

Клинические перспективы гастроэнтерологии, епатологии

Репринт

А. О. Буеверов

**Глицирризиновая кислота:
патогенетическая терапия
хронического гепатита С у особых
групп пациентов**

Глицирризиновая кислота: патогенетическая терапия хронического гепатита С у особых групп пациентов

А. О. Буеверов

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России

Буеверов Алексей Олегович — доктор медицинских наук, профессор кафедры медико-социальной экспертизы и поликлинической терапии ФППОВ, ведущий научный сотрудник НИО «Инновационная терапия» ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова». Контактная информация: bcl72@yandex.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

Цель исследования. Оценить эффективность и безопасность препарата «Фосфоглив®» в качестве адьювантного средства у больных *хроническим гепатитом С* (ХГС), получающих *противовирусную терапию* (ПВТ) стандартным *интерфероном альфа* (ИФН- α) и рибавирином.

Материал и методы. В исследование было включено 80 пациентов с ХГС, ранее не получавших лечение. Пациенты рандомизированы в 2 равные группы, сопоставимые по основным параметрам. Пациенты обеих групп получали комбинированную противовирусную терапию: ИФН- α -2b (Альтевир®) по 3 млн МЕ подкожно 3 раза в неделю + рибавирин 1000 или 1200 мг в сутки в зависимости от массы тела. Продолжительность ПВТ составила 24 нед для больных со 2-м/3-м генотипами и 48 нед — с 1-м генотипом HCV.

Пациенты 1-й группы дополнительно получали Фосфоглив®. Первые 4 нед Фосфоглив® назначали в виде монотерапии: лиофилизат вводили внутривенно струйно по 2,5 г в сутки 5 раз в неделю. Введение лиофилизата продолжали в течение первых 4-х недель ПВТ. Затем на фоне продолжающейся ПВТ переходили на пероральный прием Фосфоглив® форте — по 1 капсуле 3 раза в день до завершения курса.

Результаты. В 1-й группе статистически значимое снижение среднего значения аланинаминотрансферазы зафиксировано уже после 4 нед монотерапии Фосфогливом® (до назначения ПВТ) — с $115,8 \pm 19,0$ до $70,3 \pm 8,7$ Ед/л ($p < 0,05$); во 2-й группе — только после 2 нед ПВТ — с $92,9 \pm 10,8$ до $46,8 \pm 6,5$ Ед/л ($p < 0,01$).

Результаты биопсии, проведенной через 24 нед после завершения ПВТ, продемонстрировали положительную динамику *индекса гистологической активности* (ИГА) в обеих группах, которая достигла статистической значимости ($p < 0,05$) только в 1-й группе — с $3,8 \pm 0,6$ до $2,1 \pm 0,4$ баллов. Степень фиброза также имела достоверную ($p < 0,05$) положительную динамику только в 1-й группе — с $1,4 \pm 0,1$ до $1,1 \pm 0,08$ баллов. Во 2-й группе динамики данного показателя не наблюдалось.

Вывод. Глицирризиновая кислота (Фосфоглив®) может рассматриваться как эффективное и безопасное средство патогенетической терапии хронического гепатита С у отдельных групп пациентов, в том числе в качестве дополнения к ПВТ.

Ключевые слова: хронический гепатит С, патогенетическая терапия, глицирризиновая кислота, Фосфоглив®, аланинаминотрансфераза, фиброз.

Glycyrrhizinic acid: pathogenic treatment of chronic hepatitis C at specific groups of patients

A.O. Buyeverov

Aim of investigation. To estimate efficacy and safety of the drug «Phosphogliv®» as adjuvant agent for patients with *chronic hepatitis C* (CHCs) receiving *antiviral therapy* (AVT) by standard interferon alpha (the IFN- α) and ribavirin.

Material and methods. Overall 80 previously untreated patients with CHCs have been included in original study. Patients were randomized in 2 peer groups comparable by key parameters. Patients of both

groups received combined antiviral therapy: the IFN- α -2b (Altevir®) 3 million IU subcutaneously 3 times per week + ribavirin 1000 or 1200 mg per day according to the body weight. Duration of AVT was 24 wks for patients with 2nd/3rd genotypes and 48 wks — with 1st HCV genotype.

Patients of the 1-st group received Phosphogliv® in addition to combined antiviral therapy. Phosphogliv was prescribed as monotherapy for the first 4 wks: intravenous bolus injection of 2,5 g/day of lyophilizate 5 times per week. Lyophilizate injections were continued for 4 weeks. Then on a background of ongoing AVT patients were shifted to oral intake of Phosphogliv forte 1 capsule 3 tid up to the end of treatment course.

Results. In the 1-st group statistically significant decrease of average level of serum alanine transaminase was found at 4 wks of monotherapy by Phosphogliv® (before onset of AVT) — from 115,8±19,0 to 70,3±8,7 U/l ($p<0,05$); in the 2-nd group — only after 2 wks of AVT — from 92,9±10,8 to 46,8±6,5 U/l ($p<0,01$).

Results of liver biopsy which have been carried out in 24 wks after cessation of AVT, have shown improvement of *histological activity index* (HAI) in both groups, which was statistically significant ($p<0,05$) only in the 1st group — from 3,8±0,6 to 2,1±0,4 points. The stage of fibrosis also demonstrated significant improvement ($p<0,05$) only in the 1-st group — with 1,4±0,1 to 1,1±0,08 points. In the 2-nd group of no dynamics of this score was observed.

Conclusion. Glycyrrhizinic acid (Phosphogliv®) can be considered as effective and safe drug of pathogenic therapy of chronic hepatitis C in specific groups of patients, including combination to AVT.

Key words: chronic hepatitis C, pathogenic therapy, glycyrrhizinic acid, Phosphogliv®, alanine transaminase, fibrosis.

Актуальность проблемы

В настоящее время в России насчитывается 4–5 млн больных гепатитом С [1]. При этом наибольшую озабоченность вызывает состояние проблемы хронической формы болезни. По данным официальной статистики, заболеваемость хроническим гепатитом С (ХГС) остается стабильно высокой уже в течение нескольких лет. В 2012 г. этот показатель составил 39,1 на 100 тыс. населения (74,8% среди всех хронических вирусных гепатитов) [2].

Место патогенетической терапии ХГС

Несмотря на то, что развитие *противовирусной терапии* (ПВТ) ХГС движется семимильными шагами, ситуацию нельзя характеризовать как однозначную, а проблему — как близкую к решению.

На смену стандартному *интерферону альфа* (ИФН- α) и рибавирину давно пришла более эффективная комбинация рибавирин с *пегилированным интерфероном альфа* (ПэгИФН- α). В 2013 г. для российских пациентов с ХГС и 1-м генотипом *вируса гепатита С*

(HCV) стала доступна тройная ПВТ, включающая кроме ПэгИФН- α и рибавирин препараты с прямым противовирусным действием — ингибиторы протеаз NS3/4A. Подобная схема характеризуется не только более высокой частотой достижения *устойчивого вирусологического ответа* (УВО) у пациентов, не получавших ранее лечение, но и возможностью добиться положительного результата после неудачи на фоне предшествующей двойной ПВТ.

Продолжают активно изучаться и другие препараты с прямым противовирусным действием, среди которых наибольшие ожидания связаны с ингибиторами протеаз NS3/4A нового поколения, ингибиторами NS5A и ингибиторами NS5B. В США *Food and Drug Administration* (FDA) зарегистрировано несколько подобных лекарственных средств, а появление их в России уже становится реальностью. В этом контексте все чаще обсуждаются безинтерфероновые схемы лечения ХГС, эффективность которых может достигать 90% и выше.

С другой стороны, в России существуют барьеры, ограничивающие доступность эффективного лечения больных ХГС. В их основе лежат причины экономическо-

го, медицинского и социального характера.

Далеко не все категории пациентов обеспечиваются противовирусными препаратами бесплатно в рамках государственных программ, часть больных вынуждена сама оплачивать лечение. И в этом случае цена терапии нередко становится непреодолимой преградой на пути к выздоровлению. Нельзя забывать о противопоказаниях для назначения ПВТ, связанных с наличием сопутствующих заболеваний, также требующих лечения.

Нередко на фоне ПВТ, в том числе успешной, развиваются побочные действия. В результате лечение отменяется по медицинским показаниям или из-за отказа пациента продолжать прием препаратов. Так, отмена двойной ПВТ из-за побочных действий возможна у 10% пациентов [3], а тройной ПВТ — у 20% [4].

Справедливо сказать и о том, что абсолютно эффективного лечения ХГС (как, наверно, и любой другой болезни), к сожалению, нет. При 1-м генотипе HCV двойная ПВТ не позволяет достичь УВО у 70% [5] больных при назначении стандартного ИФН- α и у 50–60% [6] — при использовании ПэгИФН- α . Даже при более благоприятных

2-м и 3-м HCV эффект отсутствует в 20% случаев, независимо от вида ИФН- α . Тройная терапия с ингибиторами протеаз, применяемая только при 1-м генотипе, может оказаться не эффективной более чем у 30% больных, не ответивших на двойную ПВТ [7, 8].

Отдельно следует упомянуть пациентов, ожидающих назначения двойной или тройной ПВТ, а также больных ХГС, по тем или иным причинам не желающих принимать противовирусные препараты.

Таким образом, можно выделить несколько основных причин, ограничивающих возможность проведения ПВТ:

- медицинские противопоказания;
- побочное действие препаратов;
- неэффективность лечения;
- экономическая недоступность;
- ожидание лечения;
- отказ от ПВТ.

Это так называемые **особые группы больных ХГС**, которых объединяет персистенция вируса в организме и невозможность получения по тем или иным причинам этиотропного лечения. При этом, хотя степень и темпы динамики состояния печени прогнозировать крайне сложно, очевидно, что заболевание у части больных будет прогрессировать.

Согласно имеющимся данным [9], вирусные белки обладают провоспалительным и профиброгенным действием. Неструктурный протеин NS5A, стимулируя индукцию *ядерного фактора κ B* (NF- κ B), *трансдукторов сигнала* и *активаторов транскрипции* (STAT3), стимулирует воспаление. Ядерный белок через активацию *X-рецепторов* (RXR α) способствует перекисному окислению липидов и образованию свободных кислородных радикалов. Кроме того, образование свободных кислородных радикалов стимулируют и белки NS3 и NS5A. Активные формы кислорода индуцируют экспрессию *трансформирующего фактора роста β*

(TGF- β), являющегося мощным активатором фиброгенеза. В свою очередь, воспаление и фиброз предрасполагают к развитию цирроза печени и *гепатоцеллюлярной карциномы* (ГЦК).

Реализация этих рисков подтверждается результатами долгосрочных клинических наблюдений. Так, у больных ХГС, не получавших ПВТ, была выявлена прямая зависимость вероятности развития цирроза от длительности анамнеза болезни [10]. Известный факт, что у 10–20% больных ХГС в течение 20–30 лет развивается цирроз печени [11]; в свою очередь, при циррозе частота развития ГЦК составляет 1–5% в год [12]. Таким образом, без эрадикации вируса исходом заболевания с большой долей вероятности может стать цирроз печени и/или ГЦК, а единственной неизвестной при этом будет время наступления такой трансформации.

Но возможен и другой сценарий. Если на патологический процесс нельзя влиять этиотропно, можно попробовать воздействовать патогенетически. Терапевтическими мишенями патогенетического лечения должны стать основные механизмы прогрессирования заболевания печени при ХГС — воспаление, оксидативный стресс и фиброгенез, а в качестве маркеров эффективности следует использовать коррелирующие с ними показатели.

В роли простого и надежного маркера может быть предложена активность *аланинаминотрансферазы* (АлАТ) — универсального индикатора выраженности цитолиза гепатоцитов, отражающего, наряду с морфологическими показателями, степень воспалительно-некротических изменений и выраженность фиброза печени.

По результатам парных биопсий, выполненных с интервалом не менее 1 года, установлено, что при ХГС и повышенном уровне АлАТ, частота и степень прогрессирования фиброза достоверно выше по

сравнению с лицами с нормальной активностью АлАТ [13–15]. Кроме того, установлена прямая корреляционная связь выраженности воспалительно-некротических изменений ткани печени с темпами и степенью прогрессирования фиброза [14–16].

Из всего сказанного выше следует, что потенциальный препарат для патогенетической терапии ХГС должен обладать противовоспалительным, антиоксидантным и антифибротическим действиями, а маркерами его эффективности могут служить динамика уровня АлАТ и гистологические показатели.

Глицерризиновая кислота в патогенетической терапии ХГС

Одним из таких препаратов может быть *глицерризиновая кислота* (ГК). В экспериментальных исследованиях было показано, что она обладает как противовоспалительной и антиоксидантной, так и антифиброгенной активностью.

Противовоспалительное действие ГК связано прежде всего со способностью ингибировать 11 β -оксистероиддегидрогеназу, что приводит к накоплению в организме эндогенного кортизола (псевдокортикостероидный эффект) [17]. Кроме того, ГК оказывает стимулирующее действие на кортикостероидные рецепторы [18]; ингибирует фосфолипазу-A2, угнетая синтез медиаторов воспаления [19, 20]; подавляет активность циклооксигеназы-2 [21]; блокирует ядерный фактор κ B [22]; стимулирует синтез ряда противовоспалительных цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-10, ИЛ-12) и угнетает экспрессию провоспалительных цитокинов (ИЛ-8, ИЛ-1 β , ФНО- α) [23–25].

Антиоксидантное действие ГК обусловлено способностью блокировать свободные кислородные радикалы [26, 27].

Антифибротические эффекты ГК связаны с подавлением экспрессии гена коллагена 1-го типа и,

Основные показатели, полученные при обследовании больных ХГС

Показатели	1-я группа		2-я группа	
	1-й генотип	2-й/ 3-й генотипы	1-й генотип	2-й/ 3-й генотипы
Возраст, годы	38,5±9,6	32,9±9,6	34,9±9,3	32,3±8,0
Продолжительность анамнеза болезни, годы	1,1±0,6	2,0±2,4	1,2±0,7	2,0±2,3
ИМТ, кг/м ²	24,8±2,3	24,7±3,9	24,4±3,4	23,7±3,3
Вирусная нагрузка, копий РНК/мл×10 ⁶	3,7±5,6	2,8±4,0	1,6±2,3	2,2±2,8
ИГА, баллы	2,7±2,6	4,4±3,2	2,3±2,4	3,4±3,5
Степень фиброза, баллы	1,0±0,0	1,5±0,7	1,0±0,0	1,3±0,5
Активность АлАТ, Ед/л	86,1±36,8	135,5±108,5	81,5±49,5	91,1±39,2

тем самым, угнетением его синтеза звездчатыми клетками печени [28].

Эффективность ГК в качестве средства патогенетической терапии больных ХГС, не достигших эрадикации вируса, была доказана в ряде зарубежных клинических исследований. В рандомизированном клиническом исследовании I/II фаз ($n=57$) было продемонстрировано преимущество различных доз глицирризина над плацебо. У пациентов, получавших глицирризин внутривенно, отмечалось статистически более значимое снижение активности АлАТ по сравнению с группой плацебо ($p<0,03$) [29].

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании III фазы ($n=379$) через 12 нед терапии у пациентов, получавших глицирризин, среднее снижение активности АлАТ и частота снижения $\geq 50\%$ была достоверно ($p<0,0001$) выше, чем у пациентов, получавших плацебо. У больных, получавших плацебо в течение первых 12 нед, назначение глицирризина приводило к тому, что уже через 4 нед значения АлАТ были сопоставимы с показателями пациентов, получавших глицирризин с самого начала исследования. Через 52 нед терапии улучшение или отсутствие отрицательной динамики индекса гистологической активности (ИГА), по данным биопсии, отмечалось у 83,2%, степени фиброза — у 67% больных, получавших глицирризин [30].

Сведения о краткосрочной эффективности ГК в качестве антифибротического средства были

подтверждены в ретроспективном исследовании ($n=1249$), в котором прием в течение нескольких лет глицирризина больными ХГС приводил к достоверному ($p=0,014$) снижению частоты развития ГЦК [31].

Отечественный препарат глицирризиновой кислоты

В России ГК доступна в составе препарата «Фосфоглив®», эффективность и безопасность которого в качестве патогенетической терапии у отечественной популяции больных ХГС были подтверждены в многоцентровом открытом рандомизированном клиническом исследовании IV фазы «Орион» (PHG-M3/P01-09).

В исследование было включено 80 больных ХГС, ранее не получавших лечение. Пациенты были рандомизированы в 2 равные группы по 40 человек.

В каждой из групп доли пациентов с 1-м и 2-м/3-м генотипами HCV распределились поровну — по 50%. В 1-й группе доля мужчин составила 82,5%, женщин — 17,5%; во 2-й — 55 и 45% соответственно.

Основные клинические, лабораторные и инструментальные показатели, полученные при обследовании пациентов, представлены в табл. 1.

Между представленными показателями статистически значимых различий не выявлено, то есть пациенты обеих групп, включенные в исследование, были сопоставимы по основным демографическим

и антропометрическим характеристикам, продолжительности анамнеза болезни, величине вирусной нагрузки, ИГА, степени фиброза и активности АлАТ.

Пациенты обеих групп получали комбинированную противовирусную терапию: ИФН- α -2b (Альтевир®) 3 млн МЕ подкожно 3 раза в неделю + рибавирин 1000 мг в сутки (при массе тела ≤ 75 кг) или 1200 мг в сутки (при массе тела >75 кг). Продолжительность ПВТ составила 24 нед для больных со 2-м/3-м генотипом HCV и 48 нед — для больных с 1-м генотипом HCV.

Пациенты 1-й группы дополнительно получали Фосфоглив®. При этом в первые 4 нед пациенты получали Фосфоглив® в виде монотерапии: лиофилизат вводили внутривенно струйно по 2,5 г в сутки 5 раз в неделю. Введение лиофилизата продолжали в течение первых 4-х нед после начала ПВТ. Затем на фоне продолжающейся ПВТ переходили на пероральный прием Фосфоглива® форте — по 1 капсуле 3 раза в день до завершения курса лечения.

Частота достижения УВО была высокой и в 1-й, и во 2-й группе и не имела статистически значимых различий, составив для больных с 1-м генотипом 53 и 61%, для больных со 2-м/3-м генотипами — 94 и 84% соответственно. Всего в 1-й группе УВО был достигнут в 60% (24/40), во 2-й — в 70% (28/40) случаев.

Сравнительный анализ динамики показателей эффективности

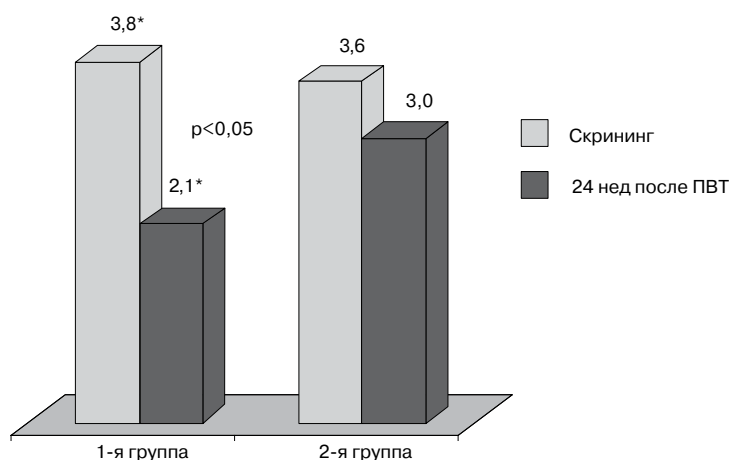


Рис. 1. Средние значения ИГА у пациентов, достигших УВО, баллы.

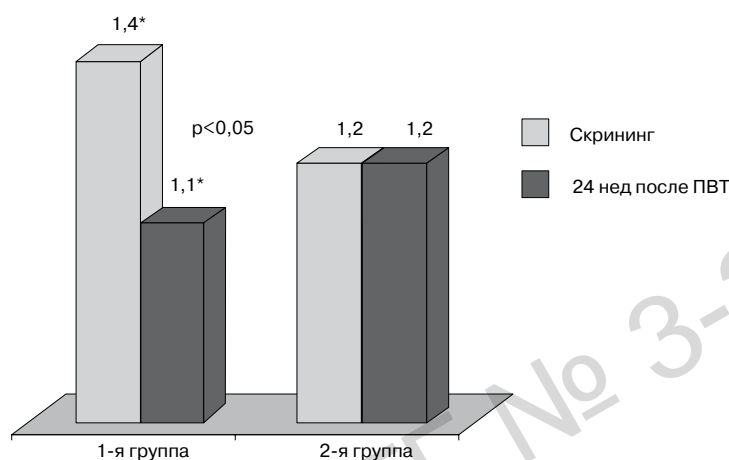


Рис. 2. Средняя степень фиброза у пациентов, достигших УВО, баллы.

патогенетической терапии (АлАТ, ИГА, степень фиброза) был проведен отдельно у пациентов, достигших УВО и пациентов, не ответивших на ПВТ, независимо от генотипа HCV.

Пациенты, достигшие УВО

В 1-й группе статистически значимое снижение среднего показателя АлАТ зафиксировано уже после 4 нед монотерапии Фосфогливом® (до назначения ПВТ) — с $115,8 \pm 19,0$ до $70,3 \pm 8,7$ Ед/л ($p < 0,05$); во 2-й группе — только после 2 нед ПВТ — с $92,9 \pm 10,8$ до $46,8 \pm 6,5$ Ед/л ($p < 0,01$). Снижение среднего значения АлАТ до нормы в 1-й и 2-й группах отмечалось через 2 и 4 нед ПВТ соответственно

и сохранялось до конца периода наблюдения.

Отсутствие в конце исследования статистически значимых различий показателей биохимического ответа в группах объясняется эффективностью этиотропной терапии и эрадикацией вируса как первопричины воспалительного процесса в печени.

Результаты биопсии, проведенной через 24 нед после завершения ПВТ, продемонстрировали положительную динамику ИГА в обеих группах, которая достигла статистической значимости ($p < 0,05$) только в 1-й группе: с $3,8 \pm 0,6$ до $2,1 \pm 0,4$ баллов (рис. 1).

Степень фиброза имела достоверную ($p < 0,05$) положительную динамику только в 1-й группе: с $1,4 \pm 0,1$ до $1,1 \pm 0,08$ баллов. Во

2-й группе динамики данного показателя не наблюдалось (рис. 2).

Примечательно, что доля пациентов с уменьшением степени фиброза в 1-й группе составила 26,1%, а во 2-й — 8,7%, в то время как доля пациентов с увеличением степени фиброза — 4,3 и 13% соответственно.

Пациенты, не ответившие на ПВТ

Эрадикация вируса не была достигнута у 16 (40%) пациентов 1-й группы и у 12 (30%) — 2-й группы. При этом полностью завершили исследование 4 (из 16) пациента 1-й группы и 3 (из 12) больных 2-й группы. Биопсия печени выполнена 3 (из 4) больных 1-й группы и 2 (из 3) — 2-й группы. В связи с малой выборкой сравнительный анализ полученных результатов не проводился.

В 1-й группе отмечалось статистически значимое ($p < 0,05$) снижение среднего значения АлАТ уже через 4 нед монотерапии Фосфогливом® (с $103,4 \pm 18,3$ до $61,1 \pm 6,5$ Ед/л), в то время как во 2-й группе — только через 4 нед ПВТ (с $70,8 \pm 6,4$ до $52,3 \pm 10,2$ Ед/л). В 1-й группе через 4 нед ПВТ средний уровень АлАТ достиг нормальных значений и сохранялся вплоть до отмены терапии. Во 2-й группе средний уровень АлАТ хотя и имел положительную динамику, так и не достиг нормальных значений (рис. 3).

Следует отметить, что доля пациентов с положительной динамикой уровня АлАТ (без нормализации) в 1-й группе составила 18,7%, во 2-й — 8,3%. При этом в 1-й группе не было зафиксировано ни одного случая отрицательной динамики активности АлАТ на фоне лечения, в то время как во 2-й группе такие пациенты составили 8,3%.

На фоне лечения не зарегистрировано ни одного серьезного или непредвиденного нежелательного побочного действия препаратов; ни один пациент не выбыл из исследования по этой причине. Все

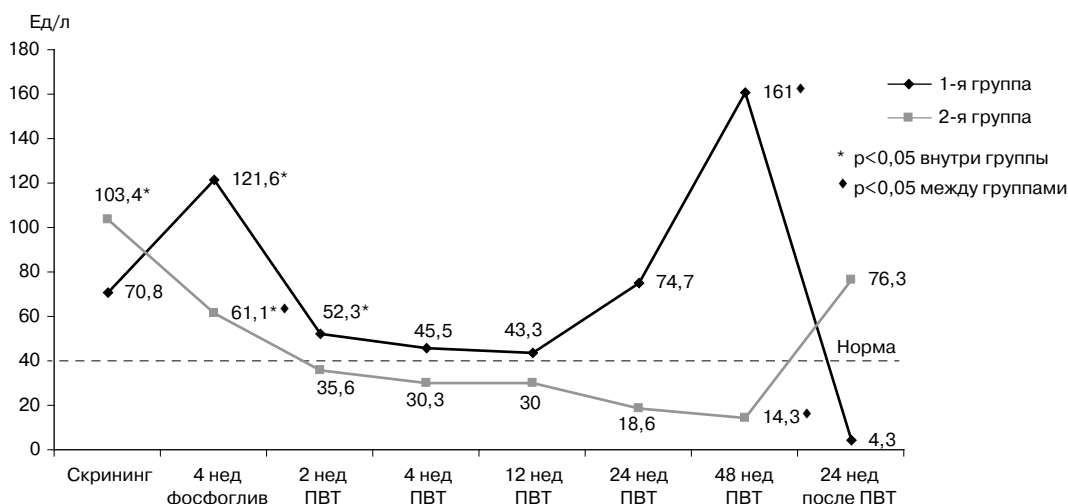


Рис. 3. Динамика средних значений АлАТ у пациентов, не достигших УВО

зарегистрированные нежелательные побочные действия терапии были невыраженными, не требовали отмены или коррекций дозы препарата и рассматривались как характерные для интерферонотерапии. Статистически значимых различий по частоте отдельных нежелательных явлений между группами зарегистрировано не было.

Результаты проведенного исследования показали, что ГК в составе отечественного препарата «Фосфоглив®» при назначении вместе с ПВТ позволяет оптимизировать биохимический и гистологический ответ при достижении УВО и достичь биохимического ответа при неэффективности

ПВТ. При этом Фосфоглив® характеризуется благоприятным профилем безопасности.

Таким образом, эффективность ГК в качестве патогенетической терапии ХГС, продемонстрированная в работах зарубежных авторов, была подтверждена результатами исследования препарата «Фосфоглив®», выполненного в России.

Заключение

Существуют отдельные группы больных ХГС, которым недоступна этиотропная терапия вследствие наличия противопоказаний, побочного действия препаратов, неэффективности и высокой стоимости

лечения, а также ожидания доступных, эффективных и безопасных препаратов. С целью замедления прогрессирования болезни и профилактики развития цирроза печени и ГЦК, таким больным может быть назначено патогенетическое лечение. Основными терапевтическими мишенями такого лечения являются воспаление, оксидативный стресс и фиброгенез, а маркерами эффективности — динамика активности АлАТ и гистологическая картина печени. Глицирризиновая кислота, входящая в состав препарата «Фосфоглив®», может рассматриваться в качестве эффективного и безопасного средства такой терапии.

Список литературы

1. Ющук Н.Д., Знойко О.О., Дудина К.Р. и др. Проблемы учета заболеваемости и смертности от хронического гепатита С в Российской Федерации. *Здравоохранение*, 2012; 12: 68–74.
2. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2012 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2013: 176 с.
3. *McHutchison J.G., Lawitz E.J., Shiffman M.L., et al.; IDEAL Study Team.* Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2009;361 (6):580–93.
4. *Adeel A. Butt and Fasiha Kanwal.*

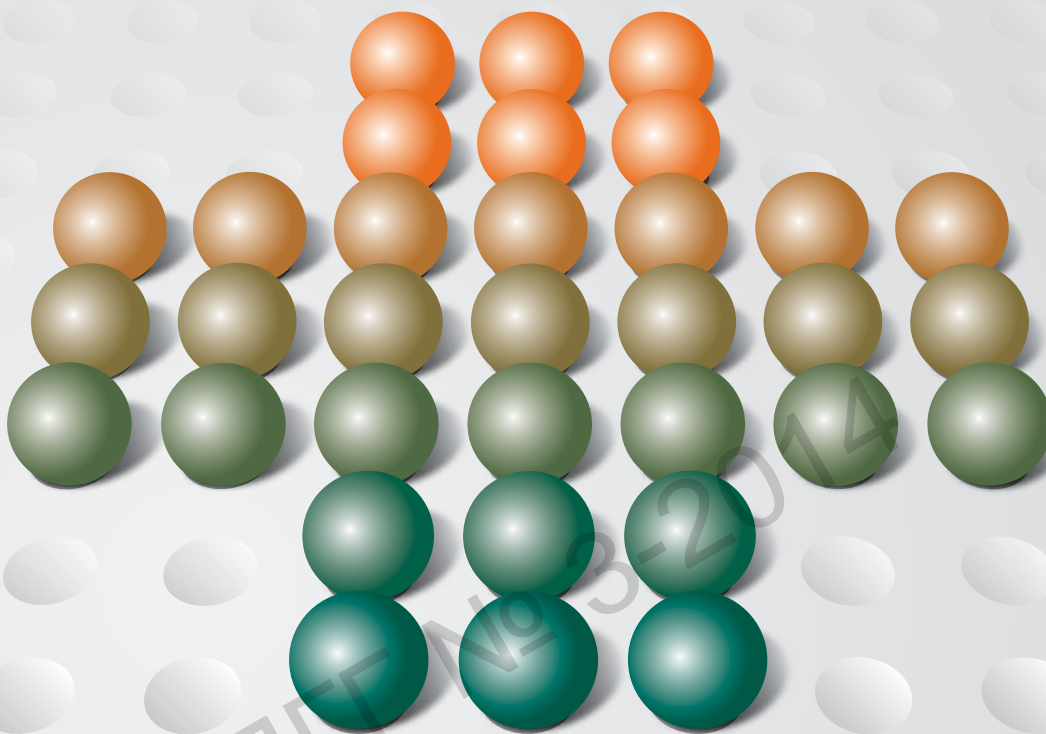
8. *Jacobson I.M., McHutchison J.G., Dusheiko G., Di Bisceglie A.M., Reddy K.R., Bzowej N.H., et al.* Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 364:2405–16
9. *Schuppan D., Krebs A., Bauer M.* et al. Hepatitis C and liver fibrosis. *Cell Death and Differentiation* 2003; 10: 59–67.
10. *Poynard T., Ratziu V., Charlotte F.* et al. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2001 May;34 (5):730–9.
11. *Esteban J.I., Sauleda S., Quer J.* The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *J Hepatol* 2008; 48:148–62.
12. *John-Baptiste A., Krahn M., Heathcote J., Laporte A., Tomlinson G.* The natural history of hepatitis C infection acquired through injection drug use: metaanalysis and meta-regression. *J Hepatol* 2010; 53:245–51.

13. Mathurin P., Moussalli J., Cadranel J.F., et al. Slow progression rate of fibrosis in hepatitis C virus patients with persistently normal alanine transaminase activity. *Hepatology* 1998; 27:868–72.
14. Ghany M.G., Kleiner D.E., Alter H. et al. Progression of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2003 Jan; 124 (1):97–104.
15. Alberti A., Boccardo S., Ferrari A., Benvegna L., Pontisso P., Noventa F., Gatta A. Outcome of initially mild chronic hepatitis C [abstract]. *HEPATOLOGY* 2001; 34:225A.
16. Yano M., Kumada H., Kage M., Ikeda K., Shimamatsu K., Inoue O., Hashimoto E., et al. The long-term pathological evolution of chronic hepatitis C. *HEPATOLOGY* 1996; 23:1334–40.
17. Asl M.N., Hosseinzadeh H. Review of pharmacological effects of Glycyrrhiza sp. and its bioactive compounds. *Phytother Res* 2008 Jun; 22 (6):709–24.
18. Yah T., Nakashima T., Sumida Y., Kakisaka Y., Nakajima Y., Ishikawa H., et al. Effects of Glycyrrhizin on Glucocorticoid Signaling Pathway in Hepatocytes. *Dig Dis Sci* 2002 Aug 1; 47 (8):1775–81.
19. Сторожаков Г.И., Байкова И.Е. Глицирризин в лечении ХВГ. *Клиническая фармакология и терапия* 2000; (4):39–41.
20. Оковитый С.В., Безбородкина Н.Н., Улейчик С.Г., Шуленин С.Н. Гепатопротекторы. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010.
21. Kase Y., Saitoh K., Ishige A., Komatsu Y. Mechanisms by which Hange-shashin-to reduces prostaglandin E2 levels. *Biol. Pharm. Bull.* 1998 Dec; 21 (12):1277–81.
22. Takei H., Baba Y., Hisatsune A., Katsuki H., Miyata T., Yokomizo K., et al. Glycyrrhizin inhibits interleukin-8 production and nuclear factor-kappaB activity in lung epithelial cells, but not through glucocorticoid receptors. *J. Pharmacol. Sci* 2008 Mar; 106(3):460–8.
23. Matsui S., Matsumoto H., Sonoda Y., Ando K., Aizu-Yokota E., Sato T., et al. Glycyrrhizin and related compounds down-regulate production of inflammatory chemokines IL-8 and eotaxin 1 in a human lung fibroblast cell line. *Int. Immunopharmacol* 2004 Dec 15; 4(13):1633–44.
24. Yuan H., Ji W-S., Wu K-X., Jiao J-X., Sun L-H., Feng Y-T. Anti-inflammatory effect of Diammonium Glycyrrhizinate in a rat model of ulcerative colitis. *World J. Gastroenterol* 2006 Jul 28; 12(28):4578–81.
25. Raphael T.J., Kuttan G. Effect of naturally occurring triterpenoids ursolic acid and glycyrrhizic acid on the cell-mediated immune responses of metastatic tumorbearing animals. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2008; 30(2):243–55.
26. 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 Mar; 12(3):199–205.
27. Crance J.M., Lévêque F., Bizziagos E., van Cuyck-Gandré H., Jovan A., Deloince R. Studies on mechanism of action of glycyrrhizin against hepatitis A virus replication in vitro. *Antiviral Res* 1994 Jan; 23(1):63–76.
28. Moro T., Shimoyama Y., Kushida M., Hong Y.Y., Nakao S., Higashiyama R., et al. Glycyrrhizin and its metabolite inhibit Smad3-mediated type I collagen gene transcription and suppress experimental murine liver fibrosis. *Life Sci* 2008 Oct 10; 83(15–16):531–9.
29. van Rossum T.G., Vulto A.G., Hop W.C. et al. Intravenous glycyrrhizin for the treatment of chronic hepatitis C: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase I/II trial. *J Gastroenterol Hepatol* 1999 Nov; 14(11):1093–9.
30. Manns M.P., Wedemeyer H., Singer A. et al. Glycyrrhizin in patients who failed previous interferon alpha-based therapies: biochemical and histological effects after 52 weeks. *J Viral Hepatitis* 2012, 19, 537–46.
31. Ikeda K., Arase Y., Kobayashi M. et al. A Long-Term Glycyrrhizin Injection Therapy Reduces Hepatocellular Carcinogenesis Rate in Patients with Interferon-Resistant Active Chronic Hepatitis C: A Cohort Study of 1249 Patients. *Digestive Diseases and Sciences* 2006; 51(3):603–09.

КПГГ № 3-2014

Фосфоглив®

- комплексный препарат, содержащий глицирризиновую кислоту и эссенциальные фосфолипиды
- гепатопротектор, включенный в перечень ЖНВЛП, что гарантирует фиксированную цену в аптеках и получение препарата по программам ОМС и ОНЛС



БОЛЬШОЙ ПЛЮС В ЛЕЧЕНИИ ПЕЧЕНИ

ОАО «Фармстандарт Лексредства», Россия, 305022, г. Курск, ул. 2-ая Агрегатная, д. 1а/18.
ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА», Россия 450077, г. Уфа, ул. Худайбердина, д. 28.
ОАО «Фармстандарт» Россия, 141700, Московская обл., г. Долгопрудный, Лихачевский пр-д, д. 5 Б.
Тел.: (495) 970-0030; факс: (495) 970-0032; www.pharmstd.ru.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

Фосфоглив Форте: ЛСР-008120/08 от 14.10.2008.
Фосфоглив капсулы: РУ-Р. №002528/01 от 12.07.2007.
Фосфоглив лиофилизат: РУ-Р. № 002528/02 от 14.03.2008.

phs Фармстандарт