при использовании УДХК vs 34% при применении плацебо; p<0,002), но не влияет на скорость регресса заболевания (3% в год на фоне приема как УДХК, так и плацебо). К сожалению, за исключением ПБХ, применение УДХК при других заболеваниях печени (НАЖБП, АБП) оказалось



Рис. 1. Причины возникновения фиброза печени (Altamirano-Barrera A. et al., 2017)

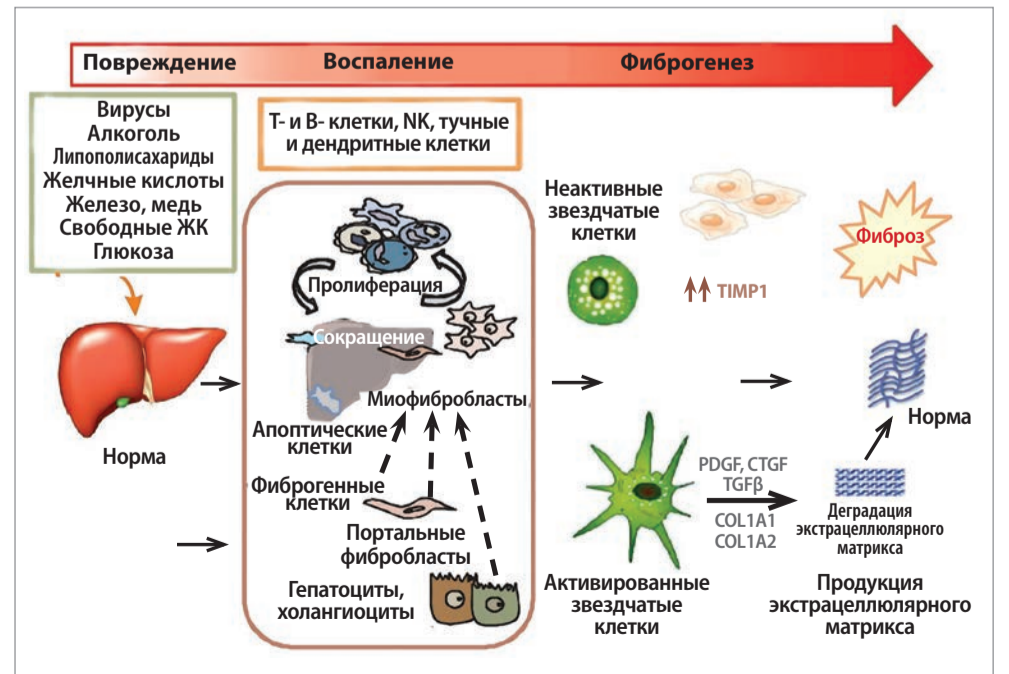


Рис. 2. Механизмы формирования фиброза печени (Altamirano-Barrera A. et al., 2017)

неэффективним и не сопровождалось значимым противомембранозным действием.

Другой механизм, вовлеченный в развитие и прогрессирование фиброза, включает воздействие на лиганды фарнезоидного X рецептора (FXR), ядерного фактора транскрипции и важного регулятора гомеостаза желчных кислот. В некоторых экспериментальных исследованиях показано, что ХДХК играет важную роль в регуляции секреции и оттока желчных кислот, а также обладает антифибротическими свойствами. Прием ХДХК в дозе 1-10 мг/кг на протяжении 12 недель способствовал снижению экспрессии коллагена I типа, TGF- β , а также продукции металлопротеиназы у 90% мышей и ингибировал фиброгенез у 70-80% лабораторных животных. Обетихолева кислота (полусинтетическое производное ХДХК), принимаемая в дозе 25-50 мг в течение 6 недель, увеличивала чувствительность к инсулину, способствовала снижению активности воспалительного процесса в печени и уменьшению экспрессии маркеров фиброза у больных сахарным диабетом 2 типа и НАЖБП (Mudaliar S. et al., 2013). К сожалению, в настоящее время спектр антифибротического действия обетихолева кислоты ограничен только НАЖБП.

Оксидативный стресс и антиоксиданты

Известно, что индуцибельная синтаза оксида азота стимулирует развитие фиброза печени. Повышение активности этого фермента отмечено при АБП, ХВГ, инсулинорезистентности и ожирении. Ценикривирок, пероральный антагонист хемокиновых рецепторов CCR2/CCR5, в экспериментальных исследованиях продемонстрировал способность тормозить синтез индуцибельной синтазы оксида азота и препятствовать развитию фиброза печени и почек. В настоящее время его эффективность и безопасность изучаются в исследовании Пв фазы CENTAUR, которое проводится с участием больных неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) и фиброзом печени.

Антиоксидантам отводится значимое место в лечении фиброза печени: в большинстве исследований обсуждаются роль витамина Е и его влияние на фиброгенез. В работе A. Sanyal и соавт. (2010) больных НАСГ (n=247) рандомизировали для приема пиоглиазона (30 мг/сут), витамина Е (800 МЕ/сут) или плацебо на протяжении 96 недель. У больных, получавших витамин Е, наблюдались положительная динамика в течении НАСГ и снижение уровня аспаратаминотрансферазы. Исследователи отметили уменьшение признаков стеатоза печени (для витамина Е: p=0,005; для пиоглиазона: p<0,001), лобулярного воспаления (p=0,02 и 0,04 для витамина Е и пиоглиазона соответственно), но не зафиксировали статистически значимого влияния этих препаратов на выраженность фиброза (для витамина Е: p=0,24; для пиоглиазона: p=0,12).

Силимарин

Силимарин, в естественном виде содержащийся в семенах и цветках расторопши, обладает мягкими антифибротическими свойствами. Tarrpologie и соавт. (2009) утверждают, что силимарин оказывает дозозависимое ингибирующее влияние на пролиферацию клеток (p<0,01), апоптоз (p<0,001) и синтез компонентов ЭЦМ (p<0,05). При этом метаанализ 14 исследований, проведенный Jacobs и коллегами (2002), не подтвердил способность силимарина нормализовать активность аминотрансфераз, уровень протромбина и альбумина, улучшать гистологическую картину печени по сравнению с плацебо.

Глицирризин

Особое место среди препаратов, обладающих антифибротическим действием, занимают глицирризин и его производные – глицирретовая кислота, глицирризинат аммония. На протяжении более чем 40 лет препараты глицирризина успешно

используются в Японии; с 1977 г. внутривенные инъекции этого средства стали применяться для терапии ХВГ, ЦП вирусного генеза. В отличие от рекомендаций EASL глицирризин включен в национальные руководства по профилактике осложнений ХВГ С в Японии и Китае, а также в рекомендации по профилактике ГЦК в Японии (2013).

Особенности действия

Чем же глицирризин (гликозид, получаемый из корня солодки) заслужил такое привилегированное положение? Оказывается, он обладает выраженными противовоспалительными и антиаллергическими свойствами, имеет гепатопротекторное, антифибротическое, антиоксидантное, противоапоптотическое, антиканцерогенное, противовирусное и иммунорегуляторное действие. Противовоспалительную активность этого препарата

объясняют особенностями структурного строения глицирризина (сходство молекул глицирризина и кортизола), за счет чего ему удается ингибировать ключевые ферменты метаболизма КС: 11- β - и 20- β -оксистероиддегидрогеназу, 5- β -редуктазу, что приводит к замедлению превращения кортизола в его неактивную форму, а также к увеличению концентрации эндогенного кортизола в крови. Глицирризин способен ингибировать ферменты, расщепляющие КС, поэтому его противовоспалительные свойства называют еще псевдокортикостероидным эффектом.

В экспериментальных исследованиях с участием лабораторных животных доказано, что глицирризин снижает экспрессию мРНК SMAD2 и SMAD3, уменьшает отложение коллагена в печени и активность фиброгеназа (Qu Y. et al., 2015). Эти же авторы в своей более ранней работе продемонстрировали

замедление активации и пролиферации звездчатых клеток, усиление их апоптоза посредством транслокации NF- κ B под воздействием глицирризина (Qu Y. et al., 2012). Антифибротические свойства глицирризина подтверждены еще в целом ряде исследований, проведенных на лабораторных животных (мыши, крысы): X. Zhao и коллеги (2013) установили, что глицирризин препятствует развитию портальной гипертензии, а T. Mogo и соавт. (2008) зафиксировали ингибирование SMAD-опосредованной транскрипции гена коллагена I типа. Необходимо отметить, что глицирризин обладает еще одной уникальной способностью – он активирует коллагеназы, вызывающие дегрануляцию уже сформированного избыточного количества коллагена в ЭЦМ, способствуя тем самым обратному развитию фиброза.

Продолжение на стр. 34.

ГЕПАРИЗИН®

Надійна профілактика фатальних ускладнень хронічних дифузних захворювань печінки

– цирозу
– гепатоцелюлярної карциноми



Скорочена інформація про медичне застосування

ГЕПАРИЗИН® (HEPARHIZINE®) розчин для ін'єкцій в ампулах №10

Склад: діючі речовини: 1 ампула містить: моноамонію глицирризинату еквівалентно глицирризину 40 мг, гліцину 400 мг, L-цистеїну гідрохлориду 20 мг;

Показання. Попищення порушеної функції печінки при хронічних захворюваннях печінки.

Протипоказання. Підвищена чутливість до компонентів лікарського засобу. Препарат протипоказаний хворим з альдостеронізмом, міопатією або гіпокаліємією (існує ймовірність загострення гіпокаліємії, гіпертонії).

Спосіб застосування та дози. 40-60 мл препарату вводять шляхом внутрішньовенної ін'єкції або інфузії один раз на день. Максимальна добова доза не повинна перевищувати 100 мл.

Побічні реакції. Анафілактичні реакції. Псевдальдостеронізм (частота невідома).

Упаковка. По 20 мл розчину для ін'єкцій в ампулі, по 10 ампул у картонній паці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Код АТХ A05B A.

Рл. UA/15589/01/01

ГЕПАРИЗИН® (HEPARHIZINE®) капсули №40

Склад: 1 капсула містить: основні речовини: глицирризин – 25 мг; гліцин – 25 мг; метіонін – 25 мг;

Рекомендації щодо застосування:

- покращення функціонального стану печінки та профілактики ускладнень при хронічних гепатитах, у т.ч. вірусного походження;
- ефективного антивірусного захисту від проникнення вірусу;
- підвищення розумової працездатності;
- поліпшення функціонального стану шкіри та створення оптимальних умов функціонування організму при дерматиті та екземі.

Не є лікарським засобом.

Спосіб застосування та рекомендована добова доза: вживати дорослим по 2 капсули 3 рази на добу після прийому їжі, дітям віком від 3 років і старше – по 1 капсулі 3 рази на добу після прийому їжі; запивати питною водою.

Протипоказання: підвищена чутливість до будь-якого з компонентів, гострі вірусні гепатити, артеріальна гіпертензія, вагітність та період лактації.

Виробник ампул та капсул. ТОВ «Бейцзін Кевін Технолоджі Шейр-Холдінг Ко.»/Beijing Kewin Technology Share-Holding Co., Ltd.

За додатковою інформацією звертайтеся в ТОВ «Валартін Фарма» м. Київ, вул. Котельницька 1, оф.96

Інформація призначена для медичних закладів та лікарів для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Інформація не є рекламою для споживачів.

Н.В. Харченко, член-корреспондент НАМН Украины, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой гастроэнтерологии, диетологии и эндоскопии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

В поиске идеального антифибротического препарата: как сказать «нет» фиброзу печени?

Продолжение. Начало на стр. 32.

Доказана способность глицирризина ингибировать апоптоз и некроз гепатоцитов посредством супрессии фактора некроза опухоли (ФНО) и каспазы-3. Это мнение полностью разделяют В. Liang и соавт. (2015), Х. Guo и коллеги (2013): ученые подтвердили наличие у препарата антиапоптотических свойств, позволяющих ему эффективно защищать гепатоциты и препятствовать развитию фиброза.

Еще одной немаловажной особенностью действия глицирризина является его иммуномодулирующая активность: в зависимости от исходного состояния иммунной системы препарат оказывает иммуностимулирующее или иммуносупрессивное действие. С. Tu и соавт. (2012) показали, что глицирризин предупреждал развитие воспалительного процесса в печени и формирование фиброза: он ингибировал инфильтрацию паренхимы печени Т-хелперами 1 типа, Th2, Th17, а также регулировал баланс Th1/Th2 и Treg/Th17. Ученые объяснили выявленные свойства препарата воздействием на JNK, ERK и PI3K/AKT-зависимые пути.

Мягкая противовирусная активность, способность усиливать некоторые иммунные функции (продукцию интерферона (ИФН), активность НК) и модулировать реакции роста лимфоцитов путем повышения синтеза интерлейкина-2 являются дополнительными преимуществами глицирризина.

Клиническое применение

Фармакологическая композиция, используемая для парентерального лечения различных хронических заболеваний печени, содержит 0,2% глицирризина, 2% глицина, 0,1% цистеина, физиологический раствор; форма выпуска для перорального приема вместо цистеина включает другую S-содержащую аминокислоту – метионин. Раствор глицирризина, предназначенный для парентерального применения, вводят в периферическую вену на протяжении 3-5 минут при этом пациенты могут лечиться амбулаторно.

В целом ряде исследований показано достоверное снижение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) у пациентов с ХВГ, НАЖБП. Однако при различных заболеваниях используются разные дозы и схемы введения препарата. Например, Т. van Rossum и соавт. (2001) выполнили двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, рекомендуя больным хроническим гепатитом С, которые

не ответили на противовирусную терапию ИФН (n=57), принимать 80, 160, 240 мг глицирризина или плацебо. Исследуемые препараты вводили внутривенно (в/в) 3 р/нед на протяжении 4 недель. Среднее снижение уровня АЛТ в конце исследования на фоне приема глицирризина было на 26% больше, чем в группе плацебо (6%). Эффективность терапии различными дозами глицирризина оказалась сопоставимой между группами.

В другом исследовании, имевшем подобный дизайн по подбору пациентов и выполненном этой же группой ученых, сравнивалась эффективность различных схем введения препарата: глицирризин назначали в одинаковой дозе, но вводили 3 р/нед или 6 р/нед на протяжении 4 недель. Среднее снижение АЛТ по сравнению с исходными значениями составило 26% при приеме препарата 3 р/нед и 47% при введении его 6 р/нед (в обоих случаях p<0,001 по сравнению с плацебо). После окончания 4-недельного курса терапии нормативных значений АЛТ достигли 10 и 20% больных, принимавших глицирризин 3 р/нед и 6 р/нед соответственно. Основываясь на полученных данных, Т. van Rossum и коллеги рекомендуют использовать 6-кратный режим введения глицирризина для быстрой нормализации уровня аминотрансфераз.

Среди ряда работ, посвященных определению оптимальной длительности лечения глицирризином, следует особо выделить исследование, проведенное под руководством М. Mann (2012). В нем приняли участие больные ХВГ С, не ответившие на противовирусную терапию ИФН и рибавирином. Дизайн этого рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования предполагал наличие двух фаз. В I фазе (двойной слепой) пациентов рандомизировали для приема глицирризина 5 р/нед, комбинации глицирризина (3 р/нед) с плацебо (2 р/нед) или плацебо (5 р/нед) на протяжении 12 недель. Во II фазе (открытой) больных снова подвергали случайной рандомизации для 40-недельной терапии глицирризином с 5- или 3-кратным введением препарата в течение недели. Оказалось, что схема лечения, предполагавшая 5- и 3-разовое введение глицирризина, способствовала ≥50% снижению уровня АЛТ после 12 недель терапии у большего количества пациентов (28,7 и 29,0% соответственно) по сравнению с плацебо (7,0%; p<0,00001) (рис. 3).

Спустя 52 недели лечения активность некровоспалительного процесса значительно уменьшилась у 44,9 и 46,0% больных, получавших инъекции глицирризина 5 р/нед и 3 р/нед соответственно. Кроме того,

52-недельная терапия глицирризином способствовала снижению активности фиброза (≥1 балл) у 37,2 и 28,6% пациентов, принимавших глицирризин 5 р/нед и 3 р/нед соответственно. Основываясь на полученных данных, М. Mann и соавт. пришли к выводу, что оптимальный режим использования глицирризина должен предусматривать 6-кратное введение препарата в течение недели и длиться как минимум на протяжении 26 недель.

Однако есть работы в которых рекомендуют более продолжительные курсы терапии: Y. Agase и коллеги считают, что достичь длительной и устойчивой нормализации АЛТ можно при увеличении курса лечения и приеме глицирризина на протяжении 2-16 лет (медиана 10,1 года).

Исследование, выполненное под руководством S. Iino (2001), дало ответ на клинически значимый вопрос: что делать, если прием стандартных доз глицирризина оказался неэффективным? Распределив больных (n=100) поровну на две группы, авторы одним пациентам рекомендовали принимать глицирризин в дозе 100 мг/сут, другим – оставить дозу препарата прежней (40 мг/сут); длительность лечения составляла 3 недели. В зависимости от уровня снижения АЛТ эффективность проводимой терапии оценивали как «значимое улучшение» или «улучшение» (спустя 3 недели значения АЛТ снижались в <1,2 раза или имело место 1,2-1,5-кратное превышение нижней нормативной границы соответственно). Значимое улучшение на фоне приема высоких доз глицирризина было зафиксировано у 52,3% больных, достичь подобного эффекта при помощи стандартных доз удалось только в 26,1% случаев (p=0,017). По мнению исследователей, при выявлении недостаточной эффективности стандартных доз глицирризина следует увеличить дозу препарата до 100 мг/сут и продолжить курс терапии.

Эффективность длительной терапии глицирризином анализировалась в многоцентровом двойном слепом исследовании, в котором приняли участие больные ХВГ С, не ответившие на терапию ИФН, а также пациенты, имевшие противопоказания к его назначению (Kumada H. et al., 2002). Участников рандомизировали для приема глицирризина (n=178) или плацебо (n=109). Низкие суточные дозы глицирризина (40 мг/сут на протяжении 4 недель) способствовали нормализации уровня АЛТ (p<0,001), более длительный прием стандартных доз (100 мг/сут в течение 8 недель) ассоциировался не только с уменьшением активности цитолиза, но и с улучшением гистологической картины печени (n=40). На протяжении 13 лет ЦП гораздо реже развивался у пациентов, принимавших глицирризин, по сравнению с контролем (28 vs 40%; p<0,002); ГЦК чаще диагностировали в контрольной группе, чем в группе гепатопротекторной терапии (25 vs 13% соответственно; p<0,002; длительность наблюдения – 15 лет). Основываясь на полученных данных, ученые утверждают, что длительная терапия глицирризином предупреждает развитие ЦП и ГЦК у пациентов с ХВГ С.

Подобные данные получили К. Ikeda и соавт. (2014). Наблюдая за 1280 больными с HCV-индуцированным ЦП, ученые установили, что скорость ежегодного прогрессирования ЦП в ГЦК и цирроза в летальный исход составляет 6,8 и 1,9% соответственно; скорость трансформации ГЦК в летальный исход – 19,0%. Внутривенное введение глицирризина значительно снижало ежегодную вероятность прогрессирования заболевания по сравнению с отсутствием применения этого препарата (p=0,00055). Именно благодаря выраженной антиканцерогенной активности к применению глицирризина включены в национальные руководства по профилактике осложнений ХВГ С и ГЦК.

Первоначально глицирризин использовался для лечения АИГ, потом – ХВГ С, фиброза и ЦП различного генеза, а также для профилактики ГЦК: в настоящее время спектр показаний к применению глицирризина расширяется: появились публикации, подтверждающие эффективность препарата при НАСГ. Одной из таких работ является исследование С. Wang

и соавт. (2016). Ученые доказали, что введение глицирризина способствует снижению активности липогенеза в печени, уменьшению уровня белка, связывающего стеролрегулирующие элементы (SREBP-1c), FAS, ACC1 и SCD1, активизации метаболизма липидов посредством индукции рецептора, активирующего пролифератор пероксисом и липопротеинлипазу. Дериваты глицирризина также уменьшают активность воспалительного процесса посредством снижения экспрессии провоспалительных генов MCP-1 и VCAM-1.

Ранее высказывалось мнение, что терапия глицирризином может сопровождаться развитием псевдоальдостеронизма за счет ингибирования глицирризиновой кислотой почечной конверсии кортизола в кортизон посредством торможения превращения фермента 11β-гидроксистероиддегидрогеназы в почках; избыточное накопление кортизола может приводить к стимуляции минералокортикоидных рецепторов и появлению клинических признаков псевдоальдостеронизма (гипертензии, гипокалиемии и т. д.). Предполагалось, что сопутствующий псевдоальдостеронизм существенно ограничит практическое применение глицирризина. Однако Т. van Rossum и соавт. (2001), наблюдая за пациентами с ХВГ С (n=44) с компенсированным ЦП, опровергли данную гипотезу. Ученые назначали рандомизированным больным глицирризин в очень высоких дозах: 200 мг 6 р/нед, 240 мг 3 р/нед или плацебо на протяжении 4 недель. Оказалось, что даже в высоких дозах глицирризин не оказывал значимого влияния на уровень систолического и диастолического давления, массу тела, содержание натрия, калия, кортизола, ренина и альдостерона в плазме крови по сравнению с плацебо. Поэтому в настоящее время терапия глицирризином считается не только эффективной, но и безопасной.

В отличие от вышеперечисленных препаратов, обладающих антифибротическими свойствами, глицирризин воздействует на несколько основных патогенетических механизмов развития и прогрессирования фиброза (подавляет активность звездчатых клеток, блокирует TGF-β, ингибирует активацию NF-κB, уменьшает уровень ФНО, активизирует синтез коллагеназ, оказывает псевдокортикостероидное действие) и может использоваться для лечения различных хронических заболеваний печени (ХВГ, фиброза и ЦП различной этиологии, НАЖБП, АИГ) и профилактики ГЦК. Глицирризин воздействует на все этапы фиброгенеза: подавляет активность воспалительного процесса в печени, предупреждает активацию звездчатых клеток и содействует разрушению ЭЦМ.

На отечественном фармацевтическом рынке глицирризин представляет компания Valartin Pharma под торговым названием Гепаризин. Он выпускается в 2 формах – ампулы (содержат 40 мг глицирризина, 400 мг глицина, 20 мг цистеина) и капсулы (25 мг глицирризина, 25 мг глицина, 25 мг метионина).

Введение глицина в состав Гепаризина препятствует возникновению побочных эффектов при длительной терапии и усиливает антиоксидантное действие; цистеин/метионин инактивируют свободные радикалы.

Парентеральную форму рекомендуется назначать в дозе 40-60 мл (2-3 ампулы) 1 р/день в/в струйно или в/в капельно ≥3 р/нед, пероральную – по 2 капсулы 3 р/сут. Длительность терапии подбирается индивидуально: минимальная продолжительность составляет 2 недели при парентеральном использовании и 1 месяц в случае перорального применения; оптимальная длительность курса лечения – 3 месяца при условии 2-кратного повторения на протяжении года. Допускается также длительный (≥2 лет) прием препарата.

Гепаризин оказывает гепатопротекторное, противовоспалительное, антифибротическое, антиоксидантное, антиканцерогенное, противовирусное и иммуномодулирующее действие. Гепаризин рекомендован для эффективной и безопасной профилактики/лечения фиброза печени, ЦП и ГЦК.

Список литературы находится в редакции.

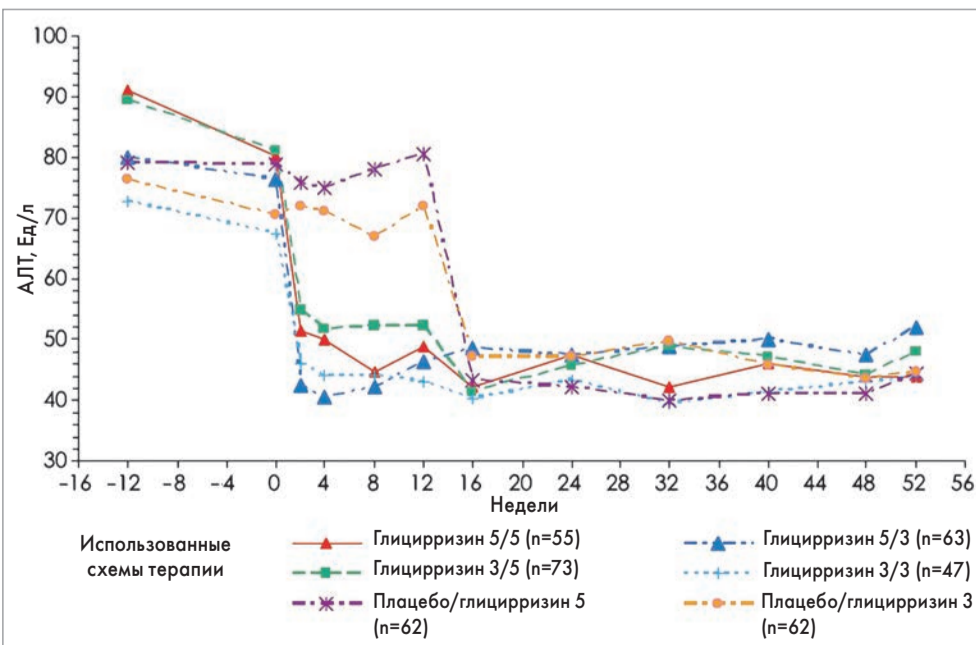


Рис. 3. Сравнительная эффективность различных схем приема глицирризина в нормализации уровня АЛТ у больных хроническим гепатитом С, не ответивших на терапию интерфероном и рибавирином (Mann M. et al., 2012)