

# Клиническое исследование гепатопротектора «Ропрен» при заболеваниях гепатобилиарной системы

В.С. Султанов<sup>1</sup>, Е.Н. Лаптева<sup>2</sup>, В.И. Рошин<sup>3</sup>, Т.Н. Трофимова<sup>2</sup>, И.А. Гавришева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Solagran Limited, Мельбурн, Австралия, <sup>2</sup>Санкт-Петербургская МАПО, <sup>3</sup>Санкт-Петербургская государственная лесотехническая академия им. С.М. Кирова (каф. химии древесины, физической и коллоидной химии), Россия

*Целью исследования была комплексная оценка эффективности и безопасности лекарственного препарата «Ропрен» в сравнении с известным гепатопротектором «Эссенциале форте». В течение 12 недель на больных с различными хроническими заболеваниями печени было проведено двойное слепое рандомизированное исследование в 4 клинических центрах Санкт-Петербурга. При лечении больных с хроническим поражением гепатобилиарной системы препаратом «Ропрен» демонстрируется более ранняя положительная динамика показателей цитолитической ферментативной активности (снижение АЛТ и АСТ); снижение холестатического и мезенхимально-воспалительного синдромов (ЩФ и ГГТ); липидного спектра крови по сравнению с препаратом «Эссенциале форте». Препарат «Ропрен» в отличие от «Эссенциале форте» проявляет антиатерогенное и антиоксидантное действие. Во время применения ропрена не было отмечено побочных явлений. Клинические испытания подтвердили, что препарат не токсичен, не вызывает раздражающего и аллергизирующего действия.*

**Ключевые слова:** хронические заболевания печени, гепатиты, гепатопротекторы, клинические исследования, полипренолы, ропрен.

## Введение

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения за последние 20 лет во всем мире наметилась отчетливая тенденция к росту числа заболеваний печени. Только в странах СНГ ежегодно регистрируется от 500 тысяч до 1 миллиона человек, страдающих той или иной печеночной патологией [1, 2]. Хронические диффузные заболевания печени являются одним из наиболее актуальных разделов внутренней патологии. Это связано с их широкой распространенностью, тяжестью течения и высокой летальностью.

Для лечения заболеваний печени применяют этиотропную и патогенетическую терапию. Первая используется только при вирусных гепатитах с парентеральным механизмом заражения, вторая направлена на коррекцию разнообразных факторов, играющих роль в патогенезе заболеваний печени. Вследствие универсальности этих факторов патогенетическая терапия при различных болезнях печени достаточно близка. В ее составе широко используются препараты с избирательным защитным действием в отношении печени – гепатопротекторы, действие которых направлено на восстановление гомеостаза в органе, повышение его устойчивости к влиянию патогенных факторов, нормализацию функциональной активности и стимуляцию репаративно-регенерационных процессов [3, 4].

Существующие лекарственные средства для стимуляции процессов регенерации и восстановления функциональной активности гепатоцитов не полностью удовлетворяют потребностям клинической практики. Актуальным остается поиск новых высокоэффективных и безопасных гепатопротекторов и активаторов регенерационных процессов в печени.

Одним из таких препаратов является растительный препарат «Ропрен» на основе нового класса изопреноидных соединений, ранее не использовавшихся для лечения заболеваний печени – полипренолов, выделенных из хвойных растений, таких как сосна, пихта, ель, в частности, из хвои ели (*Picea abies* L. Karst.). Препарат разработан компанией Solagran Limited (Австралия) совместно с российскими учеными и выпускается фармацевтической фабрикой «ГаленоФарм», Санкт-Петербург. Препарат «Ропрен®» (капли) представляет собой концентрат полипренолов (с суммарной долей полипренолов 95%). Препарат оказывает гепатопротекторное, гиполлипидемическое действие. Нормализует процессы окислительного фосфорилирования на уровне клеточного метаболизма. Способствует восстановлению мембран гепатоцитов путем конкурентного ингибирования перекисных процессов. В печени

метаболизируется в долихол, участвующий в гликозилировании мембранных белков и образовании гликопротеинов. Нормализует детоксикационную функцию печени.

Основные показания к применению ропрена – это токсические поражения печени (алкогольные, наркотические, лекарственные), гепатиты, цирроз печени (в комплексном лечении), жировая дистрофия печени различной этиологии. Рекомендуемые дозы препарата – по 3 капли масляного раствора 3 раза в день в течение 3 месяцев.

Полипренолы растений и их аналоги в животном организме – долихолы – обладают широким спектром биологической активности [5], включая иммуномодулирующую и цитопротективную при бактериальных и вирусных инфекциях (колибактериоз, Сендай-инфекция, вирус гриппа) [6–8]. В клинической практике нарушения метаболизма изопреноидного пути наблюдаются при различных заболеваниях желудочно-кишечного тракта, таких как алкогольный цирроз печени, гепатоцеребральная дегенерация печени, пептические язвы, а также при нейродегенеративных заболеваниях ЦНС, иммунодефицитных состояниях [9–11]. Долихолы играют исключительно важную роль в основных биологических процессах человеческого организма, располагаясь внутри фосфолипидного бислоя мембран, они модифицируют текучесть и проницаемость мембран, регулируют N-гликозилирование белков, осуществляют коферментную функции мембрано-активных участников транспорта гидрофильных молекул в процессе биосинтеза полисахаридов, гликопротеидов, пептидогликанов и углеводсодержащих биополимеров [12–16]. Известно, что долихолфосфатный цикл является необходимым метаболическим звеном в процессах регенерации, дифференциации и пролиферации клеток [17–18]. При острых и хронических воспалительно-дегенеративных заболеваниях печени различной этиологии, протекающих с повреждением клеточных мембран при дефиците долихола и недостаточности долихолфосфатного цикла, введение полипренолов извне с заместительной целью способствует поддержанию иммунного статуса клетки [19–21], обеспечивая восстановление и стабильность белковых молекул и их рецепторных связей на мембране клеток. Препарат обладает также иммуномодулирующим действием [20, 21], что немаловажно при лечении заболеваний печени, так как в патогенезе развития этих заболеваний участвуют также иммунные механизмы.

Важную роль играют долихолы при нарушении холестеринового обмена, когда наблюдается высокая аккумуляция холестерина в различных органах, что взаимосвязано с повы-

шением концентрации долихилфосфата в результате ингибирования транспорта нейтрального спирта – долихола из эндоплазматического ретикулума в лизосомы [22]. Они играют важную роль в поддержании правильного липидного состава мембран, встраиваясь внутрь фосфолипидного бислоя мембран, и могут также действовать, как липофильные поглотители образующихся на мембране перекисных липидов, участвуя вместе с витамином Е в антиокислительном механизме защиты клеточных мембран [14, 23].

Доклинические исследования препарата «Ропрен» на модели токсического поражения печени, индуцированного дихлорэтаном или фенацетином у крыс, показали, что препарат обладает регенерирующим и мембранопротективным действием, улучшает детоксикационную функцию печени. После лечения препаратом нормализовалось большинство биохимических показателей крови, достоверно вернулись к норме все «печеночные показатели», а также нормализовался уровень билирубина, ЩФ, КФ, ЛДГ, церулоплазмина, гликогена, белка, глюкозы, восстановленного глутатиона и цитохрома P450 [24–25]. Терапия ропреном значительно улучшала функциональное и морфологическое состояние не только печени у лабораторных животных, подвергнутых воздействию гепатотоксических агентов, но и защищала головной мозг и предотвращала развитие энцефалопатии [26–28]. В ходе исследований было показано, что ропрен обладает выраженным гепатопротекторным и нейропротекторным эффектом [28–30]. Он оказывает психоактивирующее действие на головной мозг, изменяя активность мезолимбической и nigrostriальной дофаминергических систем [28–30]. При ишемии головного мозга у крыс выявлены церебропротекторные и энергостабилизирующие эффекты препарата на основании данных по креатининфосфату, адениловым нуклеотидам и их энергетическому заряду, лактату и пирувату в тканях головного мозга, что расширяет возможности использования препарата при различных гипоксических состояниях организма [31].

Результаты клинических испытаний у больных с алкогольной болезнью печени и сопутствующим хроническим вирусным гепатитом в анамнезе показали эффективность применения препарата «Ропрен» для данной категории больных [32, 33]. Известно, что при систематическом употреблении алкоголя первоначально развивается жировая дистрофия печени (жирная печень), затем – хронический гепатит (жировая дистрофия с некрозами гепатоцитов и мезенхимальной реакцией) и в итоге – цирроз печени, необратимый и непременно прогрессирующий процесс в печени с системными проявлениями алкоголизма – энцефалопатией, кардиомиопатией и нарушением иммунного статуса организма. Действие препарата проявлялось в снижении и нормализации к 14-му дню лечения повышенного уровня трансаминаз (которые до лечения превышали норму в 2–3 раза), ЩФ, билирубина, а в конце 30-дневного лечения приводило к достоверному снижению уровня глюкозы, общего холестерина и амилазы крови и мочи [32, 33]. Кроме того, при лечении ропреном был отмечен у больных с алкогольным гепатитом антидепрессивный, антиастеновегетативный эффект, улучшение памяти [33, 34].

Клинические испытания препарата, проведенные на больных с жировой дистрофией печени неалкогольного генеза на разных стадиях заболевания (стеатоз, стеатогепатит) с помощью метода непрямой ультразвуковой эластометрии, показали, что через 12 недель монотерапии ропреном происходит достоверное снижение индекса фиброза печени в 2 раза и нормализация липидного спектра крови, что обусловлено активным выведением жира из печеночных клеток, восстановлением эластичности печени и сопровождается также снижением воспаления и подавлением избыточного коллагенообразования. Благодаря этому у больных с неалкогольной жировой болезнью печени

снижается риск развития цирроза печени [35]. Клинические испытания подтвердили, что препарат не токсичен, не вызывает раздражающего и аллергизирующего действия.

#### Цель исследования

Целью настоящего исследования являлась комплексная оценка эффективности лечения и безопасности гепатопротекторного лекарственного препарата «Ропрен®» в сравнении с «Эссенциале форте» у пациентов с хроническими заболеваниями гепатобилиарной системы.

#### Материалы и методы исследования

В ходе исследования проводилась оценка динамики клинических симптомов у больных с поражениями печени: оценивались динамика самочувствия больных, состояние и функция печени, ее размеры, состояние кожных покровов, деятельность сердечнососудистой и дыхательной систем, функции почек.

Контролировались показатели клинических (анализ крови и мочи) и биохимических показателей крови. Оценка функционального состояния печени проводилась с помощью биохимического исследования крови: показателей общего белка, альбуминов, глобулинов и их фракций (протеинограмма), билирубина, активности аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз (АЛТ, АСТ), активности гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), общего холестерина и липидограммы (ЛПОНП, ЛПНП, ТГ, ЛПВП), сахара крови, протромбинового индекса (ПТИ), коэффициента атерогенности (КА), а также общего уровня антиоксидантной активности (ОАО) с помощью биохемилюминесцентного метода. Вышеперечисленные показатели оценивались у больных до лечения, в процессе его на 2-й, 4-й, 6-й, 8-й, 10-й неделе и после 3-месячного курса лечения.

Оценку степени выраженности цитолитического, холестатического и мезенхимально-воспалительного синдромов проводили с помощью стандартных биохимических методик с использованием реактивов Био-Ла-Тест фирмы «Lachema».

Результаты клинических, лабораторных и инструментальных исследований обрабатывались с использованием стандартного пакета программ «MS Excel» методами вариационной статистики с учетом t-критерия Стьюдента.

#### Результаты и их обсуждение

В сравнительное рандомизированное двойное слепое исследование препарата «Ропрен» были включены 120 пациентов с различными формами патологии печени. В качестве препарата сравнения использовали «Эссенциале форте». Исследование было выполнено на базе муниципального учреждения «Больница Святого Георгия» (Санкт-Петербург); муниципального учреждения «Больница № 30 им. С.П. Боткина» (Санкт-Петербург); 1 и 2 терапевтического отделения клиник СПбМАПО и Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями в соответствии с правилами клинического исследования GLP и международными стандартами по правилам GCP. Больные получали внутрь препарат «Ропрен®» (производства ГаленоФарм) по 3 капли 3 раза в день в течение 3 месяцев, и препарат сравнения «Эссенциале форте» (производства «Rhône-Poulenc Roger», США-Франция) по 1 капсуле 3 раза в день в течение 3 месяцев. В исследование были включены находящиеся на стационарном и амбулаторном лечении пациенты (78 мужчин и 42 женщины) с различными формами патологии гепатобилиарной системы, включая поражения печени алкогольной этиологии. Возраст пациентов колебался от 21 года до 63 лет. У всех пациентов в период обследования и лечения отсутствовали признаки обострения заболеваний каких-либо других органов пищеварительной системы, однако, некоторые из них имели сопутствующие хро-

Характеристика больных

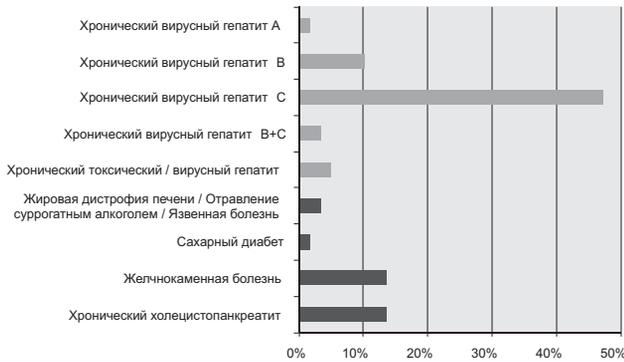


Рис. 1. Нозологический состав пациентов, участвующих в исследовании и получавших монотерапию ропреном.

нические заболевания ЖКТ, которые могли бы быть причиной нарушений функций печени (сахарный диабет 2-й степени и др.). Около 70% больных страдали хроническим вирусным гепатитом (ХВГ) «В», «С», микст-инфекциями, ХАГ; у остальных пациентов основными диагнозами были хронический холецистопанкреатит, желчнокаменная болезнь, жировая дистрофия печени, алкогольное поражение печени (рис. 1).

Все пациенты получали курс лечения, состоящий из одного вещества – ропрен, эссенциале форте или плацебо (капли/капсулы). Все пациенты до лечения предъявляли жалобы на диспептические нарушения: горечь во рту и непереносимость жирной пищи, тошноту, вздутие живота, запоры либо поносы и боли в правом подреберье. У большинства больных (80%–82%) отмечались следующие симптомы: слабость, недомогание, повышенная утомляемость, кожный зуд, повышение температуры тела (у 62% в основной группе принимавших ропрен, и у 54% – в группах сравнения). У трети больных отмечалось снижение аппетита, потеря в весе была у 4 больных основной группы и у 3 – в группах сравнения. У подавляющего большинства во всех группах больных отмечалась болезненная реакция на пальпацию в области правого эпигастрия, в проекции печени и желчного пузыря. Анализ содержания ферментов плазмы крови, характеризующих функцию гепатоцитов, показал значительное превышение относительно нормальных значений уровней АЛТ и АСТ у всех пациентов, включенных в исследование.

После начала монотерапии ропреном к концу второй недели отмечено снижение выраженности проявлений диспепсического (тяжесть в правом подреберье, метеоризм, неустойчивый стул) и астенического (слабость, утомляемость, нарушения сна) синдромов у всех больных. Желтушность кожных покровов, иктеричность склер также перестали определяться к концу второй недели терапии.

При исследовании биохимических параметров активности воспаления в печени выявлено снижение выраженности цитолитического синдрома (рис. 1) в виде снижения уровней АЛТ и АСТ. На фоне приема ропрена отмечена более ранняя по сравнению с эссенциале форте положительная динамика показателей печеночных проб – снижение АЛТ, АСТ до нормы. Отмечено снижение уровня АЛТ начиная со 2-й недели, а статистически значимые показатели снижения уровня АЛТ наблюдаются после 4-й недели лечения ропреном: со (141,3 ± 4,4) Ед./л до (89,5 ± 3,6) Ед./л ( $p \leq 0,05$ ), в случае с эссенциале-форте снижение этого показателя у больных менее выражено: со (148,7 ± 5,3) Ед./л до (135,0 ± 3,8) Ед./л ( $p \leq 0,05$ ). Уровень АСТ значительно снижался также на 2-ю неделю лечения ропреном – со (110,3 ± 4,4) Ед./л до (83,5 ± 6,2) Ед./л ( $p > 0,05$ ), а статистически значимое снижение наблюдалось у больных на

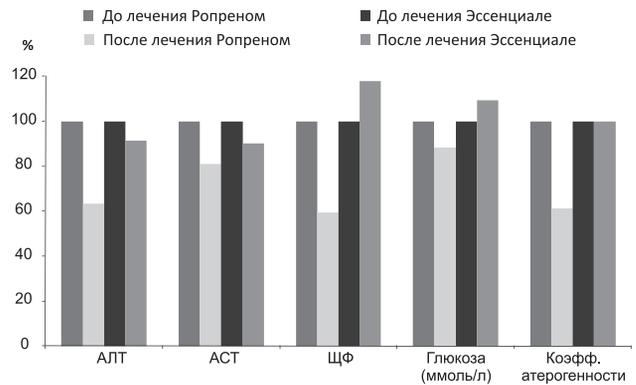


Рис. 2. Влияние ропрена на биохимические показатели крови при хронических заболеваниях печени.

6-й неделе – со (110,3 ± 4,4) Ед./л до (72,0 ± 3,3) Ед./л ( $p \leq 0,05$ ), а в случае применения эссенциале-форте – незначительно, со (107,7 ± 5,3) Ед./л до (104,5 ± 5,6) Ед./л ( $p > 0,05$ ). На 6-й неделе лечения обоими препаратами эти различия достигли достоверно значимых величин, разница составляла между группами в среднем 45%, что говорит о преимуществе применения ропрена. Эффект от лечения ропреном проявился раньше в случае АЛТ на 10 недель, АСТ – на 6 недель, чем от лечения больных эссенциале форте. По завершении 12-недельного курса терапии препаратами отмечено достижение нормального уровня трансаминаз в обеих сравниваемых группах. Отмечено также достоверное снижение ( $p \leq 0,05$ ) активности ферментов холестаза – ЩФ и ГГТ (рис. 1 и 2). Применяемый показатель развития холестаза (ЩФ) в проведенном исследовании был незначительно повышен и в среднем одинаков для обеих групп.

При сравнении действия препаратов было установлено, что лечение ропреном дает максимальный эффект снижения ЩФ и ее нормализацию в крови, а после лечения эссенциале форте этот показатель значительно не изменялся или имел тенденцию к повышению (рис. 2).

До лечения у больных наблюдался повышенный (в среднем на 11%) уровень глюкозы в крови, который начал снижаться к 4-й неделе монотерапии ропреном с (6,8 ± 1,1) ммоль/л до (6,0 ± 1,1) ммоль/л ( $p > 0,05$ ), к 6-й неделе лечения ропреном с (6,8 ± 1,1) ммоль/л до 5,4 ммоль/л ( $p > 0,05$ ), а к концу лечения с (6,8 ± 1,1) ммоль/л до (4,1 ± 0,3) ммоль/л ( $p \leq 0,05$ ). В то же время в группе больных, принимавших эссенциале-форте, уровень глюкозы оставался в эти сроки практически без изменений. На фоне применения препарата «Ропрен» практически на всех последующих этапах исследования происходила нормализация уровня глюкозы в крови, и к концу опыта наблюдалось достоверное различие с исходным ее значением. Данный факт говорит о выраженном гипогликемическом эффекте препарата «Ропрен» в сравнении с «Эссенциале-форте».

Исследование липидного спектра крови в обеих группах у больных до начала монотерапии исследуемыми лекарственными препаратами выявило наличие умеренной дислипидемии. Так, содержание общего холестерина (ХС) в среднем превышало верхнюю границу физиологической нормы на (9 ± 1)% в 1-й группе больных и на (5 ± 2)% во 2-й. Под действием препарата «Ропрен» уже после 4-й недели лечения видны различия с группой сравнения. Так, снизились уровни ХС (с (5,7 ± 0,3) ммоль/л до (5,0 ± 0,4) ммоль/л) и ЛПНП (с (4,0 ± 1,8) ммоль/л до (3,6 ± 1,4) ммоль/л ( $p > 0,05$ ), повысился уровень ЛПВП с (1,2 ± 0,5) ммоль/л до (1,6 ± 0,8) ммоль/л ( $p \leq 0,05$ ). В группе сравнения (эссенциале-форте) нормализация этих показателей происходит только к концу 12-месячно-

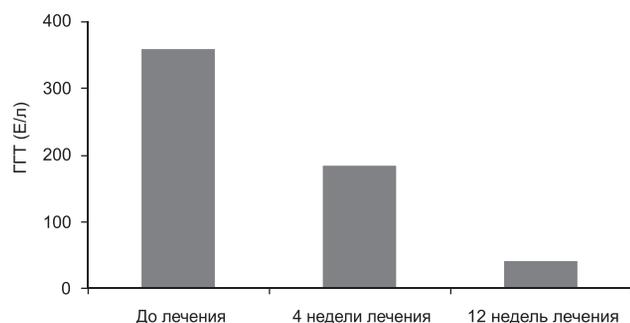
го курса лечения, и тогда показатели становятся сопоставимы. Таким образом, при лечении ропреном нормализовался липидный спектр крови, что выражалось в повышении антиатерогенных липопротеидов и липопротеинов и в достоверном уменьшении коэффициента атерогенности (КА) в 1,6 раза к концу лечения, действие которого начало проявляться на 4-й неделе от начала терапии. На 6-й неделе терапии ропреном КА достоверно снизился с  $(3,6 \pm 1,8)$  до  $(1,7 \pm 0,8)$ ,  $p \leq 0,05$ , а в случае лечения эссенциале форте КА снизился незначительно – с  $(3,2 \pm 1,5)$  до  $(2,8 \pm 1,1)$ ,  $p > 0,05$ .

Динамика микросомального фермента ГГТ, который был повышен у 70–80% злоупотребляющих алкоголем пациентов с алкогольным повреждением печени, в нашем исследовании имела достаточно выраженный положительный характер. До начала терапии исследуемыми препаратами уровень многократно, в среднем в 7,4 раза, превышал верхнюю границу принятой нормы. В течение 12 недель терапии наблюдалось постепенное снижение активности исследуемого фермента: начиная с 4-й недели и с достижением нормального уровня к концу опыта в обеих группах больных. Однако достоверным было различие в обеих группах, начиная с 6-й недели исследования: уровень ГГТ снизился после лечения ропреном с  $(359 \pm 11)$  до  $(68 \pm 4)$  Ед./л ( $p \leq 0,05$ ), в случае с эссенциале-форте также наблюдалось достоверное снижение этого показателя, но менее выраженное: с  $(365 \pm 14)$  Ед./л до  $(85 \pm 9)$  Ед./л ( $p \leq 0,05$ ), а к концу лечения показатели в этих группах сравнялись (рис. 3).

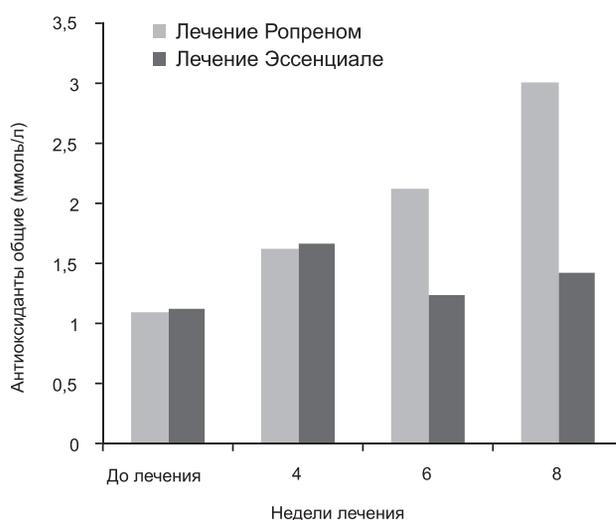
С целью оценки адекватности адаптогенных возможностей пациентов с поражением гепатобилиарной системы в сравниваемых группах было проведено исследование суммарного показателя антиоксидантов (ОАО) на фоне проводимой терапии.

Как следует из результатов исследования, до начала терапии демонстрировалось некоторое снижение уровня активности антиоксидантной системы относительно нормы в обеих группах. Как известно, нарастание продуктов ПОЛ влечет за собой прогрессивное снижение ферментативного и неферментативного звена антиоксидантной защиты в организме больных с хроническими заболеваниями печени, что свидетельствует об истощении компенсаторных функций организма. Крайне примечательным является резкое повышение ОАО при применении ропрена относительно исходного значения: через 6 недель на 94%; через 8 недель – на 175% и через 12 недель – на 155% соответственно, причем статистическая разница с показателями в группе пациентов, которым проводилась терапия эссенциале форте, в эти сроки наблюдения была высоко достоверна. Такого эффекта не наблюдалось у больных, принимавших эссенциале форте, на протяжении всего курса лечения.

Таким образом, оба препарата обладают выраженным гепатопротекторным действием на организм, но в случае лечения ропреном эффект наступает значительно раньше, чем от лечения больных эссенциале форте.



**Рис. 3.** Влияние ропрена на динамику активности  $\gamma$ -глутамилтрансферазы (ГГТ) до и после лечения больных с хроническими заболеваниями печени.



**Рис. 4.** Влияние препарата «Ропрен» на уровень общей антиоксидантной активности (ОАО) в крови больных в сравнении с препаратом «Эссенциале-форте».

## Заключение

Сравнительное рандомизированное двойное слепое клиническое исследование препарата «Ропрен» показало, что в лечении больных с хроническим поражением гепатобилиарной системы демонстрируется широкий спектр биологических свойств препарата, обеспечивающих гепатопротекторный эффект.

1. Субъективные и объективные клинические симптомы поражения печени нормализуются у пациентов на фоне лечения ропреном в более ранние сроки, чем на фоне применения препарата сравнения – эссенциале форте. Ропрен демонстрирует более ранний и стойкий эффект.

2. На фоне приема ропрена отмечается более ранняя (в среднем на 4 недели) положительная динамика показателей цитолитической ферментативной активности (снижение АЛТ и АСТ), холестатического и мезенхимально-воспалительного синдромов (снижение ЩФ и ГГТ) по сравнению с препаратом сравнения эссенциале форте.

3. Применение ропрена у больных с хроническими заболеваниями печени улучшает жировой обмен печени, способствует нормализации липидного спектра крови и приводит к улучшению реологических свойств крови, к снижению ее вязкости за счет снижения коэффициента атерогенности в 2 раза по сравнению с препаратом сравнения эссенциале форте.

4. Включение ропрена в терапию больных с хроническим поражением гепатобилиарной системы способствовало активизации адаптогенных механизмов (повышению активности общей антиоксидантной системы), что не отмечалось в случае использования эссенциале форте.

5. Во время проведения монотерапии ропреном не отмечалось побочных явлений, проведенное исследование выявило безопасность применения препарата «Ропрен».

Таким образом, препарат «Ропрен» является эффективным и безопасным гепатопротектором, что позволяет рекомендовать его для лечения и в комплексной терапии острых гепатитов, хронических вирусных гепатитов, жировой дистрофии печени (стеатогепатитах) алкогольного и неалкогольного генеза, хронических холецистопанкреатитах, желчнокаменной болезни, а также при алкогольном поражении печени. Более широкое исследование гипогликемической и антиоксидантной активности препарата значительно расширило бы показания к его назначению (нарушение углеводного обмена, метаболический синдром, заболевания сердечнососудистой и дыхательной систем).

**Summary**

The objective of this study was the complex evaluation of efficacy and safety of the therapeutic substance Ropren in comparison with the established hepatoprotector Essentiale Forte. A double blind randomised trial of the test-substance was conducted for 12 weeks at four St-Petersburg clinical centres on patients with various chronic hepatic diseases. Treatment with Ropren of the patients with chronic damage of the hepatobiliary system demonstrated the earlier positive changes in parameters of cytolytic enzymatic activity (reduction of ALT and AST levels); reduction of cholestatic and mesenchymal-inflammatory syndromes (AP and GGT); and improvement of lipid spectrum of the blood in comparison with Essentiale Forte. Unlike Essentiale Forte, Ropren showed anti-atherogenic and antioxidant activity. Administration of Ropren did not cause any side effects. Clinical trials confirmed that Ropren is not toxic and does not cause any irritative or allergenic effects.

**Key words:** chronic hepatic diseases, hepatitis, hepatoprotector, clinical trials, polyrenols, Ropren.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. *Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей* // Под редакцией В.Т. Ивашкина. – М., 2002. – 416 с.
2. *Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение* / Под редакцией Калинин А.В., Хазанова А.И. – М.: Миклош, 2006. – 602 с.
3. *Радченко В.Г., Шабров А.В., Зиновьева В.Н.* Основы клинической гепатологии. Заболевания печени и билиарной системы. – СПб.: Диалект; М.: БИНОМ, 2005. – 864 с.
4. *Шерлок Ш., Дули Дж.* Заболевания печени и желчных путей: Практическое руководство / Пер. с англ. Под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. – М.: Гэотар, Медицина, 1999. – 864 с.
5. *Khidrova N.K., Shakhidoyatov Kh.M.* Plant polyrenols and their biological activity // Chemistry of natural compounds. – 2002. – Vol. 38, No. 2. – P. 107–121.
6. *Araki S., Kagaya K., Kitoh K. et al.* Enhancement of resistance to Escherichia coli infection in mice by dihydroheptaprenol, a synthetic polyrenol derivative // Infect. and Immun. – 1987. – Vol. 55, No. 9. – P. 2164–2170.
7. *Iida K., Ishihara C., Mizukoshi N. et al.* Prophylactic activity of dihydroheptaprenol, a synthetic polyrenol derivative, against Sendai virus infection in mice // Infect. and Immun. – 1990. – Vol. 8, No. 4. – P. 376–380.
8. *Шишкина Л.Н., Сафатов А.С., Сергеев А.Н. и др.* Механизмы резистентности мышей к вирусу гриппа А/АИЧИ/2/68 при профилактическом введении полиренолов // Вопросы вирусологии. – 2001. – № 3. – С. 34–38.
9. *Kurup R.K., Kurup P.A.* Isoprenoid pathway – related membrane dysfunction in neuropsychiatric disorders // Int. J. Neurosci. – 2003. – Vol. 113, No. 11. – P. 1579–1591.
10. *Kurup R.K., Kurup P.A.* Hypothalamic digoxin and hemispheric chemical dominance: relation to alcoholic addiction, alcoholic cirrhosis, and acquired hepatocerebral degeneration // Int. J. Neurosci. – 2003. – Vol. 113. – P. 1105–1125.
11. *Kurup R.K., Kurup P.A.* Hypothalamic digoxin, cerebral chemical dominance, and regulation of gastrointestinal/hepatic function // Int. J. Neurosci. – 2003. – Vol. 113. – P. 75–105.
12. *Jakobsson A., Swiezewska E., Chojnaki T. et al.* Uptake and modification of dietary polyrenols and dolichols in rat liver // FEBS Lett. – 1989. – Vol. 255. – P. 232–236.
13. *Carrol K.K.* Studies on the distribution and metabolism of dolichol and related compounds // Chemica Scripta. – 1987. – Vol. 27. – P. 73–77.
14. *Chojnaki T., Dallner G.* The biological role of dolichol // Biochem. J. – 1988. – Vol. 251. – P. 1–9.
15. *Crick D., Carrol K.* Absorption and distribution of [1-14C] dolichol into rats // Biochem. Cell Biol. – 1987. – Vol. 65. – P. 317–320.
16. *Keller R.* Dolichol metabolism in rat // Trends Biochem. Sci. – 1987. – Vol. 12. – P. 443–445.
17. *Sindelar P., Valtersson C.* A dolichol acyltransferase present in rat and human postheparin plasma // Biochem. Cell Biol. – 1992. – Vol. 70. – P. 470–474.

18. *Trentalance A.* Dolichols and proliferating systems // Acta Biochim. Pol. – 1994. – Vol. 41. – P. 339–344.
19. *Kurup R.K., Kurup P.A.* Endogenous hypodolicholemia – related immune deficiency syndrome // Int. J. Neurosci. – 2003. – Vol. 113. – P. 1287–1303.
20. *Пат. USA № 5 731357, Cl A01N 31/00, C 07C 29/00* – Immunomodulating active substance, от 24.03.1998.
21. *Зарубаев В.В., Султанов В.С., Сухихин В.П. и др.* Изучение динамики интерферонотропной активности препаратов «Ропрен» и его модифицированного аналога в опытах на белых мышах // Материалы международной конференции «Идеи Пастера в борьбе с инфекциями». – СПб., 2008. – С. 12.
22. *Roine R., Heironen T., Salmela K. et al.* Strenuous physical activity, aspirin and heat stress increase urinary dolichols: evidence for lysosomal origin of urinary dolichols // Clin. Chim. Acta. – 1991. – Vol. 204. – P. 13–21.
23. *Bergamini E., Bizzarri R. et al.* Ageing and oxidative stress: A role for dolichol in the antioxidant machinery of cell membranes // J. of Alzheimer's Disease. – 2004. – V. 6. – P. 129–135.
24. *Латтева Е.Н., Роцин В.И., Султанов В.С.* Специфическая активность полиренольного препарата «Ропрен» (Bioeffective® R) при токсическом поражении печени в эксперименте // Клиническое питание. – 2007. – № 3. – С. 28–32.
25. *Роцин В.И., Султанов В.С.* Средство для стимуляции процессов естественной регенерации печени. Пат. № 2 252026 (С1), Cl.A 61K 31/765, A61 P 1/16, БИ № 14 от 20.05.2005.
26. *Свидерский В.Л., Хованских А.Е., Розенгарт Е.В. и др.* Сравнительное исследование действия полиренольного препарата «Ропрен» из хвойных растений на ключевые ферменты холинергического и моноаминергического типов нервной передачи // Доклады Академии наук. – 2006. – Т. 408, № 3. – С. 414–417.
27. *Свидерский В.Л., Султанов В.С., Роцин В.И. и др.* Анализ действия полиренольного препарата «Ропрен» и холиналфосцератного препарата «Глиатилин» на мембраносвязанные и «растворимые» формы холинэстераз и моноаминоксидазы мозга и сыворотки крови крыс при тетрахлорметановой модельной системе печеночной энцефалопатии // Доклады Академии наук. – 2007. – Т. 412, № 3. – С. 412–416.
28. *Шабанов П.Д., Султанов В.С., Лебедев А.А. и др.* Защитные эффекты полиренолов на модели подострого гепатоза с энцефалопатией у крыс // Мед. академический журнал. – 2010. – Т. 10, № 2. – С. 50–57.
29. *Шабанов П.Д., Султанов В.С., Лебедев В.А. и др.* Эффекты полиренольного препарата «Ропрен» при токсическом поражении печени и головного мозга у крыс: изучение функционального состояния печени, поведения и метаболизма моноаминов в мозге // Обзоры по клинической фармакологии и лек. терапии. – 2010. – Т. 8, № 3. – С. 8–30.
30. *Shabanov P.D., Sultanov V.S., Roshchin V.I. et al.* Defensive effects of polyrenol-containing drug ropren in a model of subacute hepatitis with encephalopathy in rats. // Eur. Neuropsychopharmacol. – 2010. – V. 20 (Suppl. 3). – P. 237. (23 ESNP Congr. Amsterdam, 28.08-1.09.2010)
31. *Султанов В.С., Зарубина И.В., Шабанов П.Д.* Церебропротекторные и энергостимулирующие эффекты полиренольного препарата «Ропрен» при ишемии головного мозга у крыс // Обзоры по клинической фармакологии и лек. терапии. – 2010. – Т. 8, № 3. – С. 31–48.
32. *Султанов В.С., Роцин В.И., Латтева Е.Н. и др.* Опыт применения нового лекарственного препарата «Ропрен» у больных при заболеваниях гепатобилиарной системы, а также алкогольной, наркотической и лекарственной интоксикации. // Материалы международной конференции «Идеи Пастера в борьбе с инфекциями». – СПб., 2008. – С. 166–168.
33. *Агишев В.Г., Монахова И.А., Роцин В.И. и др.* Инновационные методы лечения алкогольной зависимости и связанных с ней психических нарушений // Материалы конференции «Современные подходы к оказанию психиатрической помощи». – СПб., 2010. – С. 48–50.
34. *Султанов В.С., Моховикова И.С., Монахова И.С. и др.* Оценка влияния препарата «Ропрен®» на общее функциональное состояние ЦНС у пациентов с хроническим алкоголизмом по данным ЭЭГ // Материалы международной конференции «Развитие научных исследований и надзор за инфекционными заболеваниями». – СПб., 2010. – С. 140–141.
35. *Голованова Е.В., Винницкая Е.В., Шапошникова Н.А. и др.* Эффективность нового растительного гепатопротектора «Ропрен» в терапии больных неалкогольным стеатогепатитом // Экспер. и клинич. гастроэнтерол. – 2010. – № 7. – С. 97–102.