

# Особенности терапии неалкогольной жировой болезни печени у коморбидных пациентов

**М.В. Маевская**, ORCID: 0000-0001-8913-140X, e-mail: liver.orc@mail.ru

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 1, корп. 1

## Резюме

Проблему современной медицины и современного общества представляет собой коморбидный пациент с метаболическими нарушениями. Гипотетический портрет такого пациента: старше 40 лет, с избыточной массой тела, артериальной гипертензией, коронарным атеросклерозом, нарушением углеводного и липидного обмена, стеатозом печени или стеатогепатитом, нередко – с изменениями функции опорно-двигательного аппарата. Рациональная фармакотерапия такого пациента имеет принципиальное значение. В статье анализируются с точки зрения полипотентности, эффективности и безопасности основные препараты, которые применяются в РФ для лечения неалкогольной жировой болезни печени у коморбидных пациентов. Внимание уделено витамину Е, глицирризину, урсодезоксихолевой кислоте. Проанализированы отечественные и зарубежные исследования данных препаратов, показана сфера их рационального применения: уменьшение риска развития сердечно-сосудистых осложнений, позитивное влияние на липидный спектр, уменьшение активности сывороточных трансаминаз и другие гепатотропные эффекты. Также рассмотрены их побочные действия, которые необходимо учитывать при выборе терапии коморбидного пациента. Сделан анализ эффективности и безопасности новых молекул, которые находятся в клинических исследованиях и/или еще не зарегистрированы в нашей стране, например обетихолевая кислота, ценикривирок, тропифексор и т.д. Также освещается способность некоторых молекул выступать в качестве биологических энхансеров, что важно учитывать при назначении комбинированной терапии. Врачам рекомендуется тщательно взвешивать и учитывать все особенности коморбидного пациента и выбирать для такой категории больных безопасные препараты гепатотропного действия с одновременным позитивным эффектом на сердечно-сосудистую систему. Кроме всего прочего, это позволит избежать полипрагмазии.

**Ключевые слова:** коморбидность, неалкогольная жировая болезнь печени, сердечно-сосудистая система, гепатотропные препараты, полифункциональные молекулы, безопасность, эффективность

**Для цитирования:** Маевская М.В. Особенности терапии неалкогольной жировой болезни печени у коморбидных пациентов. *Медицинский совет*. 2020;(21):136–143. doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-136-143.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

# Features of the therapy of non-alcoholic fatty liver disease in comorbid patients

**Marina V. Maevskaya**, ORCID: 0000-0001-8913-140X, e-mail: liver.orc@mail.ru

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

## Abstract

The problem of modern medicine and modern society is a comorbid patient with metabolic disorders. Hypothetical portrait of such a patient: over 40 years old, overweight, arterial hypertension, coronary atherosclerosis, impaired carbohydrate and lipid metabolism, liver steatosis or steato-hepatitis, often with changes in the function of the musculoskeletal system. Rational pharmacotherapy of this patient is of fundamental importance. The article analyzes, from the point of view of polypotency, efficacy and safety, the main drugs used in Russia for treatment of non-alcoholic fatty liver disease in comorbid patients. Attention is paid to vitamin E, glycyrrhizin, ursodeoxycholic acid. Domestic and foreign studies of these drugs are analyzed, and the scope of their rational use is shown: reducing the risk of cardiovascular complications, a positive effect on the lipid spectrum, reducing the activity of serum transaminases and other hepatotropic effects. Their side effects are also considered, which should be taken into account when choosing the treatment of a comorbid patient. We have analyzed the efficacy and safety of new molecules that are in clinical trials and/or have not yet been registered in our country, e.g. obeticholic acid, cenicriviroc, tropifexor, etc. The ability of some molecules to act as biological enhancers is also highlighted, which is important to consider when prescribing combination therapy. Doctors are recommended to carefully consider and take into account all the features of a comorbid patient and choose for this category of patients safe drugs of hepatotropic action with simultaneous positive effect on the cardiovascular system. Among other things, it will avoid polypragmasy.

**Keywords:** comorbidity, non-alcoholic fatty liver disease, cardiovascular system, hepatotropic drugs, polyfunctional molecules, safety, efficiency

**For citation:** Maevskaya M.V. Features of the therapy of non-alcoholic fatty liver disease in comorbid patients. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(21):136–143. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-136-143.

**Conflict of interest:** the author declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

XXI век – это время больших перемен в нашей жизни, в том числе в медицине, где наряду с открытиями и достижениями в диагностике и лечении уже известных заболеваний появились новые и изменился фенотип уже известных болезней. Одну из таких проблем представляет собой коморбидный пациент среднего/пожилого возраста. С учетом распространенности неинфекционных заболеваний в популяции и основных факторов риска, которые могут повлиять на продолжительность жизни населения, мы можем создать гипотетический портрет такого пациента: старше 40 лет, с избыточной массой тела, артериальной гипертензией, коронарным атеросклерозом, нарушением углеводного и липидного обмена, стеатозом печени или стеатогепатитом, нередко – с изменениями функции опорно-двигательного аппарата. План обследования такого пациента и ресурсы для его лечения во многом зависят от того, к какому специалисту он обратился. Если он пришел к кардиологу, то максимум внимания будет уделяться его гипотензивной, гиполипидемической терапии и т.п., если к гастроэнтерологу, то, скорее, в фокус внимания врача попадет неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и назначение препаратов, которые условно относят к классу гепатопротекторов. Очень важно, чтобы такой пациент воспринимался врачом в комплексе всех своих проблем, а рациональная фармакотерапия была действительно рациональной и сочеталась с работой медперсонала над изменением его образа жизни, что предполагает диету и физическую активность.

## ПРИНЦИПЫ РАЦИОНАЛЬНОГО ВЫБОРА ПОЛИПОТЕНТНЫХ МОЛЕКУЛ

В лечении НАЖБП применялись и применяются различные молекулы. Часть из них используется в клинической практике, часть – еще в клинических исследованиях.

Согласно международным рекомендациям (EASL, AASLD), в клиническую практику лечения НАЖБП рекомендовано включать витамин Е, который назначается только пациентам с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) без сахарного диабета (СД) и без цирроза печени. Эти рекомендации базируются на результатах плацебо-контролируемого исследования PIVENS, в котором у пациентов с НАСГ на фоне приема витамина Е в дозе 800 ед/сут в течение 96 нед наблюдалось улучшение следующих показателей: стеатоз ( $p = 0,005$ ), воспаление ( $p = 0,02$ ), баллонная дистрофия ( $p = 0,01$ ) и, соответственно, разрешение НАСГ (43% в группе лечения и 19% в группе контроля). Однако не отмечено уменьшения фиброза. Важным аспектом данного исследования послужил анализ безопасности витамина Е; оказалось, что он может увеличивать риск развития рака предстательной железы и повышать общую смертность. Эти данные требуют объяснения, тем не менее назначение витамина Е в широкой клинической практике ограничено. Тиозалидин-дионы (класс препаратов, повышающих чувствительность

тканей к инсулину), в частности пиоглитазон, хорошо изучены и назначаются для лечения НАСГ, к примеру, пациентам с СД 2-го типа (СД2). Основная проблема, которая ограничивает их широкое назначение, – способность препарата вызывать прибавку массы тела в среднем на 4,4 кг. Данные препараты не рекомендуются пациентам с клинически значимой сердечной недостаточностью и женщинам в менопаузе, так как способствуют остеопении.

Интерес представляют новые препараты для лечения НАЖБП, часть которых находится в клинических исследованиях лечения. Обетихоловая кислота – полусинтетическое производное хенодезоксихолевой кислоты, функционирует как агонист фарнезоидного X-рецептора (FXR). FXR – рецептор желчных кислот, который экспрессируется в печени, кишечнике, почках и жировой ткани. Данный рецептор служит регулятором большого числа генов, ответственных за синтез и транспорт желчных кислот, метаболизм липидов и гомеостаз глюкозы. Также FXR контролирует метаболизм глюкозы и гликогенолиз в печени, чувствительность к инсулину периферических тканей. Обетихоловая кислота зарегистрирована в США и одобрена Европейским медицинским агентством (EMA) для лечения первичного билиарного холангита у взрослых пациентов (прежнее название – первичный билиарный цирроз) в комбинации с урсодезоксихолевой кислотой (УДХК) в тех случаях, когда не получен адекватный ответ на монотерапию УДХК. Монотерапия обетихоловой кислотой проводится в ситуациях, когда пациенты не могут получать лечение УДХК. У обетихоловой кислоты имеются два основных побочных действия в сравнении с плацебо: 1) кожный зуд (21 и 6% соответственно); 2) повышение уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), снижение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). В настоящее время данный препарат изучается в клиническом исследовании фазы III под названием REGENERATE у пациентов с НАСГ, продолжительность исследования – 6 лет, основные критерии эффективности – разрешение НАСГ и уменьшение фиброза. Промежуточные результаты исследования REGENERATE продемонстрировали антифибротическое действие обетихоловой кислоты в дозе 25 мг/сут. Однако эта доза через 3 мес лечения привела к увеличению холестерина ЛПНП примерно со 112 почти до 140 мг/дл, что, по сути, способствует риску сердечно-сосудистых осложнений у коморбидных пациентов [1]. На российском рынке препарат отсутствует.

Еще один препарат для лечения НАСГ, который находится в фазе III клинических исследований, это элафибранор. Он служит двойным ( $\alpha$ -,  $\delta$ -) агонистом PPAR-рецепторов (рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом). В пероксисомах происходит бета-окисление жирных кислот, чему способствует элафибранор, он снижает концентрацию ТГ, увеличивает уровень ЛПВП, снижает активность воспаления, улучшает метаболизм глюкозы. Эффективность и безопасность элафибранора изучались в двойном слепом рандомизированном плаце-

бо-контролируемом международном исследовании IIb фазы GOLDEN-505. Пациентов с гистологически верифицированным НАСГ без признаков цирроза ( $n = 276$ ) стратифицировали по СД для приема элафибранора (80 или 120 мг 1 раз в сутки) или плацебо на протяжении 1 года. По результатам исследования элафибранор в дозе 120 мг/сут улучшал течение НАСГ без ухудшения фиброза и уменьшал риск развития сердечно-сосудистых осложнений, при этом хорошо переносился пациентами. Однако конечная точка исследования достигнута не была. Полученные данные затем изучались в исследовании фазы III под названием RESOLVE-IT у 1070 пациентов с гистологически подтвержденным НАСГ и стадией фиброза II–III. Пациенты получали элафибранор 120 мг или плацебо 1 раз в день с повторной биопсией печени на 72-й неделе для оценки гистологических конечных точек (разрешение НАСГ без ухудшения фиброза или улучшение фиброза по крайней мере на один балл). Не было достигнуто значительных различий в сравнении с плацебо по ключевым изучаемым параметрам: не наблюдалось уменьшения фиброза, не наблюдалось улучшения таких метаболических параметров, как уровень триглицеридов, холестерина не-ЛПВП, холестерина ЛПВП, холестерина ЛПНП, НОМА-IR у пациентов без СД и HbA1c у пациентов с СД<sup>1</sup> [2].

Сеникривирок (антагонист рецепторов хемокинов CCR2/CCR5) влияет на воспаление и фиброз при НАСГ. Препарат изучался в исследовании IIb фазы под названием CENTAUR у пациентов с НАСГ и фиброзом II–III стадии на фоне метаболического синдрома и/или диабета. Оказалось, что сеникривирок не способствовал разрешению НАСГ ( $p = 0,49$ ) в сравнении с плацебо, но содействовал некоторому уменьшению степени тяжести фиброза ( $p = 0,02$ ). Препарат продолжает изучаться в многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании фазы III (AURORA, NCT03028740) с участием пациентов с НАСГ и фиброзом стадии II или III, а также изучается в комбинации с тропифексором (агонист фарнезоидных рецепторов) в исследовании TANDEM в аспекте уменьшения фиброза или разрешения воспаления у пациентов с НАСГ [3]. Результаты ожидаются.

В арсенале врача есть полифункциональные молекулы, которые можно эффективно применять у коморбидных пациентов, в частности в нашей стране. Их особенности целесообразно учитывать в ведении коморбидных пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени.

Очень широко в клинической практике, в частности для лечения болезней печени, используются препараты на основе производных глицирризина, который представляет собой основное действующее вещество одного из самых популярных медицинских растений – *Glycyrrhiza glabra*. Его название происходит от грече-

ских слов *glykos* (сладкий) и *rhiza* (корень). Растение также носит названия лакрица, лакричник, солодка, сладкое дерево и т.д. Применение солодки началось до эпохи Древней Греции и Римской империи и имеет долгую историю использования в традиционной медицине и народных средствах. Первые документы можно обнаружить в древних ассирийской, египетской, китайской и индийской культурах. В традиционной китайской медицине, например, это растение рекомендуется при желудочно-кишечных проблемах, кашле, бронхите и артрите. Часто корень солодки используется для приготовления чая, который превосходно утоляет жажду. Корень солодки за счет своего сладкого вкуса применяется в производстве жевательной резинки, конфет, выпечки, мороженого и прохладительных напитков [4]. Основные качества солодки: антиоксидантная, противовоспалительная, противоязвенная, противораковая и антимуtagenная активность; антимикробное, противокашлевое и отхаркивающее, нейропротективное, седативное и антидепрессивное действие; эстрогенный и андрогенный эффекты, воздействие на кожу.

Основными составляющими солодки являются глицирризин и его метаболиты 18β-глицирретиновая и глицирретовая кислоты, флавоноиды (ликвиринин, изоликвиритин, ликвиритигенин, изоликвиритигенин), фенолы (глабридин и ликохалкон А), гидроксил-кумарины и β-ситостерин.

Глицирризин – это тритерпеновый сапонин, который представляет собой смесь калиевых, кальциевых и магниевых солей глицирризидиновой кислоты. После перорального приема глицирризин метаболизируется кишечными бактериями до 3-омоноглюкуронида 18β-глицирретиновой и глицирретовой кислот [5].

Известно, что глицирризин обладает противовоспалительной и антиоксидантной активностью и может стимулировать эндогенное производство интерферонов. Важно отметить, что глицирризин обладает способностью снижать уровень сывороточных трансаминаз при гепатите любого происхождения, активен в отношении вируса простого герпеса и препятствует пенетрации в клетку хозяина вируса гепатита А. Глицирризин оказывает ингибирующее действие на секрецию HBeAg и, соответственно, обладает активностью против вируса гепатита В. Внутривенная форма глицирризина применялась в Японии в форме препарата Неоминофаген на протяжении многих лет для лечения гепатита С. В настоящее время с открытием и внедрением в практику препаратов прямого противовирусного действия проблема лечения гепатита С решена.

Также было показано, что глицирризин снижает активность провоспалительных медиаторов при CCl<sub>4</sub>-индуцированной гепатотоксичности. Он ингибирует ядерный фактор-κВ и подавляет апоптоз гепатоцитов; активирует металлопротеиназы 2 и 9, микроРНК коллагена I и III, что предполагает его антифибротический потенциал.

Эффект солодки исследовался при НАЖБП. Проведено двойное слепое рандомизированное исследование, в котором 66 пациентов с НАЖБП были разделены на две

<sup>1</sup> GENFIT: Announces Results from Interim Analysis of RESOLVE-IT Phase 3 Trial of Elafibranor in Adults with NASH and Fibrosis. Available at: <https://www.globenewswire.com/news-release/2020/05/11/2031418/0/en/GENFIT-Announces-Results-from-Interim-Analysis-of-RESOLVE-IT-Phase-3-Trial-of-Elafibranor-in-Adults-with-NASH-and-Fibrosis.html>.

группы: лечения и контроля. Все пациенты имели повышенные сывороточные трансаминазы и повышенную эхогенность печени по результатам сонографии. В группе лечения пациенты принимали перорально 2 г водного экстракта корня солодки в день в течение 2 мес, в то время как контрольная группа получала плацебо таким же образом. До и после исследования у каждого пациента измеряли индекс массы тела (ИМТ), АЛТ и АСТ. В группе лечения сывороточные трансаминазы статистически значимо снизились в сравнении с группой контроля, разница в ИМТ до и после лечения не была статистически значимой [6].

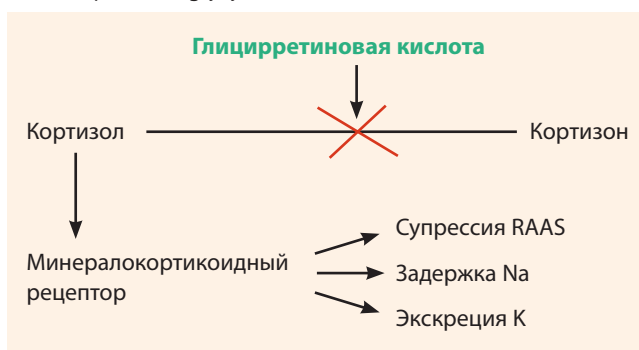
В 2017 г. были опубликованы результаты исследования эффективности и безопасности применения двух лекарственных форм препарата Фосфоглив (лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения и капсулы) в лечении пациентов с НАЖБП. Препарат Фосфоглив содержит в своем составе натриевую соль глицирризиновой кислоты и эссенциальные фосфолипиды. В исследование были включены 180 пациентов с НАЖБП, которые были рандомизированы в основную и контрольную группы в соотношении 2:1. Пациенты основной группы получали Фосфоглив в дозе 5 мг/сут внутривенно струйно в течение 2 нед, затем – по 2 капсулы 3 раза в сутки в течение 10 нед (общая продолжительность лечения 12 нед), пациенты контрольной группы – плацебо по той же схеме. Проводили оценку динамики уровня маркера воспаления – адипонектина – в сыворотке крови, индекса NAFLD fibrosis score, влияния терапии на качество жизни и безопасность больных. Через 12 нед у пациентов в группе лечения с активностью АЛТ в 3 раза выше нормы положительная динамика уровня адипонектина составила 57,9%, в то время как в группе плацебо – только 10,0% ( $p = 0,019$ ). Среднее значение индекса NAFLD fibrosis score в основной группе (группе лечения) осталось практически без изменений, между тем как в контрольной группе отмечалась его отрицательная динамика, следствием чего стали статистически значимые различия между группами ( $2,5 \pm 1,2$  у.е. против  $2,0 \pm 1,3$  у.е. соответственно;  $p = 0,009$ ). После завершения полного курса терапии у пациентов основной группы был зафиксирован более высокий средний балл по шкале «Уровень жизненной энергии» ( $5,9 \pm 1,0$  против  $5,6 \pm 1,0$ ;  $p = 0,034$ ). На фоне терапии зарегистрированы лишь единичные нежелательные явления, статистически значимых различий в их частоте между группами не выявлено [7]. Все эти позитивные данные дают основания для широкого применения препаратов глицирризина в клинической практике. Тем не менее при их назначении коморбидным пациентам с НАЖБП целесообразно учитывать побочные свойства их активных субстанций.

Псевдоальдостеронизм с задержкой натрия, гипокалиемией и артериальной гипертензией – хорошо известный побочный эффект глицирризина. Согласно исследованиям, это явление вызывает его метаболит – глицирретиновая кислота, ингибируя фермент  $11\beta$ -гидроксистероид-дегидрогеназу в почках.  $11\beta$ -гидроксистероид-

дегидрогеназа представляет собой ферментный комплекс, который имеет две изоформы. Почечная изоформа  $11\beta$ -дегидрогеназа превращает кортизол в кортизон, а изоформа  $11\beta$ -оксо-редуктаза в печени катализирует обратную реакцию. Глицирретиновая кислота не влияет на печеночную  $11\beta$ -оксо-редуктазу, но ингибирует почечную  $11\beta$ -дегидрогеназу. Это приводит к повышению уровня кортизола в почках. Поскольку кортизол и альдостерон имеют одинаковое сродство к минералокортикоидным рецепторам, повышение уровня кортизола в почках приводит к гиперминералокортикоидному эффекту. В свою очередь, стимуляция рецепторов минералокортикоидов приводит к подавлению продукции ренина и, следовательно, к снижению образования ангиотензина I и альдостерона (*рис.*), что вызывает задержку натрия и гипокалиемию [8, 9].

● **Рисунок.** Механизм развития псевдоальдостеронизма под воздействием глицирризина

● **Figure.** Mechanism of pseudoaldosteronism development when exposed to glycyrrhizin



В *табл.* показаны изменения активности ренина плазмы (АРП), а также альдостерона, натрия, калия, кортизола и кортизона в плазме и моче при введении глицирризина 18 добровольцам в дозе 225 мг/сут в течение 7 дней. Выявлено, что при введении глицирризина подавлялась активность ренина и альдостерона в плаз-

● **Таблица.** Изменения АРП, альдостерона, натрия, калия, кортизола и кортизона в плазме и моче при введении глицирризина (225 мг/сут в течение 7 дней)

● **Table.** Changes in PRA, aldosterone, sodium, potassium, plasma and urinary cortisol during glycyrrhizin administration (225 mg/day for 7 days)

Компонент	Плазма	Моча
АРП	↓*	Не определялась
Альдостерон	↓	↓
Натрий	↑**	= ‡
Калий	↓	↑
Кортизол	=	↑
Кортизон	↓	↓

\* Значительное снижение; \*\* значительное повышение; ‡ нет выраженной разницы.



ме и значительно снижалось их выделение с мочой. Экскреция кортизола с мочой увеличивалась, при этом его концентрация в плазме не изменялась, но концентрация кортизона и в плазме, и в моче снизилась. Экскреция натрия с мочой не изменялась, при этом наблюдался калийурез со значительным снижением концентрации калия в плазме. В этом исследовании не наблюдалось изменений со стороны массы тела и среднего артериального давления, хотя увеличение массы тела и артериальная гипертензия – наиболее частые клинические побочные действия глицирризина. После отмены глицирризина метаболизм электролитов восстановился через 1 нед, но АРП и активность альдостерона оставались сниженными в течение 2–4 мес.

Псевдоальдостеронизм развивается в зависимости от дозы глицирризина и различается по своим проявлениям у отдельных субъектов: побочные эффекты чаще возникают в условиях, способствующих задержке натрия, таких как предменструальный период или использование оральных контрацептивов, им способствуют субклинические заболевания, такие как пограничная гипертензия и высокая АРП.

Длительное применение препаратов или продуктов питания на основе солодки может приводить к таким клиническим последствиям, как артериальная гипертензия, отеки и нарушения ритма, это связано с гипокалиемией и метаболическим алкалозом.

В работе М.Н. Leskinen et al. [10] изучались гемодинамические изменения, которые вызывает пероральный прием солодки в дозе 290–370 мг/сут в течение 2 нед. В исследование были включены 20 человек изучаемой группы и 30 лиц контроля со средним артериальным давлением 120/68 и 116/64 мм рт. ст. соответственно. Две недели употребления солодки привели к повышению периферического и центрального систолического и диастолического артериального давления (на 7/4 и 8/4 мм рт., 95% ДИ 2-11/1-8 и 3-13/1-8 соответственно,  $p < 0,05$ ) и увеличению внеклеточного объема жидкости на 0,5 л ( $p < 0,05$  по сравнению с контролем).

Через несколько лет была опубликована еще одна работа [11], которая продемонстрировала, что двухнедельный прием солодки в аналогичных количествах, помимо увеличения объема внеклеточной жидкости и артериальной гипертензии, повышал системное сосудистое сопротивление. В обзоре литературы [12], посвященном изучению частоты развития псевдоальдостеронизма в зависимости от ежедневной принимаемой дозы солодки, было отмечено, что при приеме 1 г/сут солодки она составила 1,0% (среднее значение). При приеме 2, 4 и 6 г/сут частота развития псевдоальдостеронизма составила 1,7, 3,3 и 11,1% (среднее значение) соответственно. Все эти эффекты необходимо учитывать при проведении фармакотерапии коморбидным пациентам, в частности с НАЖБП, которая даже на ранних стадиях несет в себе риск развития сердечно-сосудистых осложнений, особенно у пациентов с клинически значимой или субклинической артериальной

гипертензией, коронарным атеросклерозом и нарушениями ритма.

Еще одним важным свойством глицирризина является его способность служить биологическим энхансером, что также имеет как положительные, так и негативные аспекты [13]. Например, исследования глицирризина *in vitro* и *in vivo* показали, что он усиливает эффект паклитаксела – протувороухолевого препарата, который применяется в онкологической практике. Глицирризин в сочетании с паклитакселем проявляет многофункциональность, подавляя почти в 5 раз выше, чем применение только одного паклитаксела, пролиферацию эпителиоподобной клеточной линии MCF-7, полученной из инвазивной аденокарциномы протоков молочной железы человека. С другой стороны, глицирризин в концентрации 1 мкг/мл проявлял эффект биологического энхансера ряда антибиотиков. Он экспоненциально увеличивал биологическую активность тетрациклина, ампициллина, рифампицина и налидиксовой кислоты, оказывал свое действие на клотримазол – противогрибковый препарат, который демонстрировал повышенную активность против *Candida albicans* [14].

Это свойство актуально учитывать в современной эпидемиологической обстановке при ведении пациентов с COVID-19, которым нередко назначается большое количество фармакологически активных препаратов, особенно тем, кто имеет сопутствующие заболевания и находится в группе риска неблагоприятных исходов. Среди них как раз находятся лица с избыточной массой тела, СД, серьезными нарушениями функции печени.

Вторая молекула, которая имеет очень широкий спектр применения в медицине и обладает полифункциональными свойствами, – УДХК. Она представляет собой биоактивный компонент медвежьей желчи и изначально использовалась в традиционной китайской медицине для лечения широкого спектра заболеваний, впоследствии была химически синтезирована и нашла широкое применение в клинической практике при различных холестатических и других заболеваниях печени, включая холелитиаз, аутоиммунную холангиопатию, первичный склерозирующий холангит, первичный билиарный холангит, холестаз беременных, НАЖБП и т.д. Она также была исследована в лечении функциональных, воспалительных заболеваний кишечника и рака толстой кишки. Кроме этого, УДХК применяется для лечения неврологических, глазных и сердечно-сосудистых заболеваний. УДХК обладает антиапоптотическими свойствами, может стабилизировать плазматические мембраны, снижать цитотоксичность желчных кислот, изменять экспрессию их переносчиков и модулировать иммунологические свойства организма, что особенно актуально при аутоиммунных нарушениях [15].

В ряде исследований показана эффективность УДХК в лечении НАЖБП. В 2009 г. V. Ratzu et al. [16] представили результаты двойного слепого рандомизированного исследования эффективности УДХК в лечении 126 пациентов с гистологически доказанным НАСГ. Пациенты были разделены на две группы: основная

группа получала УДХК в дозе 30 мг/кг в сутки, контрольная – плацебо. Курс лечения составил 12 мес. Согласно результатам исследования, у пациентов, леченых УДХК, достоверно снизилась активность АЛТ, АСТ и ГГТП в сравнении с группой плацебо ( $p < 0,005$ ), а также с помощью методики ФиброТест установлено уменьшение степени выраженности фиброза. Аналогичные результаты с достоверностью  $p = 0,001$  получены в исследовании с участием пациентов с НАСГ, проведенном в 2015 г., но с использованием меньшей дозы УДХК – 15 мг/кг в сутки в течение 6 мес. M. Mueller et al. [17] изучали влияние УДХК на взаимодействие между метаболизмом липидов в печени и висцеральной белой жировой ткани у пациентов с морбидным ожирением в рандомизированном клиническом исследовании. УДХК увеличивала утилизацию печеночного холестерина (ХС), противодействовала эффектам липотоксичности, приводила к достоверному снижению уровней АСТ, ГГТ, общего ХС, ХС, ЛПНП, триглицеридов (ТГ), токсичных жирных кислот в ткани печени и белой жировой ткани. В метаанализ, выполненный Z. Xiang и соавт. [18], вошло 12 рандомизированных контролируемых исследований с участием 1160 пациентов с НАЖБП. Из этих 12 исследований в 7 проводилась монотерапия УДХК, в 5 исследованиях УДХК комбинировалась с другими препаратами. Длительность лечения варьировала от 3 до 24 мес. В результате метаанализа показано, что монотерапия УДХК (5 исследований) улучшала печеночные тесты (АЛТ, АСТ, ГГТ) и приводила к уменьшению стеатоза и фиброза (2 исследования). Способность УДХК уменьшать выраженность стеатоза печени имеет свое четкое клиническое значение, поскольку стеатоз служит независимым фактором риска осложнений сердечно-сосудистых заболеваний. O. Coskın и соавт. выполнено важное проспективное исследование с включением 30 больных с гистологически доказанным НАСГ и 25 здоровых лиц, которые составили контрольную группу [19]. Пациенты с НАСГ в течение 6 мес получали УДХК в дозе 15 мг/кг в сутки. До назначения лечения и после его окончания исследовались следующие параметры: ИМТ, объем талии, инсулинорезистентность посредством НОМА-теста, липидный профиль, аполипопротеин А1 (Аро1), аполипопротеин В (АроВ), отношение АроВ/Аро1, толщина комплекса интима-медиа (ТКИМ) сонных артерий. В результате исследования продемонстрировано снижение значений сывороточных трансаминаз, достоверное уменьшение инсулинорезистентности (динамика НОМА: от  $3,4 \pm 1,89$  до  $2,06 \pm 1,68$ ;  $p < 0,001$ ), достоверное повышение уровня ЛПВП ( $42,9 \pm 7,1$  vs  $45,5 \pm 9,8$ ;  $p = 0,037$ ), достоверное повышение уровня Аро1 ( $127,6 \pm 17,7$  vs  $135,9 \pm 22,2$ ;  $p = 0,02$ ), достоверное уменьшение ТКИМ сонных артерий ( $0,56 \pm 0,15$  vs  $0,47 \pm 0,12$ ;  $p = 0,001$ ), показана тенденция к снижению отношения АроВ/Аро1.

В 2020 г. были опубликованы российские результаты международной наблюдательной программы УСПЕХ (Изучение опыта применения препарата Урсосан® (урсодезоксихолевая кислота) для профилактики раз-

вития атеросклероза и фиброза печени в рутинной практике врача стационарного и амбулаторного звеньев здравоохранения у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени) с включением 207 и анализом данных 174 пациентов. По результатам исследования можно сделать заключение о том, что лечение пациентов с НАЖБП (преимущественно на стадии стеатоза печени) препаратом УДХК в дозе 15 мг на килограмм массы тела приводит к уменьшению воспаления и стеатоза в печени, модулирует показатели липидного спектра, уменьшает ТКИМ, что способствует профилактике развития/прогрессирования атеросклероза. Все эти изменения наступают при том условии, что никто из пациентов – участников наблюдательной программы не достиг нормальной массы тела к ее окончанию. Все перечисленные выше эффекты обеспечивают снижение двух основных рисков, ассоциированных с НАЖБП: риска прогрессирования заболевания в цирроз, а также риска сердечно-сосудистых осложнений. Следует отметить, что среди включенных в исследование пациентов СД2 встречался у каждого третьего пациента (31% случаев), артериальная гипертензия – у каждого четвертого пациента (24% случаев). Анализ безопасности УДХК показал отсутствие каких-либо нежелательных явлений [20].

Еще одно важное исследование с включением коморбидных пациентов было выполнено в российском мультицентровом исследовании РАКУРС «Изучение влияния урсодезоксихолевой кислоты на эффективность и безопасность терапии статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и/или желчевыводящих путей с использованием препарата “Урсосан”». Установлено, что применение УДХК в сочетании со статинами приводит к более существенному снижению показателей общего ХС и ЛПНП, чем монотерапия статинами. Исследование РАКУРС также продемонстрировало, что прием УДХК в дозе 15 мг/кг в сутки и статинов обуславливает статистически значимое снижение активности АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы и ГГТ у пациентов, нуждающихся в терапии статинами, с исходно выявленными отклонениями печеночных тестов ( $p < 0,005$ ). Вторичный анализ результатов этого исследования показал, что в группе пациентов с НАСГ комбинированная терапия УДХК в дозе 15 мг/кг в сутки и статинами приводила к достоверному снижению активности АЛТ на стадии как стеатоза, так и стеатогепатита [21].

УДХК имеет хороший профиль безопасности. Препарат способен вызывать диарею у небольшого числа пациентов. Редкие кожные реакции связаны скорее с адьювантами лекарственных средств, а не с активным веществом. В единичных случаях сообщалось о декомпенсации терминальной стадии первичного билиарного цирроза печени после приема УДХК. Всасывание урсодезоксихолевой кислоты нарушается колестирамином, колестимидом, колестиполом, гидроксидом алюминия и смектитом. Сообщалось о метаболических лекарственных взаимодействиях для субстратов цитохрома P4503A, циклоспорина, нитрендипина и дапсона [22].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно международной и российской статистике, частота НАЖБП намного выше среди больных СД2, чем в общей популяции: она составляет 45–75% по результатам крупных исследований на внутриспиритальных пациентах и 30–70% по результатам популяционных исследований. С другой стороны, недавний метаанализ, объединивший почти 117 тыс. пациентов без СД из 20 наблюдательных исследований, показал, что как отклонения в печеночных тестах, так и данные ультрасонографии в пользу НАЖБП ассоциируются с почти двукратным увеличением риска развития СД2 в течение в среднем 5 лет. При этом разрешение стеатоза/стеатогепатита ассоциируется со снижением риска развития СД2 [23]. Метаанализ с включением почти 34 тыс. пациентов из 16 наблюдательных когортных исследований показал, что НАЖБП (диагностированная визуальными методами или гистологически) ассоциируется с почти 65%-м увеличением риска развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений в течение почти 7 лет наблюдения. Этот риск увеличивается в последующем с утяжелением течения НАЖБП, т.е. развитием и прогрессированием фиброза [24]. Получены данные о том, что

НАЖБП уже на стадии стеатоза ассоциируется с увеличением ТКМ сонной артерии – основного субклинического предиктора атеросклероза вне зависимости от традиционных факторов риска и инсулинорезистентности. Развитие стеатоза печени ассоциируется с появлением артериальной гипертензии [21].

Соответственно, лекарственные препараты с полифункциональными свойствами обладают большим потенциалом позитивного влияния, при этом особенности их фармакокинетики, потенциал лекарственного взаимодействия, метаболизма, побочные действия должны очень тщательно анализироваться при назначении коморбидным пациентам. Врачам необходимо учитывать их клинические и субклинические особенности и прогнозировать различные сценарии болезни. Особенно это актуально при дозозависимых побочных эффектах (глицирризин), в частности при применении препаратов комбинированного состава. У коморбидных пациентов более предпочтительными являются полипотентные препараты с лучшим соотношением эффективности и безопасности.



Поступила / Received: 09.11.2020

Поступила после рецензирования / Revised: 25.11.2020

Принята в печать / Accepted: 27.11.2020

## Список литературы / References

1. Younossi Z.M., Ratziu V., Loomba R., Rinella M., Anstee Q.M., Goodman Z. et al. Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: interim analysis from a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2019;394(10215):2184–2196. doi: 10.1016/S0140-6736(19)33041-7.
2. Ratziu V., Harrison S.A., Franque S., Bedossa P., Lehert P., Serfaty L. et al. Elafibranor, an Agonist of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- $\alpha$  and - $\delta$ , Induces Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis Without Fibrosis Worsening. *Gastroenterology*. 2016;150(5):1147–1159.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2016.01.038.
3. Pedrosa M., Seyedkazemi S., Francque S., Sanyal A., Rinella M., Charlton M. et al. A randomized, double-blind, multicenter, phase 2b study to evaluate the safety and efficacy of a combination of tropifexor and cenicriviroc in patients with nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis: Study design of the TANDEM trial. *Contemp Clin Trials*. 2020;88:105889. doi: 10.1016/j.cct.2019.105889.
4. Rizzato G., Scalabrini E., Radaelli M., Capodaglio G., Piccolo O. A new exploration of licorice metabolome. *Food Chem*. 2017;221:959–968. doi: 10.1016/j.foodchem.2016.11.068.
5. Albermann M.E., Musshoff F., Hagemeyer L., Madea B. Determination of glycyrrhetic acid after consumption of liquorice and application to a fatality. *Forensic Sci Int*. 2010;197(1-3):35–39. doi: 10.1016/j.forsciint.2009.12.018.
6. Hajjaghamohammadi A.A., Ziaee A., Samimi R. The Efficacy of Licorice Root Extract in Decreasing Transaminase Activities in Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Phytother Res*. 2012;26(9):1381–1384. doi: 10.1002/ptr.3728.
7. Ивашкин В.Т., Бакулин И.Г., Богомолов П.О., Мациевич М.В., Гейвандова Н.И., Корой П.В. и др. Результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого пострегистрационного (IV фаза) клинического исследования «Гепард» (PHG-M2/P02-12), проведенного с целью оценки эффективности и безопасности комбинированного препарата глицирризиновой кислоты и эссенциальных фосфолипидов (Фосфоглив) при неалкогольной жировой болезни печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(2):34–43. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-2-34-43.
8. Ivashkin V.T., Bakulin I.G., Bogomolov P.O., Matsiyevich M.V., Geyvandova N.I., Koroy P.V. et al. Efficacy and safety of glycyrrhizic acid combined to essential phospholipids (Phosphogliv) at non-alcoholic fatty liver disease: results of multicenter double blind randomized placebo-controlled post-registration clinical study (IV phase) «Gepard» (PHG-M2/P02-12). *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(2):34–43. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-2-34-43.
9. van Rossum T.G., Vulto A.G., de Man R.A., Brouwer J.T., Schalm S.W. Review article: Glycyrrhizin as a potential treatment for chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther*. 1998;12(3):199–205. doi: 10.1046/j.1365-2036.1998.00309.x.
10. Kwon Y.J., Son D.H., Chung T.H., Lee Y.J. A Review of the Pharmacological Efficacy and Safety of Licorice Root from Corroborative Clinical Trial Findings. *J Med Food*. 2020;23(1):12–20. doi: 10.1089/jmf.2019.4459.
11. Leskinen M.H., Hautaniemi E.J., Tahvanainen A.M., Koskela J.K., Päällysaho M., Tikkanen A.J. et al. Daily liquorice consumption for two weeks increases augmentation index and central systolic and diastolic blood pressure. *PLoS One*. 2014;9(8):e105607. doi: 10.1371/journal.pone.0105607.
12. Hautaniemi E.J., Tahvanainen A.M., Koskela J.K., Tikkanen A.J., Kähönen M., Uitto M. et al. Voluntary liquorice ingestion increases blood pressure via increased volume load, elevated peripheral arterial resistance, and decreased aortic compliance. *Sci Rep*. 2017;7(1):10947. doi: 10.1038/s41598-017-11468-7.
13. Mantani N., Oka H., Sahashi Y., Suzuki A. Relationship between incidence of pseudoaldosteronism and daily dose of Glycyrrhiza: Review of the literature. *Kampo Med*. 2015;66(3):197–202. doi: 10.3937/kampomed.66.197.
14. Xiaoying W., Han Z., Yu W. 14 – Glycyrrhiza glabra (Licorice): Ethnobotany and Health Benefits. In: Bagchi D. (ed.) *Sustained Energy for Enhanced Human Functions and Activity*. Academic Press; 2017. Available at: <https://www.sciencedirect.com/topics/agricultural-and-biological-sciences/glycyrrhizin>.
15. Khanuja S.P.S., Kumar S., Arya J.S., Shasany A.K., Singh M., Awasthi S. et al. *Composition comprising pharmaceutical/nutraceutical agent and a bio-enhancer obtained from Glycyrrhiza glabra*. United States Patent. Available at: <https://patents.google.com/patent/US6979471B1>.
16. Golden J.M., Escobar O.H., Nguyen M.V.L., Mallicote M.U., Kavarian P., Frey M.R., Gayer C.P. Ursodeoxycholic acid protects against intestinal barrier breakdown by promoting enterocyte migration via EGFR- and COX-2-dependent mechanisms. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2018;315(2):G259–G271. doi: 10.1152/ajpgi.00354.2017.
17. Ratziu V., Bellentani S., Cortez-Pinto H., Day C., Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol*. 2010;53(2):372–384. doi: 10.1016/j.jhep.2010.04.008.
18. Mueller M., Thorrel A., Claudel T., Jha P., Koefeler H., Lackner C. et al. Ursodeoxycholic acid exerts farnesoid X receptor-antagonistic effects on bile acid and lipid metabolism in morbid obesity. *J Hepatol*. 2015;62(6):1398–1404. doi: 10.1016/j.jhep.2014.12.034.
19. Xiang Z., Chen Y.P., Ma K.F., Ye Y.F., Zheng L., Yang Y.D. et al. The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review. *BMC Gastroenterol*. 2013;13:140. doi: 10.1186/1471-230X-13-140.
20. Ozel Coskun B.D., Yucesev M., Gursay S., Baskol M., Yurci A., Yaqbasan A. et al. Effects of ursodeoxycholic acid therapy on carotid intima media thickness,

- apolipoprotein A1, apolipoprotein B, and apolipoprotein B/A1 ratio in nonalcoholic steatohepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015;27(2):142–149. doi: 10.1097/MEG.0000000000000264.
20. Маевская М.В., Надинская М.Ю., Луньков В.Д., Пирогова И.Ю., Чесноков Е.В., Кодзоева Х.Б., Ивашкин В.Т. Влияние урсодезоксихолевой кислоты на воспаление, стеатоз и фиброз печени и факторы атерогенеза у больных неалкогольной жировой болезнью печени: результаты исследования УСПЕХ. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;29(6):22–29. doi: 10.22416/1382-4376-2019-29-6-22-29. Mayevskaya M.V., Nadinskaia M.Yu., Lunkov V.D., Pirogova I.Yu., Chesnokov E.V., Kodzoeva K.B., Ivashkin V.T. An Effect of Ursodeoxycholic Acid on Inflammation, Steatosis and Liver Fibrosis and Atherogenesis Factors in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Results of the USPEH Study. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(6):22–29. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2019-29-6-22-29.
  21. Маевская М.В., Ивашкин В.Т., Ивашкин К.В., Луньков В.Д., Люсина Е.О., Зозуля В.Н., Лещенко В.И. Неалкогольная жировая болезнь печени как причина и следствие кардиометаболических осложнений. Особенности фармакотерапии. Место урсодезоксихолевой кислоты. *Терапевтический архив*. 2019;91(2):109–117. doi: 10.26442/00403660.2019.02.000122. Maevskaya M.V., Ivashkin V.T., Ivashkin K.V., Lunkov V.D., Liusina E.O., Zozula V.N., Leshchenko V.I. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and consequence of cardio-metabolic complications. Role of the ursodeoxycholic acid in the pharmacotherapy. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2019;91(2):109–117. doi: 10.26442/00403660.2019.02.000122.
  22. Hempfling W., Dikger K., Beures U. Systematic review ursodeoxycholic acid – adverse effects and drug interactions. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18(0):963–972. doi: 10.1046/j.1365-2036.2003.01792.x.
  23. Targher G., Marchesini G., Byrne C.D. Risk of type 2 diabetes in patients with non-alcoholic fatty liver disease: Causal association or epiphenomenon? *Diabetes Metab*. 2016;42(3):142–156. doi: 10.1016/j.diabet.2016.04.002.
  24. Targher G., Byrne C.D., Lonardo A., Zoppini G., Barbui C. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A metaanalysis. *J Hepatol*. 2016;65(3):589–600. doi: 10.1016/j.jhep.2016.05.013.

### Информация об авторе:

**Маевская Марина Викторовна**, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 1, корп. 1; e-mail: liver.orc@mail.ru

### Information about the author:

**Marina M. Maevskaya**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology of the Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: liver.orc@mail.ru